



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.017

· 论著 ·

血清沉默信息调节因子 4、转录因子叉头框蛋白 O1 与重症急性胰腺炎患者并发肝损伤的相关性研究

姚昆 谢宝辉

[摘要] **目的** 探讨血清沉默信息调节因子 4(SIRT4)、转录因子叉头框蛋白 O1(FOXO1)与重症急性胰腺炎(SAP)患者并发肝损伤的相关性。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月~2023 年 12 月在本院就诊的 SAP 患者 111 例,根据是否并发肝损伤将其分为发生组(36 例)和未发生组(75 例)。比较两组患者的一般临床资料及实验室检查结果。采用多因素 logistic 回归分析评估 SAP 患者并发肝损伤的影响因素;采用 spearman 相关分析评估血清 SIRT4、FOXO1 水平与 SAP 患者并发肝损伤的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SIRT4、FOXO1 水平对 SAP 患者并发肝损伤的预测价值。**结果** 发生组 Ca^{2+} 及血清 SIRT4、FOXO1 水平低于未发生组,尿素氮、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、C 反应蛋白(CRP)、IL-6 水平均高于未发生组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,尿素氮、NLR、PLR、CRP、IL-6 水平均是影响 SAP 患者并发肝损伤的危险因素, Ca^{2+} 、SIRT4、FOXO1 水平均是其保护因素($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,血清 SIRT4 水平与 SAP 患者并发肝损伤均呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT4、FOXO1 水平联合预测 SAP 患者并发肝损伤的 ROC 曲线下面积(AUC)及敏感度均高于上述指标单独预测($P < 0.001$)。**结论** 血清 SIRT4、FOXO1 在 SAP 并发肝损伤患者中表达异常,其与 SAP 患者并发肝损伤关系密切,二者联合检测对 SAP 患者并发肝损伤具有较高的预测价值。

[关键词] 重症急性胰腺炎; 肝损伤; 沉默信息调节因子 4; 转录因子叉头框蛋白 O1

[中图分类号] R576 **[文献标识码]** A

急性胰腺炎随着病情进展可发展为重症急性胰腺炎(SAP),SAP 因具有较高的病死率和复杂的并发症而备受关注,SAP 不仅会造成胰腺自身的严重损伤,还可导致多器官功能障碍,其中肝损伤是最常见的并发症之一^[1-2]。肝损伤的发生会进一步加重患者病情进展,增加治疗难度和病死率风险^[3]。目前关于 SAP 并发肝损伤的机制尚不完全清楚,但多认为与炎症因子释放、氧化应激、内毒素血症等因素密切相关^[4-6]。血清沉默信息调节因子 4(SIRT4)作为机体中一种重要的去乙酰化酶,不仅参与了多种生物学活动,而且在炎症反应和氧化应激等过程中均发挥着显著的保护性及抗炎作用^[7]。转录因子叉头框蛋白 O1(FOXO1)作为 Forkhead Box(FOX)蛋白家族中的一员,其通过调控抗

氧化基因表达、抑制促炎因子的生成及促进细胞存活,表现出显著的抗炎和保护效应,从而参与急性胰腺炎的疾病进程^[8]。目前,临床关于血清 SIRT4、FOXO1 与 SAP 患者并发肝损伤相关性的研究鲜有报道,本研究对此展开研究,以期为此类患者的治疗提供参考。

对象与方法

1. 对象:回顾性选取 2021 年 1 月~2023 年 12 月在我院就诊的 SAP 患者 111 例,其中男 72 例、女 39 例,年龄 18~65 岁,平均年龄(45.28 ± 10.38)岁。纳入标准:(1)均符合 SAP 的诊断标准^[9],且经影像学、血清学及临床表现确诊;(2)急性胰腺炎床旁严重指数评分^[10] ≥ 3 分;(3)年龄 ≥ 18 岁且发病至入院时间 < 24 h。排除标准:(1)存在其他急性或慢性感染性疾病;(2)妊娠或哺乳期;(3)重要器官功能不全,或伴免疫缺陷性疾病;(4)有药物滥用史或吸毒史,或近期服

作者单位:352100 福建宁德,宁德师范学院附属宁德市医院(福建医科大学宁德临床医学院)急诊科

通讯作者:谢宝辉,E-mail:xiiebhd@163.com

用过抗生素或免疫抑制剂;(5)合并恶性肿瘤,精神疾病或认知功能障碍;(6)由外科手术或临床操作等因素引起的胰腺炎。本研究已获得我院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均已签署知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、BMI、合并基础疾病(高脂血症、高血压、糖尿病)、饮酒史、吸烟史;实验室检查指标:血清电解质、尿素氮、WBC 计数、血肌酐、Hb、C 反应蛋白(CRP)、IL-6、血清 SIRT4 及 FOXO1,计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)。肝损伤判断标准^[11]:血清总胆红素 $\geq 34\text{ }\mu\text{mol/L}$,ALT ≥ 2 倍正常值,即可判定存在肝损伤。根据是否并发肝损伤将所有患者分为发生组(36 例)和未发生组(75 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 SAP 患者并发肝损伤的影响因素;采用 spearman 相关分析评估血清 SIRT4、FOXO1 水平与 SAP 患者并发肝损伤的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SIRT4、FOXO1 水平对 SAP 患者并发肝损伤的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 发生组和未发生组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:发生组患者 Ca^{2+} 、血清 SIRT4、FOXO1 水平均低于未发生组,尿素氮、NLR、PLR、CRP、IL-6 水平均高于未发生组($P < 0.05$)。两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. SAP 患者并发肝损伤的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,尿素氮、NLR、PLR、CRP、IL-6 水平均是影响 SAP 患者并发肝损伤的危险因素, Ca^{2+} 、SIRT4、FOXO1 水平是其保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 发生组和未发生组患者一般临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	饮酒史 [例,(%)]	吸烟史 [例,(%)]	合并基础疾病[例,(%)]			尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	Hb (g/L)
							高脂血症	高血压	糖尿病			
发生组	36	26/10	45.36 \pm 9.78	23.35 \pm 2.04	14(38.89)	18(50.00)	6(16.67)	7(19.44)	5(13.89)	9.84 \pm 1.01	72.25 \pm 14.57	96.32 \pm 18.45
未发生组	75	46/29	45.24 \pm 10.12	23.14 \pm 1.95	27(36.00)	33(44.00)	9(12.00)	11(14.67)	7(9.33)	7.25 \pm 0.85	71.18 \pm 14.18	94.78 \pm 19.31
χ^2/t 值		1.265	0.059	0.523	0.087	0.353	0.453	0.409	0.523	14.123	0.369	0.393
P 值		0.261	0.953	0.602	0.768	0.553	0.501	0.523	0.469	<0.001	0.713	0.691
组别	例数	Ca^{2+} (mmol/L)	Na^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	WBC 计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	NLR	PLR	CRP (mg/ml)	IL-6 (pg/ml)	SIRT4 (ng/ml)	FOXO1 (ng/ml)
发生组	36	1.84 \pm 0.48	128.32 \pm 23.45	92.25 \pm 8.68	4.02 \pm 0.41	11.35 \pm 2.15	8.45 \pm 2.75	308.45 \pm 52.41	19.45 \pm 4.23	82.45 \pm 8.65	15.32 \pm 3.41	3.34 \pm 0.83
未发生组	75	2.18 \pm 0.51	131.12 \pm 26.47	93.14 \pm 9.58	3.94 \pm 0.52	11.12 \pm 2.08	5.25 \pm 1.87	209.71 \pm 50.18	15.24 \pm 3.87	75.24 \pm 8.48	31.12 \pm 4.35	6.78 \pm 1.43
χ^2/t 值		3.350	0.541	0.472	0.810	0.539	7.202	9.566	5.205	4.166	19.137	13.373
P 值		0.001	0.590	0.638	0.420	0.591	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 影响 SAP 患者并发肝损伤的多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	$S.E.$	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
Ca^{2+}	-0.652	0.305	4.570	0.521	0.205 ~ 0.837	0.013
尿素氮	1.386	0.447	9.614	3.999	2.107 ~ 5.891	<0.001
NLR	0.912	0.371	6.043	2.489	1.511 ~ 3.468	<0.001
PLR	1.081	0.408	7.020	2.948	1.867 ~ 4.028	<0.001
CRP	0.821	0.338	5.900	2.273	1.488 ~ 3.058	<0.001
IL-6	0.762	0.324	5.531	2.143	1.244 ~ 3.041	0.002
SIRT4	-1.682	0.462	13.255	0.325	0.086 ~ 0.898	<0.001
FOXO1	-1.507	0.453	11.067	0.513	0.102 ~ 0.973	<0.001

3. 血清 SIRT4、FOXO1 水平与 SAP 患者并发肝损伤的相关性:Spearman 相关分析结果显示,血清 SIRT4($r = -0.558$)、FOXO1($r = -0.502$)水平与 SAP 患者并发肝损伤均呈负相关($P < 0.05$)。

4. 血清 SIRT4、FOXO1 水平对 SAP 患者并发肝损伤的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT4、FOXO1 水平联合预测 SAP 患者并发肝损伤的曲线下面积(AUC)及敏感度均高于上述指标单独预测($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 血清 SIRT4、FOXO1 对 SAP 患者并发肝损伤的预测价值

指标	AUC	95% CI	P 值	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
SIRT4	0.879	0.816 ~ 0.942	<0.001	16.32 ng/ml	78.90	87.00
FOXO1	0.805	0.712 ~ 0.898	<0.001	5.89 ng/ml	82.50	72.30
二者联合	0.953	0.918 ~ 0.988	<0.001	-	92.50	80.00

讨 论

SIRT4 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)依赖的,由多种氨基酸组成的蛋白酶,存在于细胞的线粒体中,在机体中参与细胞内的代谢过程、应激相应及炎症反应^[12]。Lv 等^[13]的研究报道表明,C1Q/肿瘤坏死因子相关的蛋白 3(Ctrp3)可通过激活 SIRT1/核因子(NF)- κB /肿瘤蛋白 53(P53)信号通路,发挥对 SAP 小鼠的保护作用,提示促进 SIRT1 的表达可有效缓解 SAP 的病情进展。Yang 等^[14]研究发现谷氨酰胺可促

进线粒体热休克蛋白(HSP)60-HSP10 复合物的组装,促进 SIRT4 的表达,减少活性氧的释放,进而缓解肝损伤。本研究结果显示,较未发生组,发生组患者血清 SIRT4 水平更低,且是影响 SAP 患者并发肝损伤的保护因素。与上述研究观点具有一致性,提示提高 SIRT4 表达水平,可能成为预防 SAP 患者并发肝损伤和延缓病情进展的潜在治疗方案。可能原因在于 SIRT4 可通过去乙酰化作用抑制 NF- κ B 的活性,减少炎症介质的产生,从而减轻肝损伤,最终降低 SAP 患者肝损伤发生风险。同时 SIRT4 可调控胰腺细胞的存活,调节炎症反应和氧化应激反应程度,延缓 SAP 病情进展,进而降低 SAP 患者肝损伤发生风险。

FOXO1 作为一种转录因子,在机体中主要参与调控细胞周期、凋亡、氧化应激反应等多个生物学过程^[8]。Rong 等^[15]研究发现白藜芦醇可保护大鼠抵抗 SAP,其保护机制与其激活 SIRT1-FOXO1 轴、抑制微循环紊乱有关。Tang 等^[16]报道了 FOXO1 可通过调节炎症因子的释放,调控 M1 巨噬细胞的极化,进而参与急性胰腺炎的病情进展。相关研究表明在炎症条件下,氧化应激水平升高,FOXO1 通过转录激活抗氧化基因(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等),增强细胞对氧化应激的抵抗力;FOXO1 通过抑制 NF- κ B 信号通路,减少促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 等)的产生,进而减轻炎症反应,减少肝细胞损伤,预防肝损伤的进一步恶化^[17-18]。本研究结果显示较未发生组,发生组患者血清 FOXO1 水平更低,且是影响 SAP 患者并发肝损伤的保护因素。与上述研究观点具有一致性,提示 FOXO1 水平越低,SAP 患者发生肝损伤风险越高。

本研究中, spearman 相关分析结果显示,血清 SIRT4、FOXO1 水平与 SAP 患者并发肝损伤均呈负相关;ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT4、FOXO1 联合预测 SAP 患者并发肝损伤的 AUC 及敏感度均高于上述指标单独预测价值,提示血清 SIRT4、FOXO1 与 SAP 患者并发肝损伤关系密切,二者联合检测对 SAP 患者并发肝损伤具有较高的预测价值。其原因可能在于 SIRT4 和 FOXO1 分别通过不同的分子机制参与了肝脏的保护作用,SIRT4 主要通过调节线粒体功能、抑制炎症信号通路及减轻氧化应激来保护肝脏;而 FOXO1 则通过调控抗氧化基因表达、抑制促炎因子生成及促进细胞存活来发挥其抗炎和保护效应。因此,联合检测这两种标志物可提供更为全面的生物学信息,涵盖多个关键路径。此外,SIRT4 和 FOXO1 的水平变化可能比传统肝损伤标志物更早地反映出肝脏的功能状态和损伤程度,能帮助医生更早识别出高风险发展为肝

损伤患者。值得注意的是,除了血清 SIRT4、FOXO1 会影响 SAP 患者并发肝损伤风险,尿素氮、NLR、PLR、CRP、IL-6、Ca²⁺ 与 SAP 患者并发肝损伤关系密切,提示在临床实际工作中,除密切监测患者 SIRT4、FOXO1 水平外,还应注意患者其他影响病情进展的因素,全面评估患者具体情况,以期获得更为准确的评估结果,制定更为合理的防治方案。

综上所述,血清 SIRT4、FOXO1 是影响 SAP 患者并发肝损伤的保护因素,与 SAP 患者并发肝损伤关系密切,二者联合检测对 SAP 患者并发肝损伤具有较高的预测价值。

参 考 文 献

- [1] Liu Y, Cui H, Mei C, et al. Sirtuin4 alleviates severe acute pancreatitis by regulating HIF-1 α /HO-1 mediated ferroptosis [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10):694.
- [2] 陈卫昌. 急性胰腺炎诊治进展 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(9):584-587.
- [3] Cui Q, Liu HC, Liu WM, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 alleviates liver injury in severe acute pancreatitis by restoring autophagy flux and inhibiting ferroptosis in hepatocytes [J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(7):728-741.
- [4] 杨威, 黄咏宁, 吕元博, 等. 重症急性胰腺炎患者外周血 TLR4、TRAF6 的表达及与并发肝损伤的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(12):18-23.
- [5] Hu WM, Hua TR, Zhang YL, et al. Prognostic significance of organ failure and infected pancreatic necrosis in acute pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis [J]. J Dig Dis, 2023, 24(12):648-659.
- [6] 程峰, 邱兆磊, 郑传明, 等. JAK/STAT 信号通路在大鼠重症急性胰腺炎早期作用机制的研究 [J]. 中华全科医学, 2023, 21(1):41-44, 65.
- [7] Lin S, Wu B, Hu X, et al. Sirtuin 4 (Sirt4) downregulation contributes to chondrocyte senescence and osteoarthritis via mediating mitochondrial dysfunction [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(4):1256-1278.
- [8] Xiang M, Liu T, Tian C, et al. Kinsenoside attenuates liver fibro-inflammation by suppressing dendritic cells via the PI3K-AKT-FoxO1 pathway [J]. Pharmacol Res, 2022, 177:106092.
- [9] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 急性胰腺炎基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9):819-826.
- [10] Chatterjee R, Parab N, Sajjan B, et al. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II, modified computed tomography severity Index, and bedside index for severity in acute pancreatitis score in predicting the severity of acute pancreatitis [J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(2):99-103.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 等. 成人急性肝损伤诊疗急诊专家共识 [J]. 中国急救医学, 2024, 44(1):5-12.
- [12] Li J, Zhao M, Fan W, et al. SIRT4 is associated with microvascular infiltration, immune cell infiltration, and epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. Histol Histopathol, 2024, 12:18794.
- [13] Lv C, He Y, Wei M, et al. CTRP3 ameliorates cerulein-induced severe acute pancreatitis in mice via SIRT1/NF- κ B/p53 axis [J]. Biosci Rep, 2020, 40(10):BSR20200092.
- [14] Yang Y, Chen Q, Fan S, et al. Glutamine sustains energy metabolism and alleviates liver injury in burn sepsis by promoting the assembly of mitochondrial HSP60-HSP10 complex via SIRT4 dependent protein deacetylation [J]. Redox Rep, 2024, 29(1):2312320.
- [15] Rong Y, Ren J, Song W, et al. Resveratrol Suppresses Severe Acute Pancreatitis-Induced Microcirculation Disturbance through Targeting SIRT1-FOXO1 Axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:8891544.
- [16] Tang DS, Cao F, Yan CS, et al. Acinar Cell-Derived Extracellular Vesicle MiRNA-183-5p Aggravates Acute Pancreatitis by Promoting M1 Macrophage Polarization Through Downregulation of FoxO1 [J]. Front Immunol, 2022, 13:869207.
- [17] Ren BC, Zhang YF, Liu SS, et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21):12355-12367.
- [18] Pan Q, Gao M, Kim D, et al. Hepatocyte FoxO1 Deficiency Protects From Liver Fibrosis via Reducing Inflammation and TGF- β 1-mediated HSC Activation [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 17(1):41-58.

(收稿日期:2024-06-19)

(本文编辑:高婷)