

# 铁死亡相关生物指标 对脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的预测价值

陈 烨<sup>1,2</sup> 郑瑞强<sup>3</sup>

1. 扬州大学 江苏 扬州 225009

2. 扬州大学第七临床医学院 靖江市人民医院重症医学科 江苏 靖江 214500

3. 扬州大学附属苏北人民医院重症医学科 江苏 扬州 225000

**摘要:**目的 探讨铁死亡相关生物指标在预测脓毒症相关性急性肾损伤(S-AKI)患者预后中的临床价值,以期期为S-AKI的早期诊断、治疗及预后评估提供新的思路和方法。方法 本研究前瞻性选取了2022年4月1日至2023年12月31日期间,在江苏省苏北人民医院重症医学科及靖江市人民医院重症医学科住院并诊断为脓毒症的患者130例作为研究对象。将患者分为S-AKI组和非S-AKI组,S-AKI组患者依据存活情况,分为死亡组和存活组。通过收集和分析患者的临床数据,包括铁死亡相关生物指标(如血清铁蛋白SF、血清铁SI、转铁蛋白TRF、长链酯酰辅酶A合成酶4 ACSL4等)以及其他常规生化指标,探讨这些指标与患者预后的关系。结果 S-AKI组患者的血清铁蛋白SF、血清铁SI水平显著高于非S-AKI组,而转铁蛋白TRF水平则显著低于非S-AKI组。同时,S-AKI组患者的ACSL4表达水平也显著高于非S-AKI组。在S-AKI组内,死亡组患者的SF、SI和ACSL4水平均高于存活组,而TRF水平则低于存活组。通过ROC曲线分析,我们发现SF、SI、TRF和ACSL4对S-AKI患者预后均具有一定的预测价值,其中ACSL4的预测效能最佳。此外,多因素Logistic回归分析结果显示,SF、SI、TRF和ACSL4均为影响S-AKI患者预后的独立危险因素。结论 铁死亡相关生物指标在脓毒症相关性急性肾损伤患者的预后预测中具有重要价值,尤其是ACSL4可能成为预测S-AKI患者预后的重要生物标志物。本研究为S-AKI的早期诊断、治疗及预后评估提供了新的思路和方法,有助于优化患者的治疗方案,降低病死率,改善患者的生活质量。

**关键词:**脓毒症;急性肾损伤;铁死亡;生物指标;预后预测

## 引言:

脓毒症是一种由于感染引起的机体反应失调,导致威胁生命的器官功能障碍的综合征。在重症监护室(ICU)中,脓毒症患者的发病率和死亡率均较高,而急性肾损伤(AKI)是其常见的并发症之一。脓毒症相关性急性肾损伤(S-AKI)不仅增加了患者的死亡风险,也极大地加重了医疗负担。因此,探索S-AKI的发病机制、寻找有效的生物标志物以预测患者预后,对于指导临床治疗、优化治疗方案具有重要意义。

近年来,随着对铁死亡机制的深入研究,其在多种病理过程中的重要作用逐渐被揭示。铁死亡是一种铁依赖的、不同于凋亡、坏死和自噬的新型细胞死亡方式,其特征是脂质过氧化物的积累导致细胞膜破裂和细胞死亡。研究表明,铁死亡在多种疾病的发生和发展中起着重要作用,包括肿瘤、神经退行性疾病以及急性肾损伤等。因此,本研究旨在探讨铁死亡相关生物指标在预测S-AKI患者预后中的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究前瞻性选取了2022年4月1日至2023年12月31日期间,在江苏省苏北人民医院重症医学科及靖江市人民医院重症医学科住院并诊断为脓毒症的患者130例作为研究对象。纳入标准包括:符合脓毒症的诊断标准;年龄 $\geq 18$ 岁;签署知情同意书。排除标准包括:既往有慢性肾脏病史;合并其他严重疾病如恶性肿瘤、自身免疫性疾病等;无法获取完整的临床数据。

根据是否并发急性肾损伤,将患者分为S-AKI组和非S-AKI组。S-AKI的诊断标准依据Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)指南,即48小时内血清肌酐升高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ( $\geq 26.5\ \mu\text{mol/L}$ )或较基础值升高 $\geq 50\%$ ,或尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续6小

时。进一步地,S-AKI组患者依据存活情况,分为死亡组和存活组。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床数据收集:收集患者的年龄、性别、基础疾病、感染部位、实验室检查结果等临床数据。其中,实验室检查结果包括血常规、尿常规、生化指标(如肝肾功能、电解质、血糖等)、凝血功能、炎症指标(如降钙素原PCT、超敏C反应蛋白hs-CRP等)以及铁死亡相关生物指标(如血清铁蛋白SF、血清铁SI、转铁蛋白TRF、长链酯酰辅酶A合成酶4 ACSL4等)。

1.2.2 样本采集与处理:在患者入院后24小时内,采集空腹静脉血5ml,离心分离血清,置于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清铁蛋白SF、转铁蛋白TRF水平,采用原子吸收光谱法测

定血清铁 SI 水平，采用 Western blot 法测定长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 ACSL4 的表达水平。

1.2.3 统计分析：采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例数 (百分比) 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 ROC 曲线分析各生物指标对 S-AKI 患者预后的预测价值，计算曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度等指标。采用多因素 Logistic 回归分析影响 S-AKI 患者预后的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床特征比较

S-AKI 组患者的年龄、性别、基础疾病等方面与非 S-AKI 组患者无显著差异 ( $P > 0.05$ )。然而，S-AKI 组患者的 APACHE II 评分、SOFA 评分显著高于非 S-AKI 组患者 ( $P < 0.05$ )，提示 S-AKI 患者的病情更为严重。此外，S-AKI 组患者的血清肌酐、尿素氮等肾功能指标也显著高于非 S-AKI 组患者 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 铁死亡相关生物指标比较

S-AKI 组患者的血清铁蛋白 SF、血清铁 SI 水平显著高于非 S-AKI 组 ( $P < 0.05$ )，而转铁蛋白 TRF 水平则显著低于非 S-AKI 组 ( $P < 0.05$ )。这些结果表明，铁死亡相关生物指标在 S-AKI 患者中发生了显著变化。同时，我们还发现 S-AKI 组患者的 ACSL4 表达水平显著高于非 S-AKI 组 ( $P < 0.05$ )，进一步证实了铁死亡在 S-AKI 中的重要作用。

### 2.3 S-AKI 组内不同预后患者铁死亡相关生物指标比较

在 S-AKI 组内，我们根据患者的存活情况将其分为死亡组和存活组。结果显示，死亡组患者的 SF、SI 和 ACSL4 水平均高于存活组 ( $P < 0.05$ )，而 TRF 水平则低于存活组 ( $P < 0.05$ )。这些结果表明，铁死亡相关生

物指标与 S-AKI 患者的预后密切相关。

### 2.4 ROC 曲线分析

为了评估各生物指标对 S-AKI 患者预后的预测价值，我们进行了 ROC 曲线分析。结果显示，SF、SI、TRF 和 ACSL4 对 S-AKI 患者预后均具有一定的预测价值 (AUC 均  $> 0.5$ )。其中，ACSL4 的 AUC 最大 (0.856)，灵敏度为 78.6%，特异度为 82.1% (表 2、图 1)，提示 ACSL4 可能是预测 S-AKI 患者预后的重要生物标志物。

表 1 两组患者 ROC 曲线参数

参数	AUC	截断值	95%CI
SOFA 评分	0.787	6.21	0.669~0.905
APACHE II 评分	0.762	10.81	0.636~0.888
SF (ng/mL)	0.882	369.49	0.794~0.970
ACSL4	0.871	0.34	0.780~0.961

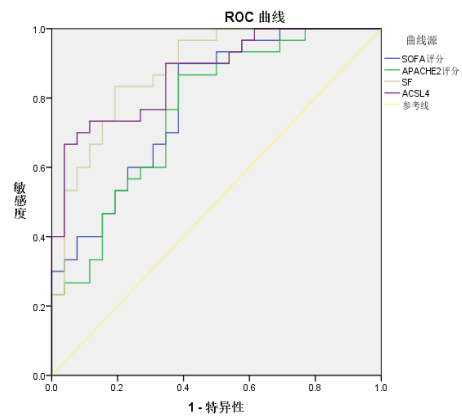


图 1 各独立危险因素预测 S-AKI 患者预后 ROC 曲线比较

### 2.5 多因素 Logistic 回归分析

为了探讨影响 S-AKI 患者预后的独立危险因素，我们进行了多因素 Logistic 回归分析。结果显示，在排除了年龄、性别、基础疾病等混杂因素后，SF、SI、

表 2 两组患者多因素 Logistic 回归分析

参数	回归系数 (B)	标准误 (S.E)	t 值	P 值	95%CI
年龄	0.025	0.021	1.452	0.237	0.975~1.174
SOFA 评分	0.371	0.320	1.371	0.018	0.316~1.224
APACHE II 评分	0.331	0.380	1.456	0.011	0.667~1.613
尿蛋白 (+)	0.043	0.607	0.043	0.841	0.313~3.464
NT-ProBNP (pg/ml)	0.062	0.603	0.045	0.713	0.319~2.916
SF (ng/mL)	0.416	0.294	1.216	0.026	0.621~1.617
ACSL4	0.579	0.502	1.482	0.032	0.529~1.249

TRF 和 ACSL4 均为影响 S-AKI 患者预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。这些结果表明,铁死亡相关生物指标在 S-AKI 患者的预后预测中具有重要价值。

### 3 讨论

本研究发现, S-AKI 患者的血清铁蛋白 SF、血清铁 SI 水平显著高于非 S-AKI 患者,而转铁蛋白 TRF 水平则显著低于非 S-AKI 患者。这些结果表明,铁代谢在 S-AKI 中发生了显著变化。铁是机体必需的微量元素之一,但过量的铁会导致氧化应激和脂质过氧化物的积累,从而引发铁死亡。因此,我们推测铁代谢的异常可能参与了 S-AKI 的发病过程。

同时,本研究还发现 S-AKI 患者的 ACSL4 表达水平显著高于非 S-AKI 患者。ACSL4 是长链酯酰辅酶 A 合成

酶家族的一员,主要参与脂肪酸代谢过程。近年来的研究表明,ACSL4 在铁死亡过程中起着重要作用。ACSL4 的过度表达会导致脂肪酸代谢异常和脂质过氧化物的积累,从而加剧铁死亡的发生。因此,我们推测 ACSL4 可能参与了 S-AKI 中铁死亡的调控过程。

另外,本研究在 S-AKI 组内比较了不同预后患者的铁死亡相关生物指标水平。结果发现,死亡组患者的 SF、SI 和 ACSL4 水平均高于存活组,而 TRF 水平则低于存活组。这些结果表明,铁死亡相关生物指标与 S-AKI 患者的预后密切相关。ROC 曲线分析结果显示,ACSL4 对 S-AKI 患者预后具有较好的预测价值。多因素 Logistic 回归分析也证实了 SF、SI、TRF 和 ACSL4 均为影响 S-AKI 患者预后的独立危险因素。

### 结 论:

(1) S-AKI 组患者在性别、平均年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分、PCT、NT-ProBNP、尿蛋白(+)、PH 值、尿素氮、SF、SI、ACSL4 方面明显高于非 S-AKI 组患者 ( $P < 0.05$ )。

(2) S-AKI 患者死亡的独立危险因素主要包括 SOFA 评分 ( $P=0.018$ , 95%CI: 0.316~1.224), APACHE II 评分 ( $P=0.011$ , 95%CI: 0.667~1.613), SF ( $P=0.026$ , 95%CI: 0.621~1.617), ACSL4 ( $P=0.032$ , 95%CI: 0.529~1.249)。

(3) SOFA 评分预测 S-AKI 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.787, APACHE II 评分预测 S-AKI 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.762, SF 预测 S-AKI 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.882, ACSL4 预测 S-AKI 患者预后的 ROC 曲线下面积为 0.871。

### 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] Liu D, Li L, Li Z. Anemonin inhibits sepsis-induced acute kidney injury via mitigating inflammation and oxidative stress[J]. *Biotechnol Appl Biochem*. 2023,70(6):1983-2001.

[3] 管光辉, 浦泰华, 钱何布. 脓毒症并发急性肾损伤患者血清 MMP-13、VASH-1 水平与预后相关性 [J]. *天津医药*, 2023,51(12):1360-1364.

[4] Li XJ, Liu T, Wang Y. Allicin ameliorates sepsis-induced acute kidney injury through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Nat Med*. 2024,78(1):53-67.