

· 论 著 ·

血清 Ang-2、IL-23 与脓毒症患者急性肾损伤发生的关系

史东剑¹, 段立娟¹, 赵大铭², 张 坤^{1*}

(1.承德医学院附属医院重症医学科, 河北承德 067000; 2.河北省上板城监狱医院内科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者血清血管生成素 2(angiotensin II, Ang-2)、白细胞介素 23(interleukin-23, IL-23)表达情况, 并分析其与脓毒症患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的关系。**方法** 选择承德医学院附属医院收治的脓毒症患者 185 例作为研究对象。所有患者均进行治疗, 根据患者住院期间 AKI 发生情况分为发生 AKI 组与未发生 AKI 组。采用酶联免疫吸附法检测患者入院时血清 Ang-2、IL-23 水平, 并统计患者基线资料, 比较 2 组血清 Ang-2、IL-23 及基线资料, 采用 Logistic 回归性分析检验影响脓毒症患者并发 AKI 的影响因素, 再绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)探究血清 Ang-2、IL-23 对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值。**结果** 185 例脓毒症患者, 经血液及尿液检查, 确诊发生 AKI 87 例, 发生率为 47.03%; 发生 AKI 组合并休克患者占比高于未发生 AKI 组, 入院时血清 Ang-2、IL-23 水平高于未发生 AKI 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 采用二分类 Logistic 回归分析结果显示, 合并休克、入院时 Ang-2、IL-23 高表达是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素($OR > 1, P < 0.05$); 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 Ang-2、IL-23 水平及联合检测脓毒症患者发生 AKI 的 AUC 均 > 0.70 , 有一定预测价值, 其中联合检测最高; 血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的关联强度呈线性剂量反应关系($P < 0.05$); 血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 呈正相关, 特别当血清 Ang-2 $> 9.23 \mu\text{g/L}$ 、血清 IL-23 $> 101.97 \text{ pg/L}$ 时, 脓毒症患者发生 AKI 风险随血清 Ang-2、IL-23 水平的升高而升高。**结论** 血清 Ang-2、IL-23 是影响脓毒症患者发生 AKI 的影响因素, 且 AKI 发生风险与 Ang-2、IL-23 水平呈正相关。

[关键词] 脓毒症; 急性肾损伤; 血管生成素 2; 白细胞介素-23 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.08.0019

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)08-0974-06

Correlation between serum Ang-2, IL-23 and acute kidney injury in patients with sepsis

SHI Dong-jian¹, DUAN Li-juan¹, ZHAO Da-ming², ZHANG Kun^{1*}

(1. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Province, Chengde 067000, China; 2. Department of Internal Medicine, Hebei Shangbancheng Prison Hospital, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of serum angiotensin II (Ang-2) and interleukin-23 (IL-23) in patients with sepsis and to analyze their relationship with acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis. **Methods** A total of 185 patients with sepsis treated in the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Province, were selected as the research subjects. All patients were treated and divided into AKI group and non-AKI group according to the occurrence of AKI during hospitalization. The levels of serum Ang-2 and IL-23 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at admission, and the baseline data of patients were collected. The serum Ang-2, IL-23 and baseline data were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to test the influencing factors of AKI in patients

[收稿日期] 2023-03-17

[基金项目] 承德市科学技术研究与发展计划项目(202109A032)

[作者简介] 史东剑(1989-), 女, 蒙古族, 河北承德人, 承德医学

院附属医院主治医师, 医学硕士, 从事重症医学研究。

* 通信作者。E-mail: cyfyzk2002@126.com

with sepsis, and then the receiver operating curve (ROC) was drawn to explore the predictive value of serum Ang-2 and IL-23 for AKI in patients with sepsis. **Results** Among 185 patients with sepsis, 87 patients with AKI were diagnosed by blood and urine examination, and the incidence rate was 47.03%. The proportion of patients with combined shock was higher in AKI group than in non-AKI group, and the levels of serum Ang-2 and IL-23 at admission were higher than those in non-AKI group, with significant differences ($P < 0.05$). The results of binary Logistic regression analysis showed that combined shock, high expression of Ang-2 and IL-23 at admission were risk factors for AKI in patients with sepsis ($OR > 1$, $P < 0.05$). The ROC curve was drawn, and the results showed that, the area under the ROC curve (AUC) of the levels of serum Ang-2, IL-23 alone and in combination in predicting AKI in patients with sepsis was all > 0.70 , showing certain predictive value, among which the combined detection was the highest. There was a linear dose-response relationship between the levels of serum Ang-2 and IL-23 and AKI in patients with sepsis ($P < 0.05$). The levels of serum Ang-2 and IL-23 were positively correlated with AKI in patients with sepsis, especially when serum Ang-2 was $> 9.23 \mu\text{g/L}$ and serum IL-23 was $> 101.97 \text{ pg/L}$. The risk of AKI in patients with sepsis was increased with the increase of serum Ang-2 and IL-23 levels. **Conclusion** Serum Ang-2 and IL-23 are the influencing factors of AKI in patients with sepsis, and the risk of AKI is positively correlated with Ang-2 and IL-23 levels.

[**Key words**] sepsis; acute kidney injury; angiopoietin-2; interleukin-23

据相关研究显示脓毒症约有 60% 患者会出现脓毒症相关急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)^[1]。脓毒症是由于机体对感染的反应失调所导致的,可对多器官造成损伤,其中肾脏属于常累及的器官之一,可导致患者出现全身浮肿、代谢性酸中毒等,严重威胁患者健康安全^[2]。据季艳艳等^[3]研究结果显示,脓毒症合并 AKI 患者病死率约 27.06%,是造成脓症患者病死的重要原因。既往研究指出全球脓症患者约 4 890 万例,如无法有效预测、控制 AKI 的发生、发展,将对脓症患者生命安全造成严重影响^[4]。因此临床急需寻找可有效预测脓症患者 AKI 发生的相关指标。据相关研究显示,炎症与急性肾损伤的发生、发展密切相关^[5-6]。血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2) 是血管生成素的一种,属于前炎性细胞,可提升血管通透性,造成血液渗透及组织水肿^[7-8]。白细胞介素 23 (interleukin-23, IL-23) 属于白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 家族的一员,主要由树突状细胞及巨噬细胞分泌,可促进辅助性 T 细胞 17 增殖、分化,从而提升白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17) 分泌,加剧机体炎症反应^[9-10]。由此推测血清 Ang-2、IL-23 可能与脓症患者 AKI 的发生相关。鉴于此,本研究着重分析血清 Ang-2、IL-23 与脓症患者 AKI 发生的相关性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 6 月—2022 年 6 月河北省承德医学院附属医院收治的脓症患者 185 例作为研究对象。纳入标准:①脓毒症符合相关诊断标准^[11],并经血流动力学及实验室指标检测确诊;②年龄 > 18 岁;③未合并严重传染性疾病;④脓毒症发病前基础疾病控制良好。排除标准:①免疫性疾病;②近期接受糖皮质激素治疗者;③因药物、疾病等非脓毒症引起的 AKI 者;④合并恶性肿瘤者;⑤脓毒症发病前合并肾功能障碍者;⑥合并精神系统疾病不能配合检查;⑦哺乳期或妊娠期妇女。

本研究经医院医学伦理委员会批准通过实施,所有患者已签署知情同意书。伦申编号为 (CYFYLL2021151)。

1.2 研究方法

1.2.1 脓毒症治疗方法 参照《中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南》^[11] 给予患者抗感染、体液复苏、抗休克等治疗,密切监测患者生命体征。

1.2.2 AKI 诊断及分组方法 参照《改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 临床实践指南:急性肾损伤》^[12] 中标准,①尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,持续 6 h;②在 48 h 内血清肌酐上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;③已知或假定肾功能损伤发生在 7 d 之内,血清肌酐上升至 \geq 基础值的 1.5 倍;符合上述情形之一即为

AKI;将治疗期间发生 AKI 患者纳入发生 AKI 组,将未发生 AKI 患者纳入未发生 AKI 组。

1.2.3 基线资料 由研究人员根据研究目的自制患者基线资料收集表,调查患者一般资料,包括性别、年龄、体重指数、感染部位、机械通气、合并休克、合并高血压[舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)收缩压 ≥ 140 mmHg、合并糖尿病(随机血糖 ≥ 11.10 mmol/L)]、吸烟史、饮酒史。

1.2.4 实验室指标 采集患者入院时静脉血5 mL,分装于两支试管,取一支离心(转速 3 000 r/min,离心 10 min)取上清液,使用酶联免疫吸附法检测 Ang-2、IL-23,取另一支试管,使用流式细胞仪检测患者白细胞计数水平。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 24.0 统计软件处理数据。计量资料用采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用二分类 Logistic 回归分析影响脓毒症患者并发 AKI 的影响因素;绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC)值,检验预测价值,AUC 值 > 0.9 表示预测性能较高, $0.71 \sim 0.90$ 表示有一定预测性能, $0.5 \sim 0.7$ 表示预测性能较低, < 0.5 表示无预测性能;采用限制性立方样条函数评估血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的 OR 值关系,采用样条函数与 Logistics 回归相结合的限

制性立方样条法分析自变量与因变量之间关系,以血清 Ang-2、IL-23 水平的最佳截断值为参考值,采用限制性立方样条法分析剂量反应关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症患者 AKI 发生情况 185 例脓毒症患者,在住院期间经血液及尿液检查,确诊发生 AKI 87 例,发生率为 47.03%。

2.2 2 组一般资料比较 发生 AKI 组合并休克患者占比高于未发生 AKI 组(43.68% vs. 24.49%),入院时血清 Ang-2、IL-23 水平高于未发生 AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。病理筛选过程见图 1。

2.3 影响脓毒症患者并发 AKI 影响因素的二分类 Logistic 回归分析 将脓毒症患者 AKI 发生情况作为因变量(未发生 AKI = 0,发生 AKI = 1),将表 1 中差异有统计学意义的变量[(合并休克(否 = 0,是 = 1)、入院时血清 Ang-2(连续性变量)、IL-23 水平(连续性变量)]作为自变量,经二分类 Logistic 回归分析结果显示,合并休克、入院时 Ang-2、IL-23 高表达是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素($OR > 1$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄(例数,%)		体重指数(例数,%)		
		男性	女性	≥ 60 岁	< 60 岁	≥ 24	< 24	
发生 AKI 组	87	49(56.32)	38(43.68)	33(37.93)	54(62.07)	36(41.38)	51(58.62)	
未发生 AKI 组	98	51(52.04)	47(47.96)	28(28.57)	70(71.43)	33(33.67)	65(66.33)	
χ^2/t 值		0.340		1.827		1.170		
P 值		0.560		0.177		0.279		
组别	例数	感染部位(例数,%)			机械通气(例数,%)		合并休克(例数,%)	
		腹部感染	胸部感染	其他感染	是	否	是	否
发生 AKI 组	87	36(41.38)	28(32.18)	23(26.44)	69(79.31)	18(20.69)	38(43.68)	49(56.32)
未发生 AKI 组	98	41(41.84)	36(36.73)	21(21.43)	71(72.45)	27(27.55)	24(24.49)	74(75.51)
χ^2/t 值		0.764			1.179		4.559	
P 值		0.682			0.278		0.033	
组别	例数	合并高血压(例数,%)		合并糖尿病(例数,%)		吸烟史(例数,%)		
		是	否	是	否	有	无	
发生 AKI 组	87	39(44.83)	48(55.17)	11(12.64)	76(87.36)	41(47.13)	46(52.87)	
未发生 AKI 组	98	37(37.76)	61(62.24)	9(9.18)	89(90.82)	39(39.80)	59(60.20)	
χ^2/t 值		0.952		0.572		1.009		
P 值		0.329		0.449		0.315		
组别	例数	饮酒史(例数,%)		白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	入院时血清 Ang-2 水平 ($\bar{x} \pm s, \mu g/L$)	入院时血清 IL-23 水平 ($\bar{x} \pm s, pg/L$)		
		有	无					
发生 AKI 组	87	61(70.11)	26(29.89)	17.85 \pm 4.36	11.38 \pm 4.23	108.48 \pm 11.35		
未发生 AKI 组	98	72(73.47)	26(26.53)	18.19 \pm 5.27	8.23 \pm 3.36	99.27 \pm 10.48		
χ^2/t 值		0.257		0.475	5.644	5.734		
P 值		0.613		0.636	< 0.001	< 0.001		

表2 血清 Ang-2、IL-23 与脓毒症患者急性肾损伤发生的相关性

Table 2 Correlation between serum Ang-2, IL-23 levels and acute kidney injury in patients with sepsis

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-11.434	2.014	32.232	<0.001	—	—
休克	0.773	0.378	4.176	0.041	2.167	1.032~4.550
入院时血清 Ang-2 水平	0.239	0.051	21.701	<0.001	1.270	1.148~1.404
入院时血清 IL-23 水平	0.084	0.018	22.364	<0.001	1.088	1.051~1.126

2.4 血清 Ang-2、IL-23 水平及联合检测脓毒症患者发生 AKI 的预测价值分析 将脓毒症患者 AKI 发生情况作为自变量(未发生 AKI=0,发生 AKI=1),脓毒症患者入院时血清 Ang-2、IL-23 水平作为

检验变量,绘制 ROC 曲线(见图 1)结果显示,血清 Ang-2、IL-23 水平及联合检测脓毒症患者发生 AKI 的 AUC 均>0.70,有一定预测价值,其中联合检测最高。见表 3、图 2。

表3 血清 hs-CRP、NLR 水平及联合检测脓毒症患者发生 AKI 的预测价值分析

Table 3 The predictive value of serum hs-CRP, NLR levels detected alone and in combination for AKI in patients with sepsis

因素	AUC	cut-off 值	95%CI	P 值	特异度	敏感度	约登指数
入院时血清 Ang-2 水平	0.735	9.23 $\mu\text{g/L}$	0.662~0.809	<0.001	0.653	0.736	0.389
入院时血清 IL-23 水平	0.723	101.97 pg/L	0.650~0.796	<0.001	0.622	0.690	0.312
联合检测	0.792	—	0.726~0.857	<0.001	0.704	0.793	0.497

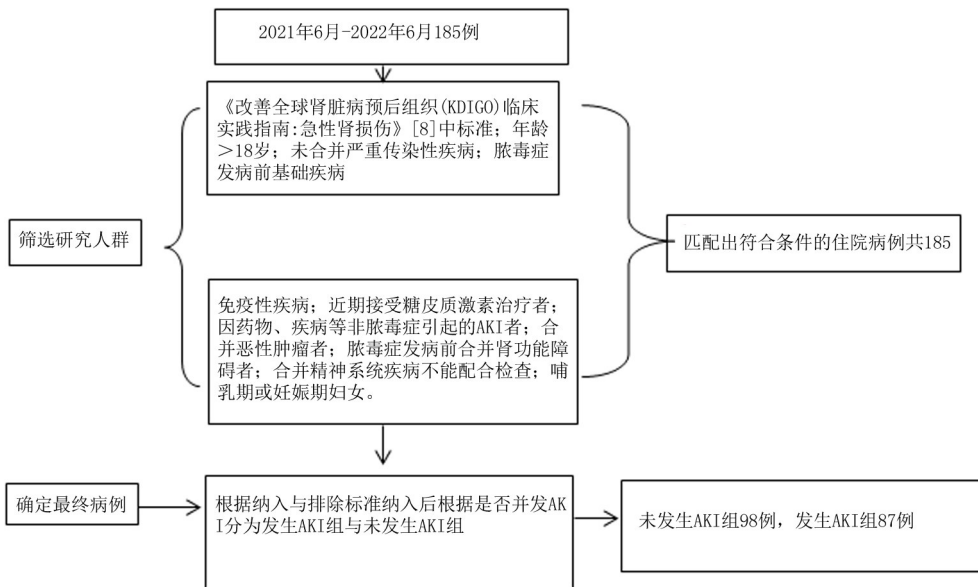


图1 病例筛选过程

Figure 1 Pathological screening process

2.5 血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者 AKI 发生的剂量反应关系 以血清 Ang-2、IL-23 最佳截断值 9.23 $\mu\text{g/L}$ 、101.97 pg/L 为参考值,采用样条函数与 Logistics 回归相结合的限制性立方样条法分析剂量反应关系。横坐标为 Ang-2、IL-23 连续变化,纵坐标为相对应的 OR 值,由图 2、3 可见,血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的关联强度呈线性剂量反应关系($P<0.05$);血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 呈正相关,特别当血清 Ang-2 > 9.23 $\mu\text{g/L}$ 、血清 IL-23 > 101.97 pg/L 时,脓毒症患者发生 AKI 风险随血清 Ang-2、IL-23 水平的升高而升高。见图 3、4。

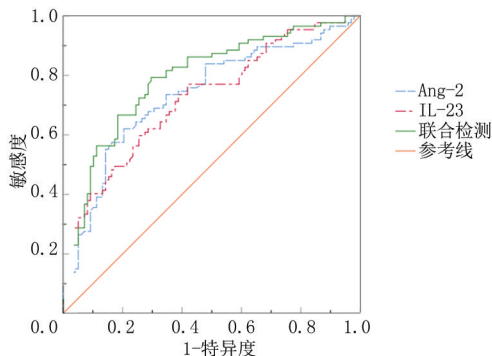


图2 血清 Ang-2、IL-23 水平及联合检测脓毒症患者发生 AKI 的预测价值 ROC

Figure 2 The ROC of the predictive value of serum Ang-2 and IL-23 levels detected alone and in combination for AKI in patients with sepsis

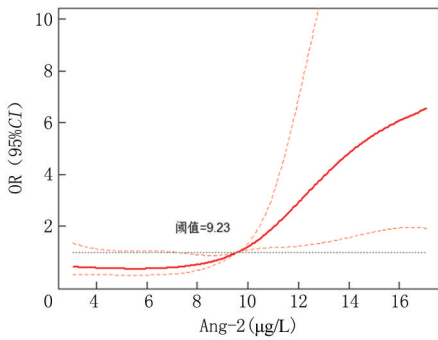


图3 血清 Ang-2 水平与脓毒症患者发生 AKI 的剂量反应关系

Figure 3 Dose-response relationship between serum Ang-2 levels and AKI occurrence in patients with sepsis

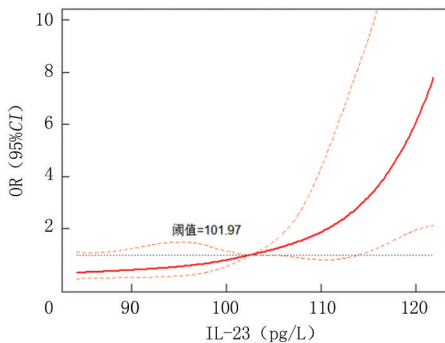


图4 血清 IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的剂量反应关系

Figure 4 The dose-response relationship between serum IL-23 levels and the occurrence of AKI in patients with sepsis

3 讨 论

急性肾损伤主要以肾功能急速下降为主要表现,通常由于肾缺血及肾毒性物质所导致的^[13]。脓毒症患者由于机体免疫功能失调导致机体产生过量的炎症介质,而造成内皮细胞损伤,导致机体微血管功能障碍,而造成多器官衰竭,其中肾功能损伤属于脓毒症较为常见的器官损伤之一^[14]。据相关研究显示,脓毒症合并 AKI 患者病死率增加 6~8 倍^[15]。同时本研究结果显示,脓毒症患者 AKI 发生率为 47.03%,低于高翔等^[16]研究中的 60.42%,分析与两项研究纳入对象范围不同有关。但总体而言脓毒症合并 AKI 发生率较高。因此探寻可影响脓毒症患者发生 AKI 的指标十分重要。

据虞亘明等^[17]报道显示,AKI 的发生与肾血流量减少及肾小管坏死密切相关。诱发脓毒症的病原菌可释放有害分子,如脂多糖、脂磷壁酸等物质,上述物质可被模式识别受体(如 Toll 样受体)所识别,受体激活后,可诱导免疫细胞释放细胞因子、趋化因子及活性氧等,增加机体炎症因子水平,启动机体炎症反应。据俱博苗等^[18]研究结果显示肾树突细胞

也可通过摄取肾小管周围毛细血管中的抗原,介导 T 细胞浸润肾脏,启动炎症反应。炎症因子可通过多种信号通路损伤肾小管细胞、血管内皮,促使肾脏损伤。同时既往研究结果也指出 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体介导的炎症反应参与肾损伤的发展与发生过程^[19-20]。由此可见炎症与 AKI 的发生关系密切。

Ang-2 属于血管生成素家族的一员,可通过上调内皮细胞的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平作用,促进白细胞黏附,间接参与到炎症反应细胞的调节过程。同时据 Yu 等^[21]研究结果显示,脓毒症及呼吸衰竭患者并发严重急性肾损伤患者 Ang2 水平高于未发生 AKI 患者,与本研究较为相似,但该研究为国外研究,可能不适用于国内情况,因此临床仍需积极探讨 Ang-2 与脓毒症患者发生 AKI 的关系。IL-23 属于促炎因子,主要由树突状细胞及巨噬细胞分泌,广泛参与到机体免疫过程中,对多种免疫细胞的增殖、分化及炎症反应起到调节作用^[22]。由此推测 Ang-2、IL-23 水平可能与脓毒症患者发生 AKI 有关。本研究结果显示,发生 AKI 组合并休克、入院时血清 Ang-2、IL-23 水平均高于未发生 AKI 组。经二分类 Logistic 回归分析显示入院时 Ang-2、IL-23 高表达是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素,表明 Ang-2、IL-23 在脓毒症合并 AKI 患者中呈高表达,并与 AKI 的发生密切相关。分析其原因在于,血管生成素包括 ANG-1、Ang-2,其中 Ang-2 对 Ang-1 具有天然的拮抗作用,据李海英等^[23]研究结果显示,Ang-1 可有效改善糖尿病大鼠肾脏缺氧状况,同时 Ang-1 通过与血管内皮细胞的酪氨酸激酶 2 相结合,从而发挥抗炎、抗血管渗漏的作用,对改善肾功能有积极意义。正常情况下机体 Ang-2 水平较低,但脓毒症患者由于剧烈的免疫反应,导致内皮细胞受损,使内皮细胞活化,可由内皮细胞的怀布尔-帕拉德小体快速释放,阻断 Ang-1 的效应,导致内皮细胞稳态失衡,炎症因子得以大量合成和释放,对肾细胞造成损伤,增加 AKI 发生风险。由此可见 Ang-2 水平与脓毒症患者 AKI 的发生关系密切。

IL-23 作为异源性二聚体,具有多种生物学功能,据 Sui 等^[24]的研究结果显示,IL-23 可通过促进辅助性 T 细胞 17 增殖、分化,促进 IL-17、TNF- α 等炎症因子分泌,其中 IL-17 还可通过招募中心粒细胞,加剧机体炎症反应。据许英珠等^[25]研究表明 IL-17 可招募免疫炎症细胞浸润肾脏进而参与肾脏炎症反应,损伤肾脏细胞。由此可见 IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 密切相关。李吉明等^[26]研究

结果显示, Ang-2、IL-35 等炎症指标与脓毒症合并急性肾损伤密切相关, 与本研究较为相似, 但本研究进一步分析血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的剂量反应关系, 结果显示血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 的关联强度呈线性剂量反应关系, 血清 Ang-2、IL-23 水平与脓毒症患者发生 AKI 呈正相关, 相较于常规 ROC 及因素分析, 可更直观表现血清 Ang-2、IL-23 水平脓毒症患者发生 AKI 的关系。

本研究也存在不足之处, 第一, 由于本研究为单中心研究, 样本量相对较少, 同时患者均为本院患者, 与其他地区患者比较可能存在差异; 第二, 本研究患者血清均为入院时采集, 未对患者治疗过程中进行动态观察; 第三, 受研究时间限制, 本研究仅对脓毒症患者 AKI 发生情况进行分析, 如延长研究时间, 还可对脓毒症患者预后情况进行观察, 进一步提升血清 Ang-2、IL-23 水平在脓毒症中的研究价值。

综上所述, 血清 Ang-2、IL-23 是导致脓毒症患者发生 AKI 的影响因素, 且 AKI 发生风险与 Ang-2、IL-23 水平呈正相关。未来临床可通过检测患者血清 Ang-2、IL-23 对脓毒症患者合并 AKI 风险进行预测, 针对高风险者采取相应措施, 以降低 AKI 风险, 改善患者预后。

[参考文献]

[1] 蒋伟, 郑瑞强. 金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 105-109.

[2] 刘丽霞, 胡振杰. 脓毒症急性肾损伤血液净化治疗的现状与展望[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(12): 989-995.

[3] 季艳艳, 张宏艳, 朱小英, 等. 脓毒症合并 AKI 患者血清 miR-494 表达及其临床意义[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(1): 41-45, 61.

[4] 路朋宇, 黄伟. 机器学习在脓毒症及危重症患者预后评估中的应用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2023, 22(9): 660-665.

[5] 朱敏杰, 何琦, 苗盈盈. NLRP3 炎症小体促进脓毒症致急性肾损伤的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2023, 32(5): 376-381.

[6] 胡俊, 徐丽, 樊红. 脓毒症相关急性肾损伤机制及治疗靶点的研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(9): 1671-1679.

[7] 吴江, 杨为斌. 血管生成素 2、克拉拉细胞蛋白 16 和肺血管通透性指数在 ARDS 中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2023, 38(1): 73-75.

[8] 李金兰, 张丽中, 樊柳汝, 等. 血管生成素-2 及可溶性糖基化终末产物受体在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征发病中的作用[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(24): 3095-3099, 3105.

[9] 孙成东, 赵佩东, 周怡, 等. IL-23、IL-17、PCT 联合检测对脓毒症病情严重程度及预后的评估作用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(6): 772-775.

[10] 苏博, 闫振宇, 王欣欣, 等. 结直肠癌患者癌组织中 IL-23 表达水平与预后的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1295-1298, 1371.

[11] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 54(6): 557-581.

[12] 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.

[13] 张佳莉, 张岩. 急性肾损伤动物模型构建方法与研究现状[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 955-965.

[14] 陈秋琴, 康霞艳, 张新萍, 等. 血清胱抑素 C 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合心脏相关标志物评估脓毒症肾损伤病情的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(11): 982-987.

[15] 郑军, 刘丽丽, 韩晋宇, 等. 脓毒症合并急性肾损伤患者尿液 NGAL 水平与肾动脉阻力指数, APACHE II 评分及 28d 病死率的关系[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2897-2901.

[16] 高翔, 张明, 张勇, 等. 血浆肝素结合蛋白对脓毒症相关急性肾损伤的早期诊断及预后预测[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(10): 647-652.

[17] 虞亘明, 王鑫玮, 骆金光, 等. SPP1 在肾缺血再灌注诱导的急性肾损伤中的作用及机制[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(11): 1947-1954.

[18] 俱博苗, 郑健, 王静, 等. 树突状细胞亚群在系统红斑狼疮患者外周血的频率与肾脏损伤的关系[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(4): 225-230.

[19] 表明欣, 邓可, 陈燕玲. 内质网应激和 NLRP3 炎症小体在急性肾损伤中作用及其机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3): 367-376.

[20] 吴彦立, 周文杰, 李晓玲, 等. 血清 Nod 样蛋白受体 3、白介素-18 水平与脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(4): 484-488.

[21] Yu WK, Mcneil JB, Wickersham NE, et al. Angiopoietin-2 outperforms other endothelial biomarkers associated with severe acute kidney injury in patients with severe sepsis and respiratory failure[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 48.

[22] 张晓宇, 张亚茹, 张莹, 等. 血清 IL-9、IL-17 及 IL-23 水平对多发性骨髓瘤患者肾损伤的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4201-4204.

[23] 李海英, 张玉平, 张青, 等. 布托啡诺联合氟比洛芬酯预处理通过 ANG(1-7) 对小鼠肢体缺血再灌注诱发肾损伤的保护作用及机制[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(1): 5-9, 41.

[24] Sui A, Chen X, Yao Y, et al. The IL-23/IL-17 axis promotes the formation of retinal neovascularization by activating the NLRP3 inflammasome in macrophages in an experimental retinopathy mouse model[J]. Immunology, 2021, 164(4): 803-816.

[25] 许英珠, 文晓宏, 卢运生. 血清 IL-17、IL-18 联合检测对脓毒症并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(12): 2884-2889.

[26] 李吉明, 艾克帕尔·阿布都热合曼, 殷富康, 等. 基于决策曲线分析血清 Ang-2、IL-35 与重症脓毒症患者合并急性肾损伤的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 404-409.