

血清 miR-146a、Lp-PLA2 与脓毒症急性肾损伤患者肾功能的相关性分析*

李文婷 王荣 吴阳 张燕 蒋海燕 宗春燕

(南通市第一人民医院, 江苏 南通 226001)

【摘要】 目的 探讨血清微小 RNA-146a(miR-146a)、脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与脓毒症急性肾损伤(AKI)患者肾功能的相关性。方法 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月本院感染性疾病科住院的 88 例脓毒症患者进行回顾性分析,根据入院 24 h 内是否发生 AKI 分组(包括入院时已发生 AKI 的患者),将 40 例发生 AKI 的患者设为观察组 1,48 例未发生 AKI 的患者设为观察组 2,另选取同期本院体检中心的 45 例健康体检者设为对照组。检测、比较 3 组入院 24 h 内/体检时血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能[胱抑素 C(Cys-C),血肌酐(Scr)]指标。根据脓毒症 AKI 疾病严重程度,将观察组 1 患者分为休克组(7 例)、重度组(20 例)、轻度组(13 例),比较脓毒症 AKI 患者中不同疾病严重程度、不同 AKI 分期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标, Pearson 分析 miR-146a、Lp-PLA2 与肾功能指标的相关性,绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能对脓毒症发生 AKI 的预测效能。结果 观察组 1 入院 24 h 内血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于观察组 2 及对照组($P < 0.05$)。脓毒症休克组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于重度组及轻度组($P < 0.05$)。AKI III 期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于 II 期组及 I 期组($P < 0.05$)。入院 24 h 内血清 miR-146a、Lp-PLA2 与 Cys-C、Scr 均呈正相关性($P < 0.05$)($r = 0.421, 0.417, 0.398, 0.387$)。血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 联合检测预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 为 0.798, (95%CI: 0.716~0.947),灵敏度是 93.13%,特异度是 91.84%,联合检测预测脓毒症发生 AKI 的灵敏度及特异度均高于单独检测($P < 0.05$)。结论 脓毒症 AKI 患者血清 miR-146a、Lp-PLA2 呈高表达,与 Cys-C、Scr 呈相关性,血清 miR-146a、Lp-PLA2 联合 Cys-C、Scr 检测可提高对 AKI 的预测灵敏度及特异度,在脓毒症患者 AKI 诊断中具有一定的参考价值。

【关键词】 微小 RNA-146a;脂蛋白相关性磷脂酶 A2;脓毒症;急性肾损伤;肾功能

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.018

Correlation analysis of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function in patients with sepsis related acute kidney injury

LI Wenting, WANG Rong, WU Yang, ZHANG Yan, JIANG Haiyan, ZONG Chunyan

(Nantong First People's Hospital, Nantong 226001, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between serum microRNA-146A (miR-146a), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and renal function in patients with acute kidney injury (AKI) caused by sepsis. **Methods** A retrospective study was conducted on 88 patients with sepsis who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases of our hospital from February 2020 to February 2022. According to whether AKI occurred within 24 hours of admission (including those who had AKI at the time of admission), 40 patients with AKI were set as observation group and 48 patients without AKI were set as observation group 2. Another 45 healthy physical examination subjects received by our physical examination center during the same period were selected as the control group. Serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes of the three groups were detected and compared within 24h after admission/during physical ex-

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(8180080956);南通市卫生健康委科研课题(指令性)项目(MS2022022)

通讯作者: 王荣, E-mail: yphgojth58@163.com

引用本文: 李文婷, 王荣, 吴阳, 等. 血清 miR-146a、Lp-PLA2 与脓毒症急性肾损伤患者肾功能的相关性分析[J]. 西部医学, 2024, 36(7): 1031-1036. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.018

amination. Patients were divided into shock group (7 cases), severe group (20 cases) and mild group (13 cases) according to the severity of septic AKI disease. Serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes in different disease severity and AKI stage groups in patients with sepsis were compared. Pearson analyzed the correlation between miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes, plotted receiver operating curve (ROC), and calculated the area under the curve (AUC). The predictive effects of miR-146a, Lp-PLA2 and renal function on AKI in sepsis were analyzed. **Results** Serum miR-146a, Lp-PLA2, cystatin C (Cys-C) and serum creatinine (Scr) in observation group 1 were higher than those in observation group 2 and control group within 24h after admission ($P < 0.05$). Serum miR-146a, Lp-PLA2, Cys-C and Scr in septic shock group were higher than those in severe and mild groups ($P < 0.05$). The serum miR-146a, Lp-PLA2, Cys-C and Scr in AKI III group were higher than those in II and I groups ($P < 0.05$). Serum miR-146a and Lp-PLA2 were positively correlated with Cys-C and Scr within 24h after admission ($P < 0.05$) ($r = 0.421, 0.417, 0.398, 0.387$). The AUC of serum miR-146a, Lp-PLA2, Cys-C and Scr combined detection to predict the occurrence of AKI in sepsis was 0.798 (95%CI: 0.716-0.947), the sensitivity was 93.13%, and the specificity was 91.84%. The sensitivity and specificity of combined detection in predicting sepsis AKI were higher than those of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-146a and Lp-PLA2 in patients with sepsis AKI are highly expressed, which is correlated with renal function to a certain extent. Serum miR-146a and Lp-PLA2 combined with renal function detection can improve the sensitivity and specificity of predicting AKI, which has certain reference value in the diagnosis of AKI in patients with sepsis.

【Key words】 MicronA-146a; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Sepsis; Acute kidney injury; Renal function

脓毒症是一种由于感染引发的全身炎症反应性综合征,是外科大手术、感染、休克、严重烧伤、创伤患者较为常见的一种并发症,死亡率较高^[1]。脓毒症患者患病期间肾功能极易受损,急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)的发生率较高,具体表现为肾小球滤过率降低,尿素氮、肌酐潴留等,一定程度上增加了脓毒症死亡风险^[2-3]。及早对脓毒症患者病情做出准确的诊断,同时预测 AKI 发生风险,在指导临床展开针对性治疗及改善患者预后方面具有重要意义。微小 RNA(miRNA)是近年来生物学研究的热点,在炎症反应、免疫反应、细胞增殖、细胞凋亡等生理过程中发挥着重要作用,与肾脏疾病的发生联系密切^[4-5]。临床研究表明,微小 RNA-146a(miR-146a)参与了妊娠患者肾功能损伤,对肾损伤具有促进作用^[6]。脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种促炎因子,与动脉粥样硬化以及血管内炎症联系密切,在炎症反应的介导下会升高肾脏灌注量、压力以及滤过率,加重肾功能受损程度^[7]。基于此,本研究拟探讨血清 miR-146a、Lp-PLA2 与脓毒症 AKI 患者肾功能的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月本院感染性疾病科住院的 88 例脓毒症患者展开回顾性研究,根据入院 24 h 内(包括入院时已发生 AKI 的患者)是否发生 AKI 分组,将 40 例发生 AKI 的患者设为观察组 1,48 例未发生 AKI 的患者设为观察组 2。另选取同期本院体检中心的 45 例健康体检者设为对

照组。根据脓毒症 AKI 疾病严重程度,将患者分为休克组(7 例)、重度组(20 例)、轻度组(13 例)。本研究获医院伦理委员会审批(伦理号:20220317)。

1.2 诊断标准 ①脓毒症:观察组 1、观察组 2 均符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[8]中对“脓毒症”的诊断标准。脓毒症病情严重程度分级标准^[9]:根据患者有无器官功能障碍进行分级,可疑或明确感染引发的脓毒症,无器官功能障碍为轻度;伴有组织低灌注、器官功能障碍为重度;经对症治疗后持续性低血压仍旧无法逆转为脓毒症休克。②观察组 1 均符合《急性肾损伤诊断与分类专家共识》^[10]中对“AKI”的诊断标准。AKI 分期标准^[11]:血肌酐(Scr)升高幅度 ≥ 0.3 mg/dL 或升高至 1.5~1.9 倍正常值,12 h 内尿量 < 0.5 mL/(kg·h)是 I 期;Scr 升高至 2.0~2.9 倍正常值,尿量超过 12 h < 0.5 mL/(kg·h)是 II 期;Scr 升高幅度 ≥ 4.0 mg/dL 或升高至 3 倍正常值,24 h 内尿量 < 0.3 mL/(kg·h)是 III 期。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁,不限男、女。②近 3 月无糖皮质激素、免疫调节剂治疗史。③临床资料完整、齐全。④均在发病 24 h 内入院治疗。⑤患者及家属均知情,并签署知情同意书。排除标准:①合并病毒性心肌炎等疾病者。②肝功能异常者,如丙氨酸基转移酶(ALT)和天门冬氨酸基转移酶(AST) $\geq 1.5 \times$ 正常上限值(ULN)。③同期参与其他研究或中途由于病情变化从本研究退出者。④合并狂躁症、焦虑症等精神障碍疾病者。⑤合并恶性肿瘤者。⑥既往存在慢性肾脏疾病史、肾移植病史者。⑦哺乳期、妊娠期女性。⑧存在药物、酒精滥用

史、依赖史者。⑨存在凝血功能障碍者。⑩合并外伤、糖尿病急性并发症等应激状况者。

1.4 方法 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标检测：抽取患者入院 24 h 内空腹静脉血，对照组体检时采集空腹静脉血。离心 10 min, 4 000 r/min 离心速率，8 cm 离心半径，将上层清液分离后放置在 -80 °C 环境待检。①miR-146a 检测：以 miR Neasy Serum/Plasma kit 法提取 RNA，对于合格的 RNA 进行 mi Script II RT Kit 反转录，采用逆转录多聚酶链式反应(RT-PCR)法检测 miR-146a 表达量。反应条件：95 °C 预变性 10 min, 95 °C 预变性 5 s, 60 °C 预变性 60 s, 共计 40 个循环，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-146a 表达量。标本均重复 3 次，内参为 U6，取 3 次的平均值作为最终记录值，miR-146a 引物序列：上游是 5'-TGGACTGCAAGGAGGGGTC-3'，下游是 5'-CCTCAAGCCCACGATGACA；内参 U6 引物序列：上游是 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAAGATT-3'，下游是 5'-GGAACGCTCACGAATTTG-3'。②采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 Lp-PLA2、胱抑素 C(Cys-C)；以全自动生化分析仪(型号：HTSH-4000；生产企业：青岛汉唐生物科技有限公司)检测 Scr，试剂盒均由上海广锐生物科技有限公司提供，一切操作谨遵相关说明书及标准完成。

1.5 观察指标 ①比较 3 组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C 及 Scr。②比较脓毒症 AKI 患者中不同

疾病严重程度、不同 AKI 分期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C 及 Scr。

1.6 统计学分析 数据处理选择 SPSS 26.0 软件。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 *t* 检验及 *F* 检验；计数资料采用 χ^2 检验，若理论频数<1 时取精确概率值，两组等级资料的比较采用 Ridit 分析，以“[*n*(%)]”表示；Pearson 分析 miR-146a、Lp-PLA2 与 Cys-C、Scr 的相关性，绘制受试者工作曲线(ROC)，计算曲线下面积(AUC)，分析 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C 及 Scr 对脓毒症发生 AKI 的预测效能，*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 观察组 1：男 22 例、女 18 例；年龄 23~75 岁，平均(49.62±5.04)岁；体重指数(BMI)19~28 kg/m²，平均(23.16±1.04)kg/m²。观察组 2：男 26 例、女 22 例；年龄 25~74 岁，平均(49.75±5.09)岁；BMI 20~28 kg/m²，平均(23.19±1.01)kg/m²。对照组：男 24 例、女 21 例；年龄 25~72 岁，平均(49.28±5.17)岁；BMI 21~26 kg/m²，平均(23.19±1.06)kg/m²。3 组性别、年龄、BMI 等一般资料比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 3 组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较 观察组 1 血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于观察组 2(*P*<0.05)，观察组 2 血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于对照组(*P*<0.05)，见表 1。

表 1 3 组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes among the three groups

组别	<i>n</i>	miR-146a	Lp-PLA2(ng/mL)	Cys-C(mg/L)	Scr(μ mol/L)
观察组 1	40	2.68±0.34 ^{①②}	356.92±51.62 ^{①②}	1.65±0.26 ^{①②}	160.62±26.66 ^{①②}
观察组 2	48	2.04±0.26 ^②	249.06±27.44 ^②	1.16±0.16 ^②	125.62±20.16 ^②
对照组	45	1.41±0.13	156.62±15.33	0.67±0.15	70.62±15.04
<i>F</i>		263.631	369.067	247.634	202.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与观察组 2 比较，①*P*<0.05；与对照组比较，②*P*<0.05。

2.3 不同疾病严重程度组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较 脓毒症休克组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于重度组(*P*<0.05)，重度组血

清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于轻度组(*P*<0.05)，见表 2。

表 2 不同疾病严重程度组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes in different disease severity groups

组别	<i>n</i>	miR-146a	Lp-PLA2(ng/mL)	Cys-C(mg/L)	Scr(μ mol/L)
脓毒症休克组	7	2.92±0.29 ^{①②}	391.26±41.52 ^{①②}	1.85±0.34 ^{①②}	184.62±15.26 ^{①②}
重度组	20	2.75±0.21 ^②	360.45±30.45 ^②	1.69±0.24 ^②	169.82±12.01 ^②
轻度组	13	2.44±0.13	330.05±19.85	1.48±0.19	133.62±8.14
<i>F</i>		14.964	10.104	5.728	57.012
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.007	<0.001

注：与重度组比较，①*P*<0.05；与轻度组比较，②*P*<0.05。

2.4 不同 AKI 分期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较 Ⅲ期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于 Ⅱ期组 ($P < 0.05$), Ⅱ期组血清

miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于 Ⅰ期组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 不同 AKI 分期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes in different AKI stage groups

组别	n	miR-146a	Lp-PLA2(ng/mL)	Cys-C(mg/L)	Scr(μ mol/L)
Ⅲ期组	8	2.89 \pm 0.24 ^{①②}	386.25 \pm 31.25 ^{①②}	1.88 \pm 0.26 ^{①②}	185.85 \pm 15.05 ^{①②}
Ⅱ期组	22	2.69 \pm 0.16 ^②	363.11 \pm 25.01 ^②	1.65 \pm 0.13 ^②	160.66 \pm 12.04 ^②
Ⅰ期组	10	2.49 \pm 0.12	319.94 \pm 18.46	1.46 \pm 0.11	140.01 \pm 6.82
F		12.375	17.184	15.481	34.227
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Ⅱ期组比较,① $P < 0.05$;与 Ⅰ期组比较,② $P < 0.05$ 。

2.5 血清 miR-146a、Lp-PLA2 与肾功能指标的相关性 Pearson 分析结果显示,血清 miR-146a、Lp-PLA2 与 Cys-C、Scr 均呈正相关性 ($P < 0.05$), 见表 4、图 1~4。

表 4 血清 miR-146a、Lp-PLA2 与肾功能指标的相关性

Table 4 Correlation between serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes

指标	Cys-C		Scr	
	r	P	r	P
miR-146a	0.421	<0.001	0.417	<0.001
Lp-PLA2	0.398	<0.001	0.387	<0.001

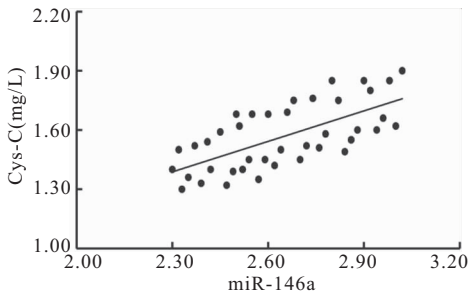


图 1 miR-146a 与 Cys-C 的相关性

Figure 1 miR-146a was positively correlated with Cys-C

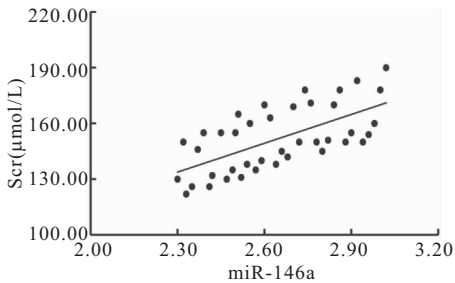


图 2 miR-146a 与 Scr 的相关性

Figure 2 miR-146a was positively correlated with Scr

2.6 血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标对脓毒症发生 AKI 的预测效能 ROC 曲线结果显示,miR-146a 预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 是 0.685, 95% CI: 0.628~0.812, 最佳截断取值 1.63 时,灵敏度、特异

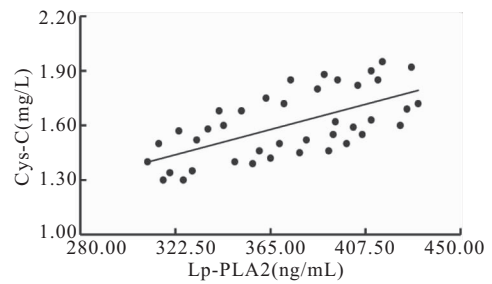


图 3 Lp-PLA2 与 Cys-C 的相关性

Figure 3 Lp-PLA2 was positively correlated with Cys-C

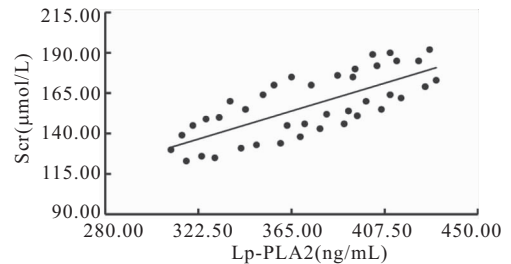


图 4 Lp-PLA2 与 Scr 的相关性

Figure 4 Lp-PLA2 was positively correlated with Scr

度分别是 79.64%、76.12%; Lp-PLA2 预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 是 0.653, 95% CI: 0.601~0.786, 最佳截断取值 182.07 ng/mL 时,灵敏度、特异度分别是 78.23%、75.04%; Cys-C 预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 是 0.604, 95% CI: 0.567~0.701, 最佳截断取值 1.51 mg/L 时,灵敏度、特异度分别是 73.13%、70.75%; Scr 预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 是 0.627, 95% CI: 0.587~0.734, 最佳截断取值 153.08 μ mol/L 时,灵敏度、特异度分别是 74.55%、71.85%; miR-146a、Lp-PLA2、肾功能联合检测预测脓毒症发生 AKI 的 AUC 是 0.798, 95% CI: 0.716~0.947, 灵敏度、特异度分别是 93.13%、91.84%。血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能联合检测预测脓毒症发生 AKI 的灵敏度及特异度均高于单独检测 ($P < 0.05$), 见表 5、图 5。

表 5 血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标对脓毒症发生 AKI 的预测效能

Table 5 Prediction efficacy of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes on AKI in sepsis

因素	Cut-off	标准误	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-146a	1.63	0.142	0.685	0.628~0.812	<0.001	79.64	76.12
Lp-PLA2	182.07 ng/mL	0.149	0.653	0.601~0.786	<0.001	78.23	75.04
Cys-C	1.51 mg/L	0.158	0.604	0.567~0.701	<0.001	73.13	70.75
Scr	153.08 μ mol/L	0.153	0.627	0.587~0.734	<0.001	74.55	71.85
联合检测	-	0.011	0.798	0.716~0.947	<0.001	93.13	91.84

注：-表示此处无数据。

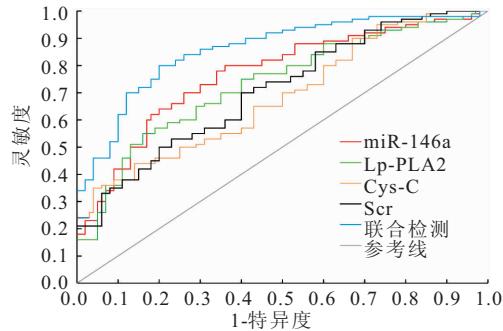


图 5 血清 miR-146a、Lp-PLA2、肾功能指标预测脓毒症发生 AKI 的 ROC 曲线图

Figure 5 ROC curve of serum miR-146a, Lp-PLA2 and renal function indexes predicting AKI in sepsis

3 讨论

脓毒症是一种以免疫紊乱、代谢异常、神经系统受损为特征的全身感染性炎症反应^[12]。AKI 是脓毒症患者较为常见、严重的一种并发症，也是导致患者死亡的重要原因之一^[13]。据调查显示，脓毒症患者发生 AKI 的风险高达 60%^[14]。AKI 的发生会进一步加重脓毒症疾病严重程度，延长患者住院时间，增加死亡率及治疗成本，给患者及家庭带来沉重的经济负担，现已成为临床高度关注的热点与重点。既往临床采用 Cys-C、Scr 用于评估 AKI 患者肾功能受损程度，Cys-C 在评价肾小管、肾小球功能方面具有重要作用，但灵敏度较低，Scr 容易受到多种因素的影响，不能满足临床诊断需求，存在一定的局限性。因此，寻求一种可靠、准确、灵敏的标志物预测脓毒症患者 AKI 发生风险及肾功能受损程度是目前临床高度关注的内容。

miRNA 是近年来临床发现的一类内源性非编码小分子 RNA，在转录后会调控 mRNA 表达，通过调节多种信号通路，调节细胞凋亡、代谢、分化、增殖等，参与细胞损伤过程，在血清中的稳定性较高，一般不会受到其他因素的影响，为多种疾病的诊治提供了新思路^[15-16]。miR-146a 是最早被证实与炎症反应密切联系的 miRNA，人单核细胞受到脂多糖(LPS)刺激后，血清 miR-146a 表达量会迅速增高^[17]。Lp-PLA2 主要来源于单核巨噬细胞、T 淋巴细胞，组成成分是 441

个氨基酸，会受到集落刺激因子(CSF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子的调控，在多种感染性疾病诊断中具有重要参考价值^[18-19]。本研究结果显示，观察组 1 血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于观察组 2、对照组，说明脓毒症患者随着 AKI 的发生，血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 水平均会升高。分析如下：miR-146a 可通过核因子- κ B(NF- κ B)信号通路，打破机体抗炎反应、促炎反应之间的平衡性，受到 LPS 的刺激，单核细胞等炎性细胞中的 miR-146a 表达量会迅速增高。脓毒症患者由于全身炎症反应的影响，大量的促炎因子会直接损伤肾小管细胞功能，进一步加重病情，刺激机体分泌更多的 miR-146a，从而导致血清 miR-146a 水平增高。脓毒症患者本身由于血流动力学改变、微循环紊乱，打破了内环境的稳定性，引起肾小管灌注不足，激活、释放大量的炎症因子，引起肾小管损伤、肾实质坏死，刺激单核巨噬细胞、T 淋巴细胞分泌大量的 Lp-PLA2^[20]。因此，临床在脓毒症诊治过程中，一旦发现血清 miR-146a、Lp-PLA2 水平持续性增高，应高度警惕 AKI 的发生或病情加重。

本研究结果显示，脓毒症休克组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于重度组、轻度组，说明随着脓毒症患者病情加重，以上实验室指标会逐渐增高。分析如下：脓毒症患者血清 miR-146a 表达失调与机体炎症反应有关。随着脓毒症患者病情的加重，患者会逐渐出现器官功能衰竭等现象，全身炎症反应以及缺血性坏死现象加重，刺激细菌壁组分将内皮细胞表面识别受体激活，释放更多的 miR-146a、Lp-PLA2。结果提示血清 miR-146a、Lp-PLA2 持续性增高，会增加患者器官功能衰竭、死亡风险，对预后产生不良影响。本研究结果显示，Ⅲ期组血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 均高于Ⅱ期组、Ⅰ期组，说明脓毒症合并 AKI 患者，肾功能受损越严重，以上标志物血清表达量越高。分析如下：miR-146a 在肾脏纤维化病变、缺血性病变中占有重要地位，具有抵抗肾小管纤维化、维持肾小球滤过率的作用。AKI 患者随着肾功能受损加重，尿量会逐渐减少，Scr 以及血清 miR-

146a 表达量均会逐渐增高。AKI 发生后机体会合成、释放大量的炎症介质,加重全身炎症反应综合征,导致细胞中钙离子超载,大量的毒素移位,血清 Lp-PLA2 水平增高。随着肾功能受损程度的加重,机体会刺激单核巨噬细胞、T 淋巴细胞分泌更多的 Lp-PLA2。

本研究对血清 miR-146a、Lp-PLA2 与肾功能的关系进行 Pearson 分析,结果显示,血清 miR-146a、Lp-PLA2 与 Cys-C、Scr 均呈正相关性,说明脓毒症并发 AKI 患者随着血清 miR-146a、Lp-PLA2 水平增高,肾功能受损程度会逐渐加重,应当引起临床重视。通过绘制 ROC 曲线,进一步探讨了血清 miR-146a、Lp-PLA2 及肾功能指标检测对 AKI 的预测效能,结果显示,血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 联合检测的曲线下面积是 0.798,95%CI 0.716~0.947,灵敏度 93.13%,特异度 91.84%,联合检测可提高对 AKI 的预测效能,有望成为临床诊断脓毒症发生 AKI 的新型生物学标志物,也可作为治疗脓毒症并发 AKI 的新靶点、新方向。

本研究存在几点不足,例如样本病例数较小,以回顾性研究为主,未对指标进行连续性观测,对结果的代表性、一般性、普遍性等有所影响。因此,仍需临床扩大样本病例数,展开多中心、前瞻性研究,对观察指标进行连续动态观测,为评估血清 miR-146a、Lp-PLA2 对脓症患者 AKI 预测价值及其与肾功能的关系提供更多参考依据。

4 结论

脓毒症并发 AKI 患者血清 miR-146a、Lp-PLA2 呈高表达,与 Cys-C、Scr 呈正相关性,血清 miR-146a、Lp-PLA2、Cys-C、Scr 联合检测可提高对 AKI 的预测效能,弥补单一检测的不足,且以上指标检测具有创伤性小、可重复检查等优点,具有广阔的应用前景,值得参考、借鉴。

【参考文献】

[1] PENG Y, LI Y, LI H, *et al.* Shikonin attenuates kidney tubular epithelial cells apoptosis, oxidative stress, and inflammatory response through nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4/PTEN pathway in acute kidney injury of sepsis model [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(5): 1111-1124.

[2] 毛艳,肖辉,刘潇,等. 强离子隙对脓毒症 AKI 损伤程度的预测价值[J]. *西部医学*, 2022, 34(11): 1693-1696.

[3] 高益锐,李强,曾瑞峰,等. 脓毒症相关性急性肾损伤的临床特点分析:197 例回顾性分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(10): 1368-1372.

[4] 郭艳梅,李君娥,孙慧,等. 脓毒症并发急性肾损伤患儿的血清

miR-182-5p、miR-21-3p 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2021, 61(30): 29-33.

[5] 黄鲜,张丽涓,王平. 血清 miR-10a、IL-33 水平对重症急性胰腺炎患者并发急性肾损伤的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(4): 29-32.

[6] 郭陆晋,李逸群,郑晖,等. MiR-146a、sLOX-1、HCY 诊断妊娠期高血压疾病合并肾功能损害效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(9): 1907-1910, 1915.

[7] 张伟亚,卢宇,张青青,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 对糖尿病肾脏疾病早期诊断应用价值的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(8): 601-605.

[8] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. *中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)* [J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1): 3-22.

[9] 秦嫒,徐琴,王学东. 红细胞体积分布宽度和血小板分布宽度与脓毒症病情严重程度及预后的相关性[J]. *医学综述*, 2022, 28(9): 1809-1813.

[10] 急性肾损伤专家共识小组. 急性肾损伤诊断与分类专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(11): 661-663.

[11] 蔡雅丽,张伟峰,康淑琴,等. 尿肝型脂肪酸结合蛋白对新生儿窒息后急性肾损伤的临床价值[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(6): 1059-1062.

[12] ZOU F, TANG X, LEI X, *et al.* Treatment Efficacy of Continuous Renal Replacement on Symptoms, Inflammatory Mediators, and Coagulation Function in Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury [J]. *Arch Esp Urol*, 2022, 75(9): 746-752.

[13] LV D, ZHANG Y, WANG C, *et al.* Platelets Derived Transthyretin Participate in The Development of Sepsis Associated Acute Kidney Injury by Inducing Oxidative Stress and Apoptosis of Renal Tubular Epithelial Cells [J]. *Shock*, 2022, 57(5): 722-731.

[14] 蒋伟,郑瑞强. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 105-109.

[15] 潘琴艳,郭哈,赵优优,等. 急性腹膜炎伴脓症患者 28d 预后影响因素及 miR-150、miR-146a 对病情的评估价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(20): 3065-3068.

[16] 董虹杏,武卫东. 微小 RNA 在脓毒症所致急性肾损伤中的应用 [J]. *中国综合临床*, 2023, 39(5): 385-388.

[17] 方静霞,张立. 脓毒症患儿血浆 miR-146a、miR-223 表达及其临床意义 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(2): 227-230.

[18] 谢娟,程亮,李京,等. 老年 2 型糖尿病患者血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与肾脏损害的相关性研究 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(6): 447-451.

[19] 高健,王德琴,周永华,等. 血清生长刺激表达基因 2 蛋白和脂蛋白相关磷脂酶 A2 与维持性血液透析患者心血管事件的关系 [J]. *内科理论与实践*, 2022, 17(4): 295-300.

[20] 张绍君,郭亚萍,李俊巧,等. 系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、DNase1L3 和 Lp-PLA2 水平检测及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(9): 1142-1145.

(收稿日期:2023-03-21;修回日期:2024-05-08;编辑:刘灵敏)