

• 论 著 •

血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平与脓毒症相关急性肾损伤严重程度及预后预测价值*

廖春燕¹, 王海容¹, 刘毅²

1. 德阳市人民医院急诊科, 四川德阳 618000; 2. 德阳第五医院神经内科, 四川德阳 618000

摘要:目的 探讨脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)患者血清组织蛋白酶 B(CTSB)、长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1(lncRNA MALAT1)水平与病情严重程度及其对预后的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月德阳市人民医院收治的 80 例 SA-AKI 患者为 SA-AKI 组,另选取同期 80 例单纯脓毒症患者为单纯脓毒症组,根据病情严重程度将 SA-AKI 患者分为 1 期(22 例)、2 期(27 例)、3 期(31 例),并根据 28 d 临床结局分为死亡组(35 例)和存活组(45 例)。采用酶联免疫吸附试验和实时荧光定量 PCR 检测血清 CTSB 与 lncRNA MALAT1 水平,多因素 Logistic 回归分析 SA-AKI 患者预后不良的影响因素,受试者工作特征曲线分析血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者死亡的预测价值。结果 与单纯脓毒症组比较,SA-AKI 组血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平升高($P < 0.05$)。1 期、2 期、3 期 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平依次升高($P < 0.05$)。80 例 SA-AKI 患者 28 d 病死率为 43.75%。AKI 分期 3 期、急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分、序贯器官衰竭评估评分、血乳酸、CTSB、lncRNA MALAT1 升高为 SA-AKI 患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 CTSB 联合 lncRNA MALAT1 水平预测 SA-AKI 患者死亡的曲线下面积为 0.894,大于血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平单独预测的 0.797、0.793($P < 0.05$)。结论 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平升高与病情加重和预后不良密切相关,血清 CTSB 联合 lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者预后的预测价值较高。

关键词:脓毒症相关急性肾损伤; 组织蛋白酶 B; 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1; 病情严重程度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.011

中图法分类号:R692.9

文章编号:1673-4130(2024)20-2485-07

文献标志码:A

Relationship between serum CTSB and lncRNA MALAT1 levels and the severity of sepsis-associated acute kidney injury and their prognostic value*

LIAO Chunyan¹, WANG Hairong¹, LIU Yi²

1. Department of Emergency, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China;

2. Department of Neurology, Deyang Fifth Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum cathepsin B (CTSB) and long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (lncRNA MALAT1) levels and disease severity in patients with sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) and their prognostic value. **Methods** A total of 80 patients with SA-AKI admitted to Deyang People's Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the SA-AKI group, and 80 patients with simple sepsis in the same period were selected as the simple sepsis group. According to the severity of the disease, SA-AKI patients were divided into stage 1 (22 cases), stage 2 (27 cases), and stage 3 (31 cases). According to the 28 d clinical outcome, the patients were divided into death group (35 cases) and survival group (45 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay and real-time fluorescence quantitative PCR were used to detect serum CTSB and lncRNA MALAT1 levels. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with SA-AKI. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum CTSB and lncRNA MALAT1 levels for death in patients with SA-AKI. **Results** Compared with the simple sepsis group, the serum levels of CTSB and lncRNA MALAT1 were significantly increased in the SA-AKI group ($P < 0.05$). The serum levels of CTSB and lncRNA MALAT1 in patients with stage 1, stage 2, and

* 基金项目:四川省卫生健康科研课题立项项目(20PJ248)。

作者简介:廖春燕,女,主治医师,主要从事急诊方面的研究。

stage 3 SA-AKI were increased in turn ($P<0.05$). The 28 d mortality of the 80 patients was 43.75%. AKI stage 3, acute physiology and chronic health evaluation II score, sequential organ failure assessment score, elevated blood lactate, CTSB and lncRNA MALAT1 were independent risk factors for death in patients with SA-AKI ($P<0.05$). The area under the curve of serum CTSB combined with lncRNA MALAT1 for predicting the death of patients with SA-AKI was 0.894, which was higher than 0.797 and 0.793 predicted by serum CTSB or lncRNA MALAT1 levels alone ($P<0.05$). **Conclusion** The increased levels of serum CTSB and lncRNA MALAT1 in patients with SA-AKI are closely related to the aggravation of the disease and poor prognosis. Serum CTSB combined with lncRNA MALAT1 levels have a high predictive value for the prognosis of patients with SA-AKI.

Key words: sepsis-associated acute kidney injury; cathepsin B; long non-coding RNA lung adenocarcinoma metastasis-associated transcript 1; illness severity; prognosis

脓毒症是感染引起宿主免疫失调而导致危及生命的器官功能障碍, 若及时发现和治疗可发展为脓毒性休克, 引发多器官衰竭和死亡^[1]。2019 年中国共有 6 050 532 例脓毒症住院病例, 住院患者脓毒症发病率和病死率分别为 4.2‰、30.0‰^[2]。急性肾损伤(AKI)是脓毒症最严重的并发症之一, 可促进器官功能障碍发展, 是脓症患者死亡的重要原因^[3]。寻找能及时评估脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)病情严重程度和预后的血清标志物, 对促进 SA-AKI 患者预后改善至关重要。有研究表明, 肾细胞炎症反应和凋亡等与 SA-AKI 发生发展有关^[4]。组织蛋白酶 B (CTSB) 是一种蛋白水解酶, 能通过反映溶酶体膜通透性(LMP)参与溶酶体依赖性细胞死亡过程^[5]。有学者通过蛋白质组学分析发现, CTSB 是 SA-AKI 过程中关键的差异表达蛋白^[6]。肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)是新近发现的一种长链非编码 RNA (lncRNA), 参与调控炎症、凋亡等多种细胞行为^[7]。研究报道, lncRNA MALAT1 在脓症患者血清及脂多糖诱导的脓毒症细胞中高表达^[8]。目前, 关于 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平与病情严重程度的关系及预后预测价值尚缺乏报道, 本文据此展开研究, 以期改善 SA-AKI 患者预后提供更多依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月德阳市人民医院重症监护室(ICU)收治的 80 例 SA-AKI 患者为 SA-AKI 组, 其中女 26 例, 男 54 例; 年龄 33~83 岁, 平均(58.50±10.97)岁; 感染部位: 呼吸系统 25 例, 血液系统 33 例, 消化系统 6 例, 神经系统 6 例, 泌尿系统 6 例, 其他 4 例。另选取同期 80 例单纯脓症患者为单纯脓毒症组, 其中女 30 例, 男 50 例; 年龄 25~81 岁, 平均(58.27±10.28)岁; 感染部位: 呼吸系统 23 例, 血液系统 34 例, 消化系统 4 例, 神经系统 9 例, 泌尿系统 7 例, 其他 3 例。两组年龄、性别和感染部位分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1) 年龄≥18 岁; (2) 初次诊

断为脓毒症; (3) 脓毒症符合相关诊断标准^[9], 感染 + 序贯器官衰竭评估(SOFA)评分≥2 分; (5) AKI 符合改善全球肾脏病预后组织诊断标准^[10], 符合其中任一条[尿量<0.5 mL/(kg·h)且持续≥6 h, 肌酐 48 h 内升高≥26.5 μmol/L, 确认或推测 7 d 内肌酐升高>基础值 1.5 倍]。排除标准: (1) 恶性肿瘤患者、自身免疫性疾病患者、血液系统疾病患者; (2) 临床和随访资料不完整者; (3) 既往有慢性肾脏疾病、AKI 等肾病史或肾移植患者; (4) 妊娠及哺乳期女性; (5) 合并急性肺损伤、心肌损伤、肠道损伤等其他脓毒症器官损伤者; (6) 入院前接受血制品输注、使用抗凝或溶栓药物者; (7) 住 ICU 时间<48 h 者。本研究经医院伦理委员会批准[医伦审第(2020-06)号]。

1.2 方法

1.2.1 血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平检测 采集 SA-AKI 患者和单纯脓症患者入 ICU 时床旁静脉血 4 mL, 1 500×g 离心 15 min, 收集上清液分为两份保存于 EP 管中。一管血清用江西江蓝纯生物试剂有限公司提供的 CTSB 酶联免疫吸附试验试剂盒(编号: JLC21175)检测 CTSB 水平; 另一管血清用 Trizol 法(广州东盛生物科技有限公司, 编号: R1021)提取总 RNA, 琼脂糖凝胶电泳确定 RNA 纯度后, Takara 法(北京智杰方远科技有限公司, 编号: RR036A)逆转录为互补 DNA。以互补 DNA 为模板, 参考 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒说明书(上海易汇生物科技有限公司, 编号: HRR420A)建立反应体系: 互补 DNA 2 μL、2×One Step SYBR Green Mixeo 12.5 μL、正反向引物各 1.5 μL、RNase-free ddH₂O 加至总体积 20 μL。使用实时荧光定量 PCR 系统(美国 Bio-Rad, 型号: CFX96 Touch™)扩增。反应条件: 95℃ 10 min 1 次, 97℃ 10 s、60℃ 10 s、70℃ 30 s 40 次。以 GAPDH 为内参, 2^{-ΔΔCt} 法表示 lncRNA MALAT1 水平。lncRNA MALAT1 正向引物 5'-ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG-3', 反向引物 5'-CCATCTTTTGAAGGTTTCAGGTTG-3'; GAPDH 正向引物 5'-TGGCTACAGTCTTTCTTCA-

3',反向引物 5'-CTCATGGGACAGTTATGG-3'。

1.2.2 资料收集 收集 SA-AKI 患者性别、年龄、AKI 分期、合并症、感染部位、干预措施、急性生理学和慢性健康状况评价 (APACHE) II 评分、SOFA 评分^[9]、实验室指标(血肌酐、血尿酸、血红蛋白、C 反应蛋白、降钙素原、白细胞计数、血小板计数)等资料。

1.3 SA-AKI 病情严重程度和预后分组 根据改善全球肾脏病预后组织诊断标准^[10]将 SA-AKI 患者分为 1 期[血肌酐升高>基础值的 1.5~<2.0 倍或≥26.5 μmol/L 或尿量<0.5 mL/(kg·h)持续 6~12 h,22 例],2 期[血肌酐升高>基线基础值的 2.0~<3.0 倍或尿量<0.5 mL/(kg·h)持续≥12 h,27 例],3 期[血肌酐升高>基础值的 3 倍或≥353.6 μmol/L 或已经使用肾脏替代治疗或尿量<0.3 mL/(kg·h)持续≥24 h 或无尿≥12 h,31 例]。根据 SA-AKI 患者 28 d 临床结局分为死亡组和存活组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 *U* 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 *U* 检验;SA-AKI 患者预后不良的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者死亡的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,De-long 检验比较血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平单独与联合预测 SA-AKI 患者死亡的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SA-AKI 组与单纯脓毒症组血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平比较 SA-AKI 组血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平高于单纯脓毒症组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情严重程度 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平比较 1 期、2 期、3 期 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平依次升高($P < 0.05$),见表 2。

2.3 单因素分析 SA-AKI 患者预后的因素 80 例 SA-AKI 患者 28 d 死亡 35 例,28 d 病死率为 43.75%。单因素分析显示,死亡组 AKI 分期和肾脏

代替治疗比例、APACHE II 评分、SOFA 评分、血乳酸、CTSB、lncRNA MALAT1 高于存活组 ($P < 0.05$),两组其他资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SA-AKI 患者预后的因素 以 SA-AKI 患者预后为因变量(死亡/存活=1/0),以表 2 单因素分析中差异有统计学意义的指标:AKI 分期、肾脏代替治疗、APACHE II 评分、SOFA 评分、血乳酸、CTSB、lncRNA MALAT1 为自变量,建立影响 SA-AKI 患者预后的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,AKI 分期 3 期和 APACHE II 评分、SOFA 评分、血乳酸、CTSB、lncRNA MALAT1 升高为 SA-AKI 患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 SA-AKI 组与单纯脓毒症组血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CTSB(ng/mL)	lncRNA MALAT1
SA-AKI 组	80	20.07±5.39	1.78±0.38
单纯脓毒症组	80	11.49±3.03	1.21±0.26
<i>t</i>		12.404	11.269
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同病情严重程度 SA-AKI 患者血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

病情严重程度	<i>n</i>	CTSB(ng/mL)	lncRNA MALAT1
1 期	22	14.54±1.42	1.38±0.16
2 期	27	19.06±3.47 ^a	1.73±0.19 ^a
3 期	31	24.88±4.19 ^{ab}	2.12±0.31 ^{ab}
<i>F</i>		61.961	63.344
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 1 期 SA-AKI 患者比较,^a $P < 0.05$;与 2 期 SA-AKI 患者比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者死亡的预测价值 绘制血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平单独与联合预测 SA-AKI 患者死亡的 ROC 曲线,计算和比较 AUC。结果显示,血清 CTSB 联合 lncRNA MALAT1 水平预测的 AUC 为 0.894,大于血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平单独预测的 0.797、0.793($Z = 2.308, 2.311, P = 0.021, 0.021$)。见表 5。

表 3 单因素分析 SA-AKI 患者预后的因素[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	死亡组(<i>n</i> =35)	存活组(<i>n</i> =45)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别				
男	24(68.57)	30(66.67)	0.033	0.857
女	11(31.43)	15(33.33)		

续表 3 单因素分析 SA-AKI 患者预后的因素[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]				
项目	死亡组($n=35$)	存活组($n=45$)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄(岁)	68.80±11.97	56.71±9.90	1.672	0.099
AKI 分期			-5.007	<0.001
1 期	1(2.86)	21(46.67)		
2 期	11(31.43)	16(35.56)		
3 期	23(65.71)	8(17.78)		
合并症				
高血压	14(40.00)	17(37.78)	0.041	0.840
糖尿病	11(31.43)	8(17.78)	2.206	0.155
冠心病	5(14.29)	5(11.11)	0.007	0.932
慢性阻塞性肺疾病	3(8.57)	4(8.89)	0.000	1.000
慢性肝病	4(11.43)	4(8.89)	0.000	1.000
脑血管病	10(28.57)	10(22.22)	0.423	0.515
感染部位			2.147	0.828
呼吸系统	10(28.57)	15(33.33)		
血液系统	17(48.57)	16(35.56)		
消化系统	3(8.57)	3(6.67)		
神经系统	2(5.71)	4(8.89)		
泌尿系统	2(5.71)	4(8.89)		
其他	1(2.86)	3(6.67)		
干预措施				
肾脏代替治疗	13(37.14)	8(17.78)	6.045	0.014
血管活性药物	26(74.29)	24(53.33)	3.688	0.055
机械通气	19(54.29)	21(46.67)	0.457	0.499
评分系统(分)				
APACHE II 评分	22.00(20.00,26.00)	20.00(16.00,22.00)	-3.272	0.001
SOFA 评分	13.00(11.00,15.00)	10.00(8.00,12.00)	-3.681	<0.001
实验室指标				
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	92.98±24.76	81.45±27.19	1.955	0.054
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	415.66±208.77	347.56±168.58	1.614	0.110
血红蛋白(g/L)	98.07±28.61	106.92±26.51	-1.430	0.157
C 反应蛋白(mg/L)	114.80(88.37,136.11)	109.88(81.19,120.97)	-1.528	0.127
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	13.43(8.73,18.52)	9.56(6.29,15.86)	-1.940	0.052
血乳酸(mmol/L)	5.92(4.19,7.26)	3.45(1.77,4.04)	-4.461	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	14.71(11.23,17.55)	11.89(7.71,17.29)	-1.838	0.066
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	163.00(96.71,192.96)	204.02(104.17,281.56)	-1.217	0.224
CTSB(ng/mL)	23.19±5.45	17.65±3.95	5.072	<0.001
lncRNA MALAT1	2.00±0.35	1.62±0.31	5.140	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SA-AKI 患者预后的因素						
变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
AKI 分期	—	—	6.147	0.046	—	—
2 期	1.705	0.924	3.410	0.065	5.503	0.901~33.633
3 期	1.677	0.821	4.170	0.041	5.349	1.070~26.746

续表 4多因素 Logistic 回归分析 SA-AKI 患者预后的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肾脏代替治疗	0.730	0.410	3.172	0.075	2.075	0.929~4.632
APACHE II 评分升高	0.413	0.199	4.301	0.038	1.512	1.023~2.234
SOFA 评分升高	0.382	0.194	3.865	0.049	1.465	1.001~2.145
血乳酸升高	1.607	0.494	4.665	0.031	2.905	1.104~7.647
CTSB 升高	0.583	0.266	4.801	0.028	1.791	1.063~3.017
lncRNA MALAT1 升高	0.116	0.055	4.385	0.036	1.122	1.007~1.251
常量	-40.168	12.812	9.829	0.002	0.000	—

注：—为此项无数据。

表 5血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CTSB	0.797	0.692~0.879	19.48 ng/mL	71.43	75.56	0.470
lncRNA MALAT1	0.793	0.688~0.876	1.72	77.14	68.89	0.460
二者联合	0.894	0.805~0.952	—	94.29	71.11	0.654

注：—为此项无数据。

3 讨 论

肾脏因其高滤过、高压力和高灌注的特点成为脓毒症病理变化过程中最易受到损伤的靶器官之一，临床中超过 60% 的脓毒症患者合并 AKI，以肾功能短时间内急剧下降为主要临床特征，同时 SA-AKI 也会增加多器官功能障碍综合征发生风险，相比单纯脓毒症患者死亡风险提升 6~8 倍，重症患者甚至增加 16 倍^[11-12]。SA-AKI 发病机制复杂，尚无针对其有效的治疗策略，尽管近年来早期液体复苏、感染控制和体外血液净化技术取得较大进展，但 SA-AKI 仍然是脓毒症患者死亡的重要原因^[13]。早期评估 SA-AKI 患者病情严重程度和预后，对指导临床医师干预和最大限度降低病死率意义重大。

肾细胞凋亡和坏死是 AKI 最重要的病理特征，脓毒症过程中不受控制的炎症反应能直接损伤肾脏或引起肾脏灌注不足，导致肾细胞的损伤和死亡，并逐渐被纤维组织取代，最终导致肾单位丢失和肾功能不可逆损伤^[4]。溶酶体是单层膜封闭的细胞器，不仅参与运输细胞内外物质降解和回收，还是能量代谢、信号传递和细胞死亡调节等重要信号的转导枢纽^[14]。溶酶体依赖性细胞死亡是溶酶体最常见的细胞死亡诱导途径，其特征是 LMP 增加引起多种组织蛋白酶释放至细胞质，诱导细胞质内 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白家族、半胱天冬酶蛋白家族成员裂解，启动细胞凋亡信号通路^[15]。CTSB 是一种存在于溶酶体中的半胱氨酸蛋白水解酶，在细胞质、细胞膜、细胞外间隙和分泌囊等溶酶体相关的细胞结构中广泛分布，当 LMP 时可引起 CTSB 大量释放，因此 CTSB 活性增加被认为是 LMP 的指标^[5]。肾脏是一个富含溶酶体的器官，在多种原因所致的肾细胞凋亡中均能观察到 LMP 增

加^[16-17]。研究表明，降低 LMP 能改善 SA-AKI 大鼠肾损伤^[18]。抑制肺组织 CTSB 表达能减轻细胞焦亡，进而改善脓毒症所致的急性肺损伤^[19]。但关于血清 CTSB 对 SA-AKI 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示，SA-AKI 患者血清 CTSB 水平升高，这与既往研究报道的 CTSB 在 SA-AKI 组织中的表达结果相符^[6]。本研究结果还显示，1 期、2 期、3 期 SA-AKI 患者血清 CTSB 水平依次升高，CTSB 为 SA-AKI 患者预后不良的独立危险因素，说明血清 CTSB 水平升高与 SA-AKI 患者病情加重和预后不良密切相关。分析其机制可能是，血清 CTSB 水平升高提示 LMP 活跃，促使溶酶体内 CTSB 及其他多种蛋白酶释放，激活 B 淋巴细胞瘤-2、半胱天冬酶等凋亡基因启动凋亡信号，加剧 SA-AKI 患者肾细胞凋亡，导致患者病情加重和预后不良风险增加^[15]。WANG 等^[6]研究也指出，CTSB 激活的凋亡信号能诱导肾小管上皮细胞线粒体凋亡，而抑制 CTSB 表达能逆转该过程，减轻脓毒症小鼠肾损伤。

近年研究证实，lncRNA 作为表观遗传重要调控因子能通过海绵微小 RNA 竞争性结合靶基因或直接调控靶基因参与 SA-AKI 发生发展^[20]。lncRNA MALAT1 最初发现于肺腺癌中，故既往研究多报道其与恶性肿瘤细胞恶性生物学形成和预后的关系^[21]。近年研究发现，lncRNA MALAT1 还能调控靶基因参与炎症反应、氧化应激、纤维化和凋亡等细胞行为^[7]。lncRNA MALAT1 在脂多糖诱导的脓毒症大鼠肺组织中高表达，能靶向 miR-146a/核因子-κB p65 促进免疫炎症反应^[22]。敲除 lncRNA MALAT1 能下调脓毒症大鼠促炎细胞因子水平，以缓解脓毒症进程和提升小鼠存活率^[23]。lncRNA MALAT1 在脂多糖

诱导的 AKI 大鼠肾组织和细胞中高表达,敲低 lncRNA MALAT1 能靶向微小 RNA-146a/核因子- κ B 通路抑制促炎细胞因子释放,改善肾损伤^[24]。何应丰等^[25]报道,血浆 lncRNA MALAT1 水平与脓毒症患者病情和预后有关。但关于血清 lncRNA MALAT1 对 SA-AKI 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,SA-AKI 患者血清 lncRNA MALAT1 水平升高,提示 lncRNA MALAT1 可能参与 SA-AKI 发生。结果还显示,1 期、2 期、3 期 SA-AKI 患者血清 lncRNA MALAT1 水平依次升高,为 SA-AKI 患者预后不良的独立危险因素,说明血清 lncRNA MALAT1 水平升高与 SA-AKI 患者病情加重和预后不良密切相关。其机制可能与 lncRNA MALAT1 能激活高迁移率族蛋白 B1 有关。高迁移率族蛋白 B1 是 SA-AKI 炎症反应的核心信号通路,可放大炎症反应诱导肾细胞损伤和凋亡^[26]。lncRNA MALAT1 能靶向微小 RNA-370-3p 上调高迁移率族蛋白 B1 表达,通过结合 Toll 样受体和晚期糖基化终末产物激活核因子- κ B 信号通路,增加多种促炎细胞因子释放,加剧 SA-AKI 患者肾细胞炎症损伤和肾细胞凋亡,加重患者病情和影响患者预后^[27]。

本研究结果还发现,AKI 分期 3 期和 APACHE II 评分、SOFA 评分升高的 SA-AKI 患者死亡风险更高,这与既往研究报道相符^[28]。AKI 分期 3 期说明 SA-AKI 患者肾损伤更严重,故死亡风险更高;APACHE II 评分和 SOFA 评分越高说明 SA-AKI 患者器官功能损害更严重和病情更加危急,会增加死亡风险^[28]。基于血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平与 SA-AKI 患者预后的关系,进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 CTSB 水平为 19.48 ng/mL 时,预测 SA-AKI 患者死亡的 AUC 为 0.797;血清 lncRNA MALAT1 水平为 1.72 时,预测 SA-AKI 患者死亡的 AUC 为 0.793;血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平联合预测 SA-AKI 患者死亡的 AUC 为 0.894,较血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平单独预测更大。这说明检测血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平有助于预测 SA-AKI 患者预后,同时检测血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平可以更准确地预测预后,以指导临床做出更准确的判断和措施,改善患者预后。

综上所述,血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平升高与 SA-AKI 患者病情加重和预后不良密切相关,在常规指标基础上联合血清 CTSB、lncRNA MALAT1 水平对 SA-AKI 患者预后的预测价值较高。但本研究仍存在选择偏倚和样本量较少等不足,还需多中心、大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] SRZIĆ I, NESEK ADAM V, TUNJIĆ PEJAK D. Sepsis

definition; what's new in the treatment guidelines[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(Suppl 1): 67-72.

[2] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 84.

[3] MANRIQUE-CABALLERO C L, DEL RIO-PERTUZ G, GOMEZ H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2): 279-301.

[4] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th acute disease quality initiative workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 401-417.

[5] 周瑜, 闫波. 组织蛋白酶 B 在心血管疾病中的研究进展[J/CD]. *中华诊断学电子杂志*, 2021, 9(4): 278-281.

[6] WANG Y, XI W, ZHANG X, et al. CTSB promotes sepsis-induced acute kidney injury through activating mitochondrial apoptosis pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 1(13): 1053754.

[7] 张之飏, 马妮, 杨雪, 等. 创伤后长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录本 1 对机体调控机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37(4): 379-384.

[8] LE Y, SHI Y. MALAT1 regulates PCT expression in sepsis patients through the miR-125b/STAT3 axis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24428.

[9] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

[10] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.

[11] CHANG Y M, CHOU Y T, KAN W C, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9159.

[12] YUE S, LI S, HUANG X, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 215.

[13] ZARBOCK A, KOYNER J L, GOMEZ H, et al. Sepsis-associated acute kidney injury-treatment standard [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 39(1): 26-35.

[14] YANG C, WANG X. Lysosome biogenesis: regulation and functions[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202102001.

[15] 朱圣宇, 任超, 姚人骐, 等. 溶酶体损伤与细胞死亡: 疾病治疗新靶点[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(2): 111-116.

[16] 钟登琴, 李强, 张旭霞, 等. 溶酶体膜通透化在钆诱导肾近端小管上皮细胞死亡中的作用及机制[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2022, 42(3): 161-167.

[17] LIU Z, FAN M, HOU J, et al. Serine hydroxymethyltransferase 2 knockdown induces apoptosis in ccRCC by causing lysosomal membrane permeabilization via metabolic reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 144.

[18] 高友光, 林献忠, 林博, 等. 白藜芦醇对脓毒症急性肾损伤大鼠肾小管上皮细胞线粒体功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(7): 873-876.

• 论 著 •

CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 及 IFN- γ /IL-10 的联合检测对 HIV/TB 双重感染的临床早期诊断价值*高雯琬¹, 周 奉¹, 李佩波², 付 晓³, 魏成丽³, 王鹏森¹, 何 瑛¹, 李同心^{1△}

重庆市公共卫生医疗救治中心: 1. 中心实验室; 2. 结核科; 3. 医学检验科, 重庆 400036

摘要:目的 评估人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、结核病(TB)患者和 HIV/TB 双重感染者中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-4、IL-2、IL-17A 和 IFN- γ /IL-10]表达差异, 以期为临床早期判断 HIV 感染者是否具有 HIV/TB 双重感染提供依据。**方法** 收集 2021 年 1 月至 2022 年 9 月在该中心就诊的 103 例 HIV 感染者(HIV 组)、42 例 TB 患者(TB 组)和 67 例 HIV/TB 双重感染者(HIV/TB 组)的病历资料和临床信息。所有患者均进行 CRP、PCT 和细胞因子检测, 分析其在 3 组间的表达差异, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并评价其筛查能力。**结果** 与 HIV 组和 TB 组比较, HIV/TB 组 CRP、PCT、IFN- γ 、IL-10、IL-6 水平及 IFN- γ /IL-10 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。Bonferroni 校正结果显示, CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 水平和 IFN- γ /IL-10 在 HIV 组和 HIV/TB 组中差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 和 IFN- γ /IL-10 联合检测的曲线下面积为 0.826, 均高于单一指标检测的 AUC。**结论** CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6、IFN- γ /IL-10 联合检测可以帮助临床早期筛查 HIV 感染者和 HIV/TB 双重感染者。

关键词: C 反应蛋白; 降钙素原; 细胞因子; 人类免疫缺陷病毒; 结核病**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.012**中图法分类号:** R446.1**文章编号:** 1673-4130(2024)20-2491-05**文献标志码:** A**Value of combined detection of CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 and IFN- γ /IL-10 in early clinical diagnosis of HIV/TB co-infection***GAO Wenwan¹, ZHOU Feng¹, LI Peibo², FU Xiao², WEI Chengli², WANG Pengsen¹, HE Ying¹, LI Tongxin^{1△}

1. Department of Central Laboratory; 2. Department of Tuberculosis; 3. Department of Laboratory Medicine, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the expression differences of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and cytokines[interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-10, IL-6, IL-4, IL-2, IL-17A, and IFN- γ /IL-10] in human immunodeficiency virus (HIV) infection, tuberculosis (TB) infection and HIV/TB co-infection in order to provide evidence for early clinical diagnosis of HIV/TB co-infection. **Methods** Medical records and clinical information of 103 patients with HIV (HIV group), 42 patients with TB (TB group) and 67 patients with HIV/TB co-infection (HIV/TB group) were collected from January 2021 to September 2022. CRP, PCT and cytokines were detected in all patients, and their expression differences among the three groups were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn and screening ability was evaluated. **Results** Compared with HIV group and TB group, CRP, PCT, IFN- γ , IL-10, IL-6 levels and IFN- γ /IL-10 in HIV/TB group were increased, with statistical significance ($P < 0.001$). Bonferroni correction results showed that CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 levels and IFN- γ /IL-10 were significantly different between HIV and HIV/TB groups (all $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 and IFN- γ /IL-10 combined detection was 0.826, which was higher than that of single detection. **Conclusion** CRP, PCT, IFN- γ , IL-6, IFN- γ /IL-10 combined detection can help the early screening of HIV infection and HIV/TB co-infection.

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2024MSXM061); 重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展项目(202316); 重庆市沙坪坝区技术创新与应用发展项目(202321)。

作者简介: 高雯琬, 女, 主管技师, 主要从事 HIV 和结核病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: cqtlxin@163.com。