

• 临床研究 •

基于 Nrf2 及其信号通路相关因子建立感染所致脓毒症并发急性肾损伤的风险预测模型

虞萍, 褚欢, 丁和国

【摘要】目的 探寻基于核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)及其信号通路相关因子建立感染所致脓毒症并发急性肾损伤的风险预测模型,并进行验证。**方法** 选取湖州市第三人民医院 2021 年 6 月至 2024 年 6 月收治的感染所致脓毒症患者 128 例,根据是否并发急性肾损伤分为并发组和未并发组。分析影响脓毒症并发急性肾损伤的因素,根据影响因素构建列线图模型。运用受试者工作特征(ROC)曲线分析影响因素及列线图模型对急性肾损伤的预测效能。**结果** 两组序贯器官衰竭(SOFA)评分、C-反应蛋白(CRP)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)、血红素加氧酶-1(HO-1)、Nrf2 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素分析显示,SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2 是感染所致脓毒症并发急性肾损伤的影响因素(均 $P < 0.05$)。基于影响因素构建列线图风险预测模型。ROC 曲线分析显示,SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2、列线图模型的曲线下面积(AUC)分别为 0.763、0.713、0.646、0.691、0.743、0.921。内部验证显示,该模型预测曲线与理想线基本重合。决策曲线分析显示,当高风险阈值为 0.0 ~ 0.8 时,净收益率 > 0 。**结论** 基于 SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2 构建的列线图模型对感染所致脓毒症患者并发急性肾损伤有较高预测效能,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;核因子 E2 相关因子 2;血红素加氧酶-1;风险预测模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.005

【中图分类号】 R631;R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)06-0565-04

脓毒症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征,急性肾损伤是其常见的并发症之一^[1]。脓毒症导致的急性肾损伤不仅增加患者的治疗难度和经济负担,甚至危及患者生命^[2]。因此,如何早期预测并有效干预急性肾损伤的发生,显得尤为重要。近年来,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及其信号通路在氧化应激和抗炎反应中的作用逐渐受到关注^[3]。Nrf2 是一种重要的抗氧化应激调节因子,通过调节下游抗氧化酶和抗炎基因的表达,参与多种疾病的病理生理过程^[4]。研究表明^[5],Nrf2 在脓毒症及其并发症,如急性肺损伤、肠道损伤的发生发展中发挥重要作用。本研究拟探寻基于 Nrf2 及其信号通路相关因子构建脓毒症并发急性肾损伤的风险预测模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月湖

州市第三人民医院收治的感染所致脓毒症患者 128 例。纳入标准:(1)符合脓毒症的诊断标准^[6];(2)资料完整,年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)心源性疾病或脑干损伤诱发的脓毒症患者,慢性肾病及肾功能衰竭者;(2)合并恶性肿瘤;(3)精神障碍及长期服用免疫抑制剂者;(4)孕妇或哺乳期者。根据是否并发急性肾损伤^[7]分为并发组(53 例)和未并发组(75 例)。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 资料收集 通过电子病历系统收集患者临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、脑血管疾病、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)、乳酸(lactic acid, Lac)、序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胱抑素 C(Cystatin C, Cys-C)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)、

基金项目: 湖州市科技计划项目(2022GYB49)

作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州市第三人民医院

通信作者: 虞萍, Email: 15968258611@163.com

磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、Nrf2。

1.3 统计方法 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示,两组比较行 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型。根据影响因素构建列线图模型,效能分析运用受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC);使用 Bootstrap 法(*B*=1 000)对列线图模型进行验证,使用决策曲线对其进行效益分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 并发组和未并发组性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、脑血管疾病、WBC、Hb、Alb、Lac 差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05);两组 SOFA 评分、CRP、Scr、Cys-C、HMGB1、sTREM-1、GPX4、HO-1、Nrf2 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05),见表 1。

2.2 影响脓毒症患者并发急性肾损伤的多因素分析 将是否并发急性肾损伤作为因变量,将 SOFA 评分、CRP、Scr、Cys-C、HMGB1、sTREM-1、GPX4、

HO-1、Nrf2 作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归模型。依然比检验显示,SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2 均可对因变量产生影响(均 *P* < 0.05),见表 2。多因素分析显示,SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2 均是感染所致脓毒症患者并发急性肾损伤的影响因素(均 *P* < 0.05),见表 3。

2.3 脓毒症并发急性肾损伤的列线图模型 根据影响并发急性肾损伤的因素构建列线图模型,见图 1。

2.4 列线图模型对脓毒症并发急性肾损伤的预测效能及验证 SOFA 评分、Cys-C、HMGB1、HO-1、Nrf2、列线图模型的 AUC 分别为 0.763、0.713、0.646、0.691、0.743、0.921,见表 4。使用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证显示,该模型预测能力较好,其曲线与理想线基本重合,见图 2。决策曲线分析显示,当高风险阈值为 0.0 ~ 0.8 时,净收益率 > 0,高风险阈值越小,净收益率越大,见图 3。

3 讨论

本研究显示高 Cys-C 水平是影响感染所致脓毒症并发急性肾损伤的危险因素。健康人体内的有核细胞能以恒定速度产生 Cys-C,并释放入血^[8]。脓毒

表 1 脓毒症并发急性肾损伤患者与未并发急性肾损伤患者临床资料比较

项目	并发组(<i>n</i> =53)	未并发组(<i>n</i> =75)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
性别[例(%)] 男	31(58.49)	39(52.00)	(0.53)	> 0.05
女	22(41.51)	36(48.00)		
年龄(岁)	59.5±11.7	56.4±9.8	1.62	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)	25.55±3.87	25.18±3.62	0.56	> 0.05
高血压[例(%)]	10(18.87)	18(24.00)	(0.48)	> 0.05
糖尿病[例(%)]	9(16.98)	16(21.33)	(0.37)	> 0.05
脑血管疾病[例(%)]	13(24.53)	11(14.67)	(1.98)	> 0.05
SOFA 评分(分)	10.06±2.51	7.19±2.92	5.95	< 0.05
WBC(×10 ⁹ /L)	12.58±3.25	11.75±2.93	1.52	> 0.05
CRP(mg/L)	15.77±4.28	14.08±4.25	2.21	< 0.05
Hb(g/L)	82.46±22.48	80.40±20.85	0.53	> 0.05
Alb(g/L)	29.28±9.23	26.77±8.46	1.59	> 0.05
Scr(μmol/L)	134.31±30.15	110.76±27.94	4.49	< 0.05
Cys-C(mg/L)	1.87±0.44	1.56±0.38	4.13	< 0.05
Lac(mmol/L)	2.50±0.70	2.32±0.59	1.63	> 0.05
HMGB1(pg/ml)	10.43±3.74	8.44±2.72	3.29	< 0.05
sTREM-1(ng/ml)	105.18±25.76	87.59±21.23	4.09	< 0.05
GPX4(pg/ml)	781.60±125.37	735.61±120.41	2.08	< 0.05
HO-1(μg/L)	6.49±1.31	7.35±1.34	3.67	< 0.05
Nrf2(μg/L)	2.36±0.63	2.95±0.59	5.38	< 0.05

注:SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,WBC 为白细胞,CRP 为 C-反应蛋白,Hb 为血红蛋白,Alb 为白蛋白,Scr 为血肌酐,Cys-C 为胱抑素 C,Lac 为乳酸,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,sTREM-1 为可溶性髓系细胞触发受体-1,GPX4 为磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶,HO-1 为血红素加氧酶-1,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2

症期间炎症介质释放和血流动力学的改变,肾脏的

微循环障碍和氧化应激加剧,导致肾小管上皮细胞损伤和肾小球滤过率下降,使 Cys-C 在血清中滞留时间延长,其浓度显著升高^[9]。有研究表明^[10],Cys-C 可能参与脓毒症期间的炎症反应,其高表达反映了机体内炎症反应加剧和免疫系统激活,可能导致肾脏损伤进一步加重。

本研究显示高 HMGB1 水平是影响感染所致脓毒症并发急性肾损伤的危险因素,与文献^[11]结果一致。脓毒症期间,肾脏受到炎症介质和细胞因子攻

表 2 依然比检验表

项目	-2 倍对数依然值	χ^2 值	P 值
SOFA 评分	79.990	5.84	< 0.05
Cys-C	84.072	9.92	< 0.05
HMGB1	85.494	11.34	< 0.05
HO-1	81.453	7.30	< 0.05
Nrf2	86.798	12.65	< 0.05

注:SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,Cys-C 为胱抑素 C,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,HO-1 为血红素加氧酶-1,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2

表 3 脓症患者并发急性肾损伤的多因素分析

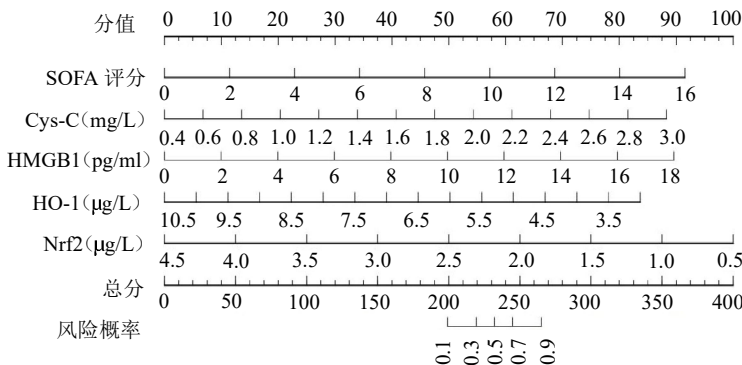
变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
SOFA 评分	0.284	0.131	4.71	< 0.05	1.329(1.028 ~ 1.717)
Cys-C	2.192	0.784	7.81	< 0.05	8.954(1.925 ~ 41.657)
HMGB1	0.348	0.116	8.95	< 0.05	1.417(1.128 ~ 1.780)
HO-1	-0.658	0.260	6.43	< 0.05	0.518(0.311 ~ 0.861)
Nrf2	-1.844	0.632	8.52	< 0.05	0.158(0.046 ~ 0.545)

注:SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,Cys-C 为胱抑素 C,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,HO-1 为血红素加氧酶-1,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2

表 4 脓症并发急性肾损伤影响因素及列线图模型的受试者工作特征曲线分析

检验变量	AUC	SE 值	P 值	95%CI	约登指数	敏感度	特异度
SOFA 评分	0.763	0.041	< 0.05	0.683 ~ 0.844	0.522	0.849	0.673
Cys-C	0.713	0.047	< 0.05	0.621 ~ 0.805	0.366	0.566	0.800
HMGB1	0.646	0.051	< 0.05	0.546 ~ 0.747	0.279	0.668	0.611
HO-1	0.691	0.047	< 0.05	0.599 ~ 0.783	0.327	0.667	0.660
Nrf2	0.743	0.043	< 0.05	0.658 ~ 0.828	0.549	0.840	0.709
列线图模型	0.921	0.024	< 0.05	0.873 ~ 0.968	0.695	0.827	0.868

注:SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,Cys-C 为胱抑素 C,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,HO-1 为血红素加氧酶-1,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2



注:SOFA 评分为序贯器官衰竭评分,Cys-C 为胱抑素 C,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B1,HO-1 为血红素加氧酶-1,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2

图 1 脓毒症发生急性肾损伤的列线图模型

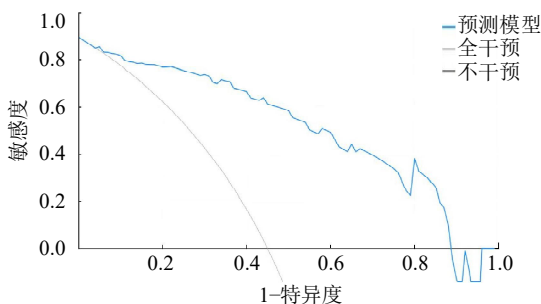


图 3 脓毒症并发急性肾损伤预测模型的决策曲线

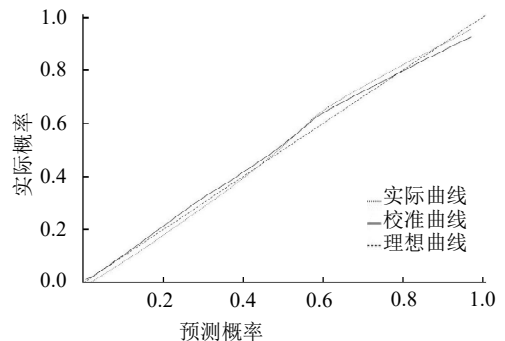


图 2 脓毒症并发急性肾损伤预测模型的校准曲线

击,肾小管上皮细胞容易发生损伤和凋亡^[12]。损伤肾小管上皮细胞释放 HMGB1,加剧肾脏炎症反应和损伤。HMGB1 可与肾脏组织中的多种受体结合,激活 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路,促使炎症介质释放增加,导致肾小管坏死和间质纤维化等病理改变^[13]。HMGB1 还可以促进肾脏微血管的收缩和血栓形成,加重肾脏缺血和缺氧状态,从而加速急性肾损伤的

进展^[14]。本研究发现高 SOFA 评分影响感染所致脓毒症患者并发急性肾损伤。SOFA 评分通过评价神经、肾脏等系统的状态,能够全面反映脓毒症患者的器官功能障碍程度^[15]。评分越高表示器官功能障碍越严重,患者并发急性肾损伤的风险越高。

本研究显示高 HO-1 水平是影响感染所致脓毒症并发急性肾损伤的保护因素。脓毒症期间,机体产生大量的氧自由基,导致肾脏组织发生氧化应激损伤。HO-1 的诱导表达可以产生一氧化碳和胆色素等抗氧化物质,进而清除氧自由基,减轻肾脏组织的氧化应激损伤^[16]。HO-1 还能通过调节铁离子的代谢,减少铁离子催化的自由基生成^[17]。HO-1 的诱导表达可以抑制炎症介质释放和细胞因子表达,减轻炎症反应对肾脏组织损伤^[18]。本研究还发现,高 Nrf2 水平是影响感染所致脓毒症并发急性肾损伤的保护因素。Nrf2 的激活能够增加抗氧化酶表达,如 GPx、SOD、CAT 等,这些酶能够清除氧自由基,减少过氧化物生成,从而减轻肾脏组织的氧化应激损伤^[19]。Nrf2 还能通过调节免疫细胞功能,减轻免疫细胞对肾脏组织的攻击和损伤^[20]。

ROC 曲线分析显示列线图模型的 AUC 最高,达到 0.921,敏感度和特异度分别为 0.827、0.868,这表明该模型具有较好的预测能力。列线图模型的预测曲线与理想线基本重合,表明该模型具有较好的稳定性和泛化能力。决策曲线分析显示高风险阈值越小,净收益率越大,表明该模型在低风险患者中的预测效果更为显著。该模型为脓毒症并发急性肾损伤早期预测提供了新工具,并能有效指导临床决策,优化资源分配。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 虞萍:实验操作、论文撰写;褚欢:数据整理、统计学分析;丁和国:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] DENG Z, HE M, HU H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1):151-165.
- [2] 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.
- [3] 马涛,黄玮玮,李志华,等.Nrf2/GPX4 介导的铁死亡在脓毒症肠道

- 损伤中的作用[J].*中华危重病急救医学*,2023,35(11):1188-1194.
- [4] 曹国栋,邓飞飞,赵宇含,等.H2s 通过调节铁死亡中 Xc-/GPX4 通路减轻脓毒症心肌损伤[J].*安徽医科大学学报*,2022,57(12):1959-1964.
- [5] 张怡人,陈梦晓,王毅,等.SIRT1 调控 Nrf2/HO-1 信号通路对脓毒症诱导的急性肺损伤的影响[J].*中华危重病急救医学*,2023,35(3):244-249.
- [6] 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].*中国急救医学*,2018,38(9):741-756.
- [7] 刘彩虹,赵宇亮.《第 28 届急性疾病质量倡议工作组共识报告:脓毒症相关急性肾损伤》解读[J].*中华肾脏病杂志*,2024,40(3):237-244.
- [8] 赵春艳,吴锋,张林.联合检测血清高迁移率族蛋白 B1、可溶性髓系细胞触发受体-1 对脓毒症并发急性肾损伤有预测价值[J].*内科急危重症杂志*,2024,30(4):317-321.
- [9] MANRIQUE-CABALLERO C L, DEL RIO-PERTUZ G, GOMEZ H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2):279-301.
- [10] 武道荣,方磊,李睿,等.APACHE II 评分联合血清 RBP 和 Cys-C 在 ICU 脓毒症急性肾损伤患者中的评估价值[J].*临床急诊杂志*, 2021,22(8):563-568.
- [11] PRIVRATSKY J R, IDE S, CHEN Y, et al. A macrophage-endothelial immunoregulatory axis ameliorates septic acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(3):514-528.
- [12] KOUNATIDIS D, VALLIANOU N G, PSALLIDA S, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Where are we now?[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(3):434.
- [13] LI J, WANG L, WANG B, et al. NOX4 is a potential therapeutic target in septic acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9):2863-2878.
- [14] 李志丹,杨璐瑜,曹松,等.血清 HMGB1、TIMP-2 水平与脓毒症急性肾损伤预后的相关性研究[J].*中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024,19(7):892-895.
- [15] 王东鹏,郑平.血清 HO-1、IL-11、H-FABP 在脓毒症心肌病患者中的表达及预后影响因素分析[J].*医学理论与实践*,2023,36(19):3353-3356.
- [16] 许雅楠,李立志,石平,等.脓症患者血清 NRF2、HO-1 水平变化及对并发急性肾损伤的预测价值[J].*中国血液净化*,2023,22(11):810-815.
- [17] 尼格热·阿布都艾尼,谢姆孜牙·买买提热夏提.脓毒症相关急性肾损伤新型生物标志物的研究进展[J].*中国当代医药*,2024,31(25):194-198.
- [18] 王慧,龚园其,周仪华,等.青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J].*实用医学杂志*,2022,38(15):1896-1900.
- [19] 孟小舟.Nrf2 及其通路在脓毒症相关性脑病中的研究进展[J].*东南国防医药*,2022,24(6):636-641.
- [20] 张晓慧,郭娜,宁海慧,等.Nrf2 及其信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的研究进展[J].*中国急救医学*,2022,42(1):81-86.

收稿日期:2025-01-03

(本文编辑:孙海儿)