

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.012

论著 • 临床

血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平与子痫前期患者急性肾损伤的相关性研究

侯茜媛, 乔鹏艳, 贺素娟, 冯彦林, 吕真娇

基金项目: 山西省基础研究计划项目(202103021224435)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院/山西省妇幼保健院产科

通信作者: 贺素娟, E-mail: hsj6589@ 163.com



【摘要】 目的 探讨血清组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)、Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2(ROCK2)、生长停滞特异性基因产物 6(Gas6) 水平与子痫前期(PE) 患者急性肾损伤(AKI) 的相关性。方法 选取 2022 年 3 月—2025 年 3 月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院产科收治并确诊为 PE 的患者 150 例为子痫前期组, 根据是否并发 AKI 分为 AKI 亚组($n=71$) 和非 AKI 亚组($n=79$) , 另选取同期医院产科检查无妊娠期高血压的健康孕产妇 94 例为正常对照组。使用 ELISA 法检测血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平; Pearson 法分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平与肾功能损伤指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 PE 患者并发 AKI 的影响因素; 相对危险度分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的影响; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的预测价值; 采用 Bootstrap 法对联合预测模型进行内部验证。结果 子痫前期组血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均高于正常对照组($t/P=22.552/<0.001$ 、 $22.632/<0.001$ 、 $12.355/<0.001$) ; AKI 亚组 SBP、DBP 及血清 SCr、BUN、HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均显著高于非 AKI 亚组($t/P=2.412/0.017$ 、 $6.320/<0.001$ 、 $16.167/<0.001$ 、 $11.268/<0.001$ 、 $8.602/<0.001$ 、 $7.719/<0.001$ 、 $8.157/<0.001$) ; 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平分别与 SCr、BUN 水平呈正相关(SCr: $r/P=0.493/<0.001$ 、 $0.527/<0.001$ 、 $0.504/<0.001$; BUN: $r/P=0.482/<0.001$ 、 $0.539/<0.001$ 、 $0.526/<0.001$) ; SBP 高、DBP 高、SCr 高、BUN 高、HDAC4 高、ROCK2 高、Gas6 高均是影响 PE 患者并发 AKI 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.613(1.036\sim2.512)$ 、 $1.542(1.056\sim2.251)$ 、 $1.879(1.162\sim3.037)$ 、 $1.924(1.223\sim3.026)$ 、 $2.581(1.529\sim4.356)$ 、 $2.396(1.381\sim4.156)$ 、 $2.015(1.279\sim3.175)$] ; 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 高水平的 PE 患者并发 AKI 的风险分别是低水平患者 1.604 倍、1.536 倍、1.593 倍; 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平单独及联合预测 PE 患者并发 AKI 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.824、0.805、0.809、0.934, 三者联合优于各自单独预测($Z/P=3.404/0.001$ 、 $3.380/0.001$ 、 $3.335/0.001$) ; 内部验证结果显示, 模型预测概率与实际发生率之间的校准曲线与理想曲线基本重合, 模型具有良好的校准能力和内部一致性。结论 并发 AKI 的 PE 患者血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均升高, 联合检测三者水平预测 PE 患者并发 AKI 的效能较高。

【关键词】 子痫前期; 急性肾损伤; 组蛋白去乙酰化酶 4; Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2; 生长停滞特异性基因产物 6; 相关性

【中图分类号】 R714.24⁺4; R692

【文献标识码】 A

Study on the correlation between serum HDAC4 , ROCK2 , Gas6 levels with acute kidney injury in patients with preeclampsia Hou Xiyuan , Qiao Pengyan , He Sujuan , Feng Yanlin , Lyu Zhenjiao. Department of Obstetrics , Shanxi Children's Hospital/Shanxi Maternal and Child Health Hospital , Shanxi , Taiyuan 030000 , China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program Project (202103021224435)

Corresponding author: He Sujuan , E-mail: hsj6589@ 163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum histone deacetylase 4 (HDAC4), Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2), and growth arrest-specific gene 6 (Gas6) levels with acute kidney injury (AKI) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 150 patients diagnosed with PE admitted to the Obstetrics Department of Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital) between March 2022 and March 2025 were selected as the disease group. Based on the presence or absence of AKI, they were further divided into an AKI subgroup ($n=71$) and a non-AKI subgroup ($n=79$). Additionally, 94 healthy pregnant women without gestational hypertension identified

during obstetric examinations at the hospital during the same period were selected as the control group. ELISA was used to detect serum levels of HDAC4, ROCK2, and Gas6. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationship between serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 levels and renal injury markers. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing the development of AKI in patients with PE. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 levels for AKI in patients with PE. Furthermore, the bootstrap method was employed for internal validation of the joint prediction model. **Results** The disease group had higher serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 levels than the control group ($t=22.552, 22.632, 12.355$, all $P<0.001$). SBP, DBP, SCr, BUN, and serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 levels were significantly higher in the AKI subgroup than in the non-AKI subgroup ($t=2.412, 6.320, 16.167, 11.268, 8.602, 7.719, 8.157$; $P=0.017, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001$). Serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 were positively correlated with SCr ($r=0.493, 0.527, 0.504$, all $P<0.001$) and BUN ($r=0.482, 0.539, 0.526$, all $P<0.001$). Elevated SBP, DBP, SCr, BUN, HDAC4, ROCK2, and Gas6 were all risk factors for AKI in PE patients [$OR(95\%CI) = 1.613(1.036-2.512), 1.542(1.056-2.251), 1.879(1.162-3.037), 1.924(1.223-3.026), 2.581(1.529-4.356), 2.396(1.381-4.156), 2.015(1.279-3.175)$]. The risk of AKI in PE patients with high serum levels of HDAC4, ROCK2, and Gas6 was 1.604, 1.536, and 1.593 times higher, respectively, than in patients with low levels. The AUC values for predicting AKI in PE patients using serum HDAC4, ROCK2, Gas6 alone and their combination were 0.824, 0.805, 0.809, and 0.934, respectively. The combined prediction outperformed the individual predictions of serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 ($Z=3.404, 3.380, 3.335$; all $P=0.001$). Internal validation results indicated that the calibration curve between the model's predicted probabilities and actual occurrence rates closely aligned with the ideal reference line, demonstrating the model's strong calibration capability and internal consistency. **Conclusion** Serum HDAC4, ROCK2, and Gas6 levels are all elevated in PE patients with concurrent AKI. The combined detection of these three biomarkers can provide a reference for predicting concurrent AKI in PE patients.

【Key words】 Preeclampsia; Acute kidney injury; Histone deacetylase 4; Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2; Growth arrest-specific gene 6; Correlation

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期常见的高危并发症,主要表现为妊娠中晚期出现高血压和蛋白尿,严重时累及肝、肾、心血管和神经系统,危及母婴生命安全^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是PE的重要并发症之一,可加重病情并增加产后慢性肾病风险^[2]。因此,探索PE并发AKI的分子机制及相关生物标志物,对早期诊断与干预具有重要意义。组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)作为调控炎症反应、细胞凋亡及氧化应激的重要因子,在多种肾脏疾病中表达异常^[3]。Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2(Rho associated coiled coil containing protein kinase 2, ROCK2)是细胞骨架重构和血管张力调节的重要分子,参与氧化应激与内皮功能障碍,在高血压等引起的肾损伤中发挥作用^[4]。生长停滞特异性基因产物6(growth arrest specific gene 6, Gas6)作为一种维生素K依赖性蛋白,通过与TAM受体家族结合参与细胞生存、凋亡与炎症反应调节,在肾组织修复和抗凋亡机制中也展现出潜在作用^[5]。本研究检测PE患者血清HDAC4、ROCK2、Gas6水平,探讨三者与AKI发生的相关性,为PE相关AKI的早期预测和机制研究提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年3月—2025年3月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院产科收治并确诊为PE的患者150例为子痫前期组,年龄26~37(31.89 ± 3.82)岁,BMI 25~34(30.14 ± 3.15) kg/m²,孕周26~34(30.84 ± 2.47)周。另选取同期医院产科检查无妊娠期高血压的健康孕产妇94例为正常对照组,年龄25~37(31.06 ± 4.15)岁,BMI 24~34(29.37 ± 3.24) kg/m²,孕周26~34(31.29 ± 2.98)周。2组年龄、BMI、孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(IRB-KY-2021-012),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合诊治指南中PE的诊断标准^[6];②单胎妊娠;③无流产、早产、感染等妊娠期并发症;④无妊娠期糖尿病。(2)排除标准:①妊娠前已有慢性肾脏疾病(如慢性肾炎、IgA肾病、糖尿病肾病等);②合并系统性免疫疾病;③合并心功能不全、肝功能障碍或恶性肿瘤;④无法配合本研究。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集受试者年龄、BMI、孕周、吸烟饮酒史、家族史、SBP、DBP及实验室指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C、SCr、BUN)等。

1.3.2 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平检测: 于 PE 患者入组次日及正常对照组产检当日采集空腹静脉血 3~5 ml ,离心留取上清(血清)于-80℃保存备用。采用 ELISA 法检测 HDAC4 (纪宁生物公司,货号 JN23081)、ROCK2 和 Gas6(华美生物公司,货号 CSB-E14993H、CSB-EL009270HU)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 AKI 诊断标准: 根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南^[7],AKI 定义标准为 48 h 内肾功能减退,SCr 升高≥26.5 μmol/L(或 7 d 内上升至基线的 1.5 倍),连续 6 h 尿量<0.5 ml · kg⁻¹ · h⁻¹,根据 AKI 诊断标准将 PE 患者分为 AKI 亚组(*n* = 71)和非 AKI 亚组(*n* = 79)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Pearson 法分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平与肾功能损伤指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PE 患者并发 AKI 的影响因素;相对危险度分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的预测价值;采用 Bootstrap 法对联合预测模型进行内部验证。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平比较 子痫前期组血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 正常对照组和子痫前期组血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum HDAC4 , ROCK2 , and Gas6 levels between the control group and the PE group

组别	例数	HDAC4 (ng/L)	ROCK2 (μg/L)	Gas6 (μg/L)
正常对照组	94	519.73±118.54	14.39±3.25	23.92±4.17
子痫前期组	150	923.08±147.31	26.07±4.29	32.84±6.17
<i>t</i> 值		22.552	22.632	12.355
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 PE 患者临床资料比较 AKI 亚组 SBP、DBP 及血清 SCr、BUN、HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均高于非 AKI 亚组(*P*<0.05); 2 亚组其他临床资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 非 AKI 亚组与 AKI 亚组 PE 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between the AKI subgroup and Non-AKI subgroup in PE patients

项目	非 AKI 亚组 (<i>n</i> = 79)	AKI 亚组 (<i>n</i> = 71)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	31.58±3.92	32.24±3.76	1.050	0.296
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	30.36±3.18	29.91±3.02	0.886	0.377
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	31.15±2.23	30.49±2.61	1.670	0.097
吸烟史[例(%)]	2(2.53)	4(5.63)	0.303	0.582
饮酒史[例(%)]	15(18.99)	11(15.49)	0.319	0.572
家族高血压史[例(%)]	9(11.39)	13(18.31)	1.430	0.232
家族肾病史[例(%)]	3(3.80)	5(7.04)	0.780	0.377
SBP($\bar{x} \pm s$,mmHg)	152.73±17.24	160.34±21.35	2.412	0.017
DBP($\bar{x} \pm s$,mmHg)	95.62±10.41	107.85±13.24	6.320	<0.001
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.06±0.52	5.14±0.63	0.851	0.396
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.28±0.27	1.32±0.26	0.922	0.358
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.17±0.20	1.19±0.17	0.656	0.513
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.12±0.41	2.16±0.38	0.618	0.538
SCr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	78.25±12.08	115.98±16.37	16.167	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	6.08±1.03	8.17±1.24	11.268	<0.001
HDAC4($\bar{x} \pm s$,μg/L)	815.34±126.71	1042.97±193.58	8.602	<0.001
ROCK2($\bar{x} \pm s$,μg/L)	23.07±4.18	29.41±5.82	7.719	<0.001
Gas6($\bar{x} \pm s$,μg/L)	28.93±5.24	37.18±7.09	8.157	<0.001

2.3 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平与肾功能损伤指标的相关性分析 Pearson 相关分析发现,血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平分别与 SCr、BUN 水平呈正相关(SCr: *r*/*P*=0.493/<0.001、0.527/<0.001、0.504/<0.001; BUN: *r*/*P*=0.482/<0.001、0.539/<0.001、0.526/<0.001)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 PE 患者并发 AKI 的影响因素 以 PE 患者是否并发 AKI(并发=1,未并发=0)为因变量,以上述结果中 *P*<0.05 指标为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示: SBP 高、DBP 高、SCr 高、BUN 高、HDAC4 高、ROCK2 高、Gas6 高均是影响 PE 患者并发 AKI 的独立危险因素(*P*<0.05 或 *P*<0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 PE 患者并发 AKI 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for concurrent AKI in PE patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
SBP 高	0.478	0.226	4.475	0.034	1.613	1.036~2.512
DBP 高	0.433	0.193	5.035	0.025	1.542	1.056~2.251
SCr 高	0.631	0.245	6.628	0.010	1.879	1.162~3.037
BUN 高	0.654	0.231	8.025	0.005	1.924	1.223~3.026
HDAC4 高	0.948	0.267	12.611	<0.001	2.581	1.529~4.356
ROCK2 高	0.874	0.281	9.670	0.002	2.396	1.381~4.156
Gas6 高	0.701	0.232	9.120	0.003	2.015	1.279~3.175

2.5 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的相对危险度分析 以 150 例 PE 患者血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平均值为界限(分别为 929.16 ng/L、26.24 μ g/L、33.06 μ g/L),划分为高水平与低水平,结果显示,血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 高水平的 PE 患者并发 AKI 的风险分别是低水平患者的 1.604 倍、1.536 倍、1.593 倍,见表 4。

2.6 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的预测价值 绘制血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平预测 PE 患者并发 AKI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示:血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平单独及联合预测 PE 患者并发 AKI 的 AUC 分别为 0.824、0.805、0.809、0.934,三者联合优于血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 各自单独预测($Z/P = 3.404/0.001$ 、 $3.380/0.001$ 、 $3.335/0.001$) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的预测价值

Tab.5 Comparison of the predictive value of serum HDAC4 , ROCK2 , and Gas6 for concurrent AKI in PE patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
HDAC4	865.51 ng/L	0.824	0.753~0.881	0.803	0.709	0.512
ROCK2	26.06 μ g/L	0.805	0.733~0.865	0.718	0.835	0.554
Gas6	34.21 μ g/L	0.809	0.737~0.869	0.704	0.861	0.565
三者联合	-	0.934	0.881~0.968	0.916	0.823	0.738

2.7 预测模型的内部验证 对预测模型的稳定性和拟合效果进行内部验证,采用 Bootstrap 法进行重复抽样,并绘制校准曲线评估模型预测值与实际观察值之间的一致性。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示: $\chi^2 = 6.288$,自由度 = 8, $P = 0.615$,模型预测概率与实际发生率之间的校准曲线与理想曲线基本重合,模型具有良好的校准能力和内部一致性,见图 2。

表 4 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平对 PE 患者并发 AKI 的相对危险度分析

Tab.4 Analysis of relative risk of serum HDAC4 , ROCK2 , and Gas6 levels for concurrent AKI in PE patients

指 标		非 AKI 亚组($n = 79$)	AKI 亚组($n = 71$)	相对危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
HDAC4	高水平	28(35.44)	41(57.75)	1.604	1.137~2.264	7.488	0.006
	低水平	51(64.56)	30(42.25)				
ROCK2	高水平	32(40.51)	43(60.56)	1.536	1.080~2.184	6.017	0.014
	低水平	47(59.49)	28(39.44)				
Gas6	高水平	26(32.91)	39(54.93)	1.593	1.137~2.235	7.383	0.007
	低水平	53(67.09)	32(45.07)				

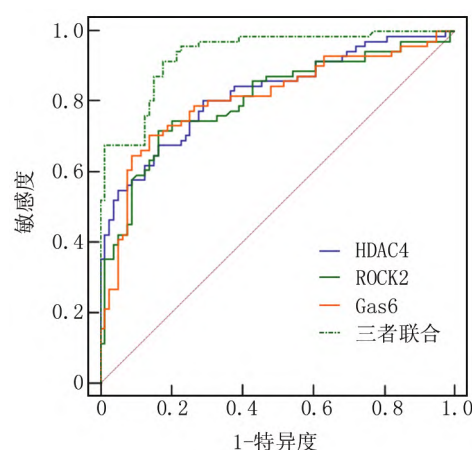


图 1 血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 预测 PE 患者并发 AKI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum HDAC4 , ROCK2 , and Gas6 for predicting concurrent AKI in PE patients

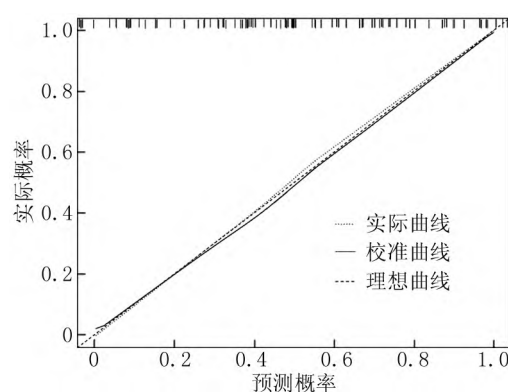


图 2 预测模型的内部验证

Fig.2 Internal validation of the predictive model

3 讨论

PE 患者在妊娠中后期常表现出不同程度的肾功能异常,其典型临床表现包括血肌酐升高、尿量减少、蛋白尿加重及明显水肿,部分患者可快速进展为 AKI^[8]。

与普通人群 AKI 不同,PE 相关 AKI 具有起病隐匿、进展迅速、伴随多系统功能紊乱的特点,常与内皮功能障碍、血管收缩因子增多、肾小球灌注减少及炎症因子释放密切相关^[9-10]。胎盘缺血与母体系统性炎症反应被认为是其核心机制,此外,肾小管上皮细胞损伤与微血管内皮病变亦在发病过程中发挥重要作用^[11]。本研究纳入的 150 例孕前期患者中,共有 71 例合并 AKI,发生率达 47.3%,与既往报道发生率相近,提示在临床实践中对 PE 患者肾功能变化的早期预测仍需进一步提高^[12-13]。本研究以 HDAC4、ROCK2、Gas6 等 3 种具有潜在预测价值的血清因子为切入点,探索其与 PE 并发 AKI 之间的关系,具有重要的临床与研究意义。

HDAC4 作为组蛋白去乙酰化酶家族的重要成员,通过表观遗传修饰调节细胞基因转录活性,在炎症反应、细胞凋亡及氧化应激中发挥关键作用。其可通过调控 NF- κ B、MAPK 等信号通路促进促炎因子释放,加重细胞损伤^[14]。研究发现,血清 HDAC4 水平升高与脓毒症并发 AKI 有关,血清 HDAC4 水平对脓毒症患者并发 AKI 有较高的诊断价值^[15]。杨晶等^[16]研究发现,HDAC4 参与了 PE 的发生发展,并在 PE 患者中的水平高于正常孕妇。本研究进一步提示,HDAC4 的升高不仅与 PE 的系统性炎症反应状态有关,还可能参与肾脏损伤的形成。其潜在机制可能包括:通过促进肾小管上皮细胞凋亡和氧化应激反应,加剧肾小管损伤;通过增强内皮通透性、降低肾血流灌注,诱发肾缺血性损害。HDAC4 升高所导致的炎症反应放大效应及细胞损伤链式反应,可能是 PE 患者肾损伤加重的重要分子基础。因此,HDAC4 有望成为 PE 并发 AKI 的早期风险识别标志物及潜在干预靶点。

ROCK2 是炎症反应的重要调节因子,在血管张力调节、细胞骨架重构及炎症反应中具有重要作用,还可导致血管平滑肌收缩、内皮细胞间连接破坏和血管通透性增加,进而引发局部缺血和组织损伤,ROCK2 在特发性膜性肾病患者血清中高表达,参与了特发性膜性肾病的发病过程^[17-18]。刘永等^[19]研究发现,IgA 肾病(IgAN)患者血清 ROCK2 水平升高,ROCK2 与 IgAN 患者的临床病理特征、病情严重程度及预后关系密切,对 IgAN 的诊断具有一定的价值。PE 是一种以内皮功能障碍和血管高张为特征的疾病状态^[20-22],本研究提示 ROCK2 升高可能反映其在血管应激及氧化应激反应中的持续活化。ROCK2 过度活化可导致肾小球入球小动脉收缩、肾组织灌注减少及氧化应激增强,从而加重肾损伤。与既往文献不同,本研究结果显示

ROCK2 的高表达不仅与 PE 相关,更可能在 AKI 发生过程中发挥放大作用,为 PE 肾损伤的血流动力学机制提供了新的解释。

Gas6 在正常生理状态下具有保护性作用,可促进细胞修复与吞噬清除。然而,在持续炎症反应与应激状态下,Gas6 的异常升高可能激活 Axl 通路,诱导内皮功能障碍和细胞外基质沉积,促进组织纤维化^[5]。研究发现,重度 PE 患者血清 Gas6 水平升高,对重度 PE 患者胎盘早剥发生具有一定预测价值^[23]。另有研究发现,Gas6 在妊娠期高血压患者血清中表达升高,且 Gas6 水平与子宫动脉血流参数和胎儿生长受限密切相关^[24]。结合本研究结果推测,Gas6 的上调不仅反映 PE 的系统性炎症反应状态,也可能参与肾脏损伤的形成。其升高可能提示肾小管上皮细胞损伤与局部修复反应失衡,Gas6/Axl 通路由保护性向促炎性转变,从而促进 AKI 进展。该发现提示 Gas6 在 PE 并发 AKI 中可能兼具“保护—损伤双重效应”,其表达水平变化可反映肾脏损伤动态过程。

HDAC4、ROCK2 和 Gas6 三者均涉及炎症反应信号通路调控和细胞应激反应,可能在 PE 并发 AKI 中形成相互影响的信号网络。HDAC4 活化可促进 ROCK2 的表达和功能增强,ROCK2 介导的氧化应激与血管收缩又可促进 Gas6/Axl 通路激活,从而形成“表观遗传调控—血管应激—炎症反应放大”的正反馈机制,进一步加剧肾脏微循环障碍与组织损伤。三者的联合检测较单一指标更能反映 PE 并发 AKI 的复杂病理过程,为早期风险识别和个体化监测提供了多维度信息支持。该模型的内部验证结果进一步证实了其可靠性,模型预测概率与实际发生率之间的校准曲线与理想曲线基本重合,模型具有良好的校准能力和内部一致性。这一结果支持将 HDAC4、ROCK2、Gas6 三项联合指标纳入临床评估工具,有望用于早期识别 PE 患者中 AKI 高风险人群,指导个体化监测与干预策略的制定。

4 结 论

综上所述,PE 患者血清 HDAC4、ROCK2、Gas6 水平升高,在并发 AKI 患者中进一步升高,HDAC4、ROCK2、Gas6 水平与 SCr、BUN 呈正相关,是影响 PE 并发 AKI 的重要危险因素。三者联合检测在预测 PE 患者并发 AKI 方面表现出更高的效能,具有良好的预测价值和内部一致性,可为临床早期识别高风险 PE 患者提供有益参考。然而,本研究仍存在一定局限性,如样本量相对有限、研究周期较短、未深入探讨 HDAC4、ROCK2、Gas6 参与 AKI 发生发展的分子机制,

结果的普适性和稳定性尚需多中心、大样本及基础实验进一步验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

侯茜媛: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 乔鹏艳: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 贺素娟: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 冯彦林、吕真娇: 数据收集, 进行统计学分析

参考文献

- [1] Conley MK. Preeclampsia: Short- and long-term effects [J]. Neonatal Netw 2024 43(4): 234-246. DOI: 10.1891/NN-2024-0001.
- [2] Sharma M, Mazumder MA, Alam S, et al. Characteristics, maternal and neonatal outcomes of acute kidney injury in preeclampsia: A prospective, single-center study [J]. Clin Nephrol, 2021, 96(5): 263-269. DOI: 10.5414/CN110447.
- [3] Ha ZL, Yu ZY. Downregulation of miR-29b-3p aggravates podocyte injury by targeting HDAC4 in LPS-induced acute kidney injury [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(12): 1069-1076. DOI: 10.1002/kjm2.12431.
- [4] Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, et al. The physiology, pathology, and therapeutic interventions for ROCK isoforms in diabetic kidney disease [J]. Front Pharmacol, 2020, 11(1): 585633. DOI: 10.3389/fphar.2020.585633.
- [5] Mikuteit M, Zschabitz S, Stöhr C, et al. Evaluation of gas 6 as a prognostic marker in papillary renal cell carcinoma [J]. Urol Int, 2023, 107(7): 713-722. DOI: 10.1159/000529898.
- [6] 中华医学会妇产科学会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.10.001.
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): e179-84. DOI: 10.1159/000339789.
- [8] Wang Y, Gu Y, Gu X, et al. Evidence of kidney injury in pre-eclampsia: Increased maternal and urinary levels of NGAL and KIM-1 and their enhanced expression in proximal tubule epithelial cells [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10(1): 1130112. DOI: 10.3389/fmed.2023.1130112.
- [9] Shemies RS, Gaber TZ, Baiomy A, et al. Angiogenic markers predict kidney injury and obstetric complications in women with pre-eclampsia and pregnancy-related acute kidney injury [J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(2): 306-315. DOI: 10.1111/1744-9987.13633.
- [10] Naqvi R, Hossain N, Butt S, et al. Efficacy of multiple Biomarkers: NGAL, KIM1, Cystatin C and IL18 in predicting pregnancy related acute kidney injury [J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(1): 34-40. DOI: 10.12669/pjms.39.1.6930.
- [11] Dines V, Suvakov S, Kattah A, et al. Preeclampsia and the kidney: Pathophysiology and clinical implications [J]. Compr Physiol, 2023, 13(1): 4231-4267. DOI: 10.1002/cphy.c210051.
- [12] 李引弟, 宋渊丽, 李雪峰. 血清肝细胞生长因子和富亮氨酸 α_2 糖蛋白 1 水平与子痫前期及急性肾损伤的相关性分析 [J]. 中国医药, 2023, 18(4): 555-559. DOI: 10.3760/i.issn.1673-4777.2023.04.016.
- [13] 胡小倩, 赵瑞艳, 赵威云, 等. 血清同型半胱氨酸和 Toll 样受体 4 及乳脂球表皮生长因子 8 水平与子痫前期发生急性肾损伤的关系 [J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(6): 577-580. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2023.06.010.
- [14] Kang H, Park YK, Lee JY, et al. Roles of histone deacetylase 4 in the inflammatory and metabolic processes [J]. Diabetes Metab J, 2024 48(3): 340-353. DOI: 10.4093/dmj.2023.0174.
- [15] 张红丽, 王勇, 田姝琪, 等. 血清 SIRT1、HDAC4 水平对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(4): 414-418. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.006.
- [16] 杨晶, 续靖宁, 韩城程, 等. 血清 HDAC4 和 HDAC6 的表达与子痫前期发生及病情严重程度的相关性分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2024, 35(3): 219-223. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2024.03.005.
- [17] Qian X, Yang L. ROCK2 knockdown alleviates LPS-induced inflammatory injury and apoptosis of renal tubular epithelial cells via the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2022, 24(3): 603. DOI: 10.3892/etm.2022.11540.
- [18] 刘慧, 钟娇影, 陈秀娟, 等. 特发性膜性肾病患者血清 ROCK2、renase 水平及其诊断价值 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5): 581-584. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.014.
- [19] 刘永, 杨小丹, 赵杰, 等. IgA 肾病患者血清 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2、视黄醇结合蛋白 4 表达水平及在评估病情和预测预后中的价值研究 [J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(9): 732-738. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.005.
- [20] 李昕, 梁超, 王克芳. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子比值及维生素 D 水平和晚发型子痫前期患者疾病严重程度及妊娠结局的相关性研究 [J]. 中国医药, 2024, 19(8): 1213-1217. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.08.020.
- [21] 赵雅丽, 李森, 方淑颖. 血清 PLGF、sFlt-1 水平在高危孕产妇子痫前期诊断及预后中的应用 [J]. 河北医药, 2024, 46(7): 1010-1013. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.07.010.
- [22] 段小霞, 冯思思, 周卓, 等. 妊娠高血压综合征患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平变化及其对早期肾损害的诊断价值 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(7): 838-842. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.013.
- [23] 黄琦, 常聪, 孙优优. 重度子痫前期患者血清 fibulin-3、Gas6、PON-1 水平变化及临床意义 [J]. 中国医学工程, 2025, 33(6): 82-86. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2025.06.017.
- [24] 张星星, 陶喜敬, 刘彩红, 等. 妊娠期高血压患者血清 PSG1、Sestrin 2、Gas6 与子宫动脉血流参数和胎儿生长受限的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(12): 1472-1478. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.012.

(收稿日期: 2025-08-19)