

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.011

❖ 临床研究 ❖

# 脓毒症合并急性肾损伤患者炎症因子、血流动力学变化与肾功能转归的关系

亢志琴<sup>1</sup>, 黄静<sup>2</sup>, 杨美霞<sup>1</sup>

(山西白求恩医院, 1 急诊内科, 2 急诊外科, 山西太原 030000)

**【摘要】目的:** 分析脓毒症合并急性肾损伤 (AKI) 患者炎症因子、血流动力学变化与肾功能转归的关系。**方法:** 选取 120 例脓毒症合并 AKI 患者为研究对象, 根据 28 d 肾小球滤过率 (eGFR) 水平分为 A 组 (28 d eGFR  $\geq 90$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  1.73 m<sup>-2</sup>, n = 36)、B 组 (15 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  1.73 m<sup>-2</sup>  $\leq$  28 d eGFR < 90 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  1.73 m<sup>-2</sup>, n = 66)、C 组 (28 d eGFR < 15 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  1.73 m<sup>-2</sup>, n = 18), 比较各组患者血清炎症因子 [白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、降钙素原 (PCT)]、血流动力学 [平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、心脏指数 (CI)] 水平变化, 采用 Pearson 相关性分析脓毒症合并 AKI 患者炎症因子、血流动力学与肾功能转归的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估炎症因子、血流动力学指标预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的价值。**结果:** 各组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 水平比较: A 组 < B 组 < C 组 ( $P < 0.05$ )。B 组、C 组患者 CI 水平低于 A 组, C 组患者 MAP、CI 水平低于 B 组 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示, IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT 与脓毒症合并 AKI 患者 28 d eGFR 水平负相关 ( $r = -0.394, -0.463, -0.663, -0.183, P < 0.05$ ); MAP、CI 与脓毒症合并 AKI 患者 28 d eGFR 水平正相关 ( $r = 0.229, 0.353, P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT、MAP、CI 及多项指标联合诊断在预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.690、0.673、0.798、0.637、0.612、0.861 ( $P < 0.05$ )。**结论:** IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT、MAP、CI 与脓毒症合并 AKI 患者肾功能转归不良相关, 早期监测有助于预测脓毒症合并 AKI 患者预后情况, 监测其水平变化可提高临床预测预后的准确性, 对临床实践具有一定指导意义, 可帮助指导治疗方案帮助提高治疗效果, 降低住院费用及病死率。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肾损伤; 炎症; 血流动力学; 肾功能转归

**【中图分类号】** R459.7; R563

**【文献标志码】** A

## Relationship between inflammatory factors, hemodynamic changes and renal function regression in patients with sepsis combined with acute kidney injury

KANG Zhi-qin<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>2</sup>, YANG Mei-xia<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency Internal Medicine; 2. Department of Emergency Surgery, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the relationship between inflammatory factors, hemodynamic changes and renal function regression in patients with sepsis combined with acute kidney injury (AKI). **Methods:** A total of 120 patients with sepsis complicated with AKI were selected as the observation objects, and they were divided into Group A (28 d eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, n = 36), Group B (15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>  $\leq$  28 d eGFR < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, n = 66) and Group C (28 d eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, n = 18) according to the level of 28 d glomerular filtration rate (eGFR). The serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and procalcitonin (PCT)], hemodynamics [mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac index (CI)] level changes were compared between the groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between inflammatory factors, hemodynamics and renal function regression in patients with sepsis-combined AKI. The value of inflammatory factors and hemodynamic indexes in predicting the unrecovered renal function in patients with sepsis-combined AKI was assessed by using the subject's work characteristics (ROC) curve. **Results:** Serum IL-6, TNF- $\alpha$ , and PCT levels in groups B and C were higher than those in group A. Serum IL-6, TNF- $\alpha$ , and PCT levels in group C were higher than those in group B ( $P < 0.05$ ). The CI levels in groups B and C were lower than those in group A, and MAP and CI levels in group C were lower than those in group B ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that IL-6, TNF- $\alpha$ , and PCT were negatively correlated with 28 d eGFR levels in patients with sepsis combined with AKI

**基金项目:** 山西省基础研究项目 (20210302123484)

**作者简介:** 亢志琴 (1990 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: m13835151124@163.com

**通讯作者:** 杨美霞。E-mail: 15834069295@163.com

( $r = -0.394, -0.463, -0.663, \text{and } -0.183, P < 0.05$ ), MAP and CI were positively correlated with 28 d eGFR levels ( $r = 0.229, 0.353, P < 0.05$ ). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of IL-6, TNF- $\alpha$ , PCT, MAP, CI, and the combination diagnosis of several indexes in predicting the unrecovered renal function in patients with sepsis-combined AKI were 0.690, 0.673, 0.798, 0.637, 0.612, and 0.861, respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** IL-6, TNF- $\alpha$ , PCT, MAP, and CI are associated with poor renal function regression in patients with sepsis-combined AKI, and early monitoring can help predict the prognosis of patients with sepsis-combined AKI, and the monitoring of the changes in their levels can improve the accuracy of clinical prediction of the prognosis, which has a certain significance in guiding clinical practice, and it can help to guide the therapeutic regimen to help improve therapeutic effects, and to reduce the cost of hospitalization and the rate of morbidity and mortality.

**[Key words]** Sepsis; Acute kidney injury; Inflammation; Hemodynamics; Renal function regression

脓毒症指宿主对感染的免疫反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,是ICU常见的急危重症<sup>[1-2]</sup>。肾脏是脓毒症最易累及的靶器官,急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是指机体在短时间内出现肾功能急速下降的临床综合征,是脓毒症最常见、最严重的并发症,发生率高达脓毒症患者的66%,不仅增加患者痛苦、增加治疗难度,还极大程度增加患者死亡风险<sup>[3]</sup>。目前统计显示,全球范围内每年约1300万人患AKI,约170万人死于AKI及相关并发症严重威胁人民的生命安全,早期分析患者肾功能转归对指导治疗方案、改善患者预后至关重要<sup>[4]</sup>。目前临床评估肾功能及评价预后指标多为肌酐及尿量,但影响其的因素较多,在评价肾功能转归情况具有一定局限性。近年研究发现,炎症因子及血流动力学改变可影响脓毒症合并AKI患者肾功能变化<sup>[5-6]</sup>,与患者肾功能转归方面存在一定联系。本研究选择脓毒症合并AKI患者为观察对象,旨在分析脓毒症合并AKI患者炎症因子、血流动力学变化与肾功能转归的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年1月至2022年12月于山西白求恩医院收治的脓毒症合并AKI患者120例为观察对象,纳入标准:(1)患者均符合国际关于脓毒症的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)患者符合国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)所制定的AKI诊断标准<sup>[8]</sup>;(3)临床资料完整无流失。排除标准:(1)为哺乳期或妊娠期妇女;(2)合并恶性血液病;(3)1个月内应用免疫抑制剂;(4)合并重要器官严重功能障碍。根据28 d肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)水平分为A组(28 d eGFR  $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $n = 36$ )、B组(15  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq 28 \text{ d eGFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $n = 66$ )、C组(28 d eGFR  $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ,  $n = 18$ )。其中A组男性20例,女性16例,年龄(71.25  $\pm$  5.85)岁;B组男性36例,女性30例,年龄(70.86  $\pm$  4.04)岁;C组男性10例,女性8例,年龄(71.07  $\pm$  5.23)岁。各组

年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究均经医院伦理会批准同意。

### 1.2 观察指标

实验室指标:采集各组受检者入急诊2 h内的静脉血,3 000 r/min离心10 min,于-40  $^{\circ}\text{C}$ 环境中低温保存,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附法检测患者白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、降钙素原(PCT)水平。

血流动力学评价:采用心电监护仪检测并记录各组患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、心排出量(CO),计算心脏指数(CI)值,CI = CO(L/min)/体表面积( $\text{m}^2$ )。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS20.0软件对本研究数据进行分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多个样本间比较采用方差分析( $F$ 检验)。当方差分析条件不能满足时,数据分析采用非参数检验(Kruskal-Wallis),两两比较使用SNK- $q$ 检验。计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用行 $\times$ 列表 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关性分析脓毒症合并AKI患者炎症因子、血流动力学与肾功能转归的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估炎症因子、血流动力学指标预测脓毒症合并AKI患者肾功能未恢复的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者血清炎症指标比较

各组患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT水平比较:A组 $<$ B组 $<$ C组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组患者血清炎症指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6(mmol/L)	TNF- $\alpha$ (mmol/L)	PCT(ng/mL)
A组( $n = 36$ )	157.58 $\pm$ 35.16	138.46 $\pm$ 26.15	6.15 $\pm$ 1.23
B组( $n = 66$ )	178.59 $\pm$ 40.15*	159.85 $\pm$ 19.44*	10.26 $\pm$ 2.33*
C组( $n = 18$ )	209.86 $\pm$ 37.18*#	175.40 $\pm$ 26.38*#	13.69 $\pm$ 2.48*#
$F$ 值	11.310	18.250	86.870
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

\* $P < 0.05$ ,与A组相比;# $P < 0.05$ ,与B组相比。

## 2.2 各组患者血流动力学指标比较

各组患者 HR 水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。B 组、C 组患者 CI 水平低于 A 组, C 组患者 MAP、CI 水平低于 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组患者血流动力学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MAP(mmHg)	HR(次/min)	CI(mL·min·m <sup>-2</sup> )
A 组 (n=36)	93.62 ± 11.03	105.26 ± 6.18	6.02 ± 1.25
B 组 (n=66)	90.56 ± 10.44	106.66 ± 7.45	5.51 ± 0.86 *
C 组 (n=18)	85.62 ± 6.15 *#	109.45 ± 10.33	4.78 ± 0.33 *#
F 值	4.120	1.820	10.470
P 值	0.019	0.166	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 A 组相比; #  $P < 0.05$ , 与 B 组相比。

## 2.3 脓毒症合并 AKI 患者炎症因子、血流动力学与肾功能转归的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT、HR

与脓毒症合并 AKI 患者 28 d eGFR 水平负相关 ( $r = -0.394, -0.463, -0.663, -0.183, P < 0.05$ ); MAP、CI 与脓毒症合并 AKI 患者 28d eGFR 水平正相关 ( $r = 0.229, 0.353, P < 0.05$ )。见表 3 及图 1。

表 3 脓毒症合并 AKI 患者炎症因子、血流动力学与肾功能转归的相关性分析

指标	eGFR	
	r 值	P 值
IL-6	-0.394	<0.001
TNF- $\alpha$	-0.463	<0.001
PCT	-0.663	<0.001
MAP	0.229	0.012
HR	-0.183	0.046
CI	0.353	<0.001

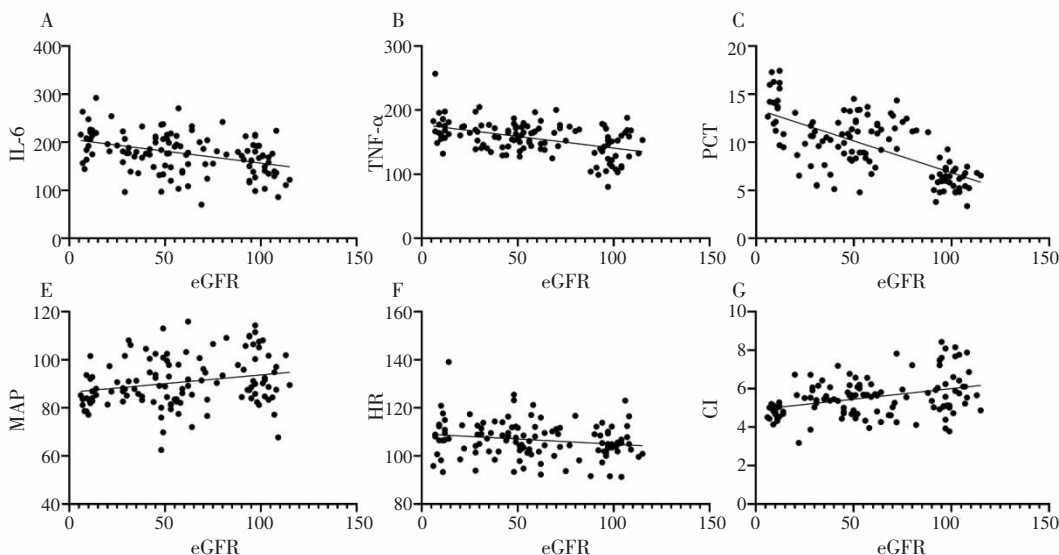


图 1 Pearson 相关性分析图

A. IL-6 与 eGFR 相关性分析; B. TNF- $\alpha$  与 eGFR 相关性分析; C. PCT 与 eGFR 相关性分析; D. MAP 与 eGFR 相关性分析; E. HR 与 eGFR 相关性分析; F. CI 与 eGFR 相关性分析。

## 2.4 ROC 曲线分析各指标预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的价值

ROC 曲线显示, IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT、MAP、CI 在预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的曲线下

面积 (AUC) 分别为 0.690、0.673、0.798、0.637、0.612, 多项指标联合预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的 AUC 为 0.861 ( $P < 0.05$ )。见表 4 及图 2。

表 4 ROC 曲线分析各指标预测脓毒症合并 AKI 患者肾功能未恢复的价值

指标	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	约登指数
IL-6	0.690	0.594 ~ 0.787	0.010	61.02	75.41	183.81 mmol/L	0.364
TNF- $\alpha$	0.673	0.577 ~ 0.769	0.013	93.22	36.07	137.41 mmol/L	0.293
PCT	0.798	0.718 ~ 0.879	0.001	93.22	65.57	7.98 ng/mL	0.588
MAP	0.637	0.537 ~ 0.736	0.020	89.83	34.43	99.98 mmHg	0.243
CI	0.612	0.511 ~ 0.713	0.028	88.14	34.43	6.10 mL·min·m <sup>-2</sup>	0.226
联合诊断	0.861	0.795 ~ 0.926	<0.001	81.36	80.33	/	0.617

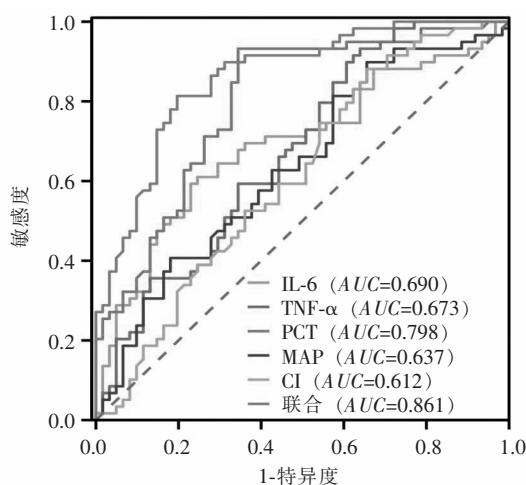


图2 ROC曲线分析各指标预测脓毒症合并AKI患者肾功能未恢复的价值

### 3 讨论

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的器官功能障碍,感染最常见的器官之一是肾脏,导致AKI的发生,增加了患慢性伴随性疾病的风险,此外脓毒症AKI常见于危重患者,与慢性肾脏病、心血管事件和死亡风险增加等不良结局密切相关。目前,研究<sup>[9]</sup>发现,脓毒症合并AKI患者死亡率比脓毒症无AKI患者高3~5倍,早期预测脓毒症合并AKI患者肾功能转归情况并给予针对性干预有助于改善患者预后。

目前临床多选择血清肌酐和尿量用于AKI诊断和分期。但血清肌酐和尿量的变化在实际肾损伤后发生相对较晚,因此不能提供AKI的早期或及时检测。此外,血清肌酐和尿量受到多种因素的影响,例如脱水、膳食蛋白质摄入、肌肉质量、利尿剂等,因此在预测肾功能转归情况存在一定滞后性<sup>[10-11]</sup>。PCT是由116个氨基酸残基组成的糖蛋白质,是由甲状腺C细胞生成的降钙素的前体蛋白,临床多选择PCT作为反应细菌感染的敏感指标,反应全身炎症反应的活跃程度,脓毒症感染后,PCT水平急速升高,且PCT水平越高说明脓毒症病情越严重,对肾功能损伤情况越显著,因此可能影响肾功能转归<sup>[12-13]</sup>。IL-6作为一种前炎性细胞因子,可参与机体应激反应及免疫调节过程,当脓毒症导致机体全身炎症反应时,IL-6水平升高参与以单核巨噬细胞系统激活为主的早期炎症反应,导致肾功能损伤,影响肾脏疾病的发生、发展及转归<sup>[14]</sup>。TNF-α是肾脏损伤因素之一,可通过炎症反应诱导动脉粥样硬化,导致肾功能损伤,而肾功能损伤可出现机体内液体滞留、机械张力增加情况,加重炎症反应,形成恶性循环,因此TNF-α的高表达对肾功能转归造成不利影

响。本研究中,B组、C组患者血清IL-6、TNF-α、PCT水平高于A组,C组患者血清IL-6、TNF-α、PCT水平高于B组。说明脓毒症合并AKI患者血清IL-6、TNF-α、PCT水平变化与肾功能转归情况存在一定联系,与王佳等<sup>[15]</sup>研究结果类似,该研究发现,血清NGAL、PCT水平的升高与脓毒症合并AKI患者肾功能转归不良有关,早期监测其水平变化有助于预测患者预后情况。

脓毒症发生后,机体可出现不同程度的外周血管收缩舒张功能异常情况,导致机体血流分布异常,从而出现血流动力学改变。CI反应机体心功能变化,CI水平越高说明机体处于高循环状态,不仅增加心脏负担,诱导心力衰竭等心脏病,还可能增加因心源性休克、急性心力衰竭导致的AKI,加重脓毒症病情<sup>[16-17]</sup>。MAP水平变化可反映机体血液循环及供应状态,是评价人体状态的指标之一,MAP水平较低,机体肾脏的血液供应越低,肾脏组织缺血缺氧情况越严重,对肾功能转归造成不利影响<sup>[18-19]</sup>。本研究中,B组、C组患者CI水平高于A组,C组患者MAP、CI水平高于B组。说明脓毒症合并AKI患者血流动力学改变与肾功能转归存在一定联系,另外Pearson相关性分析显示,IL-6、TNF-α、PCT与脓毒症合并AKI患者28d eGFR水平负相关;MAP、CI与脓毒症合并AKI患者28d eGFR水平正相关。ROC曲线显示,IL-6、TNF-α、PCT、MAP、CI、多项指标联合诊断在预测脓毒症合并AKI患者肾功能未恢复的AUC分别为0.690、0.673、0.798、0.637、0.612、0.861。说明脓毒症合并AKI患者炎症因子及血流动力学变化与肾功能转归存在密切联系,早期监测其水平变化有助于预测肾功能未恢复风险,多项指标联合诊断效果更佳,有助于医师早期预测脓毒症合并AKI患者预后情况,对指导治疗方案、改善患者预后情况具有重要意义。

综上,IL-6、TNF-α、PCT、MAP、CI与脓毒症合并AKI患者肾功能转归不良相关,早期监测有助于预测脓毒症合并AKI患者预后情况,监测其水平变化可提高临床预测预后的准确性,对临床实践具有一定指导意义,可帮助指导治疗方案帮助提高治疗效果,降低住院费用及病死率。

#### 参考文献

- [1] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Critical Care Clinics, 2021, 37(2): 279-301.

(下转第1521页)