

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.007

论著·临床

术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后急性肾损伤发生的相关性分析

陈宗皓, 张海波, 李岩, 孟旭

基金项目: 国家重点研发计划课题(2020YFC2008105)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科

通信作者: 张海波, E-mail: czh029@163.com

【摘要】目的 分析术前血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、乳脂球表皮生长因子 8 (MFG-E8)、胱抑素 C (CysC) 水平与心脏瓣膜置换术后急性肾损伤 (AKI) 发生的相关性。**方法** 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科行心脏瓣膜置换术患者 184 例, 其中术后发生 AKI 患者 90 例作为研究组, 术后未发生 AKI 患者 94 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测 2 组术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平; Pearson 法分析术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与肾功能指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的危险因素; 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平对心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的预测价值。**结果** 与对照组比较, 研究组血肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、血尿酸 (SUA)、24 h 尿蛋白、术前血清 HMGB1、CysC 水平升高 ($t/P = 60.868 / < 0.001, 23.771 / < 0.001, 8.500 / < 0.001, 17.053 / < 0.001, 20.989 / < 0.001, 15.734 / < 0.001$), 白蛋白 (Alb)、术前血清 MFG-E8 水平降低 ($t/P = 24.141 / < 0.001, 19.624 / < 0.001$); 轻度 AKI 亚组、中度 AKI 亚组、重度 AKI 亚组术前血清 HMGB1、CysC 水平依次升高, MFG-E8 水平依次降低 ($F/P = 72.558 / < 0.001, 34.859 / < 0.001, 40.175 / < 0.001$)。术前血清 HMGB1、CysC 与 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白呈正相关, 与 Alb 呈负相关 (HMGB1: $r/P = 0.515 / < 0.001, 0.597 / < 0.001, 0.365 / 0.021, 0.474 / 0.009, -0.505 / < 0.001$; CysC: $r/P = 0.594 / < 0.001, 0.553 / < 0.001, 0.414 / 0.013, 0.482 / 0.006, -0.591 / < 0.001$); 术前血清 MFG-E8 与 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白呈负相关, 与 Alb 呈正相关 ($r/P = -0.684 / < 0.001, -0.529 / < 0.001, -0.423 / 0.010, -0.530 / < 0.001, 0.577 / < 0.001$); SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白、HMGB1、CysC 高水平, Alb、MFG-E8 低水平是心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的危险因素 [$OR(95\% CI) = 2.351(1.255 \sim 4.401), 2.136(1.163 \sim 3.922), 2.413(1.276 \sim 4.562), 2.510(1.301 \sim 4.840), 2.550(1.309 \sim 4.965), 2.551(1.433 \sim 4.539), 1.949(1.082 \sim 3.509), 2.912(1.614 \sim 5.253)$]; 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 及三者联合预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.866、0.804、0.776、0.928, 与 MFG-E8、CysC 单独预测比较, 三者联合预测的 AUC 更高 ($Z/P = 3.144 / 0.002, 3.691 / < 0.001$)。**结论** 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后 AKI 发生密切相关, 三者有可能作为心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的预测指标。

【关键词】 急性肾损伤; 心脏瓣膜置换术; 高迁移率族蛋白 B1; 乳脂球表皮生长因子 8; 胱抑素 C; 相关性

【中图分类号】 R 542.5; R 692 **【文献标识码】** A

Correlation analysis of preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels with acute kidney injury after heart valve replacement Chen Zonghao, Zhang Haibo, Li Yan, Meng Xu. Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhang Haibo, E-mail: czh029@163.com

Funding program: National Key Research and Development Program (2020YFC2008105)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between preoperative serum high mobility group box protein B1 (HMGB1), milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and cystatin C (CysC) levels and the occurrence of acute kidney injury (AKI) after heart valve replacement. **Methods** From March 2020 to February 2022, 184 patients with heart valve replacement in the Department of Cardiac Surgery of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University were selected. Among them, 90 patients with postoperative AKI were selected as the research group, and 94 patients without postoperative AKI were selected as the research group. control group. Preoperative serum HMGB1, MFG-E8, CysC levels in

both groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Pearson method was used to analyze the correlation between preoperative serum HMGB1, MFG-E8, CysC levels and renal function indexes; multivariate Logistic regression analysis Risk factors of AKI after valve replacement; receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of the predictive value of preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels for AKI after heart valve replacement. **Results** Compared with the control group, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), blood uric acid (SUA), 24-hour urine protein, preoperative serum HMGB1, CysC levels in the study group increased, albumin (Alb), preoperative serum Decreased MFG-E8 levels ($t/P=60.868/ <0.001, 23.771/ <0.001, 8.500/ <0.001, 17.053/ <0.001, 20.989/ <0.001, 15.734/ <0.001, 24.141/ <0.001, 19.624/ <0.001$); The preoperative serum HMGB1 and CysC levels in mild AKI subgroup, moderate AKI subgroup and severe AKI subgroup increased in turn, while MFG-E8 level decreased in turn ($F/P=72.558/ <0.001, 34.859/ <0.001, 40.175 / <0.001$). Preoperative serum HMGB1 and CysC were positively correlated with SCr, BUN, SUA, and 24 h urinary protein, and negatively correlated with Alb (HMGB1: $r/P=0.515/ <0.001, 0.597/ <0.001, 0.365/0.021, 0.474/0.009, -0.505/ <0.001$; CysC: $r/P=0.594/ <0.001, 0.553/ <0.001, 0.414/0.013, 0.482/0.006, -0.591/ <0.001$); preoperative serum MFG-E8 and SCr, BUN, SUA, 24 h urinary protein was negatively correlated with Alb ($r/P=-0.684/ <0.001, -0.529/ <0.001, -0.423/0.010, -0.530/ <0.001, 0.577/ <0.001$); SCr, BUN, High levels of SUA, 24-hour urine protein, HMGB1 and CysC, and low levels of Alb and MFG-E8 are risk factors for AKI after heart valve replacement [$OR(95\% CI)=2.351(1.255-4.401), 2.136(1.163-4.401), 3.922, 2.413(1.276-4.562), 2.510(1.301-4.840), 2.550(1.309-4.965), 2.551(1.433-4.539), 1.949(1.082-3.509), 2.912(1.614-5.253)$]; preoperative serum HMGB1 The area under the curve (AUC) of MFG-E8, CysC and the three combined to predict the occurrence of AKI after heart valve replacement were 0.866, 0.804, 0.776 and 0.928, respectively. Compared with MFG-E8 and CysC alone, the combined prediction of the three Higher AUC ($Z/P=3.144/0.002, 3.691/ <0.001$). **Conclusion** Preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels are closely related to the occurrence of AKI after heart valve replacement, and the three may be used as predictors of AKI after heart valve replacement.

【Key words】 Acute kidney injury; Heart valve replacement; High mobility group protein B1; Milk fat globule-epidermal growth factor 8; Cystatin C; Correlation

瓣膜性心脏病是我国较为常见的心脏病,主要由风湿热导致瓣膜损害引起,目前首要的治疗方式是心脏瓣膜置换术,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是心脏瓣膜置换术后极易出现的严重并发症,是影响患者死亡的重要因素之一,研究可用于预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的生物标志物,对 AKI 防治具有重要意义^[1-2]。

高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种保守的染色体蛋白,正常情况下, HMGB1 几乎不表达,而当机体存在炎症反应时会释放大量的 HMGB1,进一步加重炎症反应^[3-4]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8) 又称乳黏素,是一种分子量为 66 kD 的糖蛋白,在减轻炎症反应、维持组织动态平衡等方面发挥重要作用^[5-6]。胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是一种可抑制半胱氨酸蛋白酶的碱性蛋白抑制剂, CysC 的代谢只能通过肾小球过滤,不受其他因素干扰,有研究表明其可作为 AKI 早期诊断生物标志物^[7-8]。目前关于 HMGB1、MFG-E8、CysC 三者与心脏瓣膜置换术后 AKI 发生相关性的研究较少,现研究术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科行心脏瓣膜置换术患者 184 例,其中术后发生 AKI 患者 90 例作为研究组,未发生 AKI 患者 94 例作为对照组, AKI 诊断标准参照“改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 临床实践指南:急性肾损伤”^[9]中的相关内容。研究组男 50 例,女 40 例,年龄 46~67 (57.23±8.59) 岁;根据 AKI 分期标准将研究组患者分为轻度 AKI 亚组 45 例(1 期),中度 AKI 亚组 25 例(2 期),重度 AKI 亚组 20 例(3 期)。对照组男 49 例,女 45 例,年龄 45~67 (57.41±8.79) 岁。2 组患者性别、年龄、糖尿病史、饮酒史、手术时间、体质量指数 (BMI)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);研究组血肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、血尿酸 (SUA)、24 h 尿蛋白高于对照组,白蛋白 (Alb) 低于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 [AZLS2020(011)号],患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①手术前凝血功能、肾功能正常;②符合心脏手术指征;③临床资料完

表 1 对照组和研究组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and study group

项 目	对照组 (n=94)	研究组 (n=90)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	49/45	50/40	0.217	0.641
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.41 ± 8.79	57.23 ± 8.59	0.140	0.888
糖尿病史[例(%)]	31(32.98)	40(44.44)	2.551	0.110
饮酒史[例(%)]	34(36.17)	39(43.33)	0.968	0.321
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	88.96 ± 25.02	90.13 ± 25.11	0.317	0.752
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.43 ± 5.61	23.01 ± 4.98	0.740	0.460
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.36 ± 1.32	4.67 ± 1.41	1.540	0.125
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.61 ± 0.30	1.70 ± 0.35	1.875	0.062
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.34 ± 0.41	2.38 ± 0.36	0.702	0.484
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.65 ± 0.62	2.69 ± 0.64	0.431	0.667
SCr($\bar{x} \pm s$, mol/L)	65.49 ± 11.23	185.56 ± 15.30	60.868	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.25 ± 1.44	14.24 ± 3.80	23.771	<0.001
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)	35.12 ± 4.51	20.15 ± 3.86	24.141	<0.001
SUA($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.39 ± 1.04	5.36 ± 1.98	8.500	<0.001
24 h 尿蛋白($\bar{x} \pm s$, g/kg)	0.31 ± 0.08	2.32 ± 1.14	17.053	<0.001

整。(2)排除标准:①有慢性肾脏疾病史;②合并恶性肿瘤;③术前生命体征不稳定。

1.3 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平检测 术前采集所有患者空腹静脉血 5 ml,在室温下离心获取血清,置于 -80℃ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平;HMGB1 试剂盒、MFG-E8 试剂盒均购自美国 R&D 公司,CysC 试剂盒购自瑞士罗氏公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK- q 检验;Pearson 法分析术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与肾功能的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平对心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平比较 与对照组比较,研究组患者术前血清 HMGB1、CysC 水平升高,MFG-E8 水平降低($P < 0.01$),见表 2。

2.2 不同分期亚组间术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平比较 轻度 AKI 亚组、中度 AKI 亚组、重度 AKI 亚组术前血清 HMGB1、CysC 水平依次升高,而

MFG-E8 水平依次降低(P 均 < 0.01),见表 3。

2.3 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与 SCr、BUN、SUA、Alb、24 h 尿蛋白的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,术前血清 HMGB1、CysC 与 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白呈正相关,与 Alb 呈负相关($P < 0.01$);术前血清 MFG-E8 与 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白呈负相关,与 Alb 呈正相关($P < 0.01$),见表 4。

表 2 2 组术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Preoperative serum levels of HMGB1, MFG-E8 and CysC between the two groups

组 别	例数	HMGB1 (ng/L)	MFG-E8 (ng/L)	CysC (mg/L)
对照组	94	7.53 ± 2.24	579.55 ± 89.45	0.96 ± 0.31
研究组	90	15.16 ± 2.68	350.92 ± 66.34	1.99 ± 0.55
t 值		20.989	19.624	15.734
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1;MFG-E8. 乳脂球表皮生长因子 8; CysC. 胱抑素 C

表 3 研究组不同严重程度 AKI 患者术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels of patients with different severity of AKI in the study group compared

组 别	例数	HMGB1 (ng/L)	MFG-E8 (ng/L)	CysC (mg/L)
轻度 AKI 亚组	45	12.13 ± 2.32	402.34 ± 72.51	1.53 ± 0.33
中度 AKI 亚组	25	16.08 ± 2.56	346.22 ± 68.06	2.10 ± 0.56
重度 AKI 亚组	20	20.83 ± 3.64	241.10 ± 50.31	2.89 ± 1.03
F 值		72.558	40.175	34.859
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1;MFG-E8. 乳脂球表皮生长因子 8; CysC. 胱抑素 C

表 4 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与 SCr、BUN、SUA、Alb、24 h 尿蛋白的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of preoperative serum HMGB1, MFG-E8, CysC levels with SCr, BUN, SUA, Alb, 24 h urine protein

项 目	HMGB1		MFG-E8		CysC	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
SCr	0.515	<0.001	-0.684	<0.001	0.594	<0.001
BUN	0.597	<0.001	-0.529	<0.001	0.553	<0.001
SUA	0.365	0.021	-0.423	0.010	0.414	0.013
Alb	-0.505	<0.001	0.577	<0.001	-0.591	<0.001
24 h 尿蛋白	0.474	0.009	-0.530	<0.001	0.482	0.006

注:HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1;MFG-E8. 乳脂球表皮生长因子 8; CysC. 胱抑素 C

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响心脏瓣膜置换术后

AKI 发生的危险因素 将患者行心脏瓣膜置换术后是否发生 AKI 作为因变量,以 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白、Alb、HMGB1、MFG-E8、CysC 水平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 SCr、BUN、SUA、24 h 尿蛋白、HMGB1、CysC 高水平,Alb、MFG-E8 低水平是影响患者心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的危险因素($P < 0.05$),见表 5。

2.5 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平对心脏瓣膜置换术后发生 AKI 的预测价值 ROC 曲线结果显示,术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 及三者联合预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的 AUC 分别为 0.866、0.804、0.776、0.928;与 HMGB1 单独预测比较,三者联合预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的 AUC 差异无统计学意义($P > 0.05$);与 MFG-E8、CysC 单独预测比较,三者联合预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的 AUC 更高($Z/P = 3.144/0.002$ 、 $3.691/ < 0.001$),见表 6、图 1。

3 讨论

HMGB1 是一种促炎因子,广泛存在于真核细胞内,细胞损伤后 HMGB1 大量分泌,可进一步加重炎症反应,有研究表明,HMGB1 在 AKI 发生发展过程中具有极其重要的作用^[10-11]。邱玉霞等^[12]研究表明, HMGB1 在脓毒症合并 AKI 患者血清中异常高表达,其表达水平可反映患者病情严重程度及预后情况。MFG-E8 是一种亲脂性糖蛋白,几乎存在于机体各个

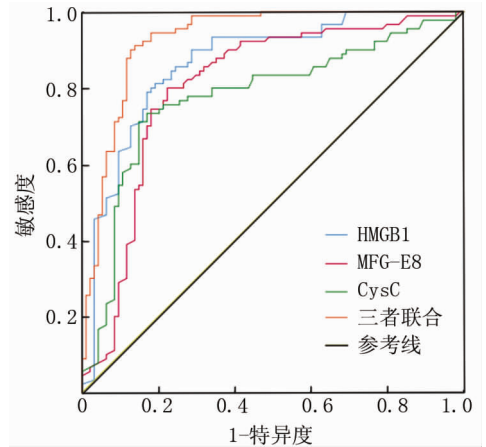


图 1 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平预测心脏瓣膜置换术后发生 AKI 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels in predicting the occurrence of AKI after heart valve replacement

器官中,具有保护器官、抑制炎症反应的作用^[13-15]。杨静等^[16]研究表明,脓毒症合并 AKI 患者血清 MFG-E8 水平明显低于脓毒症未发生 AKI 的患者,且其水平随 AKI 的加重而降低,可作为评估脓毒症合并 AKI 患者病情严重程度程度的指标。CysC 由 120 个氨基酸组成,是一种非糖化蛋白,可自由穿过肾小球滤过膜,是评价肾小球过滤器的有效指标^[17-19]。莫荣浩等^[20]研究表明, AKI 合并心力衰竭患者血清 CysC 水

表 5 影响心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of AKI after heart valve replacement surgery

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
SCr 高水平	0.854	0.322	7.136	0.007	2.351	1.255 ~ 4.401
BUN 高水平	0.759	0.314	5.993	0.014	2.136	1.163 ~ 3.922
SUA 高水平	0.881	0.325	7.346	0.006	2.413	1.276 ~ 4.562
24 h 尿蛋白高水平	0.920	0.335	7.546	0.006	2.510	1.301 ~ 4.840
Alb 低水平	0.667	0.298	4.948	0.026	1.949	1.082 ~ 3.509
HMGB1 高水平	0.936	0.341	7.580	0.005	2.550	1.309 ~ 4.965
MFG-E8 低水平	1.069	0.301	12.609	0.000	2.912	1.614 ~ 5.253
CysC 高水平	0.936	0.294	10.146	0.001	2.551	1.433 ~ 4.539

注:HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1;MFG-E8. 乳脂球表皮生长因子 8;CysC. 胱抑素 C

表 6 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平对心脏瓣膜置换术后发生 AKI 的预测价值

Tab.6 Preoperative serum HMGB1, MFG-E8 and CysC levels in the predictive value of AKI after heart valve replacement

变量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 HMGB1	10.08 ng/L	0.866	0.813 ~ 0.920	0.856	0.755	0.611
血清 MFG-E8	468.83 ng/L	0.804	0.737 ~ 0.871	0.800	0.767	0.567
血清 CysC	1.50 mg/L	0.776	0.706 ~ 0.847	0.711	0.851	0.562
三者联合	—	0.928	0.889 ~ 0.967	0.956	0.745	0.701

注:HMGB1. 高迁移率族蛋白 B1;MFG-E8. 乳脂球表皮生长因子 8;CysC. 胱抑素 C

平明显高于心力衰竭未发生 AKI 的患者,且其水平随 AKI 的加重而升高,CysC 对 AKI 合并心力衰竭具有诊断效果。本研究发现,心脏瓣膜置换术后发生 AKI 患者术前血清 HMGB1、CysC 水平高于未发生 AKI 患者,MFG-E8 水平低于未发生 AKI 患者,且与 AKI 严重程度相关,三者趋势与邱玉霞等^[12]、杨静等^[16]、莫荣浩等^[20]研究的趋势相似,提示术前血清 HMGB1、CysC 水平升高及 MFG-E8 降低可能与心脏瓣膜置换术后 AKI 的发生有关,其可反映患者 AKI 病情严重程度。可能是由于 HMGB1 释放入血后可促进肾缺血一再灌注损伤,而心脏瓣膜置换术后严重的炎症反应可促使 MFG-E8 水平降低,破坏了机体的免疫平衡,从而加重患者 AKI;推测 HMGB1、MFG-E8 可能具有通过抑制炎症反应防止心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的作用。经 Pearson 法分析结果表明,术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与肾功能指标有关,进一步验证血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 可能与 AKI 的发生有关。

本研究还显示,术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平均可作为预测心脏瓣膜置换术后发生 AKI 的指标,且三者联合预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的 AUC 更高,提示术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 对心脏瓣膜置换术后 AKI 的发生具有良好的预测价值,而三者联合检测对心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的预测价值更高,术前可监测患者血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平,当患者术前血清 HMGB1 ≥ 10.08 ng/L、MFG-E8 ≤ 468.83 ng/L、CysC ≥ 1.50 mg/L 时更易在心脏瓣膜置换术后发生 AKI。多因素 Logistic 回归分析显示,术前血清 HMGB1、CysC 高水平及 MFG-E8 低水平是影响心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的危险因素,提示 HMGB1、MFG-E8、CysC 可作为预测心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的有效指标。

综上所述,术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后 AKI 发生密切相关,三者有可能作为心脏瓣膜置换术后 AKI 发生预测指标。未来将扩大样本量,从多中心研究的角度进一步来验证本研究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈宗皓:设计研究方案,课题设计,实施研究过程,论文撰写;张海波:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李岩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;孟旭:进行统计学分析

参考文献

[1] Liang Y, Wang W, Wang X, et al. General anesthesia increased the risk of atrial fibrillation and acute kidney injury in transcatheter aortic valve replacement[J]. Heart Surg Forum, 2021, 24(1):82-100.

DOI:10.1532/hsf.3361.

[2] Ibrahim KS, Kheirallah KA, Mayyas FA, et al. Predictors of acute kidney injury following surgical valve replacement[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 69(5):396-404. DOI: 10.1055/s-0040-1710318.

[3] Sun Y, Jia D, Xue M, et al. Trifluoro-icaritin alleviates chronic inflammatory pain through $\alpha 7nAChR$ -mediated suppression of HMGB1/NF- κB signaling in the spinal cord of rats[J]. Brain Res Bull, 2022, 183(1):13-26. DOI:10.1016/j.brainresbull.2022.02.014.

[4] Hu J, Liu X, Tang Y. HMGB1/Foxp1 regulates hypoxia-induced inflammatory response in macrophages[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(2):265-277. DOI:10.1002/cbin.11728.

[5] 邵敬芝, 杜珊珊, 张莉蓉, 等. 乳脂脂肪球表皮生长因子 8 (MFG-E8) 对脂多糖诱导小胶质细胞炎症反应的抑制作用及其机制[J]. 眼科新进展, 2021, 41(10):910-914. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2021.0191.

Shao JZ, Du SS, Zhang LR, et al. Inhibiting effect and mechanism of MFG-E8 on lipopolysaccharide-induced microglial inflammatory response[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2021, 41(10):910-914. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2021.0191.

[6] Last J, Brenner M, Yen HT, et al. MFG-E8-derived peptide attenuates inflammation and injury after renal ischemia-reperfusion in mice[J]. Heliyon, 2020, 6(12):e05794. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05794.

[7] 易雪琳, 欧阳亮, 庾玲. 血清 CysC、UmAlb、Scr 在脓毒症合并急性肾损伤患者中的表达及疾病预测价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(1):72-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20210115-00018.

Yi XL, Ouyang L, Tuo L. Expression and predictive value of serum CysC, UmAlb and Scr in patients with sepsis and acute kidney injury[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2022, 42(1):72-76. DOI:10.3760/cma.j.cn431460-20210115-00018.

[8] 张亚武, 吴青, 韩瑞玲. CysC、uNGAL、uMA/Cr 对脓毒症早期急性肾损伤的诊断价值[J]. 河北医药, 2020, 42(13):1945-1948. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.13.005.

Zhang YW, Wu Q, Han RL. Diagnostic value of CysC, uNGAL and uMA/Cr for early acute kidney injury due to sepsis[J]. Hebei Medical Journal, 2020, 42(13):1945-1948. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.13.005.

[9] 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. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2013.01.014.

Guo JZ. Global organization for the improvement of renal disease prognosis (KDIGO) clinical practice guide: acute renal injury[J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2013, 22(1):57-60. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2013.01.014.

[10] Oh H, Choi A, Seo N, et al. Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on post-contrast acute kidney injury[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):15625. DOI:10.1038/s41598-021-94928-5.

[11] Lai HJ, Zhan YQ, Qiu YX, et al. HMGB1 signaling-regulated endoplasmic reticulum stress mediates intestinal ischemia/reperfusion-in-

- duced acute renal damage [J]. *Surgery*, 2021, 170 (1): 239-248. DOI: 10.1016/j.surg.2021.01.042.
- [12] 邱玉霞, 孙月玲, 宫保强, 等. 血清高迁移率族蛋白 1 及白介素-18 对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39 (10): 953-957. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.007.
- Qiu YX, Sun YL, Gong BQ, et al. Prognostic value of serum HMGB1 and IL-18 in elderly patients with sepsis complicated with acute kidney injury [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2019, 39 (10): 953-957. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.007.
- [13] Yang B, Wu Y, Wang Y, et al. Cerebrospinal fluid MFG-E8 as a promising biomarker of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (10): 2915-2920. DOI: 10.1007/s10072-020-04416-3.
- [14] Wang B, Ge Z, Wu Y, et al. MFG-E8 is down-regulated in cardiac fibrosis and attenuates endothelial-mesenchymal transition through Smad2/3-Snail signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (21): 12799-12812. DOI: 10.1111/jcmm.15871.
- [15] Shi Z, Zhang Y, Wang Q, et al. MFG-E8 regulates inflammation and apoptosis in tendon healing, and promotes tendon repair: A histological and biochemical evaluation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71 (12): 1986-1993. DOI: 10.1002/iub.2143.
- [16] 杨静, 何浩, 谭波, 等. 血清 TLR4、MFG-E8 及 HMGB1 对脓毒症患者并发急性肾损伤的诊断价值[J]. *山东医药*, 2020, 60 (1): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.01.008.
- Yang J, He H, Tan B, et al. Diagnostic value of serum TLR4, MFG-E8 and HMGB1 in patients with sepsis complicated with acute renal injury [J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60 (1): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.01.008.
- [17] 鲁静, 闫利霞. 血清胱抑素 C、肾损伤分子-1 及视黄醇结合蛋白检测对新生儿窒息继发性肾损伤的诊断价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47 (5): 598-601. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.05.032.
- Lu J, Yan LX. Diagnostic value of serum cystatin C, renal injury molecule-1 and retinol binding protein in acute renal injury secondary to neonatal asphyxia [J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2019, 47 (5): 598-601. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.05.032.
- [18] Kim TH, Seo YS, Kang SH, et al. Prognosis predictability of serum and urine renal markers in patients with decompensated cirrhosis: A multicentre prospective study [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (12): 3083-3092. DOI: 10.1111/liv.14631.
- [19] Wang RR, He M, Gui X, et al. A nomogram based on serum cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with traumatic brain injury [J]. *Ren Fail*, 2021, 43 (1): 206-215. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1871919.
- [20] 莫荣浩, 李梅, 麦洁倩, 等. 尿 NGAL 联合血清 CysC 预测肾损伤合并急性心力衰竭患者临床病情严重度的有效性[J]. *中国医药科学*, 2021, 11 (13): 203-205, 225. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.13.053.
- Mo RH, Li M, Mai JJ, et al. Analysis of the validity of urinary NGAL combined with serum CysC in predicting clinical severity of patients with renal injury combined with acute heart failure [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11 (13): 203-205, 225. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.13.053.
- (收稿日期: 2022-05-07)
-
- (上接 803 页)
- Zhan CX, Liao ZY, Huang RW, et al. Effect of LR12 peptide on intestinal injury in neonatal mice with necrotic enterocolitis by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathways [J]. *China Medical Herald*, 2022, 19 (1): 9-12, 22.
- [15] Hombach A, Barden M, Hannappel L, et al. IL12 integrated into the CAR exodomain converts CD8⁺ T cells to poly-functional NK-like cells with superior killing of antigen-loss tumors [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (2): 593-605. DOI: 10.1016/j.yithe.2021.10.011.
- [16] Zaigham H, Regnér AO, Ekelund M, et al. The role of citrulline, intestinal fatty acid-binding protein, and D-dimer as potential biomarkers in the diagnosis of internal herniation after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2021, 17 (10): 1704-1712. DOI: 10.1016/j.soard.2021.05.028.
- [17] Frommhold D, Kamphues A, Hepper I, et al. RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation in vivo [J]. *Blood*, 2010, 116 (5): 841-849. DOI: 10.1182/blood-2009-09-244293.
- [18] 何崇伟. 早期与延期手术治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的效果比较 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28 (14): 127-129. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.14.035.
- He CW. Comparison effect of early and delayed surgery treats neonatal necrotizing enterocolitis [J]. *China Modern Medicine*, 2021, 28 (14): 127-129. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.14.035.
- [19] 苏嘉鸿. 新生儿坏死性小肠结肠炎的临床特点与手术相关危险因素分析 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11 (24): 104-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.24.026.
- Su JH. Clinical characteristics of neonatal necrotizing enterocolitis and analysis of risk factors related to surgery [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11 (24): 104-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.24.026.
- [20] Li H, Ma RQ, Cheng HY, et al. Fibrinogen alpha chain promotes the migration and invasion of human endometrial stromal cells in endometriosis through focal adhesion kinase/protein kinase B/matrix metalloproteinase 2 pathway [J]. *Biol Reprod*, 2020, 103 (4): 779-790. DOI: 10.1093/biolre/iaaa126.
- (收稿日期: 2022-05-11)