

血清 Nrf2、NLRP3 及 IL-18 在老年脓毒症并发急性肾损伤患者中的表达及预后价值*

赵亮¹ 郭文娟² 王黄锁³ 苏慧梅¹

¹太原钢铁(集团)有限公司总医院血液净化室,太原 030008;²山西医科大学第二医院肾内科,太原 030001;³太原钢铁(集团)有限公司总医院内科门诊,太原 030008

[摘要] **目的** 分析老年脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者血清核因子E2相关因子2(Nrf2)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体及白细胞介素-18(IL-18)的表达及其对患者的预后价值。**方法** 选取2020年1月—2023年12月太原钢铁(集团)有限公司总医院98例老年脓毒症并发AKI患者为并发组,另选同期老年脓毒症患者60例为对照组。比较两组血清Nrf2mRNA、NLRP3mRNA及IL-18表达;将并发组患者根据28d内生存情况分为生存组(72例)和死亡组(26例),采用多因素logistic回归分析并发组患者28d内死亡的影响因素;采用ROC曲线分析血清Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18表达对并发组患者28d内死亡的预测价值。**结果** 并发组血清Nrf2mRNA表达低于对照组($P < 0.05$),并发组血清NLRP3mRNA、IL-18表达均高于对照组($P < 0.05$);多因素logistic回归分析显示,APACHE II评分升高、SOFA评分升高、血清Nrf2mRNA低表达、NLRP3mRNA及IL-18高表达均是并发组患者28d内死亡的独立危险因素($P < 0.05$);ROC曲线结果显示,血清Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18表达的AUC分别为0.882、0.845、0.865。**结论** 老年脓毒症并发AKI患者血清Nrf2mRNA表达降低,NLRP3mRNA及IL-18表达升高,Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18表达可辅助评估老年脓毒症并发AKI患者短期预后。

[关键词] 脓毒症;急性肾损伤;核因子E2相关因子2;NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3;白细胞介素-18

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.04.013

Expression and prognostic value of serum Nrf2, NLRP3 and IL-18 in elderly patients with sepsis complicated with acute kidney injury

Zhao Liang¹, Guo Wenjuan², Wang Huangsuo³, Su Huimei¹

¹Blood Purification Room of Taiyuan Iron and Steel Group Co., LTD, Taiyuan 030008; ²Department of Nephrology, Second Hospital of Shanxi Medical University Taiyuan 030001; ³Internal Medicine Clinic of Taiyuan Iron and Steel Group Co., LTD, Taiyuan 030008

[Abstract] **Objective** To analyze the expression of serum nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2), NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes and interleukin-18 (IL-18) in elderly patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI) and their prognostic value for patients. **Methods** From January 2020 to December 2023, 98 elderly patients with sepsis complicated with AKI in the General Hospital of Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., Ltd. were selected as the concurrent group, and another 60 elderly patients with sepsis in the same period were selected as the control group. Serum Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA and IL-18 expression were compared between the two groups; patients in the concurrent group were divided into survival group (72 cases) and death group (26 cases) according to 28 d survival. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of 28 d death in the concurrent group; ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA and IL-18 expression for 28 d death in the concurrent group. **Results** Serum Nrf2 mRNA expression was lower in the concurrent group than in the control group ($P < 0.05$), and serum NLRP3 mRNA and IL-18 expression were higher in the concurrent group than in the control group ($P < 0.05$); multivariate logistic regression analysis showed that elevated APACHE II score, elevated SOFA score, low serum Nrf2 mRNA expression, high NLRP3 mRNA and IL-18 expression were independent risk factors for 28 d death in the concurrent group ($P < 0.05$); ROC curve results showed that the AUC of serum Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA, and IL-18 expression were 0.882, 0.845, and 0.865, respectively. **Conclusion** Serum Nrf2 mRNA expression was decreased, NLRP3 mRNA and IL-18 expression were increased in elderly patients with sepsis complicated with AKI, and Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA and IL-18 expression could assist

收稿日期: 2025-01-27 修回日期: 2025-03-15 录用日期: 2025-03-18

* 山西省卫生健康委科研课题 (2022048)

in evaluating the short-term prognosis of elderly patients with sepsis complicated with AKI.

[Key words] Sepsis; Acute kidney injury; Nuclear factor E2 related factor 2; NOD-like receptor protein 3; Interleukin 18

脓毒症是一种由感染引起机体免疫反应失调的炎症反应综合征, 随病情进展会导致机体各系统功能障碍, 严重情况下会导致患者死亡^[1]。全身炎症状态会损伤脓毒症患者微血管, 影响肾脏灌流, 导致肾脏功能严重受损, 进而引起急性肾损伤 (Acute kidney injury, AKI), 增加了脓毒症患者的病死率^[2]。因此, 探讨与脓毒症并发 AKI 相关的血清标志物至关重要。有研究表明, 脓毒症诱导的 AKI 的发病机制与细胞凋亡、氧化应激及炎症损伤等密切相关^[3]。核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 是氧化应激中的关键核因子, 可通过激活下游抗氧化酶基因转录, 抵御感染引起的炎症和氧化应激反应^[4]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体是一种多蛋白复合物, NLRP3 相关的炎症信号通路在调控机体炎症反应、细胞焦亡、组织损伤等过程起到重要作用^[5]。白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 是一种重要的促炎因子, 在抗感染、慢性炎症及免疫调节等过程发挥多项生物学功能^[6]。目前 Nrf2、NLRP3、IL-18 对老年脓毒症并发 AKI 患者作用机制尚未明确, 未见三者评估患者预后的报道。本研究通过血清 Nrf2、NLRP3 及 IL-18 在老年脓毒症并发 AKI 患者中的表达及其预后价值, 为临床诊治提供参考意见。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月太原钢铁 (集团) 有限公司总医院 98 例老年脓毒症并发 AKI 患者为并发组, 同期老年脓毒症患者 60 例为对照组。纳入标准: ①符合脓毒症的诊断标准^[7]; ②年龄 ≥ 60 岁; ③并发组符合 AKI 的诊断标准^[8]; ④病历资料完整; ⑤患者及家属签署知情同意书。排除标准: ①合并恶性肿瘤; ②有急、慢性肾病史; ③终末期肾病; ④合并心力衰竭、心肌梗死等严重心血管疾病; ⑤精神障碍。本研究经太原钢铁 (集团) 有限公司总医院伦理委员会批准 [021 伦审字 (K-PJ006) 号]

1.2 方法

于入院后次日清晨, 采集并发组和对照组患者空腹静脉血 5 mL, 以 5 000 r/min 离心 12 min (离心半径 8 cm), 所得血清置于 -80 °C 冰箱待检。Nrf2mRNA、NLRP3mRNA 检测方法: 用 Trizol 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司, 货号 G3013-100ML) 提取血清总 RNA, 并采用反转录试剂盒 (日本 TAKARA 公司, 货号 R333-01) 合成 cDNA。以荧光定量聚合酶链式反应试验检测 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA 表达, 引物序列 (上海生工生物工程股份有限公司, 货号 B300808-0001、B300807-0001、B661602-0001) 见表 1。以 β -actin 为内参, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA 的相对表达量。以酶联免疫吸附试验 (试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司, 货号 SP15017) 检测血清 IL-18 水平。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primers sequence

基因	上游引物	下游引物
Nrf2	5'-ATTGCCTGTAAGTCTCGTTCAT-3'	5'-GCTTTTGGCCCTAAGTTCATCTCT-3'
NLRP3	5'-CGTGAGTCCCATTAAAGATGGAG-3'	5'-CCCGACAGTGGATATAGAACAG-3'
β -actin	5'-CTGTGGCATCCACGAAACT-3'	5'-GGACTCGTCATACTCTGCTT-3'

1.3 观察指标

观察并发组患者自入院治疗开始, 28 d 内的生存情况。根据结果将并发组患者分为生存组 72 例和死亡组 26 例。收集生存组和死亡组年龄、性别、体质量指数、感染部位、合并症、实验室指标 (白细胞、血小板、血肌酐、尿素氮、乳酸)、急性生理与慢性健康 II (Acute physiological and chronic health II, APACHE II)^[9] 评分、序贯性器官功能衰竭 (Sequential organ failure assessment, SOFA)^[10] 评分及血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达等资料。APACHE II、SOFA 总分分别为 0~71、0~24 分, 得分越高表示病情越严重。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。符

合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立样本 t 检验; 计数资料用例 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 多因素 logistic 回归分析并发组患者 28 d 内死亡的影响因素。绘制 ROC 曲线分析血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达对并发组患者 28 d 内死亡的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达比较

并发组血清 Nrf2mRNA 表达低于对照组, NLRP3mRNA、IL-18 表达高于对照组, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表2 两组血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA and IL-18 expression between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Nrf2mRNA	NLRP3mRNA	IL-18 (pg/mL)
对照组	60	0.79 ± 0.16	1.87 ± 0.29	62.38 ± 9.62
并发组	98	0.61 ± 0.19	2.28 ± 0.34	74.63 ± 10.48
<i>t</i> 值		6.126	7.768	7.353
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 并发组患者 28 d 内死亡单因素分析

生存组和死亡组年龄、血肌酐、尿素氮、A-PACHE II 评分、SOFA 评分及血清 Nrf2mRNA、

NLRP3mRNA、IL-18 表达比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 单因素分析结果

Tab. 3 Univariate analysis results

因素	生存组 (72 例)	死亡组 (26 例)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.72 ± 3.63	70.56 ± 4.24	2.117	0.037
性别 [例 (%)]			0.004	0.947
男	41 (56.94)	15 (57.69)		
女	31 (43.06)	11 (42.31)		
体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.46 ± 2.28	23.58 ± 2.31	0.229	0.819
感染部位 [例 (%)]			0.188	0.980
肺部	32 (44.44)	11 (42.31)		
腹腔	21 (29.17)	7 (26.92)		
泌尿系	12 (16.67)	5 (19.23)		
其他	7 (9.72)	3 (11.54)		
糖尿病 [例 (%)]			1.538	0.215
有	26 (36.11)	13 (50.00)		
无	46 (63.89)	13 (50.00)		
高血压 [例 (%)]			2.051	0.152
有	22 (30.56)	12 (46.15)		
无	50 (69.44)	14 (53.85)		
白细胞 ($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	12.26 ± 3.39	13.74 ± 3.82	1.844	0.068
血小板 ($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	122.37 ± 11.69	127.36 ± 12.84	1.817	0.072
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmmol/L)	86.63 ± 18.24	121.46 ± 22.58	7.821	<0.001
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	36.46 ± 6.79	43.29 ± 7.73	4.263	<0.001
乳酸 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.87 ± 1.12	4.41 ± 1.69	1.826	0.071
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	23.92 ± 4.21	30.78 ± 4.86	6.832	<0.001
SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	11.44 ± 2.13	15.36 ± 2.82	7.355	<0.001
Nrf2mRNA ($\bar{x} \pm s$)	0.68 ± 0.18	0.41 ± 0.11	7.167	<0.001
NLRP3mRNA ($\bar{x} \pm s$)	2.15 ± 0.29	2.64 ± 0.36	6.914	<0.001
IL-18 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	70.34 ± 10.36	86.51 ± 10.84	6.739	<0.001

2.3 并发组患者 28 d 内死亡的多因素 logistic 回归分析

以并发组患者是否 28 d 内死亡为因变量, 年龄、血肌酐、尿素氮、APACHE II 评分、SOFA 评分及血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达为

自变量(所有自变量按原值代入)进行分析。多因素 logistic 回归分析显示, APACHE II 评分升高、SOFA 评分升高、血清 Nrf2mRNA 低表达、NLRP3mRNA 高表达及 IL-18 高表达均是并发组患者 28 d 内死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 多因素 logistic 回归分析结果

Tab. 4 Results of multivariate logistic regression analysis

因素	β	SE 值	Wald χ^2	OR	95% CI	P 值
年龄(岁)	0.524	0.317	2.732	1.689	0.907~3.143	0.098
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.546	0.304	3.226	1.726	0.951~3.133	0.072
尿素氮(mmol/L)	0.563	0.348	2.617	1.756	0.888~3.473	0.106
APACHE II 评分(分)	0.636	0.182	12.211	1.889	1.322~2.699	0.001
SOFA 评分(分)	0.669	0.201	11.078	1.952	1.317~2.895	0.001
Nrf2mRNA	0.724	0.212	11.663	2.063	1.361~3.125	0.001
NLRP3mRNA	0.746	0.238	9.825	2.109	1.322~3.362	0.002
IL-18(pg/mL)	0.692	0.223	9.629	1.998	1.290~3.093	0.002

2.4 血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达对并发组患者 28 d 内死亡的预测价值

ROC 曲线显示, 血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、

IL-18 表达 AUC 分别为 0.882、0.845、0.865, 见表 5、图 1。

表 5 血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达对并发组患者 28 d 内死亡的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum Nrf2 mRNA, NLRP3 mRNA and IL-18 expression for 28 d death in patients with concurrent group

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P 值
Nrf2mRNA	0.50	0.882	0.815~0.949	0.819	0.846	<0.001
NLRP3mRNA	2.38	0.845	0.755~0.935	0.764	0.769	<0.001
IL-18(pg/mL)	79.39	0.865	0.776~0.954	0.847	0.846	<0.001

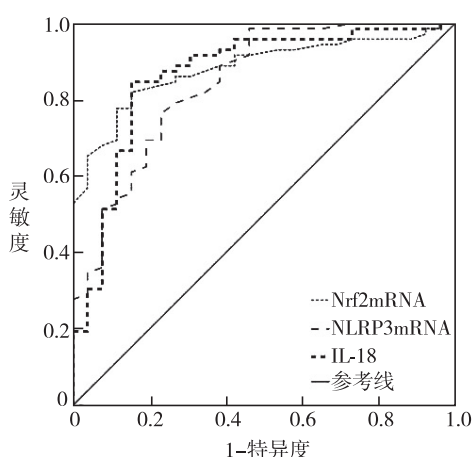


图 1 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve graph

3 讨论

脓毒症是一种系统性炎症反应综合征, 临床特征主要为代谢异常、免疫紊乱及多系统功能障

碍等, AKI 是脓毒症最严重的并发症之一^[11]。据报道, 每年全球约有 600 万名脓症患者并发 AKI, 脓毒症相关 AKI 会使死亡风险上升 6~8 倍, 是导致患者预后不良的高风险因素^[12]。目前临床应对脓毒症相关 AKI 以优化血流动力学、减少肾毒素的暴露等策略为主, 早期诊断并进行及时干预是改善患者预后的关键。

氧化应激是脓毒症相关 AKI 发生的重要分子机制, 脓毒症发生时促进机体释放大量活性氧自由基和活性氮自由基, 导致机体氧化和抗氧化功能失衡及发生脂质过氧化反应, 促使细胞凋亡或坏死、细胞蛋白变性等, 从而导致肾脏组织损伤^[13]。Nrf2 是一种抗氧化转录调节因子, 可通过调控抗氧化基因和蛋白的表达, 进而调控细胞应激反应, 减少机体氧化应激损伤^[14]。在发生肾缺血再灌注损伤时, Nrf2 可通过促进血红素加氧酶-1、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶等抗氧化酶的合成和释放, 加快清除氧自由基、过氧化物及其他氧化物, 减轻氧化应激反应, 从而减轻肾脏组织

损伤^[15]。有研究表明,在脓毒症相关 AKI 小鼠模型中,内毒素通过大量诱导释放活性氧和炎症因子,抑制 Nrf2 及相关信号通路表达,导致氧化应激损伤进一步加重^[16]。通过靶向激活 Nrf2 相关信号通路表达,有效抑制氧化应激和炎症因子表达,阻断下游炎症级联反应和氧化损伤,缓解脓毒症相关 AKI 疾病进展^[17]。

NLRP3 炎症小体是 NOD 样受体家族的模式识别受体,在内源性危险信号或外源性病原体刺激作用下,NLRP3 炎症小体通过靶向激活下游信号通路,诱导释放大量炎症因子,引发细胞焦亡并促进炎症反应^[18]。当脓毒症发生时,半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白酶 1 (CysteinyI aspartate specific proteinase 1, Caspase-1) 经典细胞焦亡途径被激活,NLRP3 炎症小体通过进一步切割活化 Caspase-1,诱导下游 IL-18 等炎症因子在肾脏聚集,促进细胞焦亡,加重肾脏组织损伤^[19]。IL-18 是 NLRP3 炎症小体下游重要因子,同时是炎症级联反应上游的主要促炎因子之一,能够诱导肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-13 等早期炎症因子表达,促进炎症反应,并能诱导下游多种趋化因子分泌至感染部位,进一步加重组织损伤^[20]。Qu 等^[21]研究表明,IL-18 在脓毒症相关 AKI 患者血清中高表达,不仅促进 AKI 发生发展,而且与患者病情严重程度呈正相关。本研究结果显示,并发组血清 Nrf2mRNA 表达低于对照组,NLRP3mRNA、IL-18 表达均高于对照组。其原因可能为脓症患者体内 NLRP3 炎症小体过度活化,NLRP3 炎症小体通过促进 IL-18 等炎症因子表达,介导炎症级联瀑布反应;而 Nrf2 表达降低,导致患者机体抗氧化能力减弱,进一步加重氧化应激损伤,从而导致 AKI 发生发展。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,APACHE II 评分升高、SOFA 评分升高、血清 Nrf2mRNA 低表达、NLRP3mRNA 高表达及 IL-18 高表达均是老年脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素。SOFA、APACHE II 评分对评估疾病严重程度有重要作用,两者与脓毒症相关 AKI 患者病情严重程度密切相关^[22-23]。提示临床可根据 SOFA、APACHE II 评分及血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达,辅助快速筛查高风险个体并给予针对性措施干预,以改善老年脓毒症并发 AKI 患者预后。ROC 曲线结果显示,血清 Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达对老年脓毒症并发 AKI 患者 28 d 内死亡有较好的预测价值。

综上所述,老年脓毒症并发 AKI 患者血清 Nrf2mRNA 表达降低,NLRP3mRNA 及 IL-18 表达升高,Nrf2mRNA、NLRP3mRNA、IL-18 表达可辅助评估老年脓毒症并发 AKI 患者短期预后。但本研究存在样本量较少、单中心研究等不足,未来仍需进一步研究验证。

参考文献

- [1] Vincent J L. Current sepsis therapeutics[J]. EBioMedicine,2022,86:104318.
- [2] 葛新. 脓毒症相关急性肾损伤早期诊断标志物的研究现状[J]. 中国临床研究,2024,37(11):1649-1654.
Ge X. Biomarkers for early diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury[J]. Chin J Clin Res,2024,37(11):1649-1654.
- [3] Kuwabara S, Goggins E, Okusa M D. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2022,17(7):1050-1069.
- [4] Shen K, Wang X, Wang Y, et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. Redox Biol,2023,62:102655.
- [5] Wang X, Wu F P, Huang Y R, et al. Matrine suppresses NLRP3 inflammasome activation via regulating PT-PN2/JNK/SREBP2 pathway in sepsis [J]. Phytomedicine,2023,109:154574.
- [6] Fujimura K, Karasawa T, Komada T, et al. NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β and IL-18 contribute to lipopolysaccharide-induced septic cardiomyopathy [J]. J Mol Cell Cardiol,2023,180:58-68.
- [7] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 中国急救医学,2018,38(9):741-756.
Cao Y, Chai Y F, Deng Y, et al. Emergency treatment guidelines for sepsis/septic shock in China (2018) [J]. Chin J Emerg Med,2018,38(9):741-756.
- [8] Lameire N H, Levin A, Kellum J A, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference [J]. Kidney Int,2021,100(3):516-526.
- [9] Patel P, Gupta S, Patel H, et al. Assessment of APACHE II score to predict ICU outcomes of patients with AKI: a single-center experience from Haryana, North India [J]. Indian J Crit Care Med,2022,26(3):276-281.
- [10] Qiu X, Lei Y P, Zhou R X. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2023,21(8):891-900.
- [11] Zarbock A, Nadim M K, 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.
- [12] 彭娅,杨芳,徐香芬,等. 彩色多普勒超声对脓毒症患儿急性肾损伤的严重程度和预后的评估价值 [J]. 中国临床医学影像杂志,2024,35(10):716-720.
Peng Y, Yang F, Xu X F, et al. Value of color Doppler ultrasound in evaluating the severity and prognosis of pediatric patients with sepsis-induced acute kidney injury [J]. J China Clin Med Imaging,2024,35(10):716-720.

- [13] Zhang W, Chen H, Xu Z, et al. Liensinine pretreatment reduces inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy to alleviate sepsis acute kidney injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110563.
- [14] 杨昊若, 任军华, 张昱, 等. 槲皮素通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路减轻脂多糖诱导的大鼠急性肾损伤 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3134-3138.
Yang H R, Ren J H, Zhang Y, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats via activating the Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(21): 3134-3138.
- [15] 李晓凤, 张国欣, 杨开银, 等. 核因子 E2 相关因子 2 在肾缺血-再灌注损伤中的作用 [J]. *器官移植*, 2023, 14(5): 656-661.
Li X F, Zhang G X, Yang K Y, et al. Effect of nuclear factor E2-related factor 2 on renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Organ Transplantation*, 2023, 14(5): 656-661.
- [16] 殷富康, 张晓霞, 杨小军, 等. MIF 抑制剂 ISO-1 通过减轻氧化应激、炎症反应和细胞凋亡缓解脓毒症诱导的急性肾损伤 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(12): 2079-2086.
Yin F K, Zhang X X, Yang X J, et al. MIF inhibitor ISO-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. *Acta Univ Med. Anhui*, 2024, 59(12): 2079-2086.
- [17] 冯秀晶, 辛秀, 黄静, 等. 绿原酸对脓毒症致大鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(5): 64-70, 2, 133.
Feng X J, Xin X, Huang J, et al. The protective effect of chlorogenic acid on acute kidney injury caused by sepsis in rats [J]. *Chin J Vet Med*, 2022, 58(5): 64-70, 2, 133.
- [18] Wang Y, Liu F, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) promote non-small cell lung cancer metastasis by suppressing lncRNA MIR503HG to activate the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867516.
- [19] 房尚萍, 孙任珂, 苏慧, 等. 绿原酸减轻脓毒症诱导的小鼠急性肾损伤: 基于抑制 caspase-1 经典细胞焦亡信号通路 [J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(2): 317-323.
Fang S P, Sun R K, Su H, et al. Chlorogenic acid alleviates acute kidney injury in septic mice by inhibiting NLRP3 inflammasomes and the caspase-1 canonical pyroptosis pathway [J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(2): 317-323.
- [20] 董岩, 李方, 贾依娜尔, 等. IL-18 在脓毒症肺损伤发生发展过程中的作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2443-2449.
Dong Y, Li F, Jia Y N E, et al. Role of IL-18 on occurrence and development of sepsis induced lung injury and its mechanism [J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(20): 2443-2449.
- [21] Qu H Q, Snyder J, Connolly J, et al. Circulating light (TNFSF14) and interleukin-18 levels in sepsis-induced multi-organ injuries [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 264.
- [22] 许彩虹, 王冠南. 序贯器官衰竭评分联合降钙素原预测老年脓毒症相关急性肾损伤患者住院死亡 [J]. *中国临床研究*, 2023, 36(10): 1454-1458.
Xu C H, Wang G N. Sequential organ failure assessment score combined with procalcitonin in predicting death of elderly inpatients with sepsis-related acute kidney injury [J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(10): 1454-1458.
- [23] 管光辉, 浦秦华, 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.
Guan G H, Pu Q H, Qian H B. Correlation between serum levels of MMP-13, VASH-1 and prognosis in patients with sepsis complicated with acute kidney injury [J]. *Tianjin Med J*, 2023, 51(12): 1360-1364.