

• 论 著 •

脓毒症合并急性肾损伤患者外周血 USF2、USP10 表达水平及临床意义*

于欣¹, 王永杰¹, 李震霄¹, 宋海涛¹, 董春丽¹, 张靓靓¹, 张海涛¹, 王潇然^{2△}

吉林省人民医院: 1. 重症医学科; 2. 泌尿外科, 吉林长春 130021

摘要: **目的** 探讨脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者外周血上游转录因子 2(USF2)、泛素特异性蛋白酶 10(USP10)的表达水平及临床意义。 **方法** 选择 2018 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 259 例脓毒症患者, 根据是否合并 AKI 将患者分为 AKI 组(107 例)和非 AKI(NAKI)组(152 例)。收集临床一般资料, 检测外周血中 USF2、USP10 的表达水平。Pearson 分析 USF2、USP10 与肾功能的相关性。二元 Logistic 回归分析影响脓毒症患者合并 AKI 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 USF2、USP10 诊断脓毒症患者合并 AKI 的价值。 **结果** AKI 组血清 USF2 表达水平高于 NAKI 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), USP10 表达水平低于 NAKI 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。AKI 组 USF2 表达与尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(CysC)呈正相关($P < 0.05$), USP10 表达与 BUN、Scr、CysC 呈负相关($P < 0.05$)。高序贯器官衰竭(SOFA)评分、脓毒症休克、高表达 USF2 是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素($P < 0.05$), 高表达 USP10 是保护因素($P < 0.05$)。USF2、USP10 诊断脓毒症患者发生 AKI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.742(95%CI: 0.676~0.808)、0.781(95%CI: 0.724~0.839), 联合 USF2 和 USP10 诊断脓毒症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.907(95%CI: 0.865~0.948), 高于单独诊断($P < 0.05$)。 **结论** 脓毒症患者外周血中 USF2 表达增加, USP10 表达下降与合并 AKI 风险增加以及肾功能下降有关。

关键词: 脓毒症; 急性肾损伤; 上游转录因子 2; 泛素特异性蛋白酶 10

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.017

中图法分类号: R692; R459.7

文章编号: 1673-4130(2024)10-1233-06

文献标志码: A

Expression levels of USF2 and USP10 in peripheral blood of patients with sepsis complicated with acute kidney injury and their clinical significance*

YU Xin¹, WANG Yongjie¹, LI Zhenxiao¹, SONG Haitao¹, DONG Chunli¹, ZHANG Liangliang¹, ZHANG Haitao¹, WANG Xiaoran^{2△}

1. Department of Critical Care Medicine; 2. Department of Urology, Jilin Provincial People's Hospital, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and the clinical significance of upstream transcription factor 2 (USF2) and ubiquitin-specific protease 10 (USP10) in peripheral blood of patients with sepsis combined with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 259 patients with sepsis were selected from Jilin Provincial People's Hospital from January 2018 to December 2022. Patients were divided into AKI group (107 cases) and non AKI (NAKI) group (152 cases) according to whether they had AKI or not. General clinical data were collected and the expression levels of USF2 and USP10 in peripheral blood were detected. Pearson analysis was used to investigate the correlation between USF2, USP10, and renal function. Binary Logistic regression analysis was used to investigate the factors influencing sepsis patients with AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of USF2 and USP10 in diagnosing AKI in patients with sepsis. **Results** The expression level of serum USF2 in AKI group was higher than that in NAKI group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), while the serum USP10 expression level in AKI group was lower than that in NAKI group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In AKI group, USF2 expression was positively correlated with urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) and Cystatin C (CysC) ($P < 0.05$), while USP10 expression was negatively correlated with BUN, Scr and CysC ($P < 0.05$). High sequential organ failure assessment (SOFA) score, septic shock and high expression of USF2

* 基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目(2021LC0b8)。

作者简介: 于欣, 女, 副主任医师, 主要从事脓毒症的诊断及治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wangxiaoran2273@126.com。

were risk factors for AKI in sepsis patients ($P<0.05$), and high expression of USP10 was protective factor ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of single detection of USF2 and USP10 for diagnosing AKI in patients with sepsis was 0.742(95%CI:0.676–0.808) and 0.781(95%CI:0.724–0.839), respectively. The AUC of the combination of USF2 and USP10 for diagnosing AKI in patients with sepsis was 0.907(95%CI:0.865–0.948), which was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Increased expression of USF2 and decreased expression of USP10 in peripheral blood of patients with sepsis are associated with increased risk of AKI and decreased renal function.

Key words: sepsis; acute kidney injury; upstream transcription factor 2; ubiquitin-specific proteinase 10; ubiquitin-specific protease 10

脓毒症合并急性肾损伤(AKI)是住院和危重患者的常见并发症,增加发生慢性并发症的风险,并与极高的死亡率相关^[1]。早期有研究发现 AKI 可指导脓毒症早期治疗,改善患者预后,目前 AKI 的诊断主要是基于血清肌酐(Scr)浓度升高和/或尿量减少,但 Scr 易受饮食、运动、血压、心功能、血容量、利尿剂、感染等因素影响,少尿往往在 AKI 发生后 3~5 h 出现,具有滞后性^[2]。上游转录因子 2(USF2)是肾脏疾病病理过程的重要调节因子,可上调其下游靶点肾素基因表达,诱导炎症、肾小球细胞外基质沉积和肾纤维化^[3]。有研究显示,USF2 在糖尿病肾病小鼠中表达增加,通过上调肾素和血管紧张素 II 的表达水平,促使尿白蛋白排泄和肾小球细胞外基质沉积^[4]。泛素特异性蛋白酶 10(USP10)是半胱氨酸蛋白酶泛素特异性蛋白酶家族的一员,具有从泛素结合蛋白底物中切割泛素的酶活性,并参与应激、炎症、多种病理^[5]。全基因组关联研究数据显示 USP10 在慢性肾脏疾病中表达异常^[6],推测 USP10 可能与肾功能损伤有关。然而目前 USF2、USP10 与脓毒症合并 AKI 中的关系尚不清楚,本研究拟检测脓症患者外周血中 USF2、USP10 的表达水平,分析其在 AKI 中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的 259 例脓症患者,纳入标准:(1)符合欧洲危重病医学会制定脓毒症 3.0 诊断标准^[7];(2)年龄 18 岁以上;(3)首次入住重症监护室,住院时间≥24 h。排除标准:(1)维持性血液透析或腹膜透析;(2)恶性肿瘤、自身免疫疾病、既往心脑血管疾病、肝炎、肝硬化等;(3)脓毒症前已经确诊的慢性肾病、肾小球肾炎、尿毒症等肾脏疾病。根据是否合并 AKI 将患者分为 AKI 组(107 例)和非 AKI(NAKI)组(152 例),AKI 诊断参考 KDIGO 急性肾损伤临床实践指南拟定的标准^[8]。本研究已经获得本院伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意并签署同意书。

1.2 外周血 USF2、USP10 表达水平检测 脓症患者入院 24 h 内采集空腹静脉血 3 mL 注入肝素抗凝试管混匀, TaqMan microRNA Cells-to-CT™ 试剂盒(美国赛默飞公司)一步法提取总 RNA,按照 SuperScript IV 反转录酶(美国赛默飞公司)说明书将其

合成 cDNA。ABI7900HT 快速 PCR 实时系统(美国 Applied Biosystems 公司)应用定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 USF2、USP10 表达水平。反应体系:cDNA 1 μL,上下游引物 0.4 μL, 2×TransTaq® Tip Green qPCR SuperMix 10 μL, Passive Reference Dye (50×) 0.4 μL,最后添加 ddH₂O 至 20 μL。反应条件:95℃变性 15 s, 65℃退火 20 s; 75℃延伸 15 s,共 40 个循环。引物序列如下,USF2, F: 5'-ATGGACATGCTGGACCCGGGTC-3', R: 5'-TCAC TGCCGGGTGCCCTCGCCC-3'; USP10, F: 5'-TTA TGAGAAGACTGGTGG-3', R: 5'-TGTTGCCGTGA TGGTAGA-3'; GAPDH (内参), F: 5'-GGGA GCCAAAAGGGTCAT-3', R: 5'-GAGTCCTTCCAC GATACCAA-3'。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 方法计算相对表达水平。

1.3 临床资料收集 收集患者年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、感染部位、脓毒症分级、序贯器官衰竭(SOFA)评分^[7]、去甲肾上腺素使用、机械通气、实验室检查[白细胞计数(WBC)、尿素氮(BUN)、Scr、胱抑素 C(CysC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,连续数据以均先行正态性检验,符合正态分布 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验进行比较,并使用 student-*t* 检验进行比较。计数资料采用例数或百分率表示,并使用 χ^2 检验进行比较。采用 Pearson 分析 USF2、USP10 与肾功能的相关性。二元 Logistic 回归分析影响脓症患者合并 AKI 的因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 USF2、USP10 诊断脓症患者合并 AKI 的价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 组和 NAKI 组基线资料比较 AKI 组年龄大于 NAKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 BUN、Scr、CysC、WBC、CRP、PCT 水平,脓毒症休克比例、去甲肾上腺素使用比例、机械通气比例、SOFA 评分高于 NAKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组性别、体重指数、感染部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 AKI 组和 NAKI 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	AKI 组($n=107$)	NAKI 组($n=152$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	52.62±7.53	50.06±6.45	2.933	0.004
性别			2.529	0.112
男	69(64.49)	83(54.61)		
女	38(35.51)	69(45.39)		
体质量指数(kg/m ²)	24.62±3.13	24.06±3.05	1.439	0.151
吸烟史	53(49.53)	70(46.05)	0.305	0.581
饮酒史	60(56.07)	83(54.61)	0.055	0.815
感染部位			0.151	0.985
泌尿系统	26(24.30)	36(23.68)		
血流感染	40(37.38)	59(38.82)		
腹腔感染	21(19.63)	31(20.39)		
其他	20(18.69)	26(17.11)		
脓毒症分级			9.887	0.002
严重脓毒症	45(42.06)	94(61.84)		
脓毒症休克	62(57.94)	58(38.16)		
去甲肾上腺素使用			17.375	<0.001
是	52(48.60)	36(23.68)		
否	55(51.40)	116(76.32)		
机械通气			13.415	<0.001
是	46(42.99)	33(21.71)		
否	61(57.01)	119(78.29)		
SOFA 评分(分)	12.53±2.62	8.51±1.50	15.631	<0.001
BUN(mmol/L)	13.85±3.49	5.46±1.68	25.720	<0.001
Scr(μmol/L)	152.31±13.27	73.26±10.23	54.091	<0.001
CysC(mg/L)	1.35±0.21	0.84±0.13	24.101	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	14.32±3.26	13.02±2.16	3.859	<0.001
CRP(mg/L)	14.21±3.05	10.13±2.45	11.915	<0.001
PCT(ng/ml)	1.22±0.36	0.79±0.21	12.095	<0.001

2.2 AKI 组和 NAKI 组外周血 USF2、USP10 表达水平比较 AKI 组血清 USF2 表达水平高于 NAKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),USP10 表达水平低于 NAKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 AKI 组和 NAKI 组外周血 USF2、USP10 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	USF2	USP10
AKI 组	107	3.26±1.04	2.03±0.46
NAKI 组	152	1.27±0.36	5.12±1.70
t		21.821	18.326
P		<0.001	<0.001

2.3 USF2、USP10 与肾功能的相关性分析 AKI 组 USF2 表达水平与 BUN、Scr、CysC 呈正相关($P<$

0.05),USP10 表达水平与 BUN、Scr、CysC 呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 AKI 组 USF2、USP10 与肾功能指标相关系数

指标	USF2		USP10	
	r	P	r	P
BUN	0.367	<0.001	-0.368	<0.001
Scr	0.585	<0.001	-0.467	<0.001
CysC	0.342	0.002	-0.312	0.007

2.4 脓毒症合并 AKI 的危险因素分析 以年龄、BUN、Scr、CysC、WBC、CRP、PCT、脓毒症休克(赋值:0=否,1=是)、去甲肾上腺素使用(赋值:0=否,1=是)、机械通气(赋值:0=否,1=是)、SOFA 评分、USF2、USP10 为自变量,是否发生 AKI(赋值:0=否,1=是)为因变量,向后逐步法排除无关变量($P>$

0.05), 最终高 SOFA 评分、脓毒症休克、高表达 USF2 是脓症患者发生 AKI 的危险因素($P < 0.05$), 高表达 USP10 是保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 采用 Logistic 回归分析脓症患者发生 AKI 危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	12.356	3.652	11.447	—	<0.001
SOFA 评分	1.251	0.412	9.220	3.494(1.558~7.834)	<0.001
脓毒症休克	1.035	0.335	9.545	2.815(1.460~5.428)	<0.001
USF2	0.653	0.213	9.399	1.921(1.266~2.917)	<0.001
USP10	-0.518	0.228	5.162	0.596(0.381~0.931)	0.009

注:—表示无数据。

2.5 USF2、USP10 诊断脓毒症合并 AKI 的价值分析
USF2、USP10 诊断脓症患者发生 AKI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.742、0.781, 联合 USF2 和 USP10 诊断脓症患者发生 AKI 的 AUC 为 0.907, 高于单独诊断, 差异有统计学意义($Z = 5.044, 4.523, P < 0.05$), 见表 5。

表 5 USF2、USP10 诊断脓毒症合并 AKI 的价值分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
USF2	0.742(0.676~0.808)	2.35	70.09	79.61	0.497 0
USP10	0.781(0.724~0.839)	4.19	71.96	78.29	0.502 5
联合检测	0.907(0.865~0.948)	—	89.72	88.82	0.785 4

注:—表示无数据。

3 讨 论

脓毒症是一种由炎症和感染失调引起的危及生命的器官功能障碍, 如果不及早发现和治疗, 可能发展为感染性休克、多器官衰竭和死亡。脓毒症期间受急性炎症影响的细胞发生不可逆转地丢失并被纤维组织取代, 影响器官功能, AKI 是脓毒症最常见、最严重的并发症之一, 以肾细胞或肾小管的凋亡和坏死为特征, 可导致不可逆的肾单位损伤和肾功能在短时间迅速下降^[10]。AKI 除导致肾功能下降外, 还会引起代谢产物滞留、电解质稳态受损, 加剧全身性炎症反应, 影响远端器官功能, 增加脓症患者死亡风险^[11]。目前尚无有效的 AKI 治疗方法, 探寻 AKI 的发病机制及治疗对降低 AKI 的高病死率具有重要意义。

USF2 属于转录因子 Myc 家族, 通过与靶基因中 DNA 核心序列的 e-box 结合形成同二聚体或异二聚体, 参与应激、免疫、能量代谢、昼夜节律, 以及细胞生长发育等调节^[12], USF2 上调髓样细胞上表达的触发受体 1 激活 Toll 样受体 2/4-核因子- κ B 通路, 促使白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 释放, 诱导和加剧炎症反应^[13]。USF2 在肾脏疾病中也发挥重要

作用, 研究显示可调节葡萄糖诱导的系膜细胞中血小板反应蛋白 1 (THBS1) 的表达和转化生长因子- β (TGF- β) 的活性, 在糖尿病肾小球病变中发挥重要作用^[14]。USF2 在输尿管梗阻肾组织中表达上调, TGF- β 1 刺激丝裂原激活蛋白激酶通路并激活其下游靶标 USF2, USF2 表达水平上调后增加 USF2 依赖性基因如纤溶酶原激活物抑制因子-1、SMAD 和 p53 的表达水平, 促使肾纤维化进程^[15]。USF2 在 MRL/lpr 狼疮肾炎小鼠肾组织中呈高表达, USF2 mRNA 表达水平与肾功能损害程度呈正相关, USF2 在转录水平上通过增强 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NL- RP3) 表达水平, 对狼疮肾炎发生和进展至关重要^[16]。本研究发现脓毒症合并 AKI 患者外周血中 USF2 表达水平也显著增高, 分析原因为脓毒症病原菌感染介导的全身炎症反应, 激活 TGF- β 1/丝裂原激活蛋白激酶通路及其下游 USF2, 导致 USF2 表达水平上调。进一步分析 USF2 高表达与 AKI 损伤程度以及肾功能下降有关, USF2 高表达是脓毒症期间发生 AKI 的原因。分析可能的机制: THBS1 与其受体 CD47 结合激活 TGF- β /Smad 信号通路, 促使上皮-间质转化和纤维化, 诱导肾缺血性损伤^[17]。脓毒症期间病原菌感染激活 NLRP3 产生活性 Caspase-1, IL-1 β 和 IL-18, 促使炎症级联反应和细胞凋亡, 导致 AKI^[18], THBS1 可激活 TGF- β /Smad/NLRP3/Caspase-1 信号通路, 促进上皮-间质转化和炎症反应, 与脓毒症合并 AKI 的发生密切相关, 而 USF2 可转录激活 TGF- β /Smad3/NLRP3/Caspase-1 信号通路, 促进氧化应激反应和炎症反应, 刺激焦亡, 最终加重脓毒症诱导的 AKI^[19]。

USP10 是去泛素酶家族的一员, 可从标记为溶酶体降解的蛋白质中去除泛素, 阻止其去除和降解, USP10 可作为抗应激因子, 在包括氧化应激、病毒感染和热休克等多种环境应激下被招募到应激颗粒中, 减少活性氧的产生并抑制活性氧依赖性的细胞凋亡^[20]。USP10 表达缺失与多种疾病有关, 在肝脂肪变性模型中, USP10 表达下调, 通过抑制 Sirt6 的泛素化抑制肝脂肪变性、胰岛素抵抗和炎症^[21]。脑缺血/再灌注诱导 USP10 低表达, USP10 与转化生长因子 β 活化激酶 1 相互作用, 抑制核因子 κ B 信号通路和皮质缺血半暗区炎症反应, 对脑缺血损伤具有保护作用^[22]。TANG 等^[23]发现 USP10 在脂多糖诱导脓毒症模型中表达上调, 敲低 USP10 可加速 NEMO 的降解, 调节 NF- κ B 的易位抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 活化, 降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的产生, 减轻脓毒症小鼠炎症反应, 提高其存活率。本研究发现脓毒症合并 AKI 患者外周血中 USP10 表达下调, USP10 低表达与脓毒症 AKI 损伤程度加重, 肾功能下降有关, 表明 USP10 表达下调可能促使了 AKI 的发生, 上调 USP10 可能减轻脓毒症引起的肾功能障碍。推测

可能的原因是:沉默信息调节因子 6(SIRT6)通过促进核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路的激活可减少血管内皮细胞的凋亡和氧化应激^[24], SIRT6 缺乏通过靶向 Notch 信号通路加重蛋白尿和足细胞损伤^[25], SIRT6 过表达通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2 信号传导来减轻顺铂诱导的 AKI^[26],还通过促进自噬,抑制脂多糖诱导的 TNF- α 和 IL-6 的分泌,细胞凋亡,减轻脓毒症诱导的 AKI^[27]。USP10 可与 SIRT6 相互作用对器官损伤起保护作用,USP10 可能通过 SIRT6 促进 NRF2/HO-1 通路的激活,减轻细胞凋亡和氧化应激,减轻肾小管上皮细胞损伤^[28]。因此 USP10 表达下调可能减少与 SIRT6 结合,减弱 SIRT6 保护血管内皮细胞功能,抗炎等作用,促使肾小管上皮细胞损伤,最终导致 AKI。

ROC 曲线分析 USF2、USP10 诊断脓毒症 AKI 的 AUC 为 0.742、0.781,灵敏度和特异度均达 70% 以上,表明 USF2、USP10 在脓毒症 AKI 诊断中具有一定价值,当联合两项指标后诊断脓毒症 AKI 的效能显著提高,可见 USF2、USP10 可能作为脓毒症 AKI 的潜在标志物,对识别 AKI 风险有较高的价值。回归分析高 SOFA 评分、脓毒症休克与 AKI 发生也有关,说明脓毒症以及相关器官衰竭程度越重,AKI 风险越高,对 AKI 也具有警示价值。

综上所述,脓毒症 AKI 患者血清 USF2 表达增高,USP10 表达降低,USF2 高表达、USP10 低表达与脓毒症患者肾功能下降以及 AKI 的发生有关,联合 USF2、USP10 在脓毒症 AKI 诊断中具有较高的价值,USF2、USP10 可能是 AKI 的临床治疗新的靶点。

参考文献

- [1] LIU Z, YANG D, GAO J, et al. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (26): 11963-11975.
- [2] PEERAPORN RATANA S, MANRIQUE-CABALLERO CL, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (5): 1083-1099.
- [3] HOU Y, ZHANG Y, LIN S, et al. Protective mechanism of apigenin in diabetic nephropathy is related to its regulation of miR-423-5P-USF2 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (4): 2006-2020.
- [4] WANG S. Role of upstream stimulatory factor 2 in diabetic nephropathy [J]. *Front Biol (Beijing)*, 2015, 10 (3): 221-229.
- [5] HAN Y, YUN C C. Ubiquitin-specific peptidase 7 (USP7) and USP10 mediate deubiquitination of human NHE3 regulating its expression and activity [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (12): 16476-16488.
- [6] CHEN H, WANG T, YANG J, et al. Improved detection of potentially pleiotropic genes in coronary artery disease and chronic kidney disease using GWAS summary statistics [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 592461.
- [7] 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.
- [8] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184.
- [9] FERREIRA F L, BOTA D P, BROSS A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients [J]. *JAMA*, 2001, 286 (14): 1754-1758.
- [10] DESANTI D E, OLIVEIRA B, XU K, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (10): 599-612.
- [11] HOSTE E A J, KELLUM J A, SELBY N M, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (10): 607-625.
- [12] TAN Y, CHEN Y, DU M, et al. USF2 inhibits the transcriptional activity of Smurf1 and Smurf2 to promote breast cancer tumorigenesis [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 49-58.
- [13] ZHANG M, YIN C, CHEN Y, et al. Upstream stimulatory factor 2 (USF2) induced upregulation of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM1) promotes endometritis by regulating toll-like receptor (TLR) 2/4-nuclear factor-kappaB (NF- κ B) signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 3609-3619.
- [14] VISAVADIYA N P, LI Y, WANG S. High glucose up-regulates upstream stimulatory factor 2 in human renal proximal tubular cells through angiotensin II-dependent activation of CREB [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2011, 117 (3): e62-e70.
- [15] SAMARAKOON R, OVERSTREET J M, HIGGINS S P, et al. TGF- β 1 $\rightarrow$ SMAD/p53/USF2 $\rightarrow$ PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347 (1): 117-128.
- [16] XIE Y, LI X, DENG W, et al. Knockdown of USF2 inhibits pyroptosis of podocytes and attenuates kidney injury in lupus nephritis [J]. *J Mol Histol*, 2023, 54 (4): 313-327.
- [17] ISENBERG J S, ROBERTS D D. THBS1 (thrombospondin-1) [J]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2020, 24 (8): 291-299.
- [18] YANG M, SHEN P, XU L, et al. Theacrine alleviates sepsis-induced acute kidney injury by repressing the activation of NLRP3/Caspase-1 inflammasome [J]. *PeerJ*, 2022, 10: e14109.
- [19] SUN J, GE X, WANG Y, et al. USF2 knockdown down-regulates THBS1 to inhibit the TGF- β signaling pathway and reduce pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 105962.
- [20] TAKAHASHI M, HIGUCHI M, MAKOKHA G N, et al. HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10 [J]. *Blood*, 2013, 122 (5): 715-725.

[5] 孟芳驰. 扣带蛋白在子宫内膜样腺癌中的表达及临床意义[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2022.

[6] ZHANG D, QIAO X R, CUI W J, et al. Syndecan-1 amplifies ovalbumin-induced airway remodeling by strengthening TGFβ1/Smad3 action[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:744477.

[7] 骆明涛, 伍聪, 陶传元, 等. 《高血压性脑出血中国多学科诊治指南》急救诊治解读[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(3):185-190.

[8] 李丹, 高秀荣. Braden 压疮风险评估量表联合 GCS 对重型颅脑损伤患者压疮发生的预测价值分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2022, 34(6):401-403.

[9] WILSON L, BOASE K, NELSON L D, et al. A Manual for the glasgow outcome scale-extended interview[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(17):2435-2446.

[10] WEN D, CHEN Y, ZHU W, et al. Cerebral hemorrhage after thrombolysis in stroke patients with unruptured intracranial aneurysms: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2023, 270(4):1931-1944.

[11] 孙晓萍, 吴卫江, 郑洁, 等. 高血压脑出血患者血肿清除术后颅内感染的病原菌及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023(15):2320-2324.

[12] OTANI T, FURUSE M. Tight junction structure and function revisited[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):805-817.

[13] ZHANG X, LI T, HAN Y N, et al. miR-125b promotes colorectal cancer migration and invasion by dual-targeting CFTR and CGN[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22):5710.

[14] 马秀兰, 王佳林, 张兴艳, 等. 复方蜥蜴散凝胶对溃疡性结肠炎模型大鼠 Cingulin、Occludin、ZO-1 蛋白的表达影响[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(8):7-10.

[15] BRUNNER J, RAGUPATHY S, BORCHARD G. Target specific tight junction modulators[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 171:266-288.

[16] SUZUKI T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients; the role of tight junctions[J]. *Anim Sci J*, 2020, 91(1):e13357.

[17] 梁丹. 血管内治疗的急性缺血性卒中患者血浆多糖包被变化及其对预后的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2021.

[18] 张雪芹, 王凤仙, 张晖敏, 等. 肠上皮细胞中 SDC-1、LRG1 的表达与 UC 患者屏障功能损伤的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(20):2519-2522.

[19] 李磊. 前循环急性缺血性脑血管病患者血清闭锁蛋白及多配体聚糖-1 的水平及机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.

[20] 潘蓉蓉, 支英豪, 金永喜, 等. 茶黄素调节 CaMKK2/AMPK 信号通路对脑出血大鼠神经元凋亡和血脑屏障的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(11):1240-1246.

[21] 陈迁, 孙兆瑞, 王蒙蒙, 等. Rotterdam CT 评分联合格拉斯哥昏迷评分对中重度颅脑损伤预后评估的价值[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(12):1061-1065.

[22] 罗全芳, 王超英, 林江川, 等. 入院时 GCS 评分结合脉压差列线图对高血压脑出血患者预后的预测作用[J]. *心血管病防治知识*, 2022, 12(32):37-40.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2024-01-02)

(上接第 1237 页)

[21] LUO P, QIN C, ZHU L, et al. Ubiquitin-Specific peptidase 10 (USP10) inhibits hepatic steatosis, insulin resistance, and inflammation through Sirt6[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5):1786-1803.

[22] WANG L, WU D, XU Z. USP10 protects against cerebral ischemia injury by suppressing inflammation and apoptosis through the inhibition of TAK1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4):1272-1278.

[23] TANG X, WENG R, GUO G, et al. USP10 regulates macrophage inflammation responses via stabilizing NEMO in LPS-induced sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2023, 12.

[24] YANG Y, TIAN T, WANG Y, et al. SIRT6 protects vascular endothelial cells from angiotensin II-induced apoptosis and oxidative stress by promoting the activation of Nrf2/ARE signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859:172516.

[25] LIU M, LIANG K, ZHEN J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):413.

[26] LI Z, XU K, ZHANG N, et al. Overexpressed SIRT6 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting ERK1/2 signaling[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4):881-892.

[27] ZHANG Y, WANG L, MENG L, et al. Sirtuin 6 overexpression relieves sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(4):425-436.

[28] GAO F, QIAN M, LIU G, et al. USP10 alleviates sepsis-induced acute kidney injury by regulating Sirt6-mediated Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2021, 18(1):25.

(收稿日期: 2023-07-25 修回日期: 2024-01-10)