

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.002
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0007-05

急性肾损伤专题·论著

脓毒症合并急性肾损伤患者TLR4信号通路相关因子的表达及其预后因素分析*

李娜, 贺兴华, 董莉, 杨华萍, 李军

(萍乡矿业集团有限责任公司总医院 急危重症医学部, 江西 萍乡 337042)

摘要: **目的** 探讨影响脓毒症合并急性肾损伤(AKI)预后的危险因素。**方法** 回顾性分析萍乡矿业集团有限责任公司总医院2020年7月—2021年7月收治的脓毒症合并AKI患者90例的临床资料,根据患者自入院治疗日起1月内的存活情况分为存活组(40例)和死亡组(50例)。收集两组患者的基本资料[性别、年龄、体质指数(BMI)、糖尿病史、高血压史、心血管病史、使用血制品、使用激素、机械通气、多器官衰竭]和实验室指标[Toll样受体4(TLR4)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、血肌酐(Scr)、平均动脉压(MAP)]。多因素Logistic逐步回归分析影响脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析TLR4、HMGB1、Scr预测脓毒症合并AKI患者预后不良的价值。**结果** 死亡组机械通气、多器官衰竭占比均高于存活组($P < 0.05$),TLR4、HMGB1、Scr水平均高于存活组($P < 0.05$)。多因素Logistic逐步回归分析结果显示,机械通气[OR=4.219(95% CI: 2.851, 6.313)]、多器官衰竭[OR=3.110(95% CI: 2.181, 4.479)]、TLR4[OR=2.122(95% CI: 1.846, 2.562)]、HMGB1[OR=2.321(95% CI: 1.918, 2.594)]、Scr[OR=2.703(95% CI: 1.287, 5.502)]是脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。TLR4、HMGB1、Scr预测脓毒症合并AKI患者预后不良的敏感性分别为92.0%(95% CI: 0.816, 0.933)、92.0%(95% CI: 0.764, 0.973)、84.0%(95% CI: 0.810, 0.920),特异性分别为85.0%(95% CI: 0.774, 0.935)、70.0%(95% CI: 0.624, 0.825)、85.0%(95% CI: 0.811, 0.935),AUC分别为0.926(95% CI: 0.811, 0.976)、0.912(95% CI: 0.802, 0.796)、0.917(95% CI: 0.753, 0.962)。**结论** 机械通气、多器官衰竭、TLR4、HMGB1、Scr是脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素。

关键词: 脓毒症;急性肾损伤;预后不良;危险因素

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Expression of TLR4 signaling pathway related factors and prognosis in sepsis complicated with acute kidney injury*

Li Na, He Xing-hua, Dong Li, Yang Hua-ping, Li Jun

(Department of Emergency and Critical Care Medicine, Pingxiang Mining Group Co., Ltd. General Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337042, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors influencing the prognosis of patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** The clinical data of 90 patients with sepsis complicated with AKI admitted to our hospital from July 2020 to July 2021 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into survival group (40 cases) and death group (50 cases) according to the prognosis. Two groups of patients on the basis of information collection [age, sex, body mass index (BMI), diabetes history, history of hypertension, cardiovascular disease, use of blood products, using hormones, mechanical ventilation, multiple organ failure] and laboratory index [toll-like receptor 4 (TLR4), high mobility group B1 (HMGB1) protein, serum creatinine (Scr), flat

收稿日期: 2022-12-14

* 基金项目: 江西省自然科学基金(No: 20202BABL216067)

Mean arterial pressure]. ROC curve was used to analyze the value of TLR4, HMGB1, Scr, and the number of failing organs in predicting poor prognosis of patients with sepsis complicated with AKI. Unconditional Logistic stepwise regression analysis was used to determine the risk factors for poor prognosis in patients with sepsis complicated with AKI. **Results** The proportion of mechanical ventilation and multiple organ failure in the death group was significantly higher than that in the survival group, and the levels of TLR4, HMGB1, and Scr were significantly higher than those in the survival group, with statistical significance ($P < 0.05$). According to ROC analysis, $TLR4 \geq 4.709$ ng/mL, $HMGB1 \geq 11.820$ pg/mL, and $Scr \geq 270.993$ μ mol/L were the best cut-off values for predicting poor prognosis in patients with sepsis complicated with AKI ($P < 0.05$). Logistic stepwise regression analysis showed that mechanical ventilation, multiple organ failure, TLR4, HMGB1, and Scr were risk factors for poor prognosis in patients with sepsis complicated with AKI ($P < 0.05$). **Conclusion** Mechanical ventilation, multiple organ failure, TLR4, HMGB1, and Scr are the risk factors for poor prognosis in patients with sepsis complicated with AKI.

Keywords: sepsis; acute kidney injury; poor prognosis; risk factors

脓毒症是机体因感染出现反应失调造成器官功能障碍，是外科大手术、严重创伤和感染等常见并发症，是重症患者最普遍的死亡原因之一，对患者的生命安全构成严重威胁^[1-2]。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一种常见临床疾病，是由多种因素引起的短时间内肾功能快速衰减的综合征，其主要致病因素之一为脓毒症^[3-4]。以往已有较多关于脓毒症与 AKI 治疗的研究^[5]，但对脓毒症合并 AKI 患者预后影响因素的研究较为缺乏。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 作为天然免疫受体，能够刺激趋化因子、炎症因子的分泌以促进炎症反应，对机体炎症程度有重要影响^[6]。因此，本研究对 TLR4 水平及影响脓毒症合并 AKI 患者预后的危险因素进行了分析，以期对脓毒症合并 AKI 患者的临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析萍乡矿业集团有限责任公司总医院 2020 年 7 月—2021 年 7 月收治的 90 例脓毒症合并 AKI 患者的临床资料。其中，男性 47 例，女性 43 例；年龄 43 ~ 81 岁，平均 (63.49 ± 5.72) 岁；体质指数 (BMI) 17 ~ 23 kg/m^2 ，平均 (20.62 ± 2.08) kg/m^2 。本研究经医院医学伦理委员会批准（伦理批号：2020-12 号）。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①患者入院后参照《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明（草案）》^[7] 确诊为脓毒症，参考《全球肾脏病预后组织

(KDIGO) 临床实践指南：急性肾损伤》^[8] 确诊为 AKI；②年龄 ≥ 18 岁；③患者临床资料信息完整。排除标准：①患者 AKI 非脓毒症引发；②患者预估生存时间 < 3 d；③长期使用免疫抑制药物；④合并恶性肿瘤。

1.3 方法

1.3.1 分组及基本资料收集 根据患者自入院治疗日起 1 月内的存活情况分为存活组 (40 例) 和死亡组 (50 例)。收集两组患者的一般资料 (性别构成、年龄、BMI、糖尿病史、高血压史、心血管病史、使用血制品、使用激素、机械通气、多器官衰竭) 和实验室指标 [TLR4、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)]。

1.3.2 TLR4、HMGB1、Scr 及 MAP 检测 所有患者入院后第 1 天清晨采集空腹静脉血 5 mL，2 500 r/min 离心 15 min 分离血清。用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 TLR4、HMGB1 水平，用全自动生化分析仪 (鲁械注准 20192220878，济南汉方医疗器械有限公司) 检测 Scr 水平，试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司，用 HBP-1300 型医用电子血压计 [辽食药监械准字 2014 第 2200162 号，注册标准编号：TZB/辽 0939-2013，欧姆龙自动化 (中国) 有限公司] 检测 MAP。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 t 检验；计数资料以构成比或率 (%) 表示，比较用 χ^2 检

验;采用多因素 Logistic 逐步回归模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者的性别构成、年龄、BMI、糖尿病史、高血压史、心血管病史、使用血制品、使用激素、MAP比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者有无机械通气、是否多器官衰竭及TLR4、HMGB1、Scr水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),死亡组行机械通气、多器官衰竭例数占比高于存活组,TLR4、HMGB1、Scr水平高于存活组。见表1。

2.2 影响脓毒症合并AKI患者预后不良的多因素 Logistic逐步回归分析

以脓毒症合并AKI患者预后不良为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的变量(机械通气、多器官衰竭、TLR4、HMGB1、Scr)为自变量,进行多因素 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$),赋值见表2。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示:机械通气[$\hat{OR}=4.219$ (95% CI: 2.851, 6.313)]、多器官衰竭[$\hat{OR}=3.110$ (95% CI: 2.181, 4.479)]、TLR4 [$\hat{OR}=2.122$ (95% CI: 1.846, 2.562)]、HMGB1 [$\hat{OR}=2.321$ (95% CI: 1.918, 2.594)]、Scr [$\hat{OR}=2.703$ (95% CI: 1.287, 5.502)]是脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组一般资料比较

组别	n	年龄 例(%)		BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病史 例(%)		高血压史 例(%)		心血管病史 例(%)		使用血制品 例(%)		
		≥60岁	<60岁		有	无	有	无	有	无	有	无	
存活组	40	22/18	30(75.00)	10(25.00)	20.34 ± 1.18	11(27.50)	29(72.50)	12(30.00)	28(70.00)	8(20.00)	32(80.00)	19(47.50)	21(52.50)
死亡组	50	25/25	34(68.00)	16(32.00)	20.27 ± 1.34	14(28.00)	36(72.00)	16(32.00)	34(68.00)	11(22.00)	39(78.00)	23(46.00)	27(54.00)
t/χ ² 值		0.001	0.530	0.259	0.003	0.042	0.053	0.020					
P值		0.978	0.467	0.796	0.958	0.839	0.817	0.887					

组别	使用激素 例(%)		机械通气 例(%)		多器官衰竭 例(%)		TLR4/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	HMGB1/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	Scr/ (umol/L, $\bar{x} \pm s$)	MAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
	有	无	有	无	是	否				
存活组	23(57.50)	17(42.50)	16(40.00)	24(60.00)	10(25.00)	30(75.00)	4.37 ± 0.38	11.24 ± 1.13	254.34 ± 20.54	87.33 ± 9.28
死亡组	28(56.00)	22(44.00)	38(76.00)	12(24.00)	24(48.00)	26(52.00)	5.19 ± 0.47	13.37 ± 1.24	288.33 ± 21.19	90.21 ± 9.17
t/χ ² 值	0.020		12.000		5.001		8.939	8.025	6.086	1.473
P值	0.887		0.001		0.025		0.000	0.000	0.000	0.144

表2 赋值表

自变量	赋值
机械通气	X1 无=0, 有=1
多器官衰竭	X5 否=0, 是=1
TLR4	X2 < 4.709 ng/mL = 0, ≥ 4.709 ng/mL = 1
HMGB1	X3 < 11.820 pg/mL = 0, ≥ 11.820 pg/mL = 1
Scr	X4 < 270.993 μmol/L = 0, ≥ 270.993 μmol/L = 1
预后情况	Y 存活=0, 死亡=1

2.3 TLR4、HMGB1、Scr预测脓毒症合并AKI患者预后的分析价值

ROC 曲线分析结果显示,TLR4 ≥ 4.709 ng/mL、

HMGB1 ≥ 11.820 pg/mL、Scr ≥ 270.993 μmol/L 是预测脓毒症合并AKI患者预后不良的最佳截断值,TLR4、HMGB1、Scr预测脓毒症合并AKI患者预后不良的敏感性分别为92.0% (95% CI: 0.816, 0.933)、92.0% (95% CI: 0.764, 0.973)、84.0% (95% CI: 0.810, 0.920),特异性分别为85.0% (95% CI: 0.774, 0.935)、70.0% (95% CI: 0.624, 0.825)、85.0% (95% CI: 0.811, 0.935),AUC分别为0.926 (95% CI: 0.811, 0.976)、0.912 (95% CI: 0.802, 0.796)、0.917 (95% CI: 0.753, 0.962)。见表4和图1。

表 3 影响脓毒症合并 AKI 患者预后不良的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
机械通气	1.461	0.179	56.349	0.000	4.219	2.851	6.313
多器官衰竭	1.119	0.121	34.309	0.000	3.110	2.181	4.479
TLR4	0.748	0.060	71.418	0.000	2.122	1.846	2.562
HMGB1	0.854	0.071	122.590	0.000	2.321	1.918	2.594
Scr	0.971	0.352	6.773	0.008	2.703	1.287	5.502

表 4 TLR4、HMGB1、Scr 预测脓毒症合并 AKI 患者预后的效能分析

指标	最佳截断值	<i>P</i> 值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
TLR4	4.709 ng/mL	0.000	0.926	0.811	0.976	92.0	0.816	0.933	85.0	0.774	0.935
HMGB1	11.820 pg/mL	0.000	0.912	0.802	0.796	92.0	0.764	0.973	70.0	0.624	0.825
Scr	270.993 $\mu\text{mol/L}$	0.000	0.917	0.753	0.962	84.0	0.810	0.920	85.0	0.811	0.935

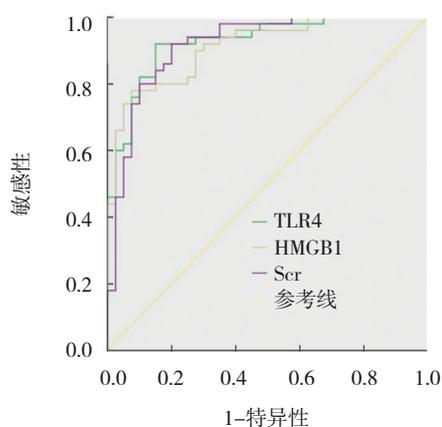


图 1 TLR4、HMGB1、Scr 预测脓毒症合并 AKI 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症合并 AKI 是一种病情较重的综合征，若治疗不及时，病情未得到有效控制，患者身体状况极易迅速恶化，严重者甚至需要进行维持性血液透析治疗，提高了患者的病死率^[9-10]。有研究表明，脓毒症合并 AKI 患者的住院病死率接近 70%，显著高于非脓毒症 AKI 患者的住院病死率^[11]。因此本研究对脓毒症合并 AKI 患者预后不良的危险因素进行了分析，以期降低患者病死率。

本研究发现，死亡组机械通气、多器官衰竭例数占比明显高于存活组，TLR4、HMGB1、Scr 水平也明显高于存活组，说明这些因素可能为脓毒症合并 AKI 患者预后不良的影响因素。TLR4 作为

跨膜非催化性蛋白质，是非特异性免疫过程中的重要分子，对非特异性免疫和特异性免疫有连接作用。TLR4 能够分辨微生物保守结构分子，在微生物越过机体的皮肤、黏膜等屏障时，能够识别微生物并刺激机体进行免疫应答，刺激机体的炎症反应；HMGB1 是一种高度保守的核蛋白，在多种疾病的发病过程中均发挥重要作用^[12]。TLR4 与 HMGB1 影响脓毒症合并 AKI 患者的预后主要是因为 TLR4 能够激活下游髓样分化因子 88 信号通路以刺激炎症因子的产生，HMGB1 会抑制巨噬细胞的吞噬作用，同时 TLR4 通路激活还能够与 HMGB1 结合，进而使核因子 κB 被激活，诱导炎症反应，增强炎症级联效应，提示 TLR4、HMGB1 对机体炎症反应具有明显的促进作用，加重脓毒症合并 AKI 患者的肾脏损伤程度，引发预后不良^[13]。

本研究结果显示，Scr 也是影响脓毒症合并 AKI 患者预后的重要因素。Scr 是急性肾衰诊断的重要依据，通常 $\text{Scr} > 133 \mu\text{mol/L}$ 则认为肾脏出现损伤，尽管本研究中纳入患者已明确为 AKI，但将其纳入单因素分析中发现死亡患者 Scr 仍显著高于存活者，提示其除用于诊断肾损伤外，还可作为脓毒症合并 AKI 预后的评估指标。Scr 作为人体肌肉组织代谢产物，主要是由肾小球滤过且不被肾小管吸收，当肾小球的滤过率下降至健康机体水平的 1/3 时，Scr 即出现明显上升，Scr 水平能够反映肾功能，Scr 水平越高，表示肾小球滤过功能越

差,肾脏受损越严重,即患者的病情越严重,预后不良的概率越大^[14-15]。

脓毒症可导致多器官功能失调,有研究表明,脓毒症合并AKI患者衰竭的器官越多,预后不良的概率越大;或患者衰竭的器官越多,机体维持正常代谢的难度越大,患者多项指标异常、难以维持正常生命体征,从而造成预后不良^[16-17]。另外,行机械通气的脓毒症合并AKI患者预后不良的概率更大,主要有以下3个方面原因,①需机械通气的患者原本病情就较重;②正压通气会对患者肾脏组织的神经体液系统(非渗透性血管升压素、肾素血管紧张素等)及血流动力学造成影响,从而加重患者的肾脏损伤程度;③机械通气也会对肺等其他器官造成损伤,刺激机体的炎症反应。因此机械通气与患者的预后密切相关^[18-19]。

为明确脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素,本研究行多因素Logistic逐步回归分析和ROC曲线分析,结果发现,机械通气、多器官衰竭、TLR4、HMGB1、Scr是脓毒症合并AKI患者预后不良的危险因素。

综上所述,机械通气、多器官衰竭及TLR4、HMGB1、Scr水平是影响脓毒症合并AKI患者预后的重要因素,临床治疗时应应对上述指标多加关注。

参考文献:

- [1] FOGARTY T, NGUYEN T, MUSICK M, et al. 1245: hemodynamic signature of pediatric septic acute kidney injury[J]. Crit Care Med, 2021, 49(1): 627.
- [2] LUMLERTGUL N, HALL A, CAMPOROTA L, et al. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (clie-AKI study)[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 39.
- [3] DONATI G, CAPPUCILLI M, DI FILIPPO F, et al. The use of supra-hemodiafiltration in traumatic rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case report[J]. Case Rep Nephrol Dial, 2021, 11(1): 26-35.
- [4] NAKANO D. Septic acute kidney injury: a review of basic research[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(12): 1091-1102.
- [5] TOD P, RÓKA B, KAUCSÁR T, et al. Time-dependent miRNA profile during septic acute kidney injury in mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5316.
- [6] 许武军, 谢娟娟, 陈仙. H2S通过抑制TLR4/MyD88/PI3K信号通路减轻尿源性脓毒症诱导的急性肾损伤[J]. 中国病理生理

杂志, 2019, 35(2): 243-247.

- [7] 中华医学会急诊医学分会危重病专业委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797-798.
- [8] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南: 急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 57-60.
- [9] SADAHIRO T, OGUCHI M. Septic acute kidney injury and the optimal timing for initiation of acute blood purification[J]. J Jpn Soc Surg Infect, 2018, 15(3): 221-227.
- [10] 梁维, 赵静, 冯玲, 等. 脓毒症合并早期急性肾损伤患者sTREM-1、Ang-2及PCT水平变化及其与预后相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(1): 60-63.
- [11] 赵鹏, 赵娟, 田静朴, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者生物学标志物检测及其与肾动脉阻力指数的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(7): 730-733.
- [12] 崔文娟, 李亚红, 胡国鑫, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者外周血TLR4、HMGB1、MFG-E8表达水平及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(7): 1116-1119.
- [13] 邱玉霞, 孙月玲, 宫保强, 等. 血清高迁移率族蛋白1及白细胞介素-18对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(10): 953-957.
- [14] 张素丽, 林秋玉, 张娅琴, 等. 血清miR-320表达水平对脓毒症并发急性肾损伤患儿预后的预测价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(17): 1328-1332.
- [15] 吴仕燕, 张华, 吴文, 等. 血清miR-21-3p对脓毒症患儿并发急性肾损伤的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 269-273.
- [16] 闫虹江, 韩继斌, 李原媛, 等. 比较平衡盐溶液与生理盐水对脓毒症患者急性肾损伤的影响[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(9): 805-810.
- [17] 林文利. 连续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者脏器功能及存活率影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 22-24.
- [18] 刘莉, 刘名鑫, 牛世慧, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患者肾功能衰竭的影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3078-3081.
- [19] 段袁园, 金丹群, 许愿愿, 等. PICU脓毒症患儿并发急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 1004-1007.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李娜, 贺兴华, 董莉, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者TLR4信号通路相关因子的表达及其预后因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9): 7-11.

Cite this article as: LI N, HE X H, DONG L, et al. Expression of TLR4 signaling pathway related factors and prognosis in sepsis complicated with acute kidney injury[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(9): 7-11.