

• 论 著 •

# 血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对脓毒症合并急性肾损伤患者预后的评估价值\*

易 新<sup>1</sup>, 周莉娟<sup>2</sup>, 谢德东<sup>3△</sup>

河源市中医院:1. 重症医学科;2. 呼吸科;3. 急诊医学科, 广东河源 517000

**摘要:**目的 探讨血清环状 RNA 痒型 E3 泛素蛋白连接酶(CircITCH)、环状 RNA B 细胞淋巴瘤 2 相互作用蛋白 3 样(CircBNIP3L)联合急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE) II 评分对脓毒症合并急性肾损伤(S-AKI)患者预后的评估价值。方法 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 S-AKI 患者 100 例为 AKI 组,根据入院 28 d 预后按 1:1 比例匹配死亡患者 50 例(死亡组)和存活患者 50 例(存活组),根据急性肾损伤(AKI)分期分为 1 期组(40 例)、2 期组(27 例)、3 期组(33 例),另选取同期收治的单纯脓毒症患者 100 例为非 AKI 组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平,计算 APACHE II 评分。多因素 Logistic 回归分析血清 CircITCH、CircBNIP3L 和 APACHE II 评分与 S-AKI 患者预后的关系,受试者工作特征曲线分析血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者预后的评估价值。结果 与非 AKI 组比较,AKI 组血清 CircITCH 水平降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分升高( $P < 0.05$ )。1 期组、2 期组、3 期组血清 CircITCH 水平逐渐降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 和 APACHE II 评分逐渐升高( $P < 0.05$ )。与存活组比较,死亡组血清 CircITCH 水平降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分升高( $P < 0.05$ )。调整混杂因素后,CircITCH 高为 S-AKI 患者死亡的独立保护因素( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 高、APACHE II 评分高为独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的曲线下面积为 0.931,大于血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分单独评估的 0.782、0.787、0.778( $P < 0.05$ )。结论 血清 CircITCH 水平降低和 CircBNIP3L 水平、APACHE II 评分升高与 S-AKI 患者病情加重及死亡密切相关,血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分在 S-AKI 患者预后的评估中具有一定的潜在应用价值。

**关键词:**脓毒症合并急性肾损伤; 环状 RNA-痒型 E3 泛素蛋白连接酶; 环状 RNA B 细胞淋巴瘤 2 相互作用蛋白 3 样; 急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.007

中图法分类号:R692.4;R631+.2

文章编号:1673-4130(2026)04-0421-07

文献标志码:A

## Prognostic value of serum CircITCH, CircBNIP3L combined with APACHE II score in evaluating the prognosis of patients with sepsis complicated with acute kidney injury\*

YI Xin<sup>1</sup>, ZHOU Lijuan<sup>2</sup>, XIE Dedong<sup>3△</sup>

1. Department of Intensive Care Unit; 2. Department of Respiratory Medicine;  
3. Department of Emergency Medicine, Heyuan Traditional Chinese Medicine  
Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China

**Abstract: Objective** To investigate the prognostic value of serum circular RNA itchy E3 ubiquitin protein ligase (CircITCH) and circular RNA B-cell lymphoma 2 interacting protein 3-like (CircBNIP3L) combined with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (S-AKI). **Methods** A total of 100 patients with S-AKI admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 were retrospectively selected as AKI group. According to the prognosis of 28 days after admission, 50 dead patients (death group) and 50 survival patients (survival group) were matched in a 1:1 ratio. According to the stage of acute kidney injury (AKI), the patients were divided into stage 1 group (40 cases), stage 2 group (27 cases), and stage 3 group (33 cases). In addition, 100 patients with simple sepsis admitted during the same period were selected as non-AKI group. The levels of CircITCH and CircBNIP3L in serum were detected by real-time fluorescent quantitative PCR, and the APACHE II score was cal-

\* 基金项目:广东省医学科研基金项目(B2020128)。

作者简介:易新,男,副主任医师,主要从事重症医学相关研究。△ 通信作者,E-mail:xiededong1975@163.com。

culated. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum CircITCH, CircBNIP3L and APACHE II score and the prognosis of patients with S-AKI. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum CircITCH, CircBNIP3L combined with APACHE II score in evaluating the prognosis of patients with S-AKI. **Results** Compared with non-AKI group, the level of CircITCH in AKI group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the level of CircBNIP3L and APACHE II score were significantly increased ( $P < 0.05$ ). The level of CircITCH in stage 1 group, stage 2 group and stage 3 group gradually decreased ( $P < 0.05$ ), while CircBNIP3L and APACHE II score gradually increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the survival group, the serum CircITCH level was decreased ( $P < 0.05$ ), and the CircBNIP3L level and APACHE II score were increased in the death group ( $P < 0.05$ ). After adjusting for confounding factors, high CircITCH was an independent protective factor for death in patients with S-AKI ( $P < 0.05$ ), high CircBNIP3L and high APACHE II score were independent risk factors ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of serum CircITCH, CircBNIP3L combined with APACHE II score to evaluate the death of S-AKI patients was 0.931. It was higher than 0.782, 0.787, 0.778 of serum CircITCH, CircBNIP3L levels and APACHE II score alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decrease of serum CircITCH level, the increase of CircBNIP3L level and APACHE II score are closely related to the aggravation and death of patients with S-AKI. Serum CircITCH, CircBNIP3L combined with APACHE II score have potential application value in the prognosis evaluation of patients with S-AKI.

**Key words:** sepsis complicated with acute kidney injury; circular RNA itchy E3 ubiquitin protein ligase; circular RNA B-cell lymphoma 2 interacting protein 3-like; acute physiology and chronic health evaluation II score; prognosis

脓毒症是机体对感染反应失调而导致威胁生命的器官功能障碍,是休克、创伤、烧伤、感染等疾病的严重并发症,其病情具有进展快、病死率高的特点,我国住院患者脓毒症发病率为 0.42%,医院内病死率达 30.0%<sup>[1]</sup>。急性肾损伤(AKI)是脓毒症过程中常见的靶器官损伤和导致患者死亡的重要原因,并发率在 16%~67%,病死率在 50%~70%<sup>[2]</sup>。因此及时预测脓毒症合并 AKI(S-AKI)患者预后至关重要。研究表明,环状 RNA(CircRNA)作为非编码 RNA 的重要亚类,能通过调控炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等参与 S-AKI 过程<sup>[3]</sup>。痒型 E3 泛素蛋白连接酶(ITCH)、B 细胞淋巴瘤 2 相互作用蛋白 3 样(BNIP3L)是两个新发现的 CircRNA,研究表明 CircITCH 在 S-AKI 细胞模型中低表达, CircBNIP3L 在其中高表达,并与肾细胞炎症、氧化应激和细胞凋亡相关<sup>[4-5]</sup>。急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE) II 评分是临床常用的危重症患者预后评分系统,具有可靠和操作简便等优势<sup>[6]</sup>。HOU 等<sup>[7]</sup>报道, APACHE II 评分是 S-AKI 发生的独立危险因素。但关于血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者预后的评估价值尚不清楚,鉴于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 S-AKI 患者 100 例为 AKI 组,其中根据入院 28 d 内预后按 1:1 比例匹配死亡患者 50 例(死亡组)和存活患者 50 例(存活组), S-AKI 患者年龄 27~84 岁,平均(54.52±11.78)岁;女 38 例,男

62 例;感染部位:呼吸系统、血液系统、消化系统、神经系统、泌尿系统、其他分别有 31 例、42 例、7 例、7 例、6 例。根据 AKI 分期分为 1 期组(40 例)、2 期组(27 例)、3 期组(33 例)<sup>[8]</sup>。另选取同期收治的单纯脓毒症患者 100 例为非 AKI 组,年龄 25~82 岁,平均(54.27±8.36)岁;女 35 例,男 65 例;感染部位:呼吸系统、血液系统、消化系统、神经系统、泌尿系统、其他分别有 30 例、41 例、10 例、8 例、6 例、5 例。2 组年龄、性别和感染部位比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。患者或家属自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)初次发生脓毒症或 AKI;(2)年龄≥18 岁;(3)脓毒症与 AKI 分别符合 Sepsis-3<sup>[9]</sup> 和改善全球肾脏病预后组织<sup>[8]</sup> 诊断标准;(4)有完整的临床资料;(5)入住重症监护病房时间≥48 h。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)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;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)不能进行随访;(5)肾移植或既往慢性肾病、接受血液透析;(6)药物、尿路梗阻、创伤等所致的 AKI。本研究经本院伦理委员会批准(批号: B2021-01)。

**1.2 仪器与试剂** 总 RNA 提取试剂(货号:79306)购自上海恪敏生物科技有限公司, circRNA 合成试剂(货号:R0722M)购自上海碧云天生物技术股份有限公司, ABI 2720 型 PCR 扩增仪购自美国应用生物公司, PCR 试剂(2×SYBR Green qPCR Master Mix, 货号:JK-R2010)购自上海晶抗生物工程有限公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平检测** 收集所有患者入重症监护病房时床旁静脉血 4 mL,

1 500×g 离心 25 min 取上层血清,加入总 RNA 提取试剂提取血清总 RNA。使用 circRNA 合成试剂转录合成 cDNA。参考 PCR 试剂说明书进行扩增。反应体系:2×SYBR Green qPCR Master Mix 5 μL、50×ROX Dye 0.4 μL、正向引物 0.4 μL、反向引物 0.4 μL、cDNA 0.5 μL、ddH<sub>2</sub>O 补足到 10 μL;反应程序:95 °C 5 min 1 次,95 °C 10 s,60 °C 30 s,60 °C 30 s 40 次。以磷酸甘油醛脱氢酶为内参,2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平。CircITCH 正向引物:5'-AGGATCCCAGGAGTTCAAAT-3',反向引物:5'-GAGTGGGCTTGACTGAAATAG-3'; CircBNIP3L 正向引物:5'-GCACGGAACCTCCCTTGACGTC-3',反向引物:5'-GCTCTAGGGATCGTCGCCGAA-3';磷酸甘油醛脱氢酶正向引物:5'-CGCGAGAAGATGACCCAGAT-3',反向引物:5'-GGGCATACCCCTCGTAGATG-3'。

**1.3.2 APACHE II 评分计算** 所有患者入院后 48 h 内计算 APACHE II 评分,包括急性生理学(4 个项目)、年龄(1 个项目)和慢性健康(5 个项目)3 个维度,总分值 0~71 分,得分越高则预后更差<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学处理** 选用 SPSS28.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验或趋势方差检验;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* 检验或 *J-T* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析血清 CircITCH、CircBNIP3L 和 APACHE II 评分与 S-AKI 患者预后的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者预后的评估价值,1 000 次 Bootstrap 抽样法计算 C 指数进行内部验证。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 AKI 组与非 AKI 组血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分比较** 与非 AKI 组

比较,AKI 组血清 CircITCH 水平降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

**表 1 AKI 组与非 AKI 组血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分比较** [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	CircITCH	CircBNIP3L	APACHE II 评分(分)
AKI 组	100	0.46±0.05	1.51±0.26	25.00(20.00,28.00)
非 AKI 组	100	0.62±0.10	1.11±0.15	17.50(13.00,22.00)
<i>t/Z</i>		-14.572	13.299	-7.763
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同 AKI 分期 S-AKI 患者血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分比较** 1 期组、2 期组、3 期组血清 CircITCH 水平逐渐降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 和 APACHE II 评分逐渐升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

**表 2 不同 AKI 分期 S-AKI 患者血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分比较** [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	CircITCH	CircBNIP3L	APACHE II 评分(分)
1 期组	40	0.51±0.03	1.25±0.13	20.00(18.00,21.75)
2 期组	27	0.46±0.01	1.55±0.06	25.00(24.00,26.00)
3 期组	33	0.41±0.02	1.80±0.11	30.00(28.00,32.50)
<i>F/Z</i>		407.014	447.688	10.491
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 不同预后 S-AKI 患者临床资料比较** 与存活组比较,死亡组年龄更大( $P < 0.05$ ),AKI 分期、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、血肌酐、肾脏替代治疗比例更高( $P < 0.05$ ),血清 CircITCH 水平降低( $P < 0.05$ ),CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分升高( $P < 0.05$ )。两组其余资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 3 不同预后 S-AKI 患者临床资料比较** [ $n(\%)$ 或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	死亡组( <i>n</i> =50)	存活组( <i>n</i> =50)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.170	0.680
男	32(64.00)	30(60.00)		
女	18(36.00)	20(40.00)		
年龄(岁)	59.10±12.34	49.94±9.25	4.200	<0.001
基础疾病				
冠心病	6(12.00)	4(8.00)	0.444	0.505
高血压	22(44.00)	15(30.00)	2.102	0.147
糖尿病	19(38.00)	14(28.00)	1.131	0.288
感染部位			2.243	0.815
呼吸系统	14(28.00)	17(34.00)		

续表 3 不同预后 S-AKI 患者临床资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	死亡组( $n=50$ )	存活组( $n=50$ )	$\chi^2/t/Z$	$P$
血液系统	24(48.00)	18(36.00)		
消化系统	4(8.00)	3(6.00)		
神经系统	3(6.00)	4(8.00)		
泌尿系统	3(6.00)	4(8.00)		
其他	2(4.00)	4(8.00)		
AKI 分期			-3.181	0.001
1 期	12(24.00)	28(56.00)		
2 期	16(32.00)	11(22.00)		
3 期	22(44.00)	11(22.00)		
SOFA 评分(分)	14.00(6.00,20.00)	8.00(4.00,10.00)	-4.048	<0.001
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	89.11 $\pm$ 21.41	78.40 $\pm$ 26.37	2.230	0.028
血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	402.51 $\pm$ 208.56	358.69 $\pm$ 166.97	1.161	0.248
治疗措施				
机械通气	43(86.00)	36(72.00)	2.954	0.086
血管升压药物	42(84.00)	34(68.00)	3.509	0.061
肾脏替代治疗	30(60.00)	18(36.00)	5.769	0.016
CircITCH	0.44 $\pm$ 0.04	0.49 $\pm$ 0.04	-5.853	<0.001
CircBNIP3L	1.64 $\pm$ 0.21	1.38 $\pm$ 0.24	5.773	<0.001
APACHE II 评分(分)	28.00(24.00,30.25)	23.00(19.00,25.00)	-4.798	<0.001

**2.4 血清 CircITCH、CircBNIP3L 和 APACHE II 评分与 S-AKI 患者预后的多因素 Logistic 回归分析** 以 S-AKI 患者预后(死亡/存活=1/0)为因变量, CircITCH、CircBNIP3L、APACHE II 评分为自变量(均原值录入),年龄、AKI 分期、SOFA 评分、血肌酐、肾脏替代治疗为协变量(均原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,调整混杂因素后, CircITCH 高为 S-AKI 患者死亡的独立保护因素( $P < 0.05$ ), CircBNIP3L 高、APACHE II 评分高为独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者死亡的评估价值** 通过 Logistic

回归拟合血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的概率[Logit ( $P$ ) = -3.022 - 0.288  $\times$  CircITCH + 0.620  $\times$  CircBNIP3L + 0.287  $\times$  APACHE II 评分]。ROC 曲线显示,血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.931,大于血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分单独评估的 0.782、0.787、0.778( $Z = 3.698, 3.392, 3.853, P < 0.001$ )。经 1 000 次 Bootstrap 抽样法内部验证,血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的 C 指数为 0.931(95%CI 0.863~0.972)。见表 5。

表 4 血清 CircITCH、CircBNIP3L 和 APACHE II 评分与 S-AKI 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
年龄大	0.095	0.041	5.349	0.021	1.100	1.015~1.193
AKI 分期	0.396	0.576	0.473	0.491	1.487	0.481~4.599
SOFA 评分高	0.305	0.101	9.081	0.003	1.357	1.113~1.655
血肌酐高	0.003	0.019	0.018	0.895	1.003	0.966~1.041
肾脏替代治疗	0.759	0.915	0.690	0.406	2.137	0.356~12.833
CircITCH 高	-0.450	0.144	9.744	0.002	0.638	0.481~0.846
CircBNIP3L 高	0.613	0.224	7.449	0.006	1.845	1.189~2.865
APACHE II 评分高	0.221	0.102	4.733	0.030	1.247	1.022~1.522
常量	-3.335	6.308	0.280	0.597	0.036	-

注:—为此项无数据。

表 5 血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分对 S-AKI 患者死亡的评估价值

项目	AUC	95%CI	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CircITCH	0.782	0.688~0.858	<0.001	0.46	49.36	79.14	0.480
CircBNIP3L	0.787	0.694~0.863	<0.001	1.43	82.00	60.00	0.420
APACHE II 评分	0.778	0.683~0.855	<0.001	25 分	64.00	83.00	0.470
三者联合	0.931	0.863~0.972	<0.001	0.66	78.00	94.00	0.720

### 3 讨 论

肾脏因其高血流量、血管结构复杂、高滤过、高度炎症敏感性等使得其在脓毒症期间更容易受到损伤,以急性肾小管坏死、肾小管间质炎症、肾血管内皮损伤等为主要病理特征,并以肾功能短时间内急剧下降、电解质紊乱、水潴留等为主要临床表现<sup>[10]</sup>。S-AKI 机制复杂,尽管近年来容量管理、肾脏替代治疗等取得一定进展,但截至目前仍然缺乏针对其有效的治疗策略,成为脓症患者死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。本研究中,S-AKI 患者 28 d 死亡率为 50%,这与既往研究报道的 50%~70% 相近<sup>[2]</sup>,提示 S-AKI 患者预后较差,因此及时准确评估 S-AKI 患者预后十分重要。

APACHE II 评分是一种用于重症监护病房的疾病严重程度评分系统,涉及多个生理参数,可综合患者急性生理状况、年龄及慢性健康状况量化评估患者的病情严重程度,帮助临床医生制订治疗决策<sup>[6]</sup>。研究报道,APACHE II 评分是多种脓毒症并发症患者预后独立影响因子,且具有一定评估价值<sup>[11]</sup>。HOU 等<sup>[7]</sup>报道,APACHE II 评分高与 S-AKI 发生有关。本研究中,S-AKI 患者 APACHE II 评分随着病情加重而升高,为 S-AKI 患者死亡的危险因素,说明 APACHE II 评分升高与 S-AKI 患者病情加重及死亡风险增加有关。考虑与 APACHE II 评分能全面评估 S-AKI 患者生理和健康状况有关,APACHE II 评分越高则预示患者多器官系统功能受损越严重,病情更严重,且面临更高的死亡风险。进一步 ROC 曲线显示,APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的 AUC 为 0.778,这与纪小奇等<sup>[12]</sup>报道的 0.798 相近。说明 APACHE II 评分有助于评估 S-AKI 患者预后,但其临床价值较低。笔者考虑原因是,APACHE II 评分并非 S-AKI 患者预后的针对性评分,还需纳入影响 S-AKI 患者预后的生物标志物。

S-AKI 过程中涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、微循环障碍、免疫失调、代谢紊乱、线粒体功能障碍等多种复杂机制<sup>[13]</sup>。CircRNA 是一类具有闭合环状结构的非编码 RNA,相较于其他非编码 RNA,其表达更为丰富、特异性更强,能够充当微小 RNA (miRNA) 的“海绵”,通过结合 miRNA 减少其对靶基因的抑制作用,间接调控下游靶基因的表达,进而在 S-AKI 的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等病理过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。CircITCH 是由 ITCH 基因通过

特定反向剪接机制生成的 CircRNA<sup>[14]</sup>。在糖尿病模型中,CircITCH 可上调沉默信息调节因子 6 和激活核转录因子红系 2 相关因子 2 信号通路,改善肾脏炎症、纤维化和氧化应激<sup>[15-16]</sup>。同时,CircITCH 通过靶向 miR-146a-5p 激活酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 β 轴,缓解慢性肾小球肾炎大鼠肾脏炎症与损伤<sup>[17]</sup>。上述研究表明,CircITCH 具有明显的肾脏保护作用。一项荟萃分析显示,CircITCH 低表达与口腔鳞状细胞癌、卵巢癌、肺癌等恶性肿瘤患者预后不良有关<sup>[18]</sup>。然而,血清 CircITCH 在 S-AKI 患者中的临床意义尚未明确。本研究发现,S-AKI 患者血清 CircITCH 水平降低,且随着病情加重而降低,其水平升高是患者死亡风险降低的独立保护因素。其可能机制是,CircITCH 可通过靶向抑制 miR-579-3p 上调锌指 E 盒结合同源盒 2,减少炎症基因和凋亡基因的表达,从而抑制肾上皮细胞的炎症反应与细胞凋亡,减轻肾损伤,降低 S-AKI 患者的死亡风险<sup>[4]</sup>。此外,CircITCH 还可靶向抑制 miR-214-3p,上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1,通过减少促炎信号激活,降低脂质过氧化产物积累,维持线粒体膜电位,从而缓解肾细胞的炎症反应、氧化应激及线粒体功能障碍,进一步降低 S-AKI 患者的死亡风险<sup>[19]</sup>。

CircBNIP3L 是一种来自人染色体 8p21.2 区域的 CircRNA,由 BNIP3L 基因通过非线性反向剪接机制产生。BNIP3L 是一个与细胞凋亡和自噬密切相关的基因,而 CircBNIP3L 作为 BNIP3L 基因的一种 CircRNA 产物,可能在调控 BNIP3L 的功能及其他相关细胞生理过程中发挥作用<sup>[20]</sup>。近年来,BNIP3L 已被确认为 AKI 中的重要靶点。研究表明,敲除 BNIP3L 可减少肾脏促炎因子、凋亡基因、活性氧的表达,并促进线粒体自噬,从而改善由脓毒症、急性高血糖等因素引起的 AKI<sup>[21]</sup>。KÖLLING 等<sup>[22]</sup>通过 CircRNA 表达分析发现,急性心肌梗死患者血液中的 CircBNIP3L 表达上调。ZHOU 等<sup>[5]</sup>也报道,CircBNIP3L 敲低可缓解脓毒症诱导的肾小管上皮细胞损伤。然而,血清 CircBNIP3L 水平在 S-AKI 患者中的临床意义尚未得到明确验证。本研究发现,S-AKI 患者血清 CircBNIP3L 水平升高,且随着病情加重而升高,是 S-AKI 患者死亡的独立危险因素。其可能机制是,CircBNIP3L 高表达能够靶向抑制 miR-370-3p,从而上调髓样分化因子 88 表达,启动下游多条促炎信

号通路并增加活性氧的生成,进而促进肾小管上皮细胞的炎症反应和氧化应激,加重肾损伤,增加 S-AKI 患者的死亡风险<sup>[5]</sup>。此外,CircBNIP3L 的高表达还能够靶向抑制 miR-942-5p,进而上调氧化应激反应激酶 1 表达,通过激活炎症信号通路和细胞凋亡信号通路,增加活性氧的产生,并加剧肾细胞的凋亡、炎症反应及氧化应激损伤,从而进一步提高 S-AKI 患者的死亡风险<sup>[23]</sup>。

本研究还发现,高龄和 SOFA 评分高增加了 S-AKI 患者死亡风险,考虑与高龄患者基础疾病多且身体状况差,高 SOFA 评分反映器官功能障碍越严重有关。同时单因素分析中,AKI 分期、血肌酐、肾脏替代治疗与 S-AKI 患者预后有关,但多因素 Logistic 分析中不是独立影响因素,这可能与本研究样本量较少和部分变量间存在共线性有关,需进一步扩大样本量验证相关结果的稳健性。本研究 ROC 曲线显示,血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分评估 S-AKI 患者死亡的 AUC 大于血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平和 APACHE II 评分单独评估;经 1 000 次 Bootstrap 抽样法内部验证,三者联合的 C 指数为 0.931。这提示在 APACHE II 评分基础上联合血清 CircITCH、CircBNIP3L 水平可以更准确地评估 S-AKI 患者预后。未来临床中可能据此更加全面、准确地评估 S-AKI 患者的预后风险,帮助医生制订个性化治疗方案,改善患者预后。

综上所述,血清 CircITCH、CircBNIP3L 联合 APACHE II 评分在 S-AKI 患者预后的评估中具有一定的潜在应用价值。然而,本研究样本量相对较小,可能限制结果的外推性和普适性,存在一定偏倚风险;未来需在更大样本量和多中心背景下进一步验证上述指标的稳定性和可靠性。此外,本研究主要聚焦于 CircITCH、CircBNIP3L 的临床评估价值,尚未深入探讨其在 S-AKI 发生发展中的具体分子机制,后续仍需结合基础实验开展机制性研究,为其临床转化提供更坚实的理论依据。

## 参考文献

- [1] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023,27(1):84.
- [2] PAIS T, JORGE S, LOPES J A. Acute kidney injury in sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(11):5924.
- [3] LI Z, XING J. Potential therapeutic applications of circular RNA in acute kidney injury[J]. Biomed Pharmacother, 2024,174:116502.
- [4] LI Q, WANG T, WANG X, et al. Inhibition of sepsis-induced acute kidney injury via the circITCH-miR-579-3p-ZEB2 axis[J]. Environ Toxicol, 2023,38(6):1217-1225.
- [5] ZHOU Y, QING M, XU M. Circ-BNIP3L knockdown alleviates LPS-induced renal tubular epithelial cell injury during sepsis-associated acute kidney injury by miR-370-3p/MYD88 axis[J]. J Bioenerg Biomembr, 2021,53(6):665-677.
- [6] QUINTAIROS A, PILCHER D, SALLUH J I F. ICU scoring systems[J]. Intensive Care Med, 2023,49(2):223-225.
- [7] HOU L, WU X, SUN Z. Risk factors and prognosis of acute kidney injury in hospitalised sepsis patients[J]. Arch Esp Urol, 2024,77(3):263-269.
- [8] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012,120(4):c179-c184.
- [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] 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组,等.中国急性肾损伤临床实践指南[J].中华医学杂志,2023,103(42):3332-3366.
- [11] YIN R, YANG X, YAO Y. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: a meta-analysis[J]. Heliyon, 2024,10(18):e37336.
- [12] 纪小奇,陈婷,陈城,等.血清 CysC、SAA 联合 APACHE II 评分对脓毒症合并急性肾损伤患者预后的评估价值[J].中华保健医学杂志,2022,24(2):125-127.
- [13] 刘霄岩,赵秋兰,代江娜. lncRNA MIAT 通过调节 miR-338-3p/THBS1 轴促进脓毒症引起的急性肾损伤[J].国际检验医学杂志,2025,46(6):681-688.
- [14] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, TAHERI M, et al. CircITCH: a circular RNA with eminent roles in the carcinogenesis[J]. Front Oncol, 2021,11:774979.
- [15] LIU J, DUAN P, XU C, et al. CircRNA circ-ITCH improves renal inflammation and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by regulating the miR-33a-5p/SIRT6 axis[J]. Inflamm Res, 2021,70(7):835-846.
- [16] FU H, HE J, LI C, et al. Theaflavin-3, 3'-digallate protects liver and kidney functions in diabetic rats by up-regulating circ-ITCH and Nrf2 signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2024,72(26):14630-14639.
- [17] WANG D, GAO Q, HUANG S J, et al. Circular E3 ubiquitin-protein ligase improves renal function and alleviates inflammation and renal injury in chronic glomerulonephritis rats via the microRNA-146a-5p/tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein gamma axis[J]. J Physiol Pharmacol, 2024,75(3):77-84.
- [18] SUN X D, HUAN C, SUN D W, et al. Prognostic and clinicopathological significance of circular RNA circ-ITCH expression in cancer patients: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2021,2021:8828299.
- [19] YE W, MIAO Q, XU G, et al. CircRNA itchy E3 ubiquitin-protein ligase improves mitochondrial dysfunction in sepsis-induced acute kidney injury by targeting microRNA-214-3p/ATP-binding cassette A1 axis[J]. Ren Fail, 2023,45(2):2261552.

• 论 著 •

# 糖尿病肾病血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性及联合预测效能分析\*

薛超<sup>1</sup>, 白海龙<sup>2</sup>, 高云霞<sup>2</sup>, 刘雅<sup>2</sup>, 王兰芬<sup>3△</sup>

1. 河北省沧州中西医结合医院糖尿病三科, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州中西医结合医院内分泌三科, 河北沧州 061000; 3. 沧州市人民医院中医科, 河北沧州 061000

**摘要:**目的 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清载脂蛋白 A1(ApoA1)、叉头框转录因子 1(FOXO1)水平与肾损伤进展风险相关性,并分析其对肾损伤进展风险的预测效能。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月河北省沧州中西医结合医院收治的 DN 患者 223 例进行前瞻性研究,依据治疗后 1 年内是否发生肾损伤进展分为进展组(44 例)、无进展组(176 例)。比较两组基线资料与血清 ApoA1、FOXO1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析肾损伤进展风险的影响因素,采用限制性立方样条分析血清 ApoA1、FOXO1 水平与肾损伤进展风险的相关性,绘制受试者工作特征曲线分析血清 ApoA1、FOXO1 对肾损伤进展风险的预测效能。**结果** 与无进展组比较,进展组血清 ApoA1 水平降低( $P < 0.05$ ),FOXO1 水平升高( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 ApoA1、FOXO1 是 DN 患者肾损伤进展的独立影响因素( $P < 0.05$ )。ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用( $P < 0.05$ )。血清 ApoA1、FOXO1 单独及联合预测肾损伤进展风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.758、0.777、0.882,且联合预测的 AUC 明显大于单独预测( $P < 0.05$ )。**结论** DN 肾损伤进展患者血清 ApoA1 水平降低,FOXO1 水平升高,且 ApoA1 低水平、FOXO1 高水平在肾损伤进展风险中呈正向交互作用,联合检测 ApoA1、FOXO1 水平预测肾损伤进展风险的预测效能更高。

**关键词:**糖尿病肾病; 载脂蛋白 A1; 叉头框转录因子 1; 肾损伤进展; 交互作用; 预测

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.008 **中图法分类号:**R587.2

**文章编号:**1673-4130(2026)04-0427-06 **文献标志码:**A

## Correlation of serum ApoA1 and FOXO1 levels with the risk of progression of renal injury in diabetic nephropathy and analysis of the combined predictive efficacy\*

XUE Chao<sup>1</sup>, BAI Hailong<sup>2</sup>, GAO Yunxia<sup>2</sup>, LIU Ya<sup>2</sup>, WANG Lanfen<sup>3△</sup>

1. Third Department of Diabetes, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Third Department of Endocrinology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum levels of apolipoprotein A1 (ApoA1) and forkhead box transcription factor 1 (FOXO1) and the risk of progression of renal injury in patients with diabetic nephropathy (DN), and to analyze their predictive efficacy for the risk of progression of renal injury. **Methods** A prospective study was conducted on totally 223 patients with DN admitted to Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province from January 2022 to January 2024. The patients were divided into progressive group (44 cases) and non-progressive group (176 cases) according to whether renal injury progressed within 1 year after treatment. The baseline data and serum ApoA1 and FOXO1 levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the risk of progression of renal injury. Restricted cubic spline was used to analyze the correlation between serum ApoA1, FOXO1 levels and the risk of progression of renal injury. Receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the predictive efficacy of serum ApoA1 and FOXO1 for the risk

\* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022240)。

作者简介:薛超,男,主治医师,主要从事糖尿病肾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: yue4631066@163.com。