



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.03.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.03.006>

· 论著 ·

血清金属蛋白酶组织抑制剂 3、足糖萼蛋白、分泌型卷曲相关蛋白 5 对脓毒症合并急性肾损伤患者临床转归的预测研究

李洁 尹小君 刘佳静 王玉华

[摘要] **目的** 探讨血清金属蛋白酶组织抑制剂 3(TIMP3)、足糖萼蛋白(PODXL)、分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)与脓毒症合并急性肾损伤(AKI)的相关性及其临床转归的预测价值。**方法** 前瞻性选取 2023 年 1 月~2024 年 12 月我院收治的脓毒症合并 AKI 患者 148 例为观察组,根据治疗 28 d 后肾功能恢复情况再将其分为完全恢复组(45 例)、部分恢复组(78 例)、未恢复组(25 例);另选在我院就诊的脓毒症未合并 AKI 患者 120 例为对照组。收集所有患者一般资料、临床资料及血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平并分组进行比较。采用多因素 *logistic* 回归分析评估影响脓毒症合并 AKI 患者临床转归的相关因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平对脓毒症合并 AKI 患者临床转归的预测价值。**结果** 观察组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平均低于对照组($P < 0.05$)。未恢复组、部分恢复组、完全恢复组机械通气患者比例、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理与慢性健康评价系统 II(APACHE II)评分及降钙素原(PCT)水平平均依次下降,血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平平均依次升高($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,SOFA 评分、APACHE II 评分、机械通气、血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 均为脓毒症合并 AKI 患者临床转归的影响因素($P < 0.05$)。血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 及联合预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的曲线下面积(AUC)分别为 0.870、0.746、0.860、0.956,三者联合优于各自单独检测($P < 0.05$)。**结论** 脓毒症合并 AKI 患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平均下降,并与临床转归密切相关,联合检测对脓毒症合并 AKI 患者临床转归有更高的预测价值。

[关键词] 金属蛋白酶组织抑制剂 3; 脓毒症; 足糖萼蛋白; 急性肾损伤; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 临床转归

[中图分类号] R459.7;R692

[文献标识码] A

Predictive study on the clinical outcome of patients with sepsis complicated with acute kidney injury by serum tissue inhibitor of metalloproteinase 3, podocalyxin and secreted frizzled related protein 5 Li Jie, Yin Xiaojun, Liu Jiajing, Wang Yuhua. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

[Abstract] **Objective** To discuss the correlation between serum tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3), podocalyxin (PODXL), secreted frizzled related protein 5 (SFRP5) and sepsis complicated by acute kidney injury (AKI), and their predictive value for clinical outcomes. **Methods** A total of 148 patients with sepsis complicated with AKI admitted to our hospital from January 2023 to December 2024 were prospectively selected as observation group, and they were further divided into the complete recovery group (45 cases), partial recovery group (78 cases) and non-recovery group (25 cases) according to the recovery of renal function 28 days after treatment. Another 120 sepsis patients without AKI who visited our hospital were served as control group. The general data, clinical data and serum levels of TIMP3, PODXL and SFRP5 of all patients were collected and compared between groups. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the factors influencing the clinical outcome of patients with sepsis complicated with AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive value of serum TIMP3, PODXL and SFRP5 levels for the clinical outcome of patients with sepsis complicated with AKI. **Results** Observation group had lower serum TIMP3, PODXL and SFRP5 than control group ($P < 0.05$).

基金项目:河南省医学教育研究项目(WJLX2020454、WJLX2024095)

作者单位:471000 河南洛阳,河南科技大学第一附属医院急诊科

The proportions of patients with mechanical ventilation, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System II (APACHE II) score and procalcitonin (PCT) level in non-recovery group, partial recovery group and complete recovery group decreased successively, while the levels of serum TIMP3, PODXL and SFRP5 increased successively ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis results showed that SOFA score, APACHE II score, mechanical ventilation, serum TIMP3, PODXL and SFRP5 were all influencing factors for the clinical outcome of patients with sepsis complicated with AKI ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) of serum TIMP3, PODXL, SFRP5 and their combined detection in predicting the clinical outcome of patients with sepsis complicated with AKI were 0.870, 0.746, 0.860 and 0.956 respectively, and the combined detection was superior to the single detection of each index. **Conclusion** Serum TIMP3, PODXL and SFRP5 in patients with sepsis complicated by AKI are all decreased and closely related to clinical outcomes. In addition, the joint testing has higher predictive value for the clinical outcomes of patients with sepsis complicated by AKI.

[Key words] Tissue inhibitor of metalloproteinase 3; Sepsis; Podocalyxin; Acute kidney injury; Secreted frizzled related protein 5; Clinical outcome

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍性疾病,由宿主对感染的失控性免疫反应引发,是重症监护病房危重患者死亡的重要直接原因,目前仍是全球范围内发病率和死亡率居高不下的主要疾病之一^[1]。急性肾损伤(AKI)是脓毒症较为常见且最为严重的并发症,具有治疗难度大、病死率高的特点,且即使临经过肾脏替代治疗,其患者死亡率仍较高,对其临床转归造成极大影响^[2-3]。因此,寻找与脓毒症并发 AKI 密切相关的特异性指标,对评估临床转归及提升患者生存质量有积极作用。金属蛋白酶组织抑制剂 3 (TIMP3) 是肾脏中表达水平最高的 TIMP,具有广泛的蛋白酶抑制特征,TIMP3 缺失会导致肾脏疾病的发生和进展^[4]。足糖萼蛋白(PODXL)是一种跨膜 O-糖基化和唾液酸化蛋白,主要存在于足细胞中,能够作为测量活动性肾小球损伤程度和疾病进展的预测因子^[5]。分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5) 是最大的 Wnt 抑制剂家族,在皮下和心包脂肪组织、肝肾脏等均有表达,在肾脏疾病中起着关键性作用^[6]。至今为止,血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 表达水平在脓毒症合并 AKI 患者中研究较少,因此,本研究以此为出发点,进一步分析血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 与脓毒症合并 AKI 的关系及对临床转归的预测效能。

对象与方法

1. 对象:前瞻性选取 2023 年 1 月~2024 年 12 月我院收治的脓毒症合并 AKI 患者 148 例为观察组,其中男 87 例,女 61 例,年龄 45~73 岁,平均年龄(62.76 ± 9.54)岁,BMI(22.29 ± 2.46) kg/m²。另选取在我院就诊的脓毒症未合并 AKI 患者 120 例为对照组,其中男 68 例,女 52 例,年龄 45~73 岁,平均年龄(61.68 ± 9.15)岁,BMI(22.36 ± 2.37) kg/m²。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)均符合脓毒症诊断标准^[7];(2)观察组患者均符合 AKI 的诊断标准^[8];(3)均为第 1 次入住

ICU,且住院时间 ≥ 24 h。排除标准:(1)血液系统疾病;(2)30 d 内服用过免疫抑制剂;(3)恶性肿瘤及重要器官功能障碍;(4)精神及认知功能异常;(5)慢性肾脏病。本研究已通过我院伦理委员会审核批准(202211235),所有患者及其家属均知情同意。

2. 方法:收集所有患者年龄、性别、BMI 及观察组患者糖尿病史、高血压史、心率、呼吸频率、血压、感染部位、机械通气情况、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分(入院后 6 h 内完成评估)、急性生理与慢性健康评价系统 II (APACHE II)评分、实验室检查指标[WBC 计数、PLT 计数、Hb、白蛋白、降钙素原(PCT)]等临床资料。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测所有患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平。根据观察组患者治疗 28 d 后门诊回诊指标计算估算的肾小球滤过率(eGFR)^[9],评定临床转归。肾功能完全恢复:eGFR ≥ 90 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m⁻²)⁻¹;部分恢复:15 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m⁻²)⁻¹ $\leq$ eGFR < 90 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m⁻²)⁻¹;未恢复:eGFR < 15 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m⁻²)⁻¹。依据肾功能恢复情况将观察组再分为完全恢复组(45 例)、部分恢复组(78 例)、未恢复组(25 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 法;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估影响脓毒症合并 AKI 患者临床转归的相关因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平对脓毒症合并 AKI 患者临床转归的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组和对照组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平比较:观察组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 2 不同临床转归组患者一般临床资料及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	糖尿病史 [例,(%)]	高血压史 [例,(%)]	心率 (次/分)	呼吸频率 (次/分)
未恢复组	25	16/9	63.12 ± 9.15	22.24 ± 2.26	7(28.00)	6(24.00)	122.15 ± 25.13	27.53 ± 5.82
部分恢复组	78	43/35	62.84 ± 10.02	22.31 ± 2.35	23(29.49)	21(26.92)	119.56 ± 23.41	26.89 ± 6.04
完全恢复组	45	28/17	62.41 ± 9.23	22.28 ± 2.30	9(20.00)	8(17.78)	120.87 ± 21.42	26.74 ± 5.93
χ ² /F 值		0.931	0.050	0.009	1.366	1.324	0.132	0.150
P 值		0.628	0.952	0.991	0.505	0.516	0.876	0.861

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	感染部位[例,(%)]			机械通气	SOFA 评分 (分)
				呼吸系统	泌尿系统	其他		
未恢复组	25	110.17 ± 12.65	71.28 ± 9.26	18(72.00)	4(16.00)	3(12.00)	17(68.00) ^{ab}	11.43 ± 2.26 ^{ab}
部分恢复组	78	113.24 ± 13.18	72.55 ± 9.13	53(67.95)	9(11.54)	16(20.51)	34(43.59) ^a	8.56 ± 1.52 ^a
完全恢复组	45	112.08 ± 12.57	71.85 ± 10.21	24(53.33)	10(22.22)	11(24.44)	12(26.67)	7.09 ± 1.33
χ ² /F 值		0.551	0.196		3.450		11.302	61.285
P 值		0.577	0.822		0.178		0.004	<0.001

组别	例数	APACHE II 评分 (分)	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	Hb (g/L)	白蛋白 (g/L)	PCT (ng/ml)
未恢复组	25	28.56 ± 6.23 ^{ab}	14.18 ± 3.15	168.87 ± 32.42	96.54 ± 12.48	27.59 ± 4.51	13.71 ± 2.55 ^{ab}
部分恢复组	78	21.35 ± 4.52 ^a	13.63 ± 2.63	175.49 ± 25.73	101.23 ± 15.29	28.62 ± 5.13	10.28 ± 2.31 ^a
完全恢复组	45	17.65 ± 3.02	12.84 ± 2.47	181.24 ± 24.63	105.42 ± 18.89	30.18 ± 5.67	8.12 ± 1.27
χ ² /F 值		47.761	2.263	1.779	2.528	2.264	57.189
P 值		<0.001	0.108	0.172	0.083	0.108	<0.001

注:与完全恢复组比较,^a $P < 0.05$;与部分恢复组比较,^b $P < 0.05$

表 1 观察组和对照组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TIMP3 (pg/ml)	PODXL (ng/ml)	SFRP5 (ng/ml)
观察组	148	91.22 ± 25.34	16.37 ± 4.23	19.99 ± 5.67
对照组	120	126.78 ± 29.51	31.58 ± 6.78	38.75 ± 9.16
t 值		10.610	22.437	20.536
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2. 不同临床转归组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:未恢复组、部分恢复组、完全恢复组机械通气患者比例、SOFA 评分、APACHE II 评分及 PCT 水平均依次下降($P < 0.05$)。其他资料 3 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 不同临床转归组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平比较:未恢复组、部分恢复组、完全恢复组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平均依次升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床转归组患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TIMP3 (pg/ml)	PODXL (ng/ml)	SFRP5 (ng/ml)
未恢复组	25	75.36 ± 11.52 ^{ab}	8.63 ± 1.24 ^{ab}	12.45 ± 2.16 ^{ab}
部分恢复组	78	89.24 ± 13.54 ^a	15.28 ± 2.16 ^a	17.28 ± 3.21 ^a
完全恢复组	45	103.46 ± 16.59	22.57 ± 3.47	28.89 ± 5.13
F 值		32.874	259.961	195.313
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与完全恢复组比较,^a $P < 0.05$;与部分恢复组比较,^b $P < 0.05$

4. 脓毒症合并 AKI 患者临床转归的影响因素分析:

多因素 *logistic* 回归分析结果显示,SOFA 评分、机械通气、APACHE II 评分、血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 均为脓毒症合并 AKI 患者临床转归的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 脓毒症合并 AKI 患者临床转归的多因素 *logistic* 回归分析结果

因素	β 值	S. E.	Wald	P 值	OR 值	95% CI
SOFA 评分	0.686	0.321	4.569	0.033	1.986	1.059 ~ 3.726
APACHE II 评分	1.275	0.517	6.080	0.014	3.578	1.299 ~ 9.856
PCT	0.516	0.326	2.509	0.113	1.676	0.885 ~ 3.175
机械通气	1.016	0.383	7.041	0.008	2.763	1.304 ~ 5.853
TIMP3	-0.594	0.234	6.448	0.011	0.552	0.349 ~ 0.873
PODXL	-0.858	0.311	7.612	0.006	0.424	0.230 ~ 0.780
SFRP5	-0.639	0.253	6.372	0.012	0.528	0.322 ~ 0.867

5. 血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平对脓毒症合并 AKI 患者临床转归的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 及三者联合预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.870、0.746、0.860、0.956。三者联合预测价值优于各自单独检测($Z_{\text{联合-TIMP3}} = 2.362$ 、 $Z_{\text{联合-PODXL}} = 2.944$ 、 $Z_{\text{联合-SFRP5}} = 2.821$, $P = 0.018$ 、 $P = 0.003$ 、 $P = 0.005$)。见表 5、图 1。

讨 论

脓毒症是一种常见的创伤后并发症,近年来其发病率呈稳步上升趋势,而 AKI 是脓毒症患者较为多见

表 5 血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	最佳截断值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
TIMP3	0.870	85.39 pg/ml	0.805 ~ 0.920	72.00	86.99
PODXL	0.746	10.63 ng/ml	0.668 ~ 0.814	76.00	87.80
SFRP5	0.860	14.93 ng/ml	0.794 ~ 0.912	88.00	78.86
三者联合	0.956	—	0.910 ~ 0.983	96.00	86.99

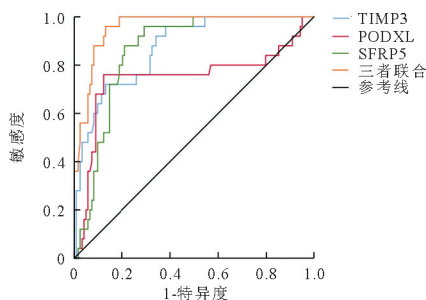


图 1 血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的 ROC 曲线

的并发症,死亡率较高^[10-11]。脓毒症合并 AKI 的发病机制可能与血流动力学、细胞凋亡、细胞因子或活性氧及免疫系统有关,其中先天免疫系统自然杀伤(NK)T 细胞被激活并通过响应各种刺激直接损伤肾小管上皮细胞和血管内皮细胞而引起 AKI^[12-13]。肾脏是脓毒症期间最早受伤的器官之一,大约 2/3 的脓毒性患者会发生 AKI。因此,需尽早寻找血清指标辅助评估患者临床转归情况,继而改善脓毒症合并 AKI 患者预后发展情况。

TIMP3 的分子量约为 24 kDa,在健康肾脏组织中的水平相对较高,而在肾小管间质纤维化期间可观察到其水平降低,并与肾间质损伤风险增加有关,参与肾脏疾病的发展进程^[14]。Guo 等^[15]研究发现,TIMP3 在糖尿病肾脏疾病患者中显著下调,沉默信息调节因子 1(Sirt1)激活通过调节 TIMP3/解整合素样金属蛋白酶 17(ADAM17)通路来防止肾小管细胞中高葡萄糖诱导的血管紧张素转换酶 2 下调,提示 TIMP3 在糖尿病肾脏疾病中具有保护作用,改善疾病的病情状况,推测 TIMP3 可能在 AKI 中扮演重要性角色。本研究发现,脓毒症合并 AKI 患者血清 TIMP3 水平较低,肾功能未恢复患者血清 TIMP3 水平显著降低,表明血清 TIMP3 可能反映脓毒症合并 AKI 情况,影响临床疾病转归状况,这可能是因为 TIMP3 是 MMPs 的特异性抑制剂,可通过与 MMPs 结合形成复合物,直接抑制其酶活性,从而减少细胞外基质降解,维持肾组织屏障完整性,在脓毒症患者中 TIMP3 过表达可减轻肾小管上皮细胞脱落和基底膜损伤,从而改善肾功能^[16]。张洪利等^[17]研究发现,在 2 型糖尿病肾损伤患者中 TIMP3 水平下

降,并与肾小球滤过率呈负相关,血清 TIMP3 诊断患者肾损伤的 AUC 为 0.898,敏感度为 87.50%,提示 TIMP3 异常水平与肾损伤有关,并对 2 型糖尿病肾损伤有较好的诊断效能。本研究还发现,血清 TIMP3 为脓毒症合并 AKI 患者临床转归的影响因素,其水平预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的 AUC 为 0.870,当血清 TIMP3 水平低于 85.39 pg/ml 时,说明脓毒症合并 AKI 患者未恢复肾功能的风险较大,表明检测血清 TIMP3 水平可能对脓毒症合并 AKI 患者临床转归有一定预测效能,值得临床应用。

PODXL 是足细胞上的主要糖萼蛋白,在肾小球滤过中起电荷屏障的作用,并发挥电荷排斥作用,这种蛋白质的缺失或突变可能导致肾病综合征或肾功能衰竭^[18]。研究报道,PODXL 也是一种主要在肾皮层和肺组织中表达的唾液蛋白,可促进足细胞骨架的重组,以及新生足细胞的形态发生和分化,并积极参与肾小球滤过,进一步发现 PODXL 不足可导致足细胞病发展为局灶节段性肾小球硬化,进而促进肾病的发生、发展,推测 PODXL 可能参与脓毒症合并 AKI 的发展进程^[19]。本研究中,脓毒症合并 AKI 患者血清 PODXL 水平明显下降,肾功能未恢复患者血清 PODXL 水平显著降低,提示血清 PODXL 异常低表达可能与脓毒症合并 AKI 及临床转归情况密切相关,其原因可能是脓毒症患者中机体处于过度炎症反应状态,PODXL 可能通过参与中性粒细胞的募集和活化,促进炎症因子的释放,从而加重肾脏的炎症损伤^[20]。施文娟等^[21]研究发现,PODXL 水平在妊娠高血压合并肾损伤患者中显著降低,是患者发生肾损伤的危险因素,其水平预测患者发生肾损伤的 AUC 为 0.730,提示 PODXL 预测患者肾损伤有一定的效能,这可能是因为肾小球滤过膜的最外层屏障由足细胞足突间的蛋白质构成,当足细胞出现空泡样变化,致使滤过屏障受损,这是引发肾损伤的关键机制。本研究进一步发现,血清 PODXL 是影响脓毒症合并 AKI 患者临床转归的相关因素,且其水平预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的 AUC 为 0.746,提示血清 PODXL 对脓毒症合并 AKI 患者临床转归情况具有一定预测效能。

SFRP5 是 SFRP 家族中的一种分泌型脂肪因子,可抑制经典或非经典 Wnt 信号转导,主要由脂肪细胞释放的抗炎蛋白,与脂肪组织内的胰岛素抵抗和慢性低度炎症有关,在肾脏疾病和慢性炎症性疾病中发挥重要性作用^[22]。Deng 等^[23]研究发现,慢性肾脏病大鼠模型中血清 SFRP5 水平显著降低,SFRP5 通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路(β -catenin)通路来减弱血管平滑肌细胞中磷酸盐诱导的高钙化,从而控制慢性

肾脏病患者病情发展。本研究发现,脓毒症合并 AKI 患者血清 SFRP5 水平显著下降,肾功能未恢复患者血清 SFRP5 水平低于部分恢复及晚期恢复患者,表明血清 SFRP5 可能与脓毒症合并 AKI 有着紧密联系,可能对脓毒症合并 AKI 患者临床转归产生较大影响。分析作用机制,可能是 SFRP5 异常低表达可通过促进核因子(NF)- κ B 等炎症信号通路,增加促炎细胞因子的表达和释放,继而加重肾脏的炎症反应,促进脓毒症患者发生 AKI^[24]。Deng 等^[25]研究发现,在慢性肾脏病患者中 SFRP5 显著下调,腺病毒介导的 SFRP5 过表达显著减弱肾纤维化,SFRP5 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路直接改善上皮间质转化并防止肾纤维化,表明 SFRP5 可能参与肾病的发展进程。本研究中,血清 SFRP5 是影响脓毒症合并 AKI 患者临床转归的相关因素,其水平预测脓毒症合并 AKI 患者未恢复肾功能的 AUC 为 0.860,当血清 SFRP5 水平低于 14.93 ng/ml 时,脓毒症合并 AKI 患者未恢复肾功能的概率较高,需医生特别关注这几个因素变化,制定预防策略。此外,SOFA 评分、机械通气、APACHE II 评分均为脓毒症合并 AKI 患者临床转归的影响因素,提示医师应实时监测这几个因素,避免病情进一步发展。本研究中三项联合预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归的 AUC 为 0.956,均高于各自单独预测,表明血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 联合可更高效的预测脓毒症合并 AKI 患者临床转归情况,能够及时调整脓毒症合并 AKI 患者治疗方案,对尽快恢复患者肾功能可能有至关重要的作用。

综上所述,脓毒症合并 AKI 患者血清 TIMP3、PODXL、SFRP5 水平均下降,并与临床转归密切相关,联合检测对脓毒症合并 AKI 患者临床转归有更高的预测价值。然而,因本研究为单中心研究,可能与其他研究结果有所不同,后续研究中将会进行多中心研究验证本研究结论。

参 考 文 献

- [1] Srzić I, Neseke Adam V, Tunjić Pejask D. Sepsis definition; what's new in the treatment guidelines[J]. Acta Clin Croat, 2022, 61 (Suppl 1): 67-72.
- [2] Zarbock A, Nadim MK, 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.
- [3] White KC, 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.
- [4] Casagrande V, Federici M, Menghini R. TIMP3 involvement and potentiality in the diagnosis, prognosis and treatment of diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(12): 1587-1594.
- [5] Viswanatha Setty B, Gutlur Nagarajaiah Setty R, Rangaswamaiah H, et al. Podocalyxin in the onset of nephropathy among Indian type 2 diabetes mellitus patients[J]. Bioinformation, 2023, 19(12): 1124-1128.
- [6] Li R, Shi T, Xing E, et al. Atorvastatin calcium tablets on inflammatory factors, hemorheology and renal function damage indexes in patients with diabetic nephropathy[J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(5): 1392-1396.
- [7] 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]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22.
- [8] Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. Kidney Int, 2020, 98(2): 294-309.
- [9] 王佳, 孟文格, 刘红娟, 等. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NGAL、PCT 水平与肾功能转归相关性的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(5): 371-376.
- [10] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.
- [11] 任艳艳, 金兆辰, 杨宏锋. 脓毒症患者血清 cereblon 表达与炎症因子水平及预后的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(2): 143-145.
- [12] Uchida T, Yamada M, Inoue D, et al. Involvement of Innate Immune System in the Pathogenesis of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12465.
- [13] 李晓倩, 古惠文, 尹鑫, 等. 脓毒症导致急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗不同干预时机的疗效比较[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(3): 234-237.
- [14] Molinari L, Del Rio-Pertuz G, Smith A, et al. Utility of Biomarkers for Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Staging[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(5): e2212709.
- [15] Guo Z, Niu Q, Mi X, et al. Sirt1 activation prevents high glucose-induced angiotensin converting enzyme 2 downregulation in renal tubular cells by regulating the TIMP3/ADAM17 pathway[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 81.
- [16] Klimm W, Szamotulska K, Karwański M, et al. Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) and 3 (TIMP-3) as New Markers of Acute Kidney Injury After Massive Burns[J]. Med Sci Monit, 2024, 30(1): e943500.
- [17] 张洪利, 王海成, 李华, 等. 血清金属蛋白酶组织抑制剂 3 和性别决定区 Y 框蛋白 2 在 2 型糖尿病肾损伤早期诊断中的临床应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(7): 529-535.
- [18] Zeni A, Pecoraro L, Benetti E, et al. [Congenital Nephrotic Syndrome: Role of Podxl Gene][J]. G Ital Nefrol, 2023, 40(6): 2023.
- [19] García-Aznar JM, Besada-Cerecedo ml, Castro-Alonso C, et al. Novel Truncating Variants in PODXL Represent a New Entity to Be Explored Among Podocytopathies[J]. Genes (Basel), 2025, 16(4): 464.
- [20] Giannou P, Gakiopoulou H, Stambolliu E, et al. Urine Nephlin and Podocalyxin Reflecting Podocyte Damage and Severity of Kidney Disease in Various Glomerular Diseases-A Cross-Sectional Study[J]. J Clin Med, 2024, 13(12): 3432.
- [21] 施文娟, 沈春艳, 徐常恩. 血清 PODXL、UMOD 和尿 mALB/Cr 比值在妊娠期高血压疾病患者发生肾损伤中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(9): 1263-1267.
- [22] Oh YJ, Kim H, Kim AJ, et al. Reduction of Secreted Frizzled-Related Protein 5 Drives Vascular Calcification through Wnt3a-Mediated Rho/ROCK/JNK Signaling in Chronic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3539.
- [23] Deng D, Han X, Diao Z, et al. Secreted Frizzled-Related Protein 5 Ameliorates Vascular Calcification in a Rat Model of Chronic Kidney Disease through the Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(6): 758-767.
- [24] Bóez IR, Castro DOR, Gutiérrez SS, et al. Association of serum levels of secreted frizzled-related protein 5 and Wnt member 5a with glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease: a cross-sectional study[J]. Sao Paulo Med J, 2020, 138(2): 133-139.
- [25] Deng D, Tian D, Wang Y, et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against renal fibrosis by inhibiting Wnt/ β -catenin pathway[J]. Open Med (Wars), 2024, 19(1): 20240934.

(收稿日期: 2025-08-28)

(本文编辑: 余晓曼)