

# SERPINA5 基因 rs938 单核苷酸多态性与中国汉族人群脓毒症相关急性肾损伤易感性研究

柳逸萍<sup>1,2</sup>, 黄奕源<sup>1,2</sup>, 刘晓姝<sup>1,2</sup>

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)呼吸与危重症学科, 四川 成都 610072

**【摘要】** **目的** 研究 SERPINA5 基因 rs938 单核苷酸多态性对汉族人群脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)易感性的影响。**方法** 选择 2021 年 7 月至 2023 年 9 月于四川省人民医院就诊的中国汉族人群 863 例, 包括 419 例脓毒症患者, 444 例健康体检者。其中, 脓症患者中存在急性肾损伤患者 231 例, 无肾损伤患者 188 例。提取血细胞 DNA, 并选择性扩增检测 SERPINA5 基因 SNP rs938 多态性位点的基因型, 分析其对中国汉族人群 SA-AKI 易感性影响。**结果** ① SERPINA5 基因 rs938 单核苷酸多态性等位基因。基因型及各基因模型(显性模型、隐性模型)在中国汉族人群脓毒症及 SA-AKI 中未观察到显著差异。脓毒症组及与健康对照组、SA-AKI 组与健康对照组组间差异均无统计学意义( $P < 0.05$ )。②脓毒症无肾损伤组和 SA-AKI 组的组间比较中, rs938 的次要 G 等位基因与脓症患者发生急性肾损伤的风险降低显著相关( $P < 0.05$ ); rs938 的基因型及显性模型、隐性模型与中国汉族人群中脓毒症及 SA-AKI 的遗传易感性无关联( $P > 0.05$ )。**结论** SERPINA5 基因 rs938 多态性位点可能是与中国汉族人群发生脓毒症相关急性肾损伤的保护性因素, 可成为脓毒症相关急性肾损伤新的干预靶点。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肾损伤; 丝氨酸蛋白酶抑制剂; 单核苷酸多态性; 中国汉族人群

**【中图分类号】** R692.9

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0068-04

**Study on SERPINA5 gene rs938 single nucleotide polymorphism and susceptibility to sepsis related acute kidney injury in Chinese Han population** LIU Yi-ping<sup>1,2</sup>, HUANG Yi-yuan<sup>1,2</sup>, LIU Xiao-shu<sup>1,2</sup> 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

**【Corresponding author】** LIU Xiao-shu

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of rs938 single nucleotide polymorphism of SERPINA5 gene on the susceptibility to sepsis associated acute kidney injury (SA-AKI) in Chinese Han population. **Methods** A total of 863 cases of the Chinese Han population, including 419 patients with sepsis and 444 healthy medical checkups, in our hospital from July 2021 to September 2023 were selected. Among the sepsis patients, 231 had SA-AKI, and 188 did not have kidney injury. Blood cell DNA was extracted and genotypes of the rs938 polymorphism of SERPINA5 gene were selectively detected. Their effects on the susceptibility to SA-AKI in Chinese Han population were analyzed. There were no significant differences in the rs938 single-nucleotide polymorphic alleles, genotypes and various gene models (dominant model, recessive model and additive model) between sepsis and SA-AKI in Chinese Han population. No statistically significant differences were observed between the sepsis group and the healthy control group, and between the SA-AKI group and the healthy control group ( $P > 0.05$ ). The rs938 G allele was significantly associated with a reduced risk of AKI in patients with sepsis in comparison between the sepsis without AKI group and the AS-AKI group ( $P < 0.05$ ). There was no association between the genotypes and dominant model, recessive model and additive model of rs938 and the genetic susceptibility to sepsis and SA-AKI in Chinese Han population ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The rs938 polymorphism in SERPINA5 gene may be a protective factor against SA-AKI in the Chinese Han population. It may be a new target for intervention in SA-AKI.

**【Key words】** Sepsis; Acute kidney injury; Serine protease inhibitor; Single nucleotide polymorphisms; Han Chinese population

脓毒症是宿主对感染的反应失调引起的器官功能障碍<sup>[1]</sup>, 是一种危及生命的综合征。严重脓毒症和脓毒症休克是重症监护室死亡率的主要原因<sup>[2]</sup>, 伴有合并症的脓症患者死亡率较单纯脓症患者死亡率升高较明显。脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI)是

与慢性肾脏疾病、心血管事件和死亡风险等长期不良后果相关的一种急性功能及器官损害的综合征<sup>[3,4]</sup>。丝氨酸蛋白酶抑制剂(serine protease inhibitors, SERPIN)是在宿主-病原体相互作用和炎症反应的调节中起关键作用<sup>[5]</sup>。本研究探讨 SERPINA5 基因单核苷酸多态性(single nucleotide variation, SNP)与脓毒症及脓毒症相关急性肾损伤易感性的关系。

## 1 资料与方法

**【基金项目】** 四川省科技厅重点研发计划科研资助项目(编号: 2022YFS0265)

**【通讯作者】** 刘晓姝

**1.1 一般资料** 选择 2021 年 7 月至 2023 年 9 月于四川省人民医院就诊的中国汉族人群 863 例,包括 419 例脓毒症患者(脓毒症组),同期 444 例健康体检者(健康对照组),其中脓毒症患者中存在急性肾损伤患者 231 例(SA-AKI 组),非急性肾损伤患者 188 例(SA-non-AKI 组)。脓毒症组纳入标准:①同意参与研究并签署知情同意书;②年龄 $\geq 18$ 岁;③汉族人群;④符合脓毒症及脓毒性休克的第三次国际共识定义(Sepsis-3)的脓毒症诊断标准<sup>[1]</sup>。健康对照组纳入标准:①同意参与研究并签署知情同意书;②年龄 $\geq 18$ 岁;③汉族人群。两组均排除妊娠期及 HIV 感染者、肿瘤患者、长期口服激素或免疫抑制剂患者。急性肾损伤根据急性肾损伤临床实践指南诊断标准(2012)(Kidney Disease Improving Global Guidelines, KDIGO)<sup>[6]</sup>来定义和分级。本研究经四川省人民医院伦理委员会批准,批准号:伦审(研)2023 年第 218 号。

## 1.2 方法

**1.2.1 基因位点选择** 根据既往文献报道及美国国立生物技术信息中心(National Center of Biotechnology Information, NCBI)的 SNP 数据库,筛选相关基因的 SNP。利用国际 HapMap 数据库(<http://www.hapmap.org>)所提供的中国汉族人群基因型数据的信息,在 SERPINA5 基因的上游 3000 bp 和下游 300 bp 范围内筛选最小等位基因频率(minimum allele frequency, MAF) $>5\%$ 且符合 Hardy-Weinberg 平衡值 $\chi^2$ 位于 0.8 ~ 1 之间的目标 SNP。最后选择了 SERPINA5 基因的目标 SNP rs938。

**1.2.2 样本处理** 抽取 5 ml 的剩余的 EDTA 抗凝血液样本,将血液样本进行 4000 r/10 min 离心,离心后取上层血浆及下层血

细胞分别取出冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。

**1.2.3 DNA 提取** 按照天根血液基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)的操作说明书提供的步骤提取血细胞基因组 DNA。

**1.2.4 使用 SNPscanTM 进行 SNP 基因分型** 使用 SNPscanTM 试剂盒(目录号:G0104K, Genesky Inc)。该技术基本原理是采用连接酶连接反应的高特异性实现对 SNP 位点等位基因的识别<sup>[7]</sup>。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用  $M(Q1, Q3)$  描述,计数资料采用例数(%)描述。对计量资料采用 Wilcoxon Mann whitney  $U$  检验,对计数资料采用卡方检验和 Fisher 精确概率检验。采用 Pearson 卡方检验进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。Logistic 回归分析 SNP 对 SA-AKI 易感性的影响。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 脓毒症组与健康对照组人口学特征比较** 脓毒症组年龄 69 岁[(59, 77)岁],男 286 例(33.3%),女 133 例(31.7%);健康对照组年龄 68 岁[(63, 75)岁],男 294 例(66.2%),女 150 例(33.8%)。两组年龄及性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 脓毒症亚组人口学特征比较** SA-AKI 组年龄 69 岁[(59, 77)岁],男 164 例(71%),女 67 例(29%);S-non-AKI 组年龄 69 岁[(60, 77)岁],男 122 例(64.9%),女 66 例(35.1%)。两组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 S-non-AKI 组比较,SA-AKI 组合并高血压、2 型糖尿病比例更高( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 脓毒症患者亚组的人口学特征比较

组别	年龄(岁)	男性[n(%)]	高血压[n(%)]	2 型糖尿病[n(%)]
SA-AKI 组( $n=231$ )	69(59,77)	164(71)	119(51.5)	66(28.6)
S-non-AKI 组( $n=188$ )	69(60,77)	122(64.9)	65(34.6)	28(14.9)
统计量	$Z=-0.167$	$\chi^2=1.781$	$\chi^2=15.349$	$\chi^2=12.657$
$P$	0.867	0.101	$<0.01$	$<0.01$

**2.3 SERPINA5 基因 SNP rs938 与中国汉族人群脓毒症易感性的关系** 研究结果显示, SERPINA5 基因 SNP rs938 G/A 的等位基因频率、基因型在中国汉族人群脓毒症中分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此外,两组间的显性模型及隐性模型,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步行亚组分析,将 SA-AKI 组与健康对照组进行比较,等位基因频率、基因型、其他遗传模型频率分布差异也无统计学意

义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.4 SERPINA5 基因 SNP rs938 与脓毒症有无肾损伤亚组的关系** 与等位基因 A 相比, SNP rs938 的次要等位基因 G 与脓毒症患者发生急性肾损伤的风险降低存在关联( $OR=0.507, 95\% CI: 0.343 \sim 0.751, P=0.010$ )。而两组间基因型和遗传模型(显性模型、隐性模型)的频率分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 SERPINA5 基因 SNP rs938 在各组中的等位基因、基因型及基因模型的频率分布情况比较 [n(%)]

组别	等位基因		基因型			显性模型		隐性模型	
	A	G	AA	AG	GG	AA	AG+GG	AA+AG	GG
健康对照组	807(91.1)	79(8.9)	368(83.1)	71(16.0)	4(0.9)	368(83.1)	75(16.9)	439(99.1)	4(0.9)
脓毒症组	738(89.1)	90(10.9)	330(79.7)	78(18.8)	6(1.4)	330(79.7)	84(20.2)	408(98.5)	6(1.4)
SA-AKI 组	405(89.2)	49(10.8)	179(78.9)	47(20.7)	1(0.4)	179(78.9)	48(21.1)	226(99.6)	1(0.4)

表 3 SERPINA5 基因 SNP rs938 在脓毒症亚组间等位基因、基因型及基因模型的频率分布情况比较

rs938	S-non-AKI 组 [n(%)]		S-AKI 组 [n(%)]		OR <sup>a</sup> (95% CI)	P <sup>a</sup>
等位基因	A	302(80.7)	405(89.2)		1	参照
	G	72(19.3)	49(10.8)		0.507(0.343~0.751)	0.020
基因型	AA	151(80.7)	179(78.9)		1	参照
	AG	31(16.6)	47(20.7)		1.279(0.774~2.114)	0.337
	GG	5(2.7)	1(0.4)		0.169(0.019~1.450)	0.106
显性模型	AA	151(80.7)	179(78.9)		1.125(0.694~1.824)	0.634
	AG+GG	36(19.3)	48(21.1)			
隐性模型	AA+AG	182(97.3)	226(99.6)		0.461(0.19~1.091)	0.097
	GG	5(2.7)	1(0.4)			

a 调整了年龄和性别后

**2.5 SA-AKI 患者死亡的相关因素分析** 在 SA-AKI 患者中,年龄是死亡的独立危险因素(OR = 1.021,95% CI:1.003~1.039,P=0.023)。见表 4。

表 4 SA-AKI 患者死亡预后的回归分析

因素	$\beta$	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
性别(女)	-0.094	0.189	0.664	0.911	0.596~1.390
年龄(岁)	0.021	5.186	0.023	1.021	1.003~1.039
高血压	-0.312	2.281	0.131	0.732	0.438~1.007
糖尿病	-0.243	1.191	0.275	0.785	0.500~1.113
rs938	-0.412	1.698	0.195	0.662	0.357~1.231

### 3 讨论

急性肾损伤一种由多种原因引起的血清肌酐水平升高和肾小球滤过率突然下降为特征<sup>[9]</sup>。在临床环境中,脓毒症/脓毒性休克是急性肾损伤发生的常见原因之一<sup>[10]</sup>,其发生机制尚不明确,通常被认为有多种机制共同参与,包括微循环功能障碍、炎症反应、免疫功能障碍、代谢重编程等<sup>[11,12]</sup>。SA-AKI 发生的危险因素,包括年龄、BMI、共病等基线特征<sup>[13]</sup>和感染源<sup>[14]</sup>,此外个体的遗传变异也可以在疾病进程中起作用<sup>[15,16]</sup>。有关于芬兰脓毒性休克危重患者发生 AKI 的研究表明 SERPINA4 中的 SNP 与严重 AKI 发生相关<sup>[15]</sup>。本研究中,SNP rs938 与 SA-AKI 的发生未检测出关联。

脓毒症可使凝血功能发生障碍、纤维蛋白溶解受损、抗凝过程受抑制<sup>[17,18]</sup>,最终导致弥散性血管内凝血,甚至死亡等不良结局。在炎症反应中,通过凝血酶原与凝血酶的催化作用产生蛋白酶活化蛋白 C(activated Protein C, APC),其中血栓调节蛋

白<sup>[19]</sup>(thrombomodulin, TM)和内皮细胞受体(endothelial cell receptor, EPCR)也参与了这一过程<sup>[17]</sup>。同时,由于 EPCR 及 TM 的参与,使血管内皮处于抗炎及屏障稳定状态<sup>[20]</sup>。在脓毒症中,APC 可通过介导凝血酶生成减少、直接灭活纤溶酶原激活物抑制物而刺激纤溶、抑制组织因子对细胞的诱导和炎症性损伤导致的血栓形成<sup>[17]</sup>,从而减轻炎性反应对凝血、血管内皮的影响。凝血酶参与炎性反应中凝血、炎症和组织重塑等过程,而蛋白 C 抑制剂(protein C inhibitor, PCI)可通过抑制凝血酶发挥抗炎和抗凝作用,PCI 的这一功能比其作为 APC 抑制剂的作用更为突出<sup>[21]</sup>。SERPINA5 是丝氨酸蛋白酶抑制剂的一支,也被称作 PCI,最初作为 APC 的抑制剂,在人的血浆中被发现,其定位于 14 号染色体,由 5 个外显子组成<sup>[22]</sup>。SERPINA5 可抑制多种丝氨酸蛋白酶,包括凝血酶、蛋白 C 和各种纤溶酶原激活,主要作用为参与血栓及止血过程,也在恶性肿瘤、受精和先天免疫中起作用<sup>[22]</sup>。在一项关于内毒素模型小鼠研究中证实, SERPINA5 可通过形成 APC-PCI 复合物,从而有效抑制小鼠 APC 的抗凝和抗炎活性<sup>[23]</sup>,因此 SERPINA5 对于 SA-AKI 的作用可能与抑制 APC 在炎性反应及凝血途径中的作用过程相关。SNP rs938 位于 SERPINA5 的 3' 端,3' 端包含一类重要的非编码变异,可以影响转录后活动及翻译过程<sup>[24]</sup>。除转录起始位点外,非翻译区在所有非编码区全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)中遗传力富集最强<sup>[25]</sup>,强调了转录后活动在人类调控变化中的重要作用。本研究纳入的位于 3' 端的 SNP rs938 未表现出与脓毒症及 SA-AKI 易感性的关联。但结果表



明, SNP rs938 与脓毒症病例发生急性肾损伤风险降低相关, SERPINA5 rs938 的次要等位基因 G 对 SA-AKI 的发生存在保护性效应, 这一结果也与 PCI 的抗凝及抗炎作用相符。研究结果还显示年龄为 SA-AKI 患者死亡的独立危险因素。对于高龄的脓毒症血症患者, 在临床监测与管理中, 需要更标准的集束化管理及治疗, 以减少 SA-AKI 的并发, 降低由 SA-AKI 导致的死亡风险。

本研究仅限中国汉族人群, 尚无其他人群的研究数据, 因此需要在其他人群中进一步验证。我们的研究中样本量较少, 所得到的结果需要在更大的研究队列中验证。由于急性肾损伤是以肌酐值较基础肌酐值的变化幅度定义及分级, 因此纳入了所有满足 KIDGO 定义及分级标准的病例, 未排除慢性肾脏病患者, 尚不能确定慢性肾脏病患者是否存在已发生的遗传变异从而影响研究结果。本研究只纳入了 1 个目标 SNP 位点, 可能无法代表 SERPINA5 基因的整体遗传变异。

综上, SERPINA5 基因 rs938 单核苷酸多态性不是中国汉族人群脓毒症易感因素, 但可降低脓症患者发生急性肾损伤的风险, 可成为 SA-AKI 的新干预靶点。这一结论可能需要在进一步的实验中证实其机制。

#### 【参考文献】

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

[2] Miller RR, Dong L, Nelson DB, et al. Implementation of a Severe Sepsis and Septic Shock Bundle [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(12): 1717-1724.

[3] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 23(12): 1228-1238.

[4] Zarbock A, Nadim MK, 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.

[5] Bao J, Pan G, Poncz M, et al. Serpin functions in host-pathogen interactions [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e4557.

[6] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury [J]. *Nephron Clinical Practice*, 2012, 120(4): c179-c184.

[7] Jin G, Zhu M, Yin R, et al. Low-Frequency Coding Variants at 6p21.33 and 20q11.21 Are Associated with Lung Cancer Risk in Chinese Populations [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(5): 832-840.

[8] Chen X, Li S, Yang Y, et al. Genome-wide association study vali-

dation identifies novel loci for atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(8): 1508-1514.

[9] Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(4): 217-230.

[10] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818.

[11] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury [J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2): 279-301.

[12] 栗小茹, 李世军. 脓毒症相关急性肾损伤的病理生理机制 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2023, 32(4): 385-387.

[13] Peng J, Tang R, Yu Q, et al. No sex differences in the incidence, risk factors and clinical impact of acute kidney injury in critically ill patients with sepsis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 695018.

[14] 范妙仪, 刘蔓莉, 张磊等. 脓症患者并发急性肾损伤的危险因素探讨 [J]. *实用医院临床杂志*, 2017, 14(7): 52-55.

[15] Vilander LM, Kaunisto MA, Vuora ST, et al. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock [J]. *Crit Care*, 2017, 21: 47.

[16] Zhuang S. Epigenetic targeting for acute kidney injury [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018;23 Suppl 4:21-25.

[17] Lay JJ, Donahue D, Tsai MJ, et al. Acute inflammation is exacerbated in mice genetically predisposed to a severe protein C deficiency [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1984-1991.

[18] 侯宇, 敖雪, 苏醒. 不同病情严重程度脓症患者凝血功能的变化及对预后的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(22): 70-75.

[19] 张晓娟, 马晓春. 脓毒症与内皮细胞损伤 [J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(06): 11-14.

[20] Molema G, Zijlstra JG, Van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(2): 95-112.

[21] Beaulieu LM, Church FC. Is protein C inhibitor antithrombotic and protective in pulmonary hypertension? [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2327-2330.

[22] Meijers J, Herwald H. Protein C Inhibitor [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2011, 37(4): 349-354.

[23] Hayashi T, Nishioka J, Kamada H, et al. Characterization of a novel human protein C inhibitor (PCI) gene transgenic mouse useful for studying the role of PCI in physiological and pathological conditions [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(6): 949-961.

[24] Griesemer D, Xue J R, Reilly S K, et al. Genome-wide functional screen of 3'UTR variants uncovers causal variants for human disease and evolution [J]. *Cell*, 2021, 184(20): 5247-5260.

[25] Finucane HK, Bulik-Sullivan B, Gusev A, et al. Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1228-1235.

(收稿日期: 2024-02-16; 修回日期: 2024-04-25)

(本文编辑: 林 赞)