

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.006  
文章编号: 1005-8982(2020)10-0027-06

## $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶与脓毒症患者发生急性肾损伤的关系及其预测价值\*

陶静, 方晶晶, 厉旭光, 殷颖杰, 黄钦, 盖磊, 颜碧清

(宁波大学医学院附属医院 重症医学科, 浙江 宁波 315020)

**摘要: 目的** 探讨  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶 ( $\alpha 1$ -AT) 与脓毒症患者急性肾损伤 (AKI) 发生的关系及其预测价值。**方法** 选取 2017 年 9 月—2019 年 10 月在宁波大学医学院附属医院重症医学科住院的脓毒症患者 90 例。28 例 AKI 患者作为 AKI 组, 其余 62 例患者未合并 AKI 作为非 AKI 组。连续监测患者 7 d 血清和尿  $\alpha 1$ -AT, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 AKI 确诊前 48 和 24 h 及当日对脓毒症患者发生 AKI 的预警或诊断价值。**结果** ①与非 AKI 患者入组当日数据比较, AKI 组患者 AKI 确诊前 48 和 24 h 及确诊当日血清  $\alpha 1$ -AT 含量降低 ( $P < 0.05$ ), 而尿  $\alpha 1$ -AT 含量升高 ( $P < 0.05$ )。②经 ROC 曲线分析, AKI 确诊前 48 和 24 h 尿  $\alpha 1$ -AT 对 AKI 的预警效能高于血清  $\alpha 1$ -AT ( $P < 0.05$ )。③多因素非条件一般 Logistic 回归分析结果显示, 尿  $\alpha 1$ -AT 是 AKI 发生的独立影响因素 [ $\hat{OR}=1.813$  (95% CI: 1.230, 2.974),  $P=0.001$ ]。**结论** 脓毒症合并 AKI 患者血清  $\alpha 1$ -AT 含量升高, 而尿  $\alpha 1$ -AT 含量降低, 对 AKI 发生具有早期预警和诊断效能, 且尿  $\alpha 1$ -AT 是 AKI 发生的独立影响因素。

**关键词:** 脓毒症; 肾疾病;  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶; 回归分析

**中图分类号:** R589.9

**文献标识码:** A

## Correlation of both serum and urine $\alpha 1$ -antitrypsin with acute kidney injury and their early predictive values in sepsis patients\*

Jing Tao, Jing-jing Fang, Xu-guang Li, Ying-jie Yin, Qin Huang, Lei Gai, Bi-qing Yan  
(Department of ICU, the Affiliated Hospital of Medicine School, Ningbo University,  
Ningbo, Zhejiang 315020, China)

**Abstract: Objective** To analyze the correlation of both serum and urine  $\alpha 1$ -antitrypsin ( $\alpha 1$ -AT) with acute kidney injury (AKI) and their early predictive values in sepsis patients. **Methods** A total of 90 sepsis patients in our hospital were selected from September 2017 to October 2019 and divided into AKI group with 28 AKI patients and non-AKI group with 62 patients without AKI. Serum and urine  $\alpha 1$ -AT levels were continuously determined for 7 days. The predict or diagnosis of serum and urine  $\alpha 1$ -AT levels at the day when patients had been diagnosed as AKI or 48 h and 24 h before that were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** ① The serum  $\alpha 1$ -AT levels in AKI group at the day when patients had been diagnosed as AKI or 48 h and 24 h before that were all lower than those levels in non-AKI group ( $P < 0.05$ ); while the urine  $\alpha 1$ -AT levels in AKI group were all higher than those levels in non-AKI group ( $P < 0.05$ ). ② The predictive value of urine  $\alpha 1$ -AT 48 h and 24 h before AKI diagnosis were higher than serum  $\alpha 1$ -AT ( $P < 0.05$ ). ③ Multivariate Logistic regression analysis results showed that urine  $\alpha 1$ -AT

收稿日期: 2020-01-24

\* 基金项目: 宁波市科技计划项目 (No: 2013C50043)

[通信作者] 颜碧清, E-mail: ybqzj@sina.com; Tel: 13566012675

was the independent factor of AKI [OR = 1.81 (95% CI: 1.23, 2.97),  $P = 0.001$ ]. **Conclusion** Serum  $\alpha 1$ -AT level in sepsis-AKI patients increased, but urine  $\alpha 1$ -AT level declines, which may be the early predictive or diagnostic factors of AKI. And the urine  $\alpha 1$ -AT may be the independent risk factor for AKI.

**Keywords:** sepsis; kidney diseases;  $\alpha 1$ -antitrypsin; regression analysis

脓毒症是重症监护病房最主要的危急重症之一, 因引发多器官功能障碍和衰竭而死亡<sup>[1]</sup>。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓症患者最常见的并发症, 发病率约为 30%<sup>[2]</sup>。由于脓毒症相关性 AKI 的发生机制尚不明确, 目前缺乏有效的防治措施, 除了最基本的风险评估以外, 密切监视尿量和肌酐水平变化, 以及无创性评估肾脏血流灌注情况等都对发现肾实质损伤有一定的作用<sup>[3]</sup>。但是目前的监测手段和指标都具有一定的滞后性, 对早期预测肾损伤的敏感性较低。近年来随着我国重症医学的日益发展, 对脓毒症发生、发展机制和蛋白组学的研究越来越深入, 一些潜在的生物学标志物不断被发现, 例如姜伟等<sup>[4]</sup>学者通过 Au 蛋白芯片技术发现  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶 ( $\alpha 1$ -antitrypsin,  $\alpha 1$ -AT) 在 AKI 患者尿液中显著升高。 $\alpha 1$ -AT 属于一类急性时相炎症反应蛋白, 通过抑制蛋白酶过度活化而保护组织、细胞<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨血清和尿  $\alpha 1$ -AT 水平变化对 AKI 发生的早期预警价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月—2019 年 10 月在宁波大学医学院附属医院重症医学科住院的 90 例脓症患者。其中, 男性 57 例, 女性 33 例; 年龄 18 ~ 70 岁, 平均 (51.63 ± 13.82) 岁。纳入标准: ①入院时即诊断为脓毒症或住院期间发生脓毒症; ②既符合中华医学会重症学分会颁布的《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018 版)》<sup>[6]</sup> 关于脓毒症的诊断标准。排除标准: ①入院时已发生 AKI 症状; ②既往有肾移植手术史或肾脏替代治疗史, 或有明确或可疑慢性肾脏疾病或恶性肿瘤; ③长期服用肾毒性药物。本研究通过医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

### 1.2 分组

按照《改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) AKI 临床实践指南 (2012 年版)》<sup>[7]</sup> 推荐, 符合以下情况之一即可诊断为 AKI: ① 48 h 内血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 升

高  $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ; ② 7 d 内 Scr 升高  $\geq 1.5$  倍; ③尿量  $< 0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  达 6 h 以上 (本研究未纳入尿量标准)。以患者入组 7 d 内是否发生 AKI 作为研究终点, 将 90 例患者分为脓毒症 AKI 组 28 例和非 AKI 组 62 例。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 样本采集** 患者自入院当日或发生脓毒症当日, 采取外周静脉血 5 ml 置于肝素钠真空采血管 (美国 BD 公司) 中, 分离血清标本; 另外采集 3 ml 尿液, 用于尿生化检测。随后每隔 24 h 采集患者外周静脉血, 并留取尿液标本。观察患者 7 d 内是否出现肾损伤。若 7 d 内发生 AKI, 则血标本采集至确诊当日; 若患者未发生 AKI, 则连续采集 7 d 静脉血, 保存备用。

**1.3.2 治疗** 所有患者进行液体复苏、抗感染治疗、病因治疗、血管活性药物治疗、连续性肾替代治疗, 必要时给予机械通气和血糖控制。

**1.3.3 常规检测指标** 检测患者白细胞 (WBC)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (Procalcitonin, PCT)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、Scr 等。采用 MDRD 方程估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。男性  $e\text{GFR} = 186 - 1.154 \times \text{Scr} \times \text{年龄}^{-0.203}$ , 女性  $e\text{GFR} = 186 - 0.742 \times \text{Scr} \times \text{年龄}^{-0.203}$ 。另外检测患者平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、心率 (HR)、氧化指数 (OI)、血清钾离子浓度 ( $\text{K}^+$ )、血清钠离子浓度 ( $\text{Na}^+$ )。OI = 动脉血氧分压 / 吸入气氧浓度比值 ( $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$ )。

**1.3.4 急性生理学与慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluations II, APACHE II) 和快速脓毒症相关性器官功能衰竭评价 (quick sepsis-related organ failure assessment, qSOFA) 评分** 根据患者入院时生命体征检测及实验室检查结果, 进行 APACHE II 和 qSOFA 评分。

**1.3.5 血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量检测** 采用固相夹心法酶联免疫吸附检测试剂盒检测血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量, 试剂盒购自上海润裕生物科技有限公司。板内变异系数  $< 10\%$ , 板间变异系数  $< 15\%$ 。实验操作者对标

本和研究资料致育。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位数 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 比较用  $t$  检验或单因素方差分析或随机区组设计的方差分析或秩和检验, 方差分析的进一步两两比较用 LSD- $t$  检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 绘制 ROC 曲线, 脓毒症患者发生 AKI

危险因素的分析用多因素 Logistic 回归模型,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

AKI 组与非 AKI 组年龄、性别、基础疾病、感染部位比较, 差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	基础疾病 / 例			感染部位 / 例					
				高血压	冠心病	糖尿病	肺部	腹腔	泌尿系统	颅内	血源性	其他
非 AKI 组	62	50.94 $\pm$ 13.67	42/20	21	12	5	15	16	17	7	5	2
AKI 组	28	53.18 $\pm$ 13.20	15/13	11	7	4	7	4	8	4	3	2
$t$ 值		0.727	1.668	1.294	0.369	0.282			2.126			
$P$ 值		0.469	0.197	0.255	0.544	0.595			0.831			

### 2.2 两组患者血清和尿 $\alpha 1$ -AT 含量比较

观察非 AKI 组患者连续 7 d 的检测数据, 经随机区组设计的方差分析, 非 AKI 组患者连续 7 d 血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量比较, 差异无统计学意义 ( $F = 1.741$  和 1.935,  $P = 0.225$  和 0.174) (见图 1)。因此选择非 AKI 患者入组当日血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量作为对照

数据, 与 AKI 组患者 AKI 确诊前 48 和 24 h 及确诊当日的检测数据进行比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), AKI 组患者 AKI 确诊前 48 和 24 h 及确诊当日血清  $\alpha 1$ -AT 含量低于非 AKI 组 ( $P < 0.05$ ), 但是尿  $\alpha 1$ -AT 含量则升高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

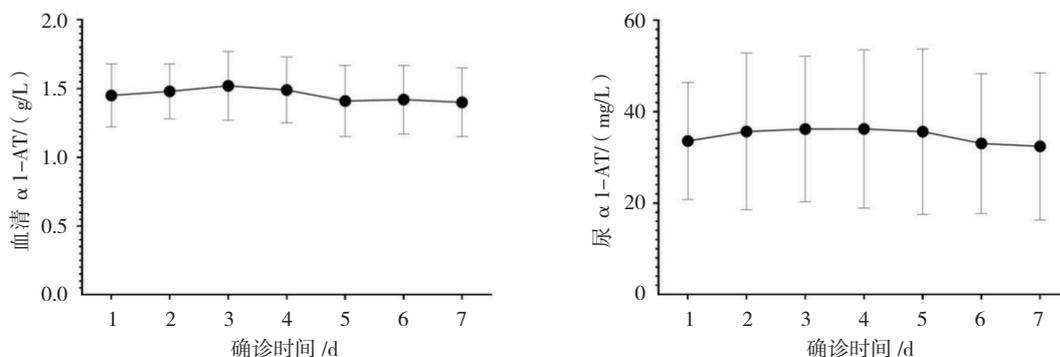


图 1 非 AKI 组连续 7 d 血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量变化趋势 ( $\bar{x} \pm s$ )

表 2 非 AKI 组与不同时间 AKI 患者血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清 $\alpha 1$ -AT / (g/L)	尿 $\alpha 1$ -AT / (mg/L)
非 AKI 组入组当日	62	2.23 $\pm$ 0.76	33.59 $\pm$ 12.84
AKI 组确诊前 48 h	28	1.87 $\pm$ 0.65 <sup>†</sup>	48.56 $\pm$ 23.39 <sup>†</sup>
AKI 组确诊前 24 h	28	1.59 $\pm$ 0.41 <sup>†</sup>	57.81 $\pm$ 31.45 <sup>†</sup>
AKI 组确诊当日	28	1.45 $\pm$ 0.37 <sup>†</sup>	84.15 $\pm$ 35.97 <sup>†</sup>
$F$ 值		13.041	27.928
$P$ 值		0.000	0.000

注: <sup>†</sup> 与非 AKI 组入组当日数据比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.3 脓毒症患者血清和尿 $\alpha 1$ -AT 对 AKI 发生的预警或诊断价值

AKI 确诊前 48 和 24 h 血清及尿  $\alpha 1$ -AT 预测 AKI 的曲线下面积 (AUC) 比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ( $Z = -8.235$  和  $-4.671$ , 均  $P = 0.000$ ), 尿  $\alpha 1$ -AT 对 AKI 的预警效能高于血清  $\alpha 1$ -AT。AKI 确诊当日血清和尿  $\alpha 1$ -AT 对 AKI 的诊断效能比较, 差异无统计学意义 ( $Z = -1.239$ ,  $P = 0.258$ )。

经 ROC 曲线分析, AKI 确诊前 48 和 24 h 及确诊当日血液和尿  $\alpha 1$ -AT 含量对 AKI 的预警或诊断的

AUC 见表 3 和图 2。

### 2.4 两组其他生物化学指标比较

两组患者 WBC、CRP、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、MAP、HR、OI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而 PCT、ALT、AST、BUN、Scr、eGFR 水平和 APACHE II 评分、qSOFA 评分比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), AKI 组 PCT、ALT、AST、BUN、Scr 水平和 APACHE II 评分、qSOFA 评分高于非 AKI 组, 而

eGFR 低于非 AKI 组。见表 4。

### 2.5 脓毒症患者发生 AKI 的影响因素 Logistic 回归分析

以是否发生 AKI 作为因变量, 将 PCT、ALT、AST、BUN、Scr、eGFR、APACHE II 评分、qSOFA 评分、尿  $\alpha 1$ -AT 指标作为自变量, 进行多因素非条件一般 Logistic 回归分析, 结果显示 Scr、eGFR、qSOFA 评分、尿  $\alpha 1$ -AT 是 AKI 发生的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 血清和尿  $\alpha 1$ -AT 含量对脓毒症患者发生 AKI 的预警或诊断价值参数

指标	敏感性	95% CI		特异性	95% CI		AUC	95% CI		约登指数
		下限	上限		下限	上限		下限	上限	
血清 $\alpha 1$ -AT										
确诊前 48 h	0.697	0.625	0.713	0.600	0.583	0.711	0.640	0.543	0.743	0.297
确诊前 24 h	0.684	0.651	0.710	0.625	0.610	0.684	0.703	0.556	0.778	0.309
确诊当日	0.805	0.767	0.741	0.795	0.780	0.842	0.893	0.724	0.965	0.600
尿 $\alpha 1$ -AT										
确诊前 48 h	0.714	0.672	0.780	0.654	0.628	0.708	0.721	0.681	0.857	0.368
确诊前 24 h	0.773	0.726	0.798	0.654	0.626	0.713	0.784	0.703	0.892	0.427
确诊当日	0.849	0.794	0.892	0.812	0.792	0.865	0.902	0.819	0.997	0.661

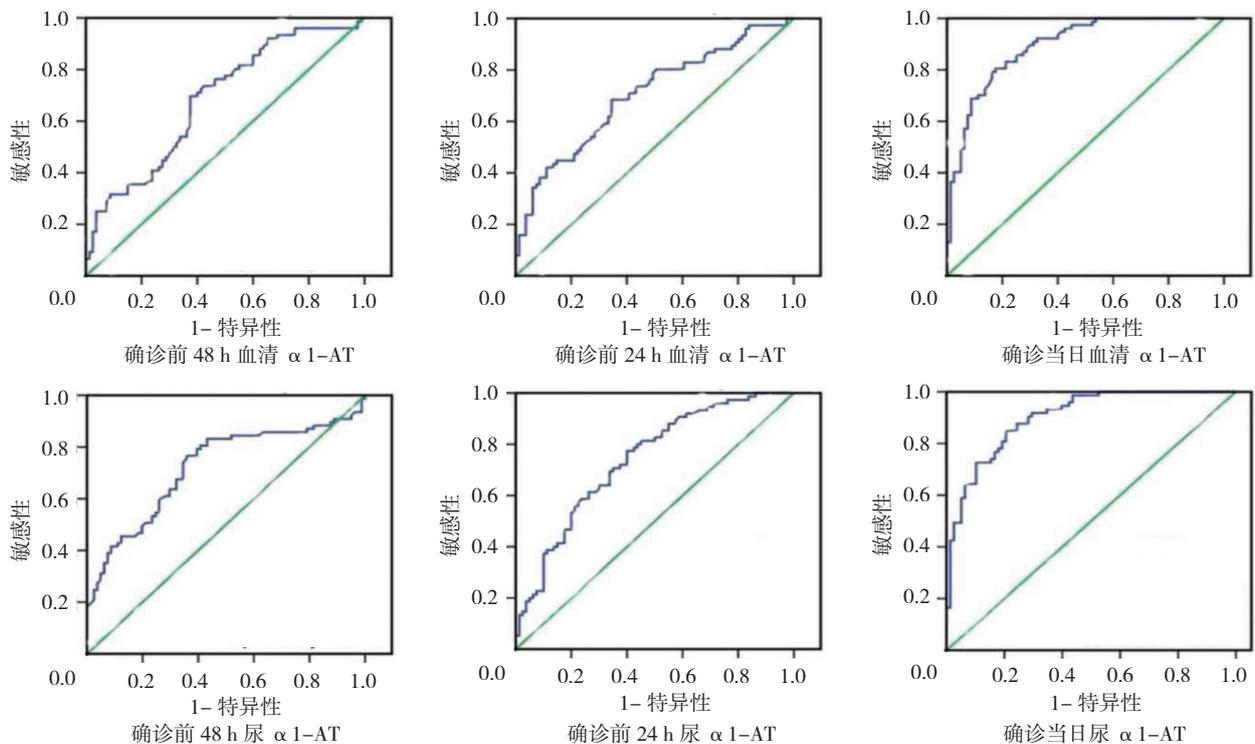


图 2 血清和尿  $\alpha 1$ -AT 水平预警或诊断脓毒症患者发生 AKI 的 ROC 曲线

表 4 两组其他生物化学指标比较

组别	<i>n</i>	WBC/ ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	CRP/ ( mg/dl, $\bar{x} \pm s$ )	PCT/ ( ng/ml ), M ( P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	ALT/ ( u/L ), M ( P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	AST/ ( u/L ), M ( P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]
非 AKI 组	62	14.75 $\pm$ 3.67	52.45 $\pm$ 13.77	7.38 ( 3.36, 23.85 )	40.67 ( 25.12, 89.24 )	52.15 ( 28.46, 155.43 )
AKI 组	28	16.12 $\pm$ 3.91	58.38 $\pm$ 15.86	19.48 ( 5.29, 56.12 )	139.93 ( 28.54, 577.21 )	157.81 ( 46.92, 674.35 )
<i>t/Z</i> 值		1.607	1.800	8.975	17.265	23.407
<i>P</i> 值		0.112	0.075	0.000	0.000	0.000

组别	<i>n</i>	BUN/ ( mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Scr/ ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	K <sup>+</sup> / ( mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Na <sup>+</sup> / ( mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	MAP/ ( mmHg, $\bar{x} \pm s$ )
非 AKI 组	62	8.11 $\pm$ 5.24	86.74 $\pm$ 46.83	2.02 $\pm$ 0.42	1.46 $\pm$ 0.79	70.72 $\pm$ 5.29
AKI 组	28	14.94 $\pm$ 5.13	172.56 $\pm$ 59.47	1.98 $\pm$ 0.37	1.65 $\pm$ 0.84	67.78 $\pm$ 8.96
<i>t</i> 值		5.761	6.743	0.433	1.036	1.946
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.666	0.303	0.055

组别	<i>n</i>	HR/ ( 次 /min, $\bar{x} \pm s$ )	OI[mmHg, M ( P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ) ]	eGFR/ ( ml/min, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	qSOFA 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )
非 AKI 组	62	97.31 $\pm$ 11.48	285 ( 225, 473 )	86.23 $\pm$ 16.48	19.56 $\pm$ 7.43	4.40 $\pm$ 2.16
AKI 组	28	102.57 $\pm$ 12.79	262 ( 214, 457 )	51.52 $\pm$ 18.67	24.46 $\pm$ 9.84	6.66 $\pm$ 2.72
<i>t/Z</i> 值		1.942	1.356	8.873	2.61	4.231
<i>P</i> 值		0.055	0.473	0.000	0.011	0.000

表 5 脓毒症患者发生 AKI 的影响因素 Logistic 回归分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
PCT	0.255	0.117	1.398	0.375	1.134	0.873	3.045
ALT	1.278	0.326	1.769	0.185	1.355	0.911	1.847
AST	0.983	0.125	1.694	0.226	1.583	0.890	2.126
BUN	0.657	0.084	1.915	0.079	1.248	0.968	1.795
Scr	0.279	0.052	2.488	0.022	1.477	1.150	1.973
eGFR	0.851	0.109	5.204	0.001	0.820	0.737	0.951
APACHE II 评分	1.124	0.379	1.847	0.110	1.395	0.965	2.138
qSOFA 评分	0.782	0.213	3.490	0.003	1.576	1.202	3.149
尿 $\alpha 1$ -AT	2.057	0.624	5.985	0.001	1.813	1.230	2.974

### 3 讨论

根据我国近期两项大规模、多中心回顾性队列研究显示, AKI 的发病率约为 10%, 但是住院期间重复进行  $\geq 2$  次 Scr 检测的患者比例  $< 30\%$ , 远低于发达国家报道的数据, 因此 AKI 在我国的发病率大大被低估<sup>[8-9]</sup>。但是重症监护病房重症患者 AKI 的发病率  $> 30\%$ , 尤其是脓毒症患者 AKI 的发病率  $> 50\%$ <sup>[10]</sup>。本研究纳入宁波大学医学院附属医院重症监护病房脓毒症患者, 但是剔除了住院 7 d 内死亡的患者并排除合并

有慢性肾脏病史者, 因此 AKI 的发病率略低于国内某些研究得出的流行病学数据。

除此以外, 由于 AKI 的诊断标准、指标、Scr 基线值等一直未达成共识, 因此我国部分医疗水平较低的地区, AKI 的漏诊率和误诊率非常高。近几年随着发病机制研究的深入, 2012 年 KDIGO 指南<sup>[7]</sup>在前期 RIFLE 和 AKIN 标准的基础上对 AKI 的诊断指标进一步细化, 虽然适当地延长了 AKI 干预的窗口期, 但是其核心指标依然是 Scr 和尿量的变化, 敏感性和可靠

性较低,而且 Scr 和尿量只能作为 AKI 的诊断指标,基本无预警效能。因此笔者希望从 AKI 发生的病理生理学机制及蛋白组学差异性出发,寻找具有早期预警效能的敏感指标。

$\alpha 1$ -AT 蛋白是一类主要由肝细胞分泌的蛋白酶抑制剂和炎症抑制因子,抑制血浆多种丝氨酸内切肽酶(包括中性粒细胞弹性蛋白酶、凝血酶等)对组织细胞的损伤作用。田鲁等<sup>[11]</sup>发现,肾病综合征期患者血清  $\alpha 1$ -AT 蛋白含量低于蛋白尿期患者,推断  $\alpha 1$ -AT 与 AL 型肾脏淀粉样变性病的发生、发展密切相关。CHO 等<sup>[12]</sup>也证实, $\alpha 1$ -AT 通过调节肿瘤坏死因子  $\beta_1$  信号通路抑制肾组织纤维化。在本研究中同样也发现 AKI 患者在发病前 48 h 即出现血清  $\alpha 1$ -AT 含量降低,说明机体内血清  $\alpha 1$ -AT 蛋白含量降低可能是发生肾组织损伤的重要因素。经 ROC 曲线分析,AKI 确诊前 48 和 24 h 的血清  $\alpha 1$ -AT 含量都对 AKI 具有一定的预测价值,尿  $\alpha 1$ -AT 含量升高是 AKI 发生的独立危险因素。

新近研究发现,肝外细胞也可能合成并分泌少量  $\alpha 1$ -AT 蛋白,在局部组织损伤的调节中起重要作用<sup>[13]</sup>。2011 年姜伟等<sup>[4]</sup>利用表面增强激光解析电离飞行时间质谱技术和 Au 蛋白芯片技术对比了 237 例 AKI 患者和 240 例对照者的尿蛋白指纹图谱,除了  $\beta 2$ -微球蛋白、 $\alpha 1$ -微球蛋白、血红蛋白等常见的肾损伤标志分子水平升高以外, $\alpha 1$ -AT 蛋白含量也显著升高。2016 年陈东辉等<sup>[14]</sup>通过同位素标记相对和绝对定量技术分析原发性肾病综合征患者尿蛋白指纹图谱,发现尿  $\alpha 1$ -AT 蛋白是最具差异性表达的蛋白之一。本研究也证实 AKI 患者尿  $\alpha 1$ -AT 蛋白含量较非 AKI 组升高,并且经 ROC 曲线和多因素 Logistic 回归分析证实,尿  $\alpha 1$ -AT 蛋白含量升高是 AKI 发生的独立危险因素,并且预测和诊断效能较高,推测可能在肾小管损伤后,肾小管上皮细胞可反应性上调  $\alpha 1$ -AT 基因的表达。唐功耀等<sup>[15]</sup>曾发现,经脂多糖刺激诱导肾近曲小管上皮细胞合成并分泌  $\alpha 1$ -AT 蛋白,导致尿蛋白中  $\alpha 1$ -AT 含量升高。但是  $\alpha 1$ -AT 在肾损伤中具体的调控机制需要更深入的研究。

综上所述,脓毒症合并 AKI 是一种发病机制复杂且具有生物学异质性的危急重症。本研究发现脓毒症合并 AKI 患者血清  $\alpha 1$ -AT 含量降低,而尿  $\alpha 1$ -AT 含量则升高,血清和尿  $\alpha 1$ -AT 对于脓毒症患者发生 AKI 都具有早期预警作用,但是只有尿  $\alpha 1$ -AT 是

AKI 发生的独立影响因素。由于  $\alpha 1$ -AT 在全身系统性和肾脏组织局部的作用机制不明,为临床推广带来了一定的局限性,因此对  $\alpha 1$ -AT 病理生理机制的研究将是未来工作的重点。

#### 参 考 文 献:

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [2] 曹杰,赵宇亮,付平.急性肾损伤流行病学的新进展[J].中国循证医学杂志,2019,19(6): 631-634.
- [3] 罗旭颖,周建新,席修明.急性肾损伤的诊断:肌酐还是尿量[J].中华重症医学电子杂志,2017,32(1): 9-13.
- [4] 姜伟,杨永长,肖代雯,等.利用蛋白芯片技术诊断和评估肾损伤的临床应用[J].中国实验诊断学,2011,15(3): 496-499.
- [5] 宋帅,杨广民. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶最新研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(11): 1356-1360.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018版)[J].临床急诊杂志,2018,19(9): 567-588.
- [7] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5): 649-672.
- [8] XU X, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(9): 1510-1518.
- [9] YANG L, XING G, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1465-1471.
- [10] 朱桂军,胡振杰.急性肾损伤定义及诊断标准的昨天、今天与明天[J].中国急救医学,2018,38(2): 114-117.
- [11] 田鲁,操轩,陈伟. $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶和蛋白溶解酶-9与AL型肾脏淀粉样变性病的相关性分析[J].热带医学杂志,2015,16(3): 355-358,430.
- [12] CHO J H, RYU H M, OH E J, et al. Alpha1-antitrypsin attenuates renal fibrosis by inhibiting TGF- $\beta 1$ -induced epithelial mesenchymal transition[J]. PLoS One, 2016, DOI: 10.1371/journal.pone.0162186.
- [13] REEVES E P, DUNLEA D M, MC QUILLAN K, et al. Circulating truncated alpha-1 antitrypsin glycoprotein in patient plasma retains anti-inflammatory capacity[J]. J Immunol, 2019, 202(8): 2240-2253.
- [14] 陈东辉,丘余良.同位素标记定量技术评估肾病综合征尿液蛋白质谱变化的初步探讨[J].中国现代医学杂志,2016,26(23): 63-67.
- [15] 唐功耀,谌贻璞,张嫩,等.人肾脏近曲小管上皮细胞表达  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶的研究[J].中华医学杂志,2006,86(22): 1540-1544.

(唐勇 编辑)

本文引用格式:陶静,方晶晶,厉旭光,等. $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶与脓毒症患者发生急性肾损伤的关系及其预测价值[J].中国现代医学杂志,2020,30(10): 27-32.