

# 血清硫酸吲哚酚联合中期因子对医院获得性急性肾损伤患者预后的预测价值研究

刘 森<sup>a</sup>, 姜 珊<sup>b</sup>, 张 黎<sup>b</sup>, 卢远航<sup>c</sup>

(湖北省第三人民医院 a. 检验科; b. 病理科; c. 肾病内科, 武汉 430000)

**摘要:** **目的** 探讨医院获得性急性肾损伤(hospital-acquired acute kidney injury, HA-AKI)患者血清硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)与中期因子(midkine, MK)联合检测对临床预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2018年3月~2021年3月在湖北省第三人民医院接受治疗的HA-AKI患者的临床资料,120例患者根据AKI病情严重程度分为I期组( $n=38$ )、II期组( $n=42$ )和III期组( $n=40$ ),另选取同期体检的健康人群50例作为健康对照组,比较各组研究对象血清IS和MK水平。按照HA-AKI患者住院期间是否死亡分为生存组( $n=88$ )和死亡组( $n=32$ ),比较两组患者血清IS和MK水平。采用多因素Logistic回归分析影响HA-AKI患者住院期间死亡的危险因素,另采用受试者工作特征曲线(ROC)分析IS和MK单独以及联合预测HA-AKI患者预后的价值。**结果** HA-AKI III期患者血清IS( $3.10 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$ )和MK( $2.33 \pm 0.38 \mu\text{g/L}$ )水平明显高于II期患者( $1.85 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ ,  $2.02 \pm 0.26 \mu\text{g/L}$ ),II期HA-AKI患者血清IS和MK水平明显高于I期( $0.78 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.50 \pm 0.20 \mu\text{g/L}$ ),I期患者血清IS和MK水平明显高于健康对照组( $0.09 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.25 \pm 0.14 \mu\text{g/L}$ ),组间差异均有统计学意义( $F=172.100$ ,  $37.805$ , 均 $P < 0.05$ )。死亡组HA-AKI患者血清IS( $3.02 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ ),MK( $2.26 \pm 0.31 \mu\text{g/L}$ )水平均明显高于生存组( $1.54 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.85 \pm 0.22 \mu\text{g/L}$ ),差异有统计学意义( $t=19.775$ ,  $6.878$ , 均 $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归模型分析显示,高IS水平、高MK水平、高龄、入住重症监护室(ICU)、机械通气以及服用肾毒性药物均是影响HA-AKI患者死亡的危险因素(均 $P < 0.05$ )。MK, IS单独及联合预测HA-AKI患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.707, 0.738和0.837(均 $P < 0.05$ )。**结论** 血清IS和MK在HA-AKI患者中呈高表达,在预测HA-AKI患者预后中具有一定的价值,且两者联合应用的预测价值最高。除高IS以及MK水平外,高龄、入住ICU、机械通气以及服用肾毒性药物均是影响HA-AKI患者死亡的危险因素。

**关键词:** 医院获得性急性肾损伤; 硫酸吲哚酚; 中期因子

中图分类号: R692; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)04-112-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.022

## Study on the Predictive Value of Serum Indoxyl Sulfate Combined with Midkine on the Prognosis of Patients with Hospital-Acquired Acute Kidney Injury

LIU Miao<sup>a</sup>, JIANG Shan<sup>b</sup>, ZHANG Li<sup>b</sup>, LU Yuan-hang<sup>c</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Pathology; c. Department of Nephrology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical predictive value of combined detection of serum indoxyl sulfate (IS) combined with midkine (MK) in patients with hospital-acquired acute kidney injury (HA-AKI). **Methods** The clinical data of patients with HA-AKI who were treated in the Third People's Hospital of Hubei Province from March 2018 to March 2021 were retrospectively analyzed. According to the severity of their AKI, the 120 patients were divided into I stage group ( $n=38$ ), II stage group ( $n=42$ ) and III stage group ( $n=40$ ), and 50 healthy people who received physical examination in the Third People's Hospital of Hubei Province during the same period were selected as the healthy control group, and the serum IS and MK levels of the study subjects in each group were compared. According to whether patients with HA-AKI died during hospitalization, they were divided into survival group ( $n=88$ ) and death group ( $n=32$ ). Serum IS and MK levels of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for mortality in patients with HA-AKI during hospitalization, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the prognostic value of IS and MK alone or in combination for patients with HA-AKI. **Results** The serum IS ( $3.10 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$ ) and

基金项目: 武汉市医学科研项目(编号: WX19D33)。

作者介绍: 刘森(1986-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 检验、诊断, E-mail: lm1986hua@163.com。

通讯作者: 张黎(1970-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 肾病病理, E-mail: 279825428@qq.com。

MK ( $2.33 \pm 0.38 \mu\text{g/L}$ ) levels of HA-AKI stage III patients were significantly higher than those of stage II patients ( $1.85 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ ,  $2.02 \pm 0.26 \mu\text{g/L}$ ), the serum IS and MK levels of stage II HA-AKI patients were significantly higher than those of stage I ( $0.78 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.50 \pm 0.20 \mu\text{g/L}$ ), the serum IS and MK levels of stage I patients were significantly higher than those of healthy controls ( $0.09 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.25 \pm 0.14 \mu\text{g/L}$ ), the differences between groups were statistically significant ( $F=172.100$ ,  $37.805$ , all  $P < 0.05$ ). The serum IS ( $3.02 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ ) and MK ( $2.26 \pm 0.31 \mu\text{g/L}$ ) levels of HA-AKI patients in the death group ( $1.54 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.85 \pm 0.22 \mu\text{g/L}$ ) were significantly higher than those in the survival group, the differences were statistically significant ( $t=19.775$ ,  $6.878$ , all  $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression model analysis showed that high IS levels, high MK levels, advanced age, admission to the intensive care unit (ICU), mechanical ventilation, and nephrotoxic drugs were all risk factors affecting the death of HA-AKI patients (all  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of MK, IS alone and combined to predict the prognosis of HA-AKI patients were 0.707, 0.738 and 0.837 (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum IS and MK were highly expressed in patients with HA-AKI, and which have certain value in predicting the prognosis of patients with HA-AKI, and the combination of the two has the highest predictive value. In addition to high IS and MK levels, advanced age, admission to ICU, mechanical ventilation, and taking nephrotoxic drugs are all risk factors that affect the death of patients with HA-AKI.

**Keywords:** hospital-acquired acute kidney injury; indoxyl sulfate; midkine

医院获得性急性肾损伤 (hospital-acquired acute kidney injury, HA-AKI) 是指患者在入院前未出现急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 血肌酐水平正常, 但在入院后受医源性检查、药物、手术、感染、肾脏低灌注等医源性因素影响发生的 AKI, 患者主要表现为数小时或数天内肾功能迅速下降甚至丧失, 引发机体电解质紊乱、细胞外容量不平衡、代谢废物累积等一系列临床综合征<sup>[1-2]</sup>。早发现、早诊断、早治疗对改善 AKI 患者预后至关重要<sup>[3]</sup>。目前, 临床诊断 HA-AKI 主要采用尿量、血肌酐作为检测指标, 虽然两者测定简便, 但 AKI 患者肾功能丢失至少 50% 时, 血肌酐水平才能被检测出明显升高, 仅依靠尿量、血肌酐指标难以预测患者预后<sup>[4]</sup>。因此, 寻找能够预测 HA-AKI 患者预后的生物学标志物已成为 AKI 领域中的研究热点。中期因子 (midkine, MK) 是一种肝素结合生长分化因子, 在正常人群中表达非常低, 但临床研究发现, MK 在糖尿病肾病患者中具有较高的表达, 其具有促进炎症相关细胞的迁移作用<sup>[5]</sup>。硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS) 是一种蛋白结合型毒素<sup>[6]</sup>, 与血液中清蛋白具有较高结合率, 其被证实对肾脏及心血管系统具有损害作用, 但其在 HA-AKI 患者不同预后中的水平变化仍未完全明确。本研究通过探讨血清 IS 联合 MK 对 HA-AKI 患者预后的预测价值, 以期为临床诊断提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2018 年 3 月 ~ 2021 年 3 月在湖北省第三人民医院接受诊治的 HA-AKI 患者 120 例的临床资料, 根据患者 AKI 病情严重程度分为 I 期组 ( $n=38$ )、II 期组 ( $n=42$ ) 和 III 期组 ( $n=40$ )。纳入标准: ①住院期间进行过两次及两次以上血肌酐检查的患者; ②根据临床症状、体

征、血肌酐等检查确诊为 AKI 患者<sup>[7]</sup>; ③入院后 48 h 内血肌酐水平增加达 AKI 诊断标准患者<sup>[8]</sup>; ④临床病历资料完整患者。排除标准: ①社区获得性急性肾损伤患者; ②维持性血液透析患者; ③肾移植术后患者。I 期组: 男性 22 例, 女性 16 例, 年龄  $40 \sim 70(52.47 \pm 9.24)$  岁, 体质指数 (BMI)  $18 \sim 27(23.75 \pm 2.56)\text{kg/m}^2$ ; II 期组: 男性 24 例, 女性 18 例, 年龄  $37 \sim 72(51.46 \pm 8.90)$  岁, BMI  $19 \sim 27(24.15 \pm 2.84)\text{kg/m}^2$ ; III 期组: 男性 23 例, 女性 17 例, 年龄  $40 \sim 69(53.48 \pm 9.89)$  岁, BMI  $18 \sim 27(23.32 \pm 2.67)\text{kg/m}^2$ 。另选取同期在湖北省第三人民医院体检的健康人群 50 例作为健康对照组, 体检后均为肾功能正常者, 其中男性 28 例, 女性 22 例, 年龄  $38 \sim 78(60.86 \pm 9.70)$  岁, BMI  $18 \sim 26(23.14 \pm 2.46)\text{kg/m}^2$ 。各组一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 全自动酶标仪 (BioTek ELx800, 美国 BioTek), 酶联免疫吸附法测定试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司。高效液相色谱技术检测仪器为: 高效液相色谱仪 (Agilent1100, 日本), 三重四级杆质谱仪 (API3000, AB SCIEX, 美国), 检测试剂标准品为 IS 钾盐 (99.8% 纯度, 美国 Sigma-Aldrich 公司), 内标为上海市药品检验所提供的氢氯噻嗪 (99.5% 纯度)。

## 1.3 方法

**1.3.1 AKI 诊断与分期:** 采用改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease improving global outcomes, KDIGO) 指南标准<sup>[8]</sup>进行 AKI 诊断与分期: 肾功能在 48h 内突然的衰退, 血肌酐升高绝对值  $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ; 或血肌酐较基础值升高  $>50\%$ ; 或尿量  $<0.5\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ , 时间超过 6 h。AKI I 期: 血清肌酐升高  $>0.3\text{mg/dl}$  或较之前升高  $50\% \sim 200\%$ , 且尿

量  $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，时间超过 6 h。AKI II 期：血清肌酐较之前升高 201% ~ 300%，且尿量  $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，时间超过 12h。AKI III 期：血清肌酐较前升高  $>300\%$ ，且尿量  $<0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，时间超过 24h。基础血肌酐值通过审查患者入院前 1 年内在医院或社区的检测记录确定，若无相关记录则选择血肌酐的正常参考值上限。

1.3.2 血清 IS，MK 指标检查：抽取所有研究对象入院后空腹外周静脉血 5ml，3 000r/min 离心 15min 后取血清标本，静置于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱待测。采用酶联免疫吸附法测定血清中的 MK 水平，相关操作严格按照试剂说明书进行。采用高效液相色谱技术检测血清中的 IS 水平，严格按照技术操作说明进行。

1.3.3 HA-AKI 患者预后分析：根据 HA-AKI 患者住院期间是否死亡分为生存组和死亡组。查阅病例资料，记录两组患者年龄、性别、糖尿病病史、脑血管病史、肾毒性药物服用与否、入住重症监护室 (ICU) 与否、机械通气与否、住院时间等各项指标，分析影响 HA-AKI 患者预后的危险因素。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例数及率表示，采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多组间比较采用单因素方差分析 + 两两组间 LSD- $t$  检验，两组间比较采用成组  $t$  检验 (或校正  $t$  检验)。此外，计量资料的趋势检验，采用两分类

转换后的 Cochran Armitage 趋势检验。影响因素分析，采用多因素非条件 Logistic 回归。有关指标对 HA-AKI 患者预后的评估价值，采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HA-AKI 患者病因分析 HA-AKI 患者根据病因分为肾前性 52 例，占比 43.33%，具体病因分别为低血容量 21 例 (占 17.50%)、感染性休克 5 例 (占 4.17%)、大出血 16 例 (占 13.33%)、心功能衰竭 10 例 (占 8.33%)；肾实质性 48 例，占比 40.00%，具体病因分别为抗生素 15 例 (占 12.50%)、化疗药物 6 例 (占 5.00%)、利尿剂 6 例 (占 5.00%)、造影剂 12 例 (占 10.00%)、其他 (放疗等) 9 例 (占 7.50%)；肾后性 20 例，占比 16.67%，具体病因分别为前列腺增生 14 例 (占 11.67%)、腹腔肿瘤 6 例 (占 5.00%)。

2.2 不同病情严重程度血清 IS，MK 水平比较 见表 1。HA-AKI III 期患者血清 IS，MK 水平明显高于 II 期患者 ( $t=14.442, 4.329$ )，II 期 HA-AKI 患者血清 IS，MK 水平明显高于 I 期 ( $t=18.757, 9.948$ )，I 期患者血清 IS，MK 水平明显高于健康对照组 ( $t=18.636, 6.896$ )，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 不同病情严重程度血清 IS，MK 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照组 ( $n=50$ )	HA-AKI 不同病情严重程度 ( $n=120$ )			差异分析		趋势分析	
		I 期 ( $n=38$ )	II 期 ( $n=42$ )	III 期 ( $n=40$ )	$F$	$P$	$\chi^2$	$P$
IS ( $\mu\text{g/ml}$ )	$0.09 \pm 0.03$	$0.78 \pm 0.26$	$1.85 \pm 0.25$	$3.10 \pm 0.50$	172.100	0.000	32.000	0.000
MK ( $\mu\text{g/L}$ )	$1.25 \pm 0.14$	$1.50 \pm 0.20$	$2.02 \pm 0.26$	$2.33 \pm 0.38$	37.805	0.000	23.354	0.000

2.3 生存组和死亡组 HA-AKI 患者血清 IS，MK 水平比较 死亡组 HA-AKI 患者血清 IS ( $3.02 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ )，MK ( $2.26 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ ) 水平均明显高于生存组 ( $1.54 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.85 \pm 0.22 \mu\text{g/L}$ )，差异有统计学意义 ( $t=19.775, 6.878$ ，均  $P=0.000$ )。

2.4 影响 HA-AKI 患者死亡的单因素分析 见表 2。结果显示，死亡组与生存组性别、BMI，并发糖尿病比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )；死亡组与生存组不同年龄、脑血管病史、服用肾毒性药物、入住 ICU、机械通气、住院时间、IS 以及 MK 水平比较，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

2.5 影响 HA-AKI 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析 见表 3。建立多因素 Logistic 回归模型，以 HA-AKI 患者死亡状况为因变量，赋值 1=死亡，0=生存。以前述单因素分析中  $P < 0.10$  的因素为自变

量。为提高统计效率并使回归结果清晰，将部分为连续数值的自变量 (年龄、MK 水平、IS 水平)，各变量赋值见表 4。回归过程采用逐步后退法，以进行自变量的选择和剔除，设定  $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$ ， $\alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。回归结果显示，高 IS 水平、高 MK 水平、高龄、入住 ICU、机械通气以及服用肾毒性药物，均是影响 HA-AKI 患者死亡的危险因素 ( $P < 0.05$ )。

2.6 血清 IS，MK 单独及联合检测对 HA-AKI 患者预后的预测价值 见表 4，图 1。经 ROC 分析可知，MK，IS 单独预测 HA-AKI 患者预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.707，0.738，血清 IS，MK 两指标联合检测预测 HA-AKI 患者预后价值的 AUC (95% CI) 为 0.837 (0.688 ~ 0.982)，准确度为 0.833 (100/120)。



表2 影响 HA-AKI 患者死亡的单因素分析 [ $\bar{x} \pm s$ ,  $n$  (%) ]

类 别		死亡组 ( $n=32$ )	生存组 ( $n=88$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别	男	20 (62.50)	49 (55.68)	0.446	0.504
	女	12 (37.50)	39 (44.32)		
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )		$24.38 \pm 2.48$	$23.52 \pm 2.36$	1.742	0.084
年龄 (岁)		$60.70 \pm 10.68$	$49.45 \pm 9.42$	5.259	0.000
糖尿病	是	18 (56.25)	52 (59.09)	0.078	0.780
	否	14 (43.75)	36 (40.91)		
脑血管病史	有	22 (68.75)	38 (43.18)	6.136	0.013
	无	10 (31.25)	50 (56.82)		
肾毒性药物服用史	有	20 (62.50)	28 (31.82)	9.205	0.002
	无	12 (37.50)	60 (68.18)		
机械通气	是	25 (78.12)	42 (47.73)	8.793	0.003
	否	7 (21.88)	46 (52.27)		
入住 ICU	是	21 (65.62)	32 (36.36)	8.148	0.004
	否	11 (34.38)	56 (63.64)		
IS ( $\mu\text{g/ml}$ )		$2.98 \pm 0.40$	$1.44 \pm 0.23$	26.206	0.000
MK ( $\mu\text{g/L}$ )		$2.26 \pm 0.31$	$1.85 \pm 0.22$	8.046	0.000
住院时间 (天)	$\geq 14$	26 (81.25)	66 (75.00)	6.032	0.014
	$< 14$	6 (18.75)	22 (25.00)		

表3 影响 HA-AKI 患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

类 别	赋值	回归系数	标准误差	Wald 卡方	$P$	OR	95% 置信区间
常数	-	-0.089	0.044	4.029	0.044	-	-
年龄	1= $\geq 55$ 岁, 0= $< 55$ 岁	0.298	0.109	7.459	0.006	1.347	1.088 ~ 1.668
肾毒性药物	1=有使用, 0=无	0.769	0.254	9.151	0.002	2.158	1.311 ~ 3.552
入住 ICU	1=是, 0=否	0.028	1.137	3.014	0.040	1.029	1.001 ~ 1.057
机械通气	1=是, 0=否	0.514	0.230	4.991	0.025	1.672	1.065 ~ 2.625
MK	1= $\geq 2\mu\text{g/L}$ , 0= $< 2\mu\text{g/L}$	0.616	0.243	6.421	0.011	1.851	1.150 ~ 2.980
IS	1= $\geq 2.2\mu\text{g/mL}$ , 0= $< 2.2\mu\text{g/mL}$	0.947	0.269	12.392	0.000	2.578	1.522 ~ 4.368

表4 血清 IS, MK 单独及联合检测对 HA-AKI 患者预后的预测价值

项 目	AUC (95%CI)	阈值	敏感度 [% ( $n$ ) ]	特异度 [% ( $n$ ) ]	约登指数	准确度 [% ( $n$ ) ]
MK	0.707 (0.439 ~ 0.972)	$2\mu\text{g/L}$	68.75 (22/32)	71.59 (63/88)	0.404	70.83 (85/120)
IS	0.738 (0.479 ~ 0.989)	$2.2\mu\text{g/ml}$	71.88 (23/32)	71.73 (64/88)	0.446	72.50 (87/120)
联合应用	0.837 (0.688 ~ 0.982)	-	81.25 (26/32)	84.09 (74/88)	0.654	83.33 (100/120)

### 3 讨论

近年来虽然肾脏替代治疗技术的不断发展有利于提高临床对于危重患者的救治能力,但 AKI 患者仍具有较高的死亡率<sup>[9]</sup>。尤其随着医院大手术的广泛开展以及各种检查、药物的使用,HA-AKI 的发病率呈不断上升趋势,且 HA-AKI 患者易出现多器官衰竭,病情往往较重,预后较差,严重影响患者生命安全健康,已成为住院患者死亡的重要原因之一,易引起临床医疗事故纠纷<sup>[10]</sup>。故如何早期发现高危人群,并完成早诊断、早治疗,防治 HA-AKI

患者的发生、发展已逐渐成为临床研究重点<sup>[11]</sup>。

MK 是一种分泌型肝素结合生长因子,具有调节细胞生长、增殖、存活、趋化、修复、迁移、抗凋亡等多种生物学作用,临床研究发现, MK 在间质性肾炎、系统性红斑狼疮等自身炎症性疾病中起着重要作用<sup>[12-13]</sup>。IS 是一种蛋白结合型毒素,是肠源性尿毒症毒素的代表毒素,与血液中清蛋白具有较高结合率,其被证实可通过炎症反应、氧化应激等途径对肾脏及心血管系统具有损害作用<sup>[14]</sup>。基于此,本研究探讨了 IS 联合 MK 对 HA-AKI 患者预后的

预测价值,并取得了良好成效。

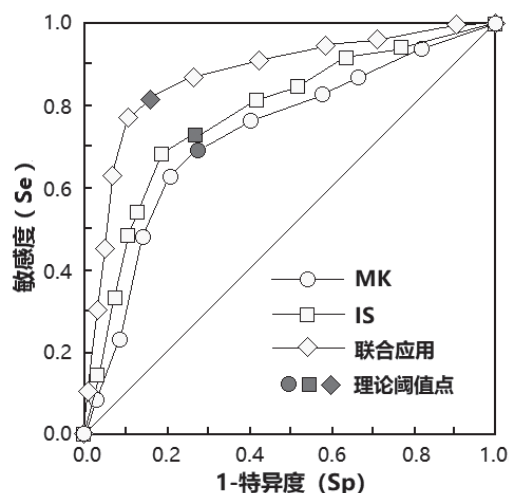


图1 血清IS, MK单独及联合检测预测HA-AKI患者预后的ROC曲线

本研究结果发现, HA-AKI III期患者血清IS, MK水平明显高于II期患者, II期患者明显高于I期患者, I期患者明显高于健康对照组。死亡组HA-AKI患者血清IS, MK水平均明显高于生存组。提示HA-AKI患者机体内IS, MK水平显著升高, 且血清IS, MK水平随患者病情的进展呈上升趋势, 可作为预测HA-AKI患者预后不良的生物学指标。MK作为肝素结合生长因子, 在肾脏功能细胞中参与增殖、分化、转移及凋亡等多种细胞调节功能<sup>[15]</sup>。在人体处于正常生理状态时, MK低表达于肾小管细胞, 当肾脏发生缺血性损伤或炎症反应时, 受损的血管内皮细胞可诱导MK的分泌增加, 机体血清MK水平呈高表达<sup>[16]</sup>。据临床研究发现, MK可通过促进B细胞增殖、T细胞活化、白细胞募集等过程加剧机体炎症反应, 导致肾脏功能进一步损伤<sup>[17]</sup>; 此外, MK还能够通过下调caspase-3活性, 阻碍成纤维细胞凋亡, 发挥其抗凋亡功能, 从而导致肾纤维化发展<sup>[18]</sup>。因此, HA-AKI患者体内存在MK水平的高表达, 且MK水平的明显升高往往提示患者预后不良。

IS在肾功能正常的人体中同样以低水平存在, 当机体肾功能出现损伤时, 可致毒素蓄积并通过肠壁血管渗入肠腔, 破坏肠道菌群平衡, 导致肠道菌群失调, 肠道中分解蛋白质的菌群增多, 引起IS生成增多, 在机体蓄积, 机体血清IS水平呈高表达<sup>[19]</sup>。据研究证实, 机体游离状态的IS可通过抑制衰老基因的表达, 激活机体单核巨噬细胞系统, 释放大氧自由基及炎症因子, 诱导全身炎症反应, 诱导肾小管上皮细胞转分化, 加剧肾脏损伤<sup>[20]</sup>; 此外, IS还能够通过抑制护肾基因表达, 诱导肾小管上皮

细胞以及肾小球系膜细胞氧自由基产生, 造成线粒体损伤, 促使肾脏纤维化, 加速HA-AKI患者病情发展<sup>[21]</sup>。因此, HA-AKI患者体内存在IS水平的高表达, 且IS水平的明显升高往往提示患者预后不良。本研究ROC曲线结果显示, MK, IS单独及联合检测预测HA-AKI患者预后的AUC值分别为0.707, 0.738, 0.837, 说明MK, IS具有作为预测HA-AKI患者预后的潜能, 且两种指标联合检测预测患者预后的结果更为准确。

据临床研究发现, HA-AKI病因复杂, 肾前及肾后等多种因素均会对患者肾功能的恢复以及预后产生影响<sup>[22]</sup>, 本研究结果发现, 除高IS以及MK水平外, 高龄、机械通气以及服用肾毒性药物均是影响HA-AKI患者死亡的危险因素。随着年龄的增长、器官功能下降、机体肾脏储备功能降低, 且老年人更容易并发糖尿病、高血压等慢性疾病, 对肾毒性物质以及肾脏血流动力学改变引起的肾损伤更加敏感, 预后往往较差<sup>[23]</sup>。入住ICU的HA-AKI患者病情危重, 易出现多脏器损伤, 且同样易并发脓毒症、感染性休克等严重并发症, 预后较差。此外, 入住ICU的患者比普通病房患者更容易接触有创性或侵入性操作, 易加剧机体肾功能受损, 导致患者死亡率明显升高<sup>[24]</sup>。HA-AKI患者常应用多种药物联合治疗, 而肾脏是药物代谢和排泄的重要器官, 接触肾毒性药物越多, HA-AKI患者肾功能损伤越严重, 患者死亡率也相对越高<sup>[25]</sup>。肾损伤患者出现呼吸衰竭时, 易引起机体出现严重低氧血症以及高碳酸血症, 需采用正压机械通气治疗, 而以上均可能导致AKI患者肾脏低灌注和缺血的发生, 从而引发或加剧肾脏缺血再灌注性损伤, 严重影响患者预后<sup>[26]</sup>。

综上所述, IS, MK在HA-AKI患者中呈高表达, 在预测HA-AKI患者预后中具有较高的价值, 且两者联合应用的价值最高。除高IS以及MK水平外, 高龄、入住ICU, 机械通气以及服用肾毒性药物均是影响HA-AKI患者死亡的危险因素。由于本研究为单中心研究、样本量较少, 具有一定的局限性, 有待加大样本量进一步验证其临床价值。

#### 参考文献:

- [1] LI Yanqin, XIONG Mengqi, YANG Minliang, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospital-acquired acute kidney injury in children [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(21): 1438.
- [2] 刘爱英. 200例医院获得性急性肾损伤病例临床分析 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2014, 34(2): 186-189.  
LIU Aiyang. Clinical analysis in 200 cases with hospital acquired acute renal injury [J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2014, 34(2): 186-189.
- [3] 张珍, 王新庄. 脓毒症患者血清YKL-40水平检测与

- 急性肾损伤早期诊断的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3):148-150.
- ZHANG Zhen, WANG Xinzhuang. Correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3):148-150.
- [4] MARTIN-CLEARY C, MOLINERO-CASARES L M, ORTIZ A, et al. Development and internal validation of a prediction model for hospital-acquired acute kidney injury[J]. Clinical Kidney Journal, 2021, 14(1): 309-316.
- [5] 张席军, 安文军. 中期因子及 CTGF 与糖尿病肾病患者纤维化相关因子关系探讨 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(4):61-63.
- ZHANG Xijun, AN Wenjun. Relationship of midkine and CTGF to diabetic nephropathy associated fibrosis factors [J]. Journal of Kunming Medical University, 2015, 36(4):61-63.
- [6] 郭楚楚, 夏薇薇, 张爱华. 硫酸吡啶酚在终末期肾病心血管并发症中的研究进展 [J]. 生理学报, 2018, 70(6):657-662.
- GUO Chuchu, XIA Weiwei, ZHANG Aihua. Research progress of the uremic toxin indoxyl sulfate in cardiovascular complication of end-stage renal diseases [J]. Acta Physiologica Sinica, 2018, 70(6):657-662.
- [7] 张文, 陈楠. 医院获得性急性肾损伤 [J]. 中国血液净化, 2009, 8(3):127-129.
- ZHANG Wen, CHEN Nan. Hospital-acquired acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2009, 8(3):127-129.
- [8] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2013, 61(5): 649-672.
- [9] LIU Chen, YAN Suying, WANG Yuqin, et al. Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: a multicenter cross-sectional survey[J]. Kidney Diseases (Basel, Switzerland), 2021, 7(2): 143-155.
- [10] 姚兰, 杨华昱, 陈海平. 住院死亡患者发生医院获得性急性肾损伤的影响因素 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(34): 4232-4236.
- YAO Lan, YANG Huayu, CHEN Haiping. Risk factors for hospital-acquired acute kidney injury in patients died during hospitalization [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(34):4232-4236.
- [11] 连兴基, 陈源汉, 林洁珊, 等. 老年人医院获得性急性肾损伤的临床特点及用药分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(12): 901-905.
- LIAN Xingji, CHEN Yuanhan, LIN Jieshan, et al. Clinical characteristics and medications for hospital-acquired acute kidney injury in the elderly patients [J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2018, 17(12):901-905.
- [12] AYNACIOĞLU A Ş, BİLİR A, TUNA M Y. Involvement of midkine in autoimmune and autoinflammatory diseases[J]. Modern Rheumatology, 2019, 29(4): 567-571.
- [13] 邓堂, 黄琪峰, 李丽华, 等. 中期因子在相关疾病发病机制和治疗中的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3):596-600.
- DENG Tang, HUANG Qifeng, LI Lihua, et al. Research progress of midkine in the related diseases pathogenesis and treatment [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020, 20(3):596-600.
- [14] 白运焕, 杨媛媛, 蒋亚芬, 等. 慢性肾病患者血硫酸吡啶酚浓度与心血管疾病相关指标的关系分析 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1141-1143.
- BAI Yunhuan, YANG Yuanyuan, JIANG Yafen, et al. Relationship between serum indoxyl sulfate level and indices associated with cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease [J]. Chinese Journal of General Practice, 2016, 14(7):1141-1143.
- [15] WANG J, LEWIS J R, BYRNES E, et al. Serum midkine, estimated glomerular filtration rate and chronic kidney disease-related events in elderly women: Perth Longitudinal Study of Aging Women [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 14499.
- [16] 王腾春, 肖永双, 温儒民, 等. 血清中期因子在肾癌患者外周血中的表达及其临床意义 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(4):540-543.
- WANG Tengchun, XIAO Yongshuang, WEN Rumin, et al. Expression and clinical significance of peripheral blood midkine in patients with renal carcinoma [J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2018, 38(4):540-543.
- [17] MASUDA T, MAEDA K, SATO W, et al. Growth factor midkine promotes T-cell activation through nuclear factor of activated T cells signaling and Th1 cell differentiation in lupus nephritis[J]. The American Journal of Pathology, 2017, 187(4): 740-751.
- [18] 祝雪妍. 中期因子在肾脏疾病中的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(1):60-63.
- ZHU Xueyan. Progress of midkine in kidney disease [J]. International Journal of Pediatrics, 2021, 48(1):60-63.
- [19] WANG S C, LAI Y H, LIU C H, et al. Association between serum indoxyl sulfate levels with carotid-femoral pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease [J]. Renal Failure, 2021, 43(1): 796-802.
- [20] COSOLA C, ROCCHETTI M T, DI BARI I, et al. An innovative synbiotic formulation decreases free serum indoxyl sulfate, small intestine permeability and ameliorates gastrointestinal symptoms in a randomized pilot trial in stage IIIb-IV CKD patients[J]. Toxins, 2021, 13(5): 334.
- [21] LÜ Jing, CHEN Jin, WANG Minjia, et al. Klotho alleviates indoxyl sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization [J]. Aging, 2020, 12(10): 9139-9150.
- [22] 张晶晶, 张锦, 郑笑, 等. 住院患者社区获得性与医院获得性急性肾损伤临床特征及预后分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(9): 879-882.
- ZHANG Jingjing, ZHANG Jin, ZHENG Xiao. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2019, 33(9):879-882.
- [23] 谯铭铭, 王顺, 李财昌, 等. 社区获得性与医院获得性急性肾损伤的临床特点和预后分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(1):16-23.



- Graves disease and periodontitis[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2018, 27(1): 43-47.
- [10] HE Li, YU Jingsheng. Progress in the study of the correlation between key immune negative regulatory factors such as regulatory T cells and autoimmune uveitis[J]. Chinese Journal of Ophthalmology Medicine(Electronic Edition), 2018, 8(2): 76-81.
- [11] ABDEL-MONEIM A, BAKERY H H, ALLAM G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 101: 287-292.
- [12] SUN Jiakui, ZHANG Wenhao, CHEN Wenxiu, et al. Effects of early enteral nutrition on Th17/Treg cells and IL-23/IL-17 in septic patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(22): 2799-2808.
- [13] DENG Gengguo, LIU Dong. Klotho: a promising biomarker closely related to kidney transplant[J]. Experimental and Clinical Transplantation, 2018, 16(3): 253-258.
- [14] XING Lihua, LI Jianlu, LU Huidan, et al. Progress of interleukin 17 a and its signaling pathway and acute respiratory distress syndrome[J]. International Journal of Breathing, 2019, 39(6): 462-464.
- [15] REN Zhihong, ZHAO Xuan, ZENG Ling, et al. Plasma interleukin-18 in children with asthma and pneumonia, interleukin-16, the correlation and clinical significance of interleukin-4 and  $\gamma$ -interferon levels[J]. Anhui Medicine, 2018, 22(1): 85-87.
- [16] SONG Anjing. Study on the effects of exogenous IL-17 on the biological characteristics of Gastric cancer cells and its mechanism[J]. Chinese Oncology, 2018, 27(11): 867-873.
- [17] MA Xiaomei, YU Lian, CHEN Jinyan, et al. Clinical significance of serum levels of multiple cytokines in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatism and Arthritis, 2019, 8(4): 20-23.
- [18] XIAO Panpan, FU Bingbing, SUN Xuexi, et al. Level of expression and clinical significance of IL-38 and IL-17 in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Hubei University for Nationalities(Medical Edition), 2019, 36(1): 35-37.
- [19] YAN Jie, SHEN Qing, SONG Jia, et al. Expression and significance of interleukin-17 and TGF- $\beta$  2 in asthma[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 19(4): 302-305.
- [20] 王晓燕, 吕福荣, 钱立峰, 等. 自拟黄芪葛根汤合培元固本散对自身免疫性重症肌无力模型大鼠的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(9): 849-853.
- WANG Xiaoyan, LÜ Furong, QIAN Lifeng, et al. Study on the effect of Huangqi-Gegen decoction and Peiyuan-Guben powder on autoimmune myasthenia gravis rats [J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 40(9): 849-853.
- [21] ZHANG Lei, RAN Qin, WANG Xing, et al. PM2.5 effects on airway inflammation and endoplasmic reticulum stress in allergic asthma mice[J]. Journal of Fujian Medical University, 2018, 52(5): 13-19.
- [22] 马学芹. 初发 Graves 病患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后 IL-23/Th17 轴相关因子水平的变化及意义 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- MA Xueqin. Effects of  $^{131}\text{I}$  treatment on the IL-23/Th17 axis relevant factor levels in newly onset Graves disease patients [D]. Jinan: Shandong University, 2013.
- [23] WANG Wen, SU Yinbiao, XU Jian, et al. Expression and significance of serum fibroblast growth factor 23 and Klotho protein in patients with Graves disease[J]. China Comprehensive Clinic, 2018, 34(6): 481-484.
- [24] 李美, 张红艳, 邵海鸥. Klotho 蛋白通过 TGF- $\beta$  1/Foxp3/ROR  $\gamma$  t 通路抑制 Treg 和 Th7 细胞介导的宫颈癌细胞的免疫逃逸 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(11): 1196-1202.
- LI Mei, ZHANG Hongyan, SHAO Haiou. Klotho protein inhibits Treg/TH17 cell-mediated immune escape of cervical cancer cells by regulating TGF- $\beta$  1/Foxp3/ROR  $\gamma$  t signaling pathway [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(11): 1196-1202.
- [25] 朱莉, 祝国华, 张斌, 等. 血清 T3, T4, H-TSH, FT3, FT4 在甲亢和甲减诊断中的评价探讨 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(5): 49-50.
- ZHU Li, ZHU Guohua, ZHANG Bin, et al. Evaluation of serum T3, T4, H-TSH, FT3, FT4 in the diagnosis of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2019, 37(5): 49-50.

收稿日期: 2021-02-18

修回日期: 2021-12-30

## (上接第117页)

- QIAO Mingming, WANG Shun, LI Caichang, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2016, 32(1): 16-23.
- [24] 史忠. 重视 ICU 患者医院获得性急性肾损伤 [J]. 重庆医学, 2018, 47(29): 3725-3729.
- SHI Zhong. Pay attention to hospital-acquired acute kidney injury in ICU patients[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(29): 3725-3729.
- [25] 王彦娥, 丁伶清, 宋洪涛, 等. 非 ICU 患者肾毒性药物与急性肾损伤关系的病例对照研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(8): 869-873.
- WANG Yan'e, DING Lingqing, SONG Hongtao, et al.

Relationship of acute kidney injury and nephrotoxic medication exposure in non-ICU patients: a case-control study [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(8): 869-873.

- [26] 李青霖, 李淑慧, 刘旭利, 等. 高龄男性住院患者机械通气后并发急性肾损伤危险因素分析 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(5): 214-218.
- LI Qinglin, LI Shuhui, LIU Xuli, et al. Analysis for risk factors of acute kidney injury complicated after mechanical ventilation in very elderly male inpatients [J]. Chinese Journal of Kidney Disease Investigation(Electronic Edition), 2017, 6(5): 214-218.

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2022-03-01