

司美格鲁肽改善糖尿病患者心肌纤维化

郝艳 周倩云 徐燕 张骁

中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院内分泌科,江苏无锡 240001

摘要 目的:应用心脏磁共振(CMR)评价司美格鲁肽改善 2 型糖尿病(T2DM)患者心肌纤维化的疗效及对肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/内皮型一氧化氮(eNOS)通路的影响。方法:前瞻性选择 T2DM 合并心肌纤维化患者 52 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组各 26 例。对照组采用二甲双胍和胰岛素治疗,观察组在对照组基础上予以司美格鲁肽,连续治疗 12 个月。应用 CMR 扫描检测左心室射血分数(LVEF)、舒张末期容积指数(LVED-VI)、左心室质量指数(LVMMI)、心肌细胞外容积分数(ECV)和 T1 值;酶联免疫吸附法检测血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2);蛋白印迹法检测血清 p-PI3K、p-Akt 和 p-eNOS 蛋白相对表达量;以及血糖控制情况。结果:治疗前 2 组各项指标无显著差异($P > 0.05$);治疗后观察组 LVEDVI、LVMMI、血清 Gal-3 和 MMP-2 水平、ECV 和 T1 值以及血清 p-PI3K、p-Akt 和 p-eNOS 蛋白相对表达量下降,LVEF 升高($P < 0.05$),对照组改善不明显($P > 0.05$)。治疗后 2 组空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白及体质指数均下降,且观察组较对照组显著降低($P < 0.05$)。2 组不良反应事件发生率比较,无统计学差异($P > 0.05$)。结论:司美格鲁肽治疗 T2DM 患者能明显改善心肌纤维化程度和心功能,且不增加低血糖风险,其机制可能与 PI3K/Akt/eNOS 信号通路活性被抑制有关。

关键词 司美格鲁肽; 2 型糖尿病; 心肌纤维化; 心脏磁共振

中图分类号 R587.1;R542.2⁺3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250404

Improvement of myocardial fibrosis in diabetic patients by semaglutide HAO Yan, ZHOU Qian-Yun, XU Yan, ZHANG Xiao. 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Wuxi Jiangsu 240001, China

Corresponding author: HAO Yan, E-mail: timandtomv1@126.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance (CMR) and effects on phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt/eNOS pathway. Methods A total of 52 cases of T2DM with myocardial fibrosis diagnosed in our hospital by the method of digital random table were selected as the study subjects. They were randomly divided into control group and observation group, with 26 patients in each group. The control group received metformin and insulin, while the observation group received semaglutide for 12 months on the basis of control group. The LVEF, end-diastolic volume index (LVEDVI), and left ventricular mass index (LVMI) were obtained using CMR black blood, bright blood, and late gadolinium enhancement (LGE) sequences, as well as ECV and T1 score. The serum myocardial fibrosis indicators [Galactin-3 (Gal-3) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)] were measured using ELISA, the relative expression levels of p-PI3K, p-Akt, and p-eNOS proteins were measured using Western blotting, and blood sugar control and body control were compared. Results: All indexes between two groups showed no significant difference before therapy ($P > 0.05$). The indexes of LVEDVI, LVMI, and serum levels of Gal-3 and MMP-2, ECV and T1 score in the observation group after therapy were lower than those before therapy ($P < 0.05$), while LVEF was increased ($P < 0.05$). After treatment, fasting blood glucose, 2-h postprandial blood glucose, glycated hemoglobin and BMI in both groups decreased compared to pre-treatment, and those in the observation group significantly decreased compared to the control group ($P < 0.05$). The occurrences of adverse reaction events had no significant difference between two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Semaglutide in the treatment of T2DM with myocardial fibrosis can significantly improve the degree of myocardial fibrosis and cardiac function, which may be related to the inhibition of PI3K/Akt/eNOS signal pathway activity, does not increase the risk of hypoglycemia, and its application is safe.

Key words Semaglutide; Type 2 diabetes mellitus; Myocardial fibrosis; Cardiac magnetic resonance

心肌纤维化是糖尿病性心肌病重要的病理改变,也是心肌重塑的病理过程,包括过度产生胶原和细胞外基质蛋白的沉淀^[1]。心肌纤维化会导致心功能下降、心律失常、心力衰竭等严重后果^[2]。目前临床心肌纤维化的主要检测方法是心脏磁共振技术(cardiac magnetic resonance, CMR),尚缺乏特效疗法^[3]。近期动物模型研究显示,司美格鲁肽在抑制心肌纤维化方面存在较好疗效^[4]。肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/内皮型一氧化氮(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)信号通路已被多项临床研究证实是参与心肌纤维化发生及进展的重要分子机制^[5]。本文探究司美格鲁肽对糖尿病患者心肌纤维化的改善作用及其机制。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2022 年 6 月-2023 年 6 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院诊断 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[2]伴心肌纤维化的年满 18 岁患者 52(男 27,女 25)例,平均年龄(68.2 ± 10.6)岁。排除标准:①严重心力衰竭、严重糖尿病并发症(如酮症酸中毒);②对药物不耐受,中途换药;③CMR 图像不清晰,伪影较多;④合并有扩张型心肌病、瓣膜病等导致心肌纤维化的疾病;⑤在研究期间服用螺内酯、依达拉奉等影响心肌纤维化药物。本研究经医院伦理委员会审核(20220601)。所有研究对象或亲属均知情并签署同意书。

根据随机数字表法将 52 例患者分为对照组 26(男 14,女 12)例,年龄 55~78 岁,平均(67.8 ± 10.2)岁;观察组 26(男 13,女 13)例,年龄 56~79 岁,平均(68.5 ± 11.3)岁。

2. 治疗方法:对照组采用二甲双胍和胰岛素治疗,观察组在对照组基础上联合司美格鲁肽注射液(诺和诺德中国制药有限公司,1.5 mL),起始剂量为 0.25 mg,每周 1 次,4 周后增加剂量至 0.5 mg,根据血糖控制情况最大剂量为 1 mg,连续治疗 12 个月。治疗前与治疗 12 个月后,检测空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白和体质指数(body mass index, BMI),记录低血糖严重事件。

3. CMR 检测心肌纤维化:治疗前与治疗 12 个月后,应用 CMR 黑血、亮血和延迟增强扫描(LGE)序列获取左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、舒张末期容积指数(left ventricular

end-diastolic volume index, LVEDVI)和左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI),心肌纤维化积分以及分级^[5]。采用德国西门子 Skyra 3.0 T 磁共振仪,配套 30 通道心脏专用表面相控阵线圈和心脏成像软件,PERU 心电门控板。扫描范围从心底至心尖,定位平面为左室两腔心、四腔心、短轴位及左右室流出道。亮血序列采用 TrueFISP 电影序列,参数为 TR=37.92 ms, TE=1.38 ms,翻转角 50°,层厚 6 mm, Frequency scout 技术获取频率编码;黑血序列采用快速自旋回波序列, T1WI 为短 ETL 和短 TE,每个心动周期触发, T2WI 为较长 ETL 和较长 TE,每 2~3 个心动周期触发, LGE 使用钆布醇注射液(德国拜耳先灵公司),静脉推注速率 3 mL/s,剂量 0.1 mmol/kg,延迟 15 min 进行扫描,使用相位敏感反转恢复序列, TR=687 ms, TE=1.52 ms,翻转角 20°,层厚 8 mm, TI Scout 技术获取 TI 时间。

图像后处理:传输至 Singo. via 工作站,半自动描记法勾勒左室短轴位心内膜和心外膜轮廓,自动生成常规心腔参数,通过体表面积计算对应指数。测定心肌细胞外容积分数(extracellular volume fraction, ECV)和 T1 值,具体扫描方法、参数设置、图像处理、数据测定参考文献^[7]方法。ECV 计算方法按照公式: $ECV = (\Delta[1/T1]_{\text{心肌}}) / \Delta[1/T1]_{\text{血液}} \times (1 - \text{血细胞比容})$ 。

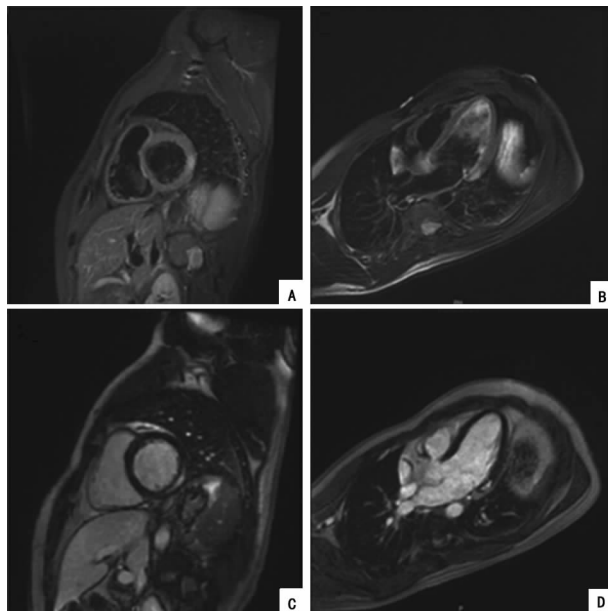


图1 心脏 MRI 扫描结果[心脏短轴(A)、长轴(B)显示心腔下外壁高信号,提示水肿;心脏短轴(C)、长轴(D)显示心肌中壁、下外壁高信号,提示心肌纤维化]

4. 心肌纤维化指标检测:治疗前与治疗 12 个

月后,应用酶联免疫吸附法检测半乳糖凝集素-3 (Galactin-3, Gal-3)和基质金属蛋白酶-2(matrix metallo proteinase-2, MMP-2),试剂盒购自江苏碧云天科技有限公司,根据说明书步骤进行。

5. 血清 PI3K/Akt/eNOS 蛋白检测:治疗前与治疗 12 个月后,加入细胞裂解液后提取血清中细胞内总蛋白,定量后经变性电泳和带电转移至 PVDF 膜,然后加入鼠抗人 p-PI3K、p-Akt 和 p-eNOS 蛋白一抗(1:2000,美国 Sigma 公司)孵育过夜,洗涤后滴加二抗(1:500),经 ECL 显色。

6. 统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计学软件。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合齐性检验的 2 组间采用 LSD-*t* 检验。组内治疗前、后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以例数(百分数)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2 组患者的年龄、性别比、BMI、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、高血压、冠心病、高脂血症等慢性病情情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,扫描文前二维码查看全文及一般资料相关数据)。

2. 心功能:治疗后,观察组 LVEDVI 和 LVMI 下降,LVEF 升高(P 均 < 0.05),对照组改善不明显($P > 0.05$)。治疗后观察组 LVEDVI 和 LVMI 较对

照组显著下降,LVEF 显著升高($P < 0.05$),见表 1。

3. 血清 Gal-3 和 MMP-2 水平:治疗后,2 组血清 Gal-3 和 MMP-2 水平下降,且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 2。

4. 心肌纤维化指标:治疗后,观察组心肌纤维化的 ECV 和 T1 值下降(P 均 < 0.05),较对照组显著降低(P 均 < 0.05),对照组较治疗前改善不明显(P 均 > 0.05),见表 3。

5. PI3K/Akt/eNOS 蛋白水平:观察组治疗后血清 p-PI3K、p-Akt 和 p-eNOS 蛋白相对表达量较治疗前下降(P 均 < 0.05),较对照组显著降低(P 均 < 0.05),对照组治疗后改善不明显(P 均 > 0.05),见图 2。

6. 血糖及体质量:治疗后 2 组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白和 BMI 下降,且观察组较对照组显著降低(P 均 < 0.05),见表 4。2 组低血糖严重事件的发生率比较无明显差异($P > 0.05$)。2 组均未见发生肝肾功能异常、急性胰腺炎等并发症。

讨 论

正常情况下,心肌细胞与胶原的比例是相当的,以保持心脏的正常结构和功能。当心脏遭受损伤或受到长期不良刺激时,心肌细胞异常增殖并且产生过量的胶原和蛋白质,导致心肌纤维化的发生,这一病理生理过程也被称之为心室重塑。糖尿病是引起

表 1 2 组心功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	对照组	观察组			对照组	观察组		
LVEF (%)	42.3 ± 2.5	41.5 ± 2.3	1.201	0.235	43.2 ± 2.6	46.9 ± 2.8 *	4.938	<0.001
LVEDVI(mL)	234.5 ± 32.6	239.7 ± 35.7	0.548	0.586	230.4 ± 26.9	214.5 ± 20.3 *	2.406	0.020
LVMI(g/m ²)	152.3 ± 23.9	158.8 ± 26.7	0.925	0.359	148.9 ± 24.2	131.6 ± 23.9 *	2.594	0.012

注:与观察组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组血清 Gal-3 和 MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	对照组	观察组			对照组	观察组		
Gal-3 (ng/mL)	17.6 ± 4.5	18.8 ± 4.9	0.920	0.362	13.4 ± 3.2 *	10.2 ± 2.5 *	4.018	<0.001
MMP-2 (μg/L)	203.2 ± 42.6	212.5 ± 51.2	0.712	0.480	145.6 ± 32.3 *	102.5 ± 25.9 *	5.308	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组心肌纤维化的积分和分级比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗后		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	对照组	观察组			对照组	观察组		
ECV (%)	30.1 ± 3.5	29.8 ± 4.1	0.443	0.552	29.8 ± 6.5	21.2 ± 6.9 *	5.472	<0.001
T1 值(ms)	1356.5 ± 186.1	1316.5 ± 155.1	0.047	0.887	1304.9 ± 193.3	1037.1 ± 201.2 *	4.112	0.041

注:与观察组治疗前比较,* $P < 0.05$

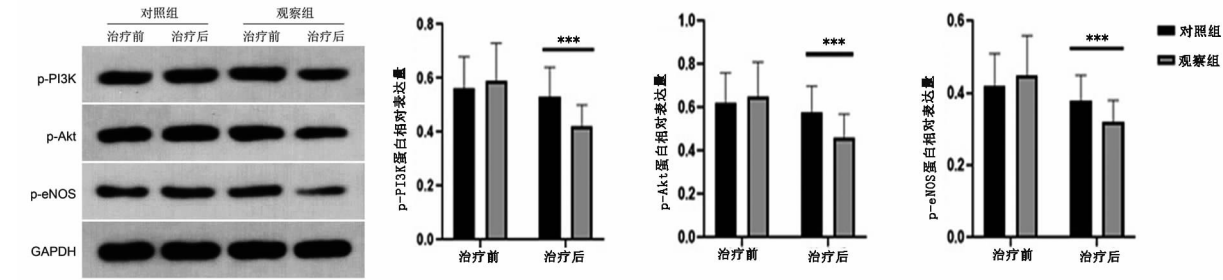


图 2 2 组 p-PI3K、Akt、eNOS 蛋白相对表达量比较(****P*<0.001)

表 4 2 组血糖及 BMI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖 (mmol/L)		餐后 2h 血糖 (mmol/L)		糖化血红蛋白 (%)		BMI (kg/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.6 ± 0.5	6.7 ± 0.4 *	11.8 ± 1.3	10.2 ± 0.9 *	7.9 ± 0.9	7.0 ± 0.7 *	32.7 ± 2.5	26.2 ± 0.9 *
观察组	7.9 ± 0.8	6.2 ± 0.6 *	12.4 ± 1.6	9.5 ± 0.8 *	8.3 ± 0.7	6.4 ± 1.0 *	33.9 ± 3.1	25.5 ± 0.6 *
<i>t</i> 值	1.621	3.536	1.484	2.964	1.789	3.659	1.536	3.300
<i>P</i> 值	0.111	0.001	0.144	0.005	0.079	0.015	0.130	0.002

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05

心肌纤维化的主要原因之一,还会增加胰岛素抵抗和肥胖的发生,进一步加重心脏负荷。司美格鲁肽以葡萄糖浓度依赖的方式,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的分泌,达到降血糖的作用。研究发现,司美格鲁肽有额外的心血管获益效应,能改善心力衰竭症状,降低 20% 的 MACE 风险^[8],显示司美格鲁肽能够有效抑制心肌纤维化,改善心力衰竭症状和预后。研究证实 PI3K/Akt/eNOS 信号通路心肌纤维化密切相关^[9,10]。外源硫化氢会通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路来诱导糖尿病患者发生心室重塑以及心房颤动^[11]。因此推测司美格鲁肽可能通过抑制 PI3K/Akt/eNOS 信号通路来改善糖尿病患者心肌纤维化。

Gal-3 和 MMP-2 是评价心肌纤维化的重要生物标志物^[12,13],CMR 是评价心肌纤维化的金标准^[14]。本研究应用 CMR 对患者心肌纤维化程度进行评估,发现糖尿病患者经司美格鲁肽治疗后心肌纤维化的 ECV 和 T1 值较治疗前下降,而对照组患者心肌纤维化改善不明显;2 组治疗后血清 Gal-3 和 MMP-2 均下降,且观察组低于对照组。证实司美格鲁肽能有效改善心肌纤维化程度。

本研究观察组治疗后 LVEDVI 和 LVMI 下降,LVEF 升高,对照组改善不明显,这提示司美格鲁肽对心腔结构、心功能以及心室重构也有一定的改善作用^[15]。观察组治疗后血清 p-PI3K、p-Akt 和 p-eNOS 蛋白相对表达量下降,对照组改善不明显。这提示司美格鲁肽对 PI3K/Akt/eNOS 信号通路具

有显著抑制效应。司美格鲁肽对心肌纤维化的影响可能与抑制 PI3K/Akt/eNOS 信号通路活性有关。而 PI3K/Akt/eNOS 信号通路已被多项研究证实,与心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞的增殖有关,参与心脏收缩功能障碍、心肌肥厚及心脏扩大的发生及发展过程。在对糖尿病心脏病小鼠的研究中发现,高糖可激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路促进胶原蛋白生成,进而促进糖尿病心肌纤维化,表明此信号通路在心肌纤维化的发生及进程中发挥重要作用^[16,17]。

司美格鲁肽改善心肌纤维化与其具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、促进血管生成等多种机制有关:一方面,司美格鲁肽能够通过抑制核因子 κ B 通路,减少氧化应激和炎症因子的产生,降低心肌细胞的氧化损伤和炎症反应;另一方面,司美格鲁肽能够通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路,抑制心肌细胞的凋亡和坏死,减少心肌细胞的死亡。此外,司美格鲁肽还可通过促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达和分泌,增加新生血管的数量和质量,从而改善心肌的灌注和供氧。

本研究中,观察组较对照组血糖以及 BMI 控制显著较好,且 2 组低血糖严重事件的发生率无明显差异,提示司美格鲁肽联合其他降血糖药物不增加低血糖事件的发生风险,临床应用安全性和有效性良好。

司美格鲁肽对 T2DM 心肌纤维化和心功能有改

善作用,可能与 PI3K/Akt/eNOS 信号通路活性被抑制有关。本研究为单中心研究,例数较少,随访时间也较短,需要进一步对长时间预后结局进行探索。

参 考 文 献

1 Salvador DB Jr, Gamba MR, Gonzalez-Jaramillo N, et al. Diabetes and myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(5):796-808.

2 Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7):3587-3590.

3 Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management[J]. J Investig Med, 2022, 70(1):5-13.

4 Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):15-17.

5 夏凤帆. 基于心脏磁共振细胞外容积定量扩张型与肥厚型心肌病心肌纤维化与室性心律失常相关性研究[D]. 南方医科大学, 2022.

6 Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria [J]. Int J Cardiol, 2020, 319: 106-114.

7 陈海雄, 黎敏燕, 杜勇兴, 等. 基于心脏 MRI 探讨非缺血性心脏病中医辨证分型与心肌纤维化的相关性[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(05):678-681.

8 Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(8 Pt 1):1000-1010.

9 Habib M, Adler A, Fardfini K, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(5):947-958.

10 Wang X, Pan J, Liu D, et al. Nicorandil alleviates apoptosis in diabetic cardiomyopathy through PI3K/Akt pathway[J]. J Cell Mol Med. 2019, 23(8):5349-5359.

11 Ning W, Li S, Yang W, et al. Blocking exosomal miRNA-153-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates hypoxia-induced myocardial and microvascular damage by targeting the AN-GPT1-mediated VEGF/PI3k/Akt/eNOS pathway [J]. Cell Signal. 2021, 77:109812.

12 唐碧, 崔路遥, 周静, 等. 蛋白激酶 C 和半乳糖凝集素-3 对心肌纤维化、心力衰竭的影响及作用机制[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(1):21-25, 57.

13 付舒, 李叶丽, 吴雨婷, 等. 淫羊藿次苷 II 通过调节 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达抗自发性高血压大鼠心肌纤维化[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9):1253-1257.

14 Xue X, Ling X, Xi W, et al. Exogenous hydrogen sulfide reduces atrial remodeling and atrial fibrillation induced by diabetes mellitus via activation of the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. Mol Med Rep. 2020, 22(3):1759-1766.

15 Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity [J]. N Engl J Med, 2023, 389(12):1069-1084.

16 刘芬, 崔新明, 徐佳, 等. 黄芪注射液调节 PI3K/AKT 通路改善心肌梗死后心肌重塑[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6):32-38.

17 刘鑫, 刘甜甜, 姚魁武, 等. 芪参益气滴丸调控 Sirt1 与 eNOS 互作促进糖尿病心肌缺血损伤修复再生[J]. 中草药, 2023, 54(14):4564-4572.

(2024-04-23 收稿 2024-09-03 修回)

(上接第 310 页)

12 Otero Alonso P, Pérez Fontán M, López Iglesias A, et al. High rates of protein intake are associated with an accelerated rate of decline of residual kidney function in incident peritoneal dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(8):1394-1400.

13 Li Q, Hu P, Kang H, et al. Clinical characteristics and short-term outcomes of acute kidney injury missed diagnosis in older patients with severe COVID-19 in intensive care unit[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(4):492-500.

14 Li Q, Li G, Ju H, et al. Missed diagnosis of acute kidney injury in older patients with invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective study[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(11):2887-2895.

15 Koeze J, Keus F, Dieperink W, et al. Incidence timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):70.

16 Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, et al. Acute kidney injury: biomarker-

guided diagnosis and management[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(3):340.

17 高洁, 冯阳, 吴君俊, 等. 尿肾损伤分子 1 和肝型脂肪酸结合蛋白水平对脓毒症急性肾损伤的预测价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):212-215.

18 史添立, 罗贞, 焦石. 联合检测血清正五聚蛋白、高迁移率族蛋白 1 及微小 RNA-21 对急性肾损伤有预测价值[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(4):277-279.

19 Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology[J]. Minerva Urol Nefrol, 2016, 68(1):49-57.

20 Lei Y, Nie S, Sun DH, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Chinese critical patients[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2016, 36(6):744-750.

(2024-07-15 收稿 2025-04-02 修回)

附件 1 2 组一般临床指标的比较

一般临床指标	对照组	观察组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.8±10.2	68.5±11.3	0.234	0.816
男/女	14/12	13/13	0.077	0.781
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.7±3.1	26.8±2.5	1.408	0.165
糖尿病病程(年)	7.4±2.9	6.8±2.6	0.785	0.436
吸烟史[例 (%)]	9(34.6)	11(42.3)	0.325	0.569
饮酒史[例 (%)]	12(46.2)	15(57.7)	0.693	0.405
高血压[例 (%)]	10(38.5)	13(50.0)	0.702	0.402
冠心病[例 (%)]	12(46.2)	15(57.7)	0.693	0.405
高脂血症[例 (%)]	8(30.8)	14(53.9)	2.836	0.092