

• 论 著 •

# 基于 Treg 细胞功能及 Th1/Th2 相关细胞因子表达谱构建并评价脓毒症患者急性肾损伤风险预测列线图模型效能\*

王 玲, 徐英辉, 韩劲婷, 李春燕, 张 萍<sup>△</sup>

衡水市第二人民医院急诊科, 河北衡水 053000

**摘要:**目的 基于调节性 T (Treg) 细胞功能及 Th1/Th2 相关细胞因子表达谱构建并评价脓毒症患者急性肾损伤 (AKI) 风险预测列线图模型效能。方法 本研究为单中心前瞻性、观察性研究, 采用非随机抽样的方法选取该院 2022 年 8 月至 2024 年 8 月住院治疗的 254 例脓毒症患者, 根据预后转归划分为无 AKI 组 ( $n=144$ ) 和并发 AKI 组 ( $n=110$ )。比较两组患者的一般临床资料、T 细胞亚群、Th1/Th2 相关细胞因子水平及 28 d 生存情况的差异, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析评估脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, 根据各危险因素构建风险预测模型。采用 H-L 检验及 Bootstrap 法绘制校准曲线评价模型的拟合度。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC) 评估该模型的预后评估价值, 通过决策曲线 (DCA) 评估模型预测脓毒症患者并发 AKI 的净收益。结果 两组患者的一般临床资料比较, 并发 AKI 组患者较无 AKI 组序贯器官衰竭评分 (SOFA)、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素 (IL)-4、IL-10 水平均升高, Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 均降低 ( $P<0.05$ ); 并发 AKI 组患者 28 d 内中位生存时间显著短于无 AKI 组患者 ( $\chi^2=10.126, P=0.001$ ); 基于 Logistic 回归分析筛选出 6 种影响因素, 包括 TNF- $\alpha$  ( $OR=1.026, 95\%CI: 1.012\sim 1.039$ )、IFN- $\gamma$  ( $OR=1.037, 95\%CI: 1.018\sim 1.055$ )、IL-4 ( $OR=1.032, 95\%CI: 1.007\sim 1.057$ )、IL-10 ( $OR=1.064, 95\%CI: 1.024\sim 1.105$ ) 均为脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, Treg 细胞亚群比例 ( $OR=0.748, 95\%CI: 0.645\sim 0.869$ )、CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 比值 ( $OR=0.024, 95\%CI: 0.003\sim 0.174$ ) 可能为脓毒症患者并发 AKI 的独立保护因素。H-L 检验显示, 基于以上 6 种危险因素构建的风险预测模型拟合度较高 ( $\chi^2=10.658, df=8, P=0.222$ ), ROC 曲线分析表明, 该模型预测脓毒症患者并发 AKI 的 AUC 为 0.820 ( $95\%CI: 0.769\sim 0.871, P<0.001$ ), DCA 曲线提示, 该模型在 0.0~0.9 阈值内对于脓毒症患者 AKI 风险的预测净收益大于 0。结论 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平较高均是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 较高则是脓毒症患者并发 AKI 的独立保护因素; 基于上述指标构建的预后评估模型对于准确预测脓毒症患者并发 AKI 风险具有较高应用价值。

**关键词:** 脓毒症; Treg 细胞; Th1/Th2 细胞因子; 预后评估模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.005

中图法分类号: R459.7

文章编号: 1673-4130(2026)08-0920-07

文献标志码: A

## Constructing and evaluating the performance of a nomogram model for predicting acute kidney injury risk in sepsis patients based on Treg cell function and Th1/Th2-related cytokine expression profiles\*

WANG Ling, XU Yinghui, HAN Shaoting, LI Chunyan, ZHANG Ping<sup>△</sup>

Department of Emergency, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

**Abstract: Objective** To construct and evaluate the efficacy of a risk prediction nomogram model for acute kidney injury (AKI) in sepsis patients based on regulatory T (Treg) cell function and Th1/Th2-related cytokine expression profiles. **Methods** This study was a single-center prospective and observational study. A total of 254 sepsis patients admitted to the hospital between August 2022 and August 2024 were included in the study through a non-random sampling technique. They were categorized into either the non-AKI group ( $n=144$ ) or the AKI group ( $n=110$ ) based on their prognosis. A comparative analysis was performed on the general clinical characteristics, T cell subsets, Th1/Th2-related cytokine levels and 28 d survival situation between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were conducted to evaluate the independent risk factors for AKI in septic patients. Based on these risk factors, a risk prediction model was constructed. The goodness-of-fit of the model was evaluated through the H-L test and Bootstrap method using

\* 基金项目: 河北省衡水市科技计划(自筹经费)项目(2024014027Z)。

作者简介: 王玲, 女, 副主任医师, 主要从事急诊方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 243747843@qq.com。

calibration curves. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were generated, and the area under the curve (AUC) was calculated to determine the predictive accuracy of the model. Additionally, decision curve analysis (DCA) was employed to assess the clinical utility and net benefit of the model in predicting AKI among sepsis patients. **Results** The comparison of overall clinical data between the two groups indicated that the AKI group exhibited elevated sequential organ failure assessment (SOFA) scores, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, and levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-4 (IL-4), and IL-10, along with reduced percentages of Treg cell subsets and CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T ratios compared to the non-AKI group (all  $P < 0.05$ ). The median survival time among 28 d of patients in the AKI group was significantly shorter than that in the non-AKI group ( $\chi^2 = 10.126, P = 0.001$ ). Logistic regression analysis identified six influencing factors, including TNF- $\alpha$  ( $OR = 1.026, 95\%CI: 1.012 - 1.039$ ), IFN- $\gamma$  ( $OR = 1.037, 95\%CI: 1.018 - 1.055$ ), IL-4 ( $OR = 1.032, 95\%CI: 1.007 - 1.057$ ), and IL-10 ( $OR = 1.064, 95\%CI: 1.024 - 1.105$ ) as independent risk factors for AKI in patients with sepsis, while the proportion of Treg cell subsets ( $OR = 0.748, 95\%CI: 0.645 - 0.869$ ) and the CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T ratio ( $OR = 0.024, 95\%CI: 0.003 - 0.174$ ) as independent protective factors. The results of the H-L test demonstrated a strong concordance between the risk estimation model formulated on these six variables, indicating a good model fit ( $\chi^2 = 10.658, df = 8, P = 0.222$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of the model for predicting AKI in sepsis patients was 0.820 ( $95\%CI: 0.769 - 0.871, P < 0.001$ ). DCA further illustrated that within a threshold probability range of 0 to 0.9, the model's net benefit exceeded zero in forecasting AKI risk among sepsis patients. **Conclusion** Elevated levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, and IL-10 have been identified as independent risk factors for AKI in individuals diagnosed with sepsis. Conversely, increased proportions of Treg cell subsets and CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T ratios are identified as independent protective factors. A prognostic evaluation model established utilizing these markers demonstrates significant utility in precisely forecasting the likelihood of AKI in sepsis patients.

**Key words:** sepsis; Treg cells; Th1/Th2 cytokines; prognostic assessment model

脓毒症是由多种病原体感染后引起的免疫、炎症紊乱综合征,严重者可能导致休克、威胁患者生命健康<sup>[1]</sup>。目前脓毒症患者的早期治疗以降低器官功能衰竭发生率、住院病死率为主要目标,尽管抗感染、抗休克及肾脏替代治疗等方法已广泛应用于临床脓毒症患者抢救,但患者远期病死率仍处于较高水平<sup>[2]</sup>。肾脏是脓毒症患者最易损伤的器官之一,脓毒症患者合并急性肾损伤(AKI)发生率在 30%~50%,其中重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者 AKI 风险占比均在 40%以上<sup>[3-4]</sup>。合并 AKI 的脓毒症患者 28 d 病死率及接受肾脏替代治疗率均显著高于 AKI 患者,大幅加重了医疗资源负担<sup>[5-6]</sup>。因此,关注脓毒症患者 AKI 发生风险对于准确评估患者病情、及时调整治疗方案、改善患者预后均具有重要临床意义。

脓毒症患者发生 AKI 的病理生理学机制与肾小管上皮细胞损伤、代谢重编程及炎症反应等密切相关,但如何早期预测脓毒症患者 AKI 发生风险尚缺少系统性总结<sup>[7-8]</sup>。虽然临床上诊断脓毒症相关 AKI 主要是根据血清肌酐(Scr)及尿量的变化,但是由于脓毒性患者在抢救时常需要应用利尿剂或实施液体复苏治疗,仅依靠肾功能指标及尿液相关检测难以准确判断脓毒症相关 AKI 的发生风险<sup>[9]</sup>。因此,从免疫、炎症角度寻找具有准确判断脓毒症患者 AKI 风

险的指标并应用于临床具有重要意义。基于此,本研究通过前瞻性、观察性研究分析发生/未发生 AKI 的脓毒症患者调节性 T(Treg)细胞功能及 Th1/Th2 相关细胞因子表达谱特征,基于上述指标构建并评价脓毒症患者 AKI 风险预测列线图模型效能,为未来更准确评估脓毒症患者 AKI 风险提供思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用非随机抽样的方法选取本院 2022 年 8 月至 2024 年 8 月住院治疗的 254 例脓毒症患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 2016 年第三版脓毒症(Sepsis-3)<sup>[10]</sup> 诊断标准,存在明确或可疑的感染证据,并且符合序贯器官衰竭评分(SOFA)中至少两项标准(收缩压 $\leq 100$  mmHg、呼吸频率 $\geq 22$  次/分、格拉斯哥昏迷评分 $\leq 13$  分);(2)年龄大于 18 岁且为首次确诊;(3)患者临床资料、实验室检验结果均完整可取。排除标准:(1)合并慢性肾衰竭或肾脏基础疾病;(2)既往接受过肾脏替代治疗或肾移植术治疗;(3)合并任何类型恶性肿瘤;(4)临床资料及实验室检验指标缺失;(5)有精神疾病史或认知功能障碍,无法配合完成本研究中的各项评估和检查;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)近 3 个月内接受过免疫调节治疗。本研究已通过院内伦理委员会审批(批号:2022-06-003),研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》伦理原则,

所有患者均签署知情同意书。

**1.2 分组方法** 将所纳入的脓毒症患者根据入院后 28 d 内是否合并 AKI 分为并发 AKI 组( $n=144$ )和无 AKI 组( $n=110$ )。其中 AKI 的诊断标准符合改善全球肾脏病预后组织 2012(KDIGO-2012)发布的临床实践指南<sup>[11]</sup>,符合以下条件之一即可判断发生 AKI:48 h 内 Scr 水平升高至少 0.3 mg/dL,或已知(假定)肾功能损害发生在 7 d 内,Scr 升高至基线值的 1.5 倍以上,或尿量 $<0.5$  mL/(kg·h)持续 6 h。

**1.3 观察指标** (1)一般临床资料:收集患者年龄、性别、基础疾病史(高血压、糖尿病、高脂血症)、主要感染部位、病原体类型(细菌、真菌、病毒、其他)、SOFA 评分和急性生理学及慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分。高血压<sup>[12]</sup>、糖尿病<sup>[13]</sup>、高脂血症<sup>[14]</sup>的诊断均符合相关临床指南。主要感染部位包括呼吸系统、内脏器官、皮肤和软组织。SOFA 评分范围 0~24 分<sup>[15]</sup>、APACHE II 评分范围 0~71 分<sup>[16]</sup>,分值越高均表明患者器官衰竭程度越严重。(2)T 细胞亚群:患者均在入院后均采集外周静脉血用于 T 细胞亚群检测,全血样本用 CD3、CD4、CD8、CD25、FoxP3 流式抗体孵育后通过 BD FACS 流式细胞仪检测。①首先获取前向散射光(FSC)和侧向散射光(SSC)二维点图,设门圈定淋巴细胞群,排除细胞碎片、死细胞及其他非淋巴细胞成分;②分别根据 CD4、CD8 独立表达情况设门并圈定 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群和 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群;③在 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群中进一步设门分析 CD25 的表达情况,圈定 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞亚群;④针对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞亚群中检测 Foxp3 的表达,将 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T 细胞定义为 Treg 细胞。最终记录 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>)比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>)比例、Treg 细胞亚群(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>)比例,根据结果计算 CD4<sup>+</sup>T 与 CD8<sup>+</sup>T 比值。(3)Th1/Th2 相关细胞因子:外周血样本离心后分离上层血清,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10 的表达水平,具体步骤如下:①将包被有特异性抗体的 96 孔酶标板平衡至室温,每孔加入适量稀释后的标准品或待测血清样本,37 °C 孵育 1 h 使细胞因子与固相抗体充分结合。②孵育结束后弃去孔内液体,用洗涤缓冲液洗涤 3 次。③每孔加入生物素标记的检测抗体,37 °C 孵育 1 h。④再次洗涤后加入亲和素-辣根过氧化物酶(HRP)工作液,37 °C 孵育 30 min。⑤经过彻底洗涤后加入底物显色液,室温避光反应 20 min。⑥在酶标仪上测定 450 nm 处的吸光度值,根据标准品的浓度和对应的吸光度值绘制标准曲线,通过标准曲线计算出待测血清样本中细胞因子的浓度。酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒均

购自艾博抗(上海)贸易有限公司。(4)28 d 生存情况:以入组患者病死或入院后 28 d 为研究终点,存活患者生存时间定义为入院至 28 d,病死患者生存时间定义为入院至病死时间。绘制生存时间曲线并对比两组患者 28 d 内生存情况的差异。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。脓毒症患者生存时间采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,组间生存时间对比采用 Log-Rank 检验。组间单因素分析差异有统计学意义的指标先应用方差膨胀因子(VIF)进行共线性诊断,无共线性的指标纳入 Logistic 回归分析以评估脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素,并根据各危险因素构建回归预测模型。应用校准曲线并采用 H-L 检验进行模型的内部验证以评价其拟合度。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)以评价预后评估模型的预测效能,绘制决策曲线(DCA)评价模型的预测净收益。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 并发 AKI 组与无 AKI 组的一般临床资料比较** 入组的 254 例脓毒症患者中,并发 AKI 患者 110 例,无 AKI 患者 144 例。两组患者的一般临床资料比较,并发 AKI 组患者较无 AKI 组 SOFA 评分和 APACHE II 评分均更高(均  $P < 0.05$ )。此外,两组患者的平均年龄、男性占比、基础疾病情况、主要感染部位、病原体类型比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 并发 AKI 组与无 AKI 组的 T 细胞亚群比较** 与无 AKI 组比较,并发 AKI 组患者的 Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 均降低(均  $P < 0.05$ )。此外,两组患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群比例、CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群比例的差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 并发 AKI 组与无 AKI 组的 Th1/Th2 相关细胞因子比较** 与无 AKI 组比较,并发 AKI 组患者的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平均较高(均  $P < 0.05$ )。此外,两组患者的 IL-2 水平差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 并发 AKI 组与无 AKI 组的生存时间比较** Kaplan-Meier 生存曲线分析表明并发 AKI 组患者中位生存时间为 16(95%CI:10.13~21.87)d,Log-Rank 检验提示 AKI 组患者生存时间显著短于无 AKI 组( $\chi^2=10.126, P=0.001$ )。见图 1。

**2.5 单因素 Logistic 回归分析** 上述单因素分析中  $P < 0.05$  的指标均 VIF $<10$ ,表明各变量之间不存在严重的多重共线性问题。将上述指标纳入单因素 Lo-

gistic 回归分析,其中 SOFA 评分、APACHE II 评分、Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T、TNF-α、IFN-γ、IL-4、IL-10 直接作为连续变量纳入分析。结果显示 SOFA 评分、APACHE II 评分、TNF-α、IFN-γ、IL-

4、IL-10 可能为脓毒症患者并发 AKI 的潜在危险因素,Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 可能为脓毒症患者并发 AKI 的潜在保护因素(均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 并发 AKI 组与无 AKI 组的一般临床资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别		基础病史			主要感染部位		
			男	女	糖尿病	高血压	高脂血症	皮肤和软组织	呼吸系统	内脏器官
无 AKI 组	144	67.13 ± 3.84	77(53.5)	67(46.5)	38(26.4)	55(38.2)	29(20.1)	64(44.4)	66(45.8)	14(9.7)
AKI 组	110	67.66 ± 3.86	62(56.4)	48(43.6)	40(36.4)	54(49.1)	23(20.9)	51(46.4)	49(44.5)	10(9.1)
t/χ <sup>2</sup>		1.106	0.210		2.916	3.022	0.023	0.100		
P		0.270	0.646		0.088	0.082	0.880	0.951		

组别	n	病原体类型				SOFA 评分(分)	APACHE II 评分(分)
		细菌	真菌	病毒	其他		
无 AKI 组	144	90(62.5)	9(6.3)	35(24.3)	10(6.9)	7.44 ± 1.60	24.74 ± 1.69
AKI 组	110	69(62.7)	3(2.7)	31(28.2)	7(6.4)	7.89 ± 1.67	25.20 ± 1.64
t/χ <sup>2</sup>			2.031			2.162	2.196
P			0.566			0.032	0.029

表 2 并发 AKI 组与无 AKI 组的 T 细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> T 细胞亚群(%)	CD8 <sup>+</sup> T 细胞亚群(%)	Treg 细胞亚群(%)	CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T
无 AKI 组	144	57.89 ± 2.22	38.41 ± 2.27	6.52 ± 2.21	1.58 ± 0.16
AKI 组	110	57.48 ± 2.11	38.80 ± 1.83	5.21 ± 1.97	1.50 ± 0.15
t		1.495	1.458	4.871	4.178
P		0.136	0.146	<0.001	<0.001

表 3 并发 AKI 组与无 AKI 组的 Th1/Th2 相关细胞因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF-α(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)	IL-2(ng/mL)	IL-4(ng/mL)	IL-10(ng/mL)
无 AKI 组	144	79.04 ± 23.83	58.62 ± 17.31	43.48 ± 10.10	31.86 ± 11.59	54.95 ± 8.34
AKI 组	110	89.80 ± 25.26	68.60 ± 17.88	44.71 ± 9.63	36.23 ± 14.04	58.93 ± 8.54
t		3.473	4.489	0.978	2.717	3.733
P		0.001	<0.001	0.329	0.007	<0.001

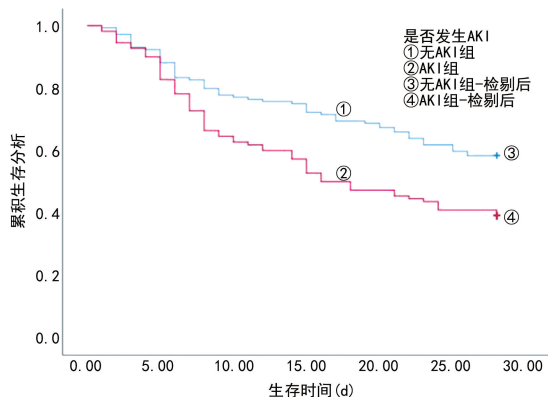


图 1 并发 AKI 组与无 AKI 组的生存时间比较

## 2.6 多因素 Logistic 回归分析及预测模型的构建

根据单因素 Logistic 回归分析的结果,将 SOFA 评

分、APACHE II 评分、Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 比值、TNF-α、IFN-γ、IL-4、IL-10 水平一齐纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示,TNF-α ( $OR = 1.026, 95\% CI: 1.012 \sim 1.039$ )、IFN-γ ( $OR = 1.037, 95\% CI: 1.018 \sim 1.055$ )、IL-4 ( $OR = 1.032, 95\% CI: 1.007 \sim 1.057$ )、IL-10 ( $OR = 1.064, 95\% CI: 1.024 \sim 1.105$ )均为脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素,Treg 细胞亚群比例 ( $OR = 0.748, 95\% CI: 0.645 \sim 0.869$ )、CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T ( $OR = 0.024, 95\% CI: 0.003 \sim 0.174$ )可能为脓毒症患者并发 AKI 的独立保护因素(均  $P < 0.05$ )。见表 5。基于上述危险因素构建回归预测模型: $\text{Log}(Y_{\text{并发 AKI}}) = -4.867 - 0.290 \times \text{Treg 细胞亚群比例} - 3.748 \times \text{CD4}^+ \text{T/CD8}^+ \text{T}$

$$T+0.025 \times \text{TNF-}\alpha+0.036 \times \text{IFN-}\gamma+0.031 \times \text{IL-4}+0.062 \times \text{IL-10}。$$

表 4 脓毒症患者并发 AKI 的单因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
SOFA 评分	0.169	0.079	2.132	1.184	1.014~1.383	0.033
APACHE II 评分	0.167	0.077	2.164	1.182	1.016~1.376	0.030
Treg 细胞亚群比例	-0.293	0.065	-4.489	0.746	0.656~0.848	<0.001
CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T	-3.376	0.862	-3.917	0.034	0.006~0.185	<0.001
TNF- $\alpha$	0.018	0.005	3.339	1.018	1.007~1.029	<0.001
IFN- $\gamma$	0.033	0.008	4.171	1.034	1.018~1.050	<0.001
IL-4	0.027	0.010	2.650	1.028	1.007~1.048	0.008
IL-10	0.057	0.016	3.551	1.058	1.026~1.092	<0.001

表 5 脓毒症患者并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
SOFA 评分	0.056	0.097	0.570	1.057	0.873~1.279	0.568
APACHE II 评分	0.104	0.094	1.109	1.110	0.923~1.335	0.268
Treg 细胞亚群比例	-0.290	0.076	-3.805	0.748	0.645~0.869	<0.001
CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T	-3.748	1.020	-3.674	0.024	0.003~0.174	<0.001
TNF- $\alpha$	0.025	0.007	3.824	1.026	1.012~1.039	<0.001
IFN- $\gamma$	0.036	0.009	3.935	1.037	1.018~1.055	<0.001
IL-4	0.031	0.012	2.547	1.032	1.007~1.057	0.011
IL-10	0.062	0.019	3.211	1.064	1.024~1.105	0.001
常数项	-4.867	3.245	-3.500	-	-	<0.001

注：-表示无数据。

2.7 风险预测模型的内部一致性检验 H-L 检验表明实际脓毒症患者并发 AKI 的发生概率与预测概率间比较,差异无统计学意义( $\chi^2=10.658, df=8, P=0.222$ ),校准曲线提示该风险预测模型与临床实际观察的拟合度较好。见图 2。

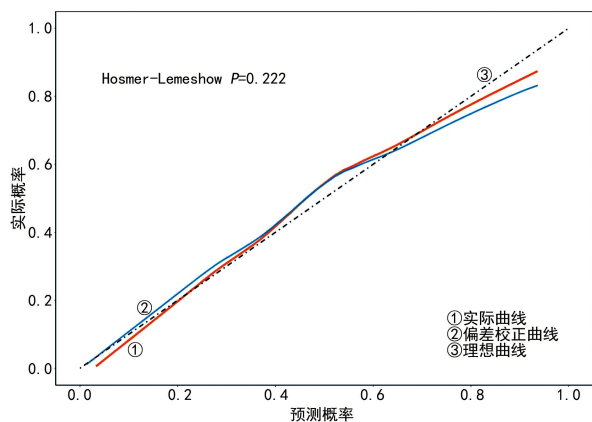


图 2 验证预后评分模型的校准曲线图

2.8 风险预测模型的预测价值 ROC 曲线分析结果表明该风险预测模型对于脓毒症患者并发 AKI 的预测 AUC 为 0.820 (95%CI: 0.769~0.871,  $P<0.001$ ),提示该模型具有良好的预测价值,模型的灵

敏度为 89.13%,特异度为 87.05%。DCA 曲线提示该预测模型对于脓毒症患者 AKI 风险的预测概率为 0.0~0.9,阈概率内净收益大于 0。见图 3。

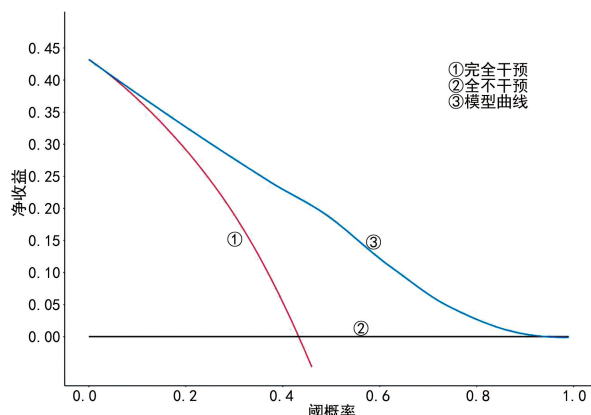


图 3 风险预测模型预测脓毒症患者并发 AKI 的 DCA 曲线

### 3 讨论

Treg 细胞是一类具有免疫调节功能的 T 细胞亚群,既往研究表明 Treg 细胞功能的降低可能导致脓毒症患者 AKI 风险的增加,可能与脓毒症病理生理过程中炎症反应过度激活密切相关<sup>[17-18]</sup>。本研究中观察到合并 AKI 的脓症患者 Treg 细胞比例显著

低于未合并 AKI 的患者。进一步通过 Logistic 回归分析发现 Treg 细胞是脓毒症患者 AKI 风险的保护因素,提示 Treg 水平降低可能更容易诱导脓毒症患者发生 AKI。Treg 细胞可通过释放抗炎细胞因子和细胞接触依赖性机制来抑制炎症细胞的活化和增殖,减轻肾脏炎症损伤<sup>[19-20]</sup>。然而在脓毒症患者中 Treg 细胞的功能往往受到抑制,导致其抗炎作用减弱,使得炎症反应得以放大进而损伤肾脏。既往研究也提示,脓毒症患者中 Treg 细胞数量减少或功能抑制与病情严重程度、SOFA 评分等呈正相关,与本研究结果具有一致性<sup>[21-22]</sup>。

除了以 Treg 为代表的免疫细胞直接参与并影响脓毒症患者 AKI 风险外,脓毒症患者体内多种 Th1、Th2 细胞因子紊乱也是诱导 AKI 的重要因素<sup>[23-24]</sup>。在脓毒症患者、AKI 患者中,Th1 和 Th2 细胞因子的失衡对病情发生、发展过程均起到关键作用,其中 IFN- $\gamma$  能够激活肾小管上皮细胞和免疫细胞并促进炎症介质的产生,加剧肾脏炎症损伤<sup>[25]</sup>。上述 Th1 炎症因子的级联反应不仅直接损害肾脏细胞,还可能通过激活中性粒细胞和单核细胞进一步促进炎症损伤<sup>[26]</sup>。另一方面,IL-4 和 IL-10 等 Th2 细胞因子能够抑制 Th1 细胞因子的产生,减少炎症介质的释放及对肾脏的炎症损伤<sup>[27-28]</sup>。本研究合并 AKI 的脓毒症患者 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平均显著高于未合并 AKI 的患者。进一步通过 Logistic 回归分析发现 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平增高均是脓毒症患者发生 AKI 风险的危险因素。上述结果提示尽管 Th2 细胞因子发挥关键的抗炎作用,但过表达也提示患者局部或全身炎症反应较剧烈,对于肾脏组织的炎症损伤作用更严重。

通常认为 IL-10 作为重要的抗炎细胞因子,可通过抑制巨噬细胞、单核细胞等抗原提呈细胞的活化,减少促炎细胞因子产生和释放,从而减轻炎症反应。但在本研究疾病背景下,IL-10 可能呈现出不同的作用模式可能是脓毒症进展过程中机体的免疫调节网络发生紊乱,IL-10 的抗炎功能被削弱或其信号传导通路出现异常,持续高水平的 IL-10 可能诱导免疫细胞耐受进而抑制其抗炎效应,其对 Th 细胞及 Treg 细胞的调控作用失衡反而增加脓毒症患者 AKI 发生风险。此外,Th1 和 Th2 细胞因子还可能通过影响肾脏的血管调节和细胞凋亡途径间接参与 AKI 的发病机制<sup>[29]</sup>。总之,Th1 和 Th2 细胞因子在脓毒症患者 AKI 风险中的作用是复杂而相互关联的。Th1、Th2 细胞因子的过度表达及紊乱均推动了脓毒症 AKI 的发展。

由于本研究的样本量相对较少且仅在单中心开展前瞻性、观察性研究,这可能导致病例筛选过程存在一定偏差,限制了研究结果的广泛适用性。此外,

本研究主要针对脓毒症患者起病后短期内 AKI 的发生风险进行分析,对于患者远期预后或发展为慢性肾脏病、肾衰竭的风险及危险因素分析仍有待进一步探究。综上所述,本研究认为 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 水平较高均是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素,Treg 细胞亚群比例、CD4<sup>+</sup> T/CD8<sup>+</sup> T 较高则是脓毒症患者并发 AKI 的独立保护因素;基于上述指标构建的预后评估模型对于准确预测脓毒症患者并发 AKI 风险具有较高应用价值。

## 参考文献

- 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.
- 白小丽, 敖其, 陈婷婷, 等. 外周血炎症指标在脓毒症肾损伤中的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2024, 25(2): 62-68.
- COBUSSEN M, VERHAVE JC, BUIJS J, et al. The incidence and outcome of AKI in patients with sepsis in the emergency department applying different definitions of AKI and sepsis[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(1): 183-190.
- 张琪, 费雅楠, 姜利. ICU 脓毒症合并急性肾损伤患者 CRRT 后死亡危险因素: 一项多中心观察研究数据的二次分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2): 155-159.
- 王志勇, 王刚, 才仔全. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特征及预后的影响因素[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(8): 566-571.
- 赖坤美. 脓毒症并发急性肾损伤的临床预测模型及预后分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- 王含玉, 罗朋立. 脓毒症合并急性肾损伤的发病机制与最新治疗进展的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12362-12368.
- 李莹莹, 宋二凯. 脓毒症并发 AKI 的危险因素及对患者预后水平的影响研究[J]. 青岛医药卫生, 2023, 55(3): 161-165.
- WHITE K C, SERPA-NETO A, HURFORD R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(9): 1079-1089.
- SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- 娄莹, 马文君, 王子君, 等. 中国高血压临床实践指南计划书[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(7): 671-675.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南

- (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [14] 《混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024 年)》编写专家组. 混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(9): 907-917.
- [15] LAMB DEN S, LATERRE PF, LEVY M M, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 374.
- [16] CZAJKA S, ZIEBIŃSKA K, MARCZENKO K, et al. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 296.
- [17] LIU X, CHEN L, PENG W, et al. Th17/Treg balance: the bloom and wane in the pathophysiology of sepsis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1356869.
- [18] GRAY C C, BIRON-GIRARD B, WAKELEY M E, et al. Negative immune checkpoint protein, VISTA, regulates the CD4<sup>+</sup> treg population during sepsis progression to promote acute sepsis recovery and survival[J]. Front Immunol, 2022, 13: 861670.
- [19] HUANG S, QIU X. Association between peripheral blood regulatory T cell content with inflammatory stress response and immune response in children with sepsis[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(12): 4480-4488.
- [20] CHEN L, LIU X, WANG X, et al. Berberine alleviates acute lung injury in septic mice by modulating Treg/Th17 homeostasis and downregulating NF- $\kappa$ B signaling [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1139-1151.
- [21] ZHANG T, ZHAO J, ZHENG T, et al. Adenosine 2A receptor antagonists promote lymphocyte proliferation in sepsis by inhibiting Treg expression of PD-L1 in spleen [J]. Immunology, 2024, 171(4): 566-582.
- [22] COLÓN D F, WANDERLEY C W, TURATO W M, et al. Paediatric sepsis survivors are resistant to sepsis-induced long-term immune dysfunction[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(8): 1308-1323.
- [23] MURATSU A, ODA S, ONISHI S, et al. Bacterial sepsis causes more dramatic pathogenetic changes in the Th1 pathway than does viral (COVID-19) sepsis: a prospective observational study of whole blood transcriptomes [J]. Virol J, 2024, 21(1): 190.
- [24] MEDHASI S, SANGPHECH N, PERMPALUNG N, et al. Functional characterization of macrophages and change of Th1/Th2 balance in patients with pythiosis after Pythium insidiosum antigen immunotherapy [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27363.
- [25] GENG H, ZHANG H, CHENG L, et al. Sivelestat ameliorates sepsis-induced myocardial dysfunction by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 128: 111466.
- [26] YU W J, YANG M L, LV B, et al. CD40L-Activated DC promotes Th17 differentiation and inhibits Th2 differentiation in Sepsis-Induced lung injury via cGAS-STING signaling [J]. Biochem Genet, 2025, 63(3): 2455-2469.
- [27] ZHOU J, ZHANG Y, ZHUANG Q. IL2RB affects Th1/Th2 and Th17 responses of peripheral blood mononuclear cells from septic patients [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51(3): 1-7.
- [28] LI P, YANG H, CUI Q, et al. Expression level of cytokines in patients with sepsis and its effect on prognosis [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2023, 35(12): 1250-1254.
- [29] SAWOO R, DEY R, GHOSH R, et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization [J]. J Appl Toxicol, 2023, 43(10): 1549-1572.

(收稿日期: 2025-07-12 修回日期: 2025-11-20)

(上接第 919 页)

- [19] SHI Z, ZHAO T, LI D, et al. Silencing of forkhead box C1 reduces nasal epithelial barrier damage in mice with allergic rhinitis via epigenetically upregulating secreted frizzled-related protein 5 [J]. Mol Immunol, 2024, 168(1): 51-63.
- [20] YUAN Y, ZHU H, HUANG S, et al. SFRP5 partially inhibits the proliferation and migration of airway smooth muscle cells in children with asthma by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Discov Med, 2024, 36(181): 323-331.
- [21] SUN M, WANG W, MIN L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 129-137.
- [22] 何楷印, 刘乐, 周婷, 等. 肺炎支原体感染患儿 SAA、CRP、NLR、PLR 水平与病情进展及体液免疫的关系 [J]. 河北医药, 2024, 46(11): 1656-1660.
- [23] 张玉坤, 黄春华, 徐心坦, 等. D-D、CRP、LDH 在重症支原体肺炎患儿中的变化及对病情的诊断价值 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 78-81.
- [24] 吴玉芹, 黄荣卫, 刘兴祝, 等. NLR、LDH、IL-6 在肺炎支原体肺炎患儿病情及预后评估中的价值 [J/CD]. 发育医学电子杂志, 2024, 12(4): 278-283.

(收稿日期: 2025-08-05 修回日期: 2025-12-10)