· 临床研究 ·

血清组织蛋白酶S与尿肾损伤分子1联合预测儿童1型糖尿病酮症酸中毒并发急性肾损伤的价值

钱莹　张明英　高龙
天津市儿童医院(天津大学儿童医院)内分泌科,天津 300134
通信作者:钱莹,Email:qy11666@163.com

【摘要】 目的　针对儿童1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,T1DM)合并糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)并发急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)的临床预测空白,采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)-Logistic回归与随机森林算法,系统探讨血清组织蛋白酶S(cathepsin S,CTSS)、尿肾损伤分子1(kidney injury molecule 1,KIM-1)的预测价值,为临床早期识别高危患儿提供依据。**方法**　回顾性纳入2022年1月至2024年1月天津市儿童医院(天津大学儿童医院)收治的106例5～14岁T1DM伴DKA的患儿,并根据改善全球肾脏病预后组织标准分为AKI组(27例)与非AKI组(79例)。收集患儿的一般资料及实验室指标,采用酶联免疫吸附测定法检测患儿的血清CTSS、尿KIM-1水平;通过LASSO回归筛选变量,结合Logistic回归分析独立影响因素,利用随机森林算法构建预测模型,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC曲线)评估血清CTSS、尿KIM-1水平对T1DM伴DKA患儿发生AKI的预测价值。**结果**　AKI组患儿白蛋白[(46.16±5.95)g/L比(41.97±5.41)g/L]、血糖[(33.29±8.06)mmol/L比(26.27±7.31)mmol/L]、尿酸[462.94(380.35,556.11)μmol/L比305.28(245.85,396.21)μmol/L]、血肌酐[73.62(68.25,80.34)μmol/L比41.18(37.38,45.92)μmol/L]、血尿素氮[9.32(6.83,12.52)mmol/L比4.82(3.41,5.87)mmol/L]、血校正钠[(140.56±5.67)mmol/L比(135.84±5.49)mmol/L]、红细胞压积[(43.05±4.85)%比(36.97±4.28)%]均高于非AKI组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AKI组患儿血清CTSS[1643.42(740.28,1888.60)ng/L比461.57(379.09,569.24)ng/L]、尿KIM-1水平[862.65(760.72,1005.95)ng/L比397.52(342.52,463.98)ng/L]显著高于非AKI组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归显示,尿酸(OR=1.019,95%CI:1.002～1.036)、红细胞压积(OR=1.419,95%CI:1.026～1.964)、CTSS(OR=1.003,95%CI:1.000～1.005)、尿KIM-1(OR=1.009,95%CI:1.002～1.016)是T1DM伴DKA患儿出现AKI的独立影响因素(均$P<0.05$)。随机森林模型的变量重要性按预测贡献度从高到低降序排列,依次为尿KIM-1、红细胞压积、尿酸、CTSS、血糖、血校正钠以及白蛋白。ROC曲线结果显示CTSS[曲线下面积(area under the curve,AUC)=0.849]、尿KIM-1(AUC=0.850)均有良好的预测价值,二者联合预测T1DM伴DKA患儿并发AKI的AUC可提升至0.939(均$P<0.05$)。**结论**　血清CTSS、尿KIM-1可作为儿童T1DM伴DKA并发AKI的有效预测指标,且二者联合能显著提高预测准确性,为临床早期干预提供参考。

【关键词】 组织蛋白酶S;肾损伤分子1;1型糖尿病;糖尿病酮症酸中毒;急性肾损伤
DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2026.10.003

Value of combined serum cathepsin S and urinary kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in children with type 1 diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis

Qian Ying, Zhang Ming-ying, Gao Long
Department of Endocrinology, Tianjin Children's Hospital (Children's Hospital, Tianjin University),

Tianjin 300134, *China*
Corresponding author: *Qian Ying*, *Email*: *qy*11666@163. *com*

【Abstract】 **Objective** To address the clinical gap in predicting acute kidney injury (AKI) in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) complicated by diabetic ketoacidosis (DKA), and to systematically investigate the predictive value of serum cathepsin S (CTSS) and urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)-logistic regression and random forest algorithms, thereby providing a basis for early identification of high-risk children in clinical practice. **Methods** A retrospective study included 106 children aged 5-14 years with T1DM complicated by DKA who were admitted to Tianjin Children's Hospital (Children's Hospital, Tianjin University) from January 2022 to January 2024. According to Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, the patients were divided into an AKI group (27 cases) and a non-AKI group (79 cases). General clinical data and laboratory indicators were collected. Serum CTSS and urinary KIM-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. LASSO regression was used for variable selection, and Logistic regression was applied to identify independent influencing factors. A random forest algorithm was used to construct the prediction model. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of serum CTSS and urinary KIM-1 for AKI in children with T1DM complicated by DKA. **Results** Compared with the non-AKI group, the AKI group had higher levels of albumin ([46. 16±5. 95] g/L *vs* [41. 97±5. 41] g/L), blood glucose ([33. 29±8. 06] mmol/L *vs* [26. 27±7. 31] mmol/L), uric acid (462. 94 [380. 35, 556. 11] μmol/L *vs* 305. 28 [245. 85, 396. 21] μmol/L), serum creatinine (73. 62 [68. 25, 80. 34] μmol/L *vs* 41. 18 [37. 38, 45. 92] μmol/L), blood urea nitrogen (9. 32 [6. 83, 12. 52] mmol/L *vs* 4. 82 [3. 41, 5. 87] mmol/L), corrected serum sodium ([140. 56±5. 67] mmol/L *vs* [135. 84±5. 49] mmol/L), and hematocrit ([43. 05±4. 85]% *vs* [36. 97±4. 28]%), with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum CTSS (1643. 42 [740. 28, 1888. 60] ng/L *vs* 461. 57 [379. 09, 569. 24] ng/L) and urinary KIM-1 (862. 65 [760. 72, 1005. 95] ng/L *vs* 397. 52 [342. 52, 463. 98] ng/L) were also significantly higher in the AKI group than in the non-AKI group ($P<0.05$). Multivariable Logistic regression showed that uric acid (*OR*=1. 019, 95%*CI*: 1. 002-1. 036), hematocrit (*OR*=1. 419, 95%*CI*: 1. 026-1. 964), CTSS (*OR*=1. 003, 95%*CI*: 1. 000-1. 005), and urinary KIM-1 (*OR*=1. 009, 95%*CI*: 1. 002-1. 016) were independent factors associated with AKI in children with T1DM complicated by DKA (all $P<0.05$). In the random forest model, the importance of variables in descending order of predictive contribution was urinary KIM-1, hematocrit, uric acid, CTSS, blood glucose, corrected serum sodium, and albumin. ROC analysis showed that both CTSS [area under the curve (AUC)=0. 849] and urinary KIM-1 (AUC=0. 850) had good predictive value, and their combined prediction of AKI in children with T1DM complicated by DKA improved the AUC to 0. 939 (both $P<0.05$). **Conclusion** Serum CTSS and urinary KIM-1 can serve as effective predictive indicators for AKI in children with T1DM complicated by DKA, and their combined use can significantly improve predictive accuracy, providing a reference for early clinical intervention.

【Key words】 Cathepsin S; Kidney injury molecule-1; Type 1 diabetes mellitus; Diabetic ketoacidosis; Acute kidney injury

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2026. 10. 003

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)作为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者中的一种严重并发症,其发病核心在于胰岛素分泌严重不足,导致血糖显著升高,同时促使体内脂肪分解产生大量酮体,进而引发代谢性酸中毒。此并发症在15岁以下T1DM患儿中尤为致命,是导致其死亡的主要原因之一[1-2]。DKA可引发多器官功能衰竭、神经系统受损及急性胰腺炎等多种并发症,有研究表明,DKA期间的高血糖与酸中毒状态对肾脏的血管结构及其代谢和排泄功能构成了显著威胁,可能诱发明显的脱水症状,导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生[3]。AKI指由多种病因引起的短时间内肾功能快速减退而出现的临床综合征,临床上主要表现为少尿、无尿、水肿、呕

吐、无力、呼吸困难等症状，且已被证实是与患者病死率独立相关的危重并发症[4]。

在T1DM背景下，自身免疫介导的胰岛β细胞破坏伴随着慢性炎症状态，这种状态在DKA急性期会被急剧放大。因此，寻找能特异性反映T1DM相关炎症与直接肾小管损伤的生物标志物至关重要。组织蛋白酶S（cathepsin S，CTSS）是一种在多种生物体内广泛存在的酶类，具有特定的蛋白水解活性，与多种疾病的发生和发展密切相关。CTSS在体内炎症免疫、损伤、修复、血管生成、抗原递呈以及细胞增殖、细胞外基质重塑等病理生理过程的调控中发挥着重要的作用[5]。鉴于T1DM本质上是一种由免疫和炎症驱动的疾病，CTSS作为连接免疫激活与组织损伤的关键蛋白酶，其水平变化可能尤为敏感地反映T1DM患儿在DKA应激下的全身及肾脏局部炎症负荷。有研究证实CTSS能够作为糖尿病肾脏疾病的早期诊断指标，且能够评估2型糖尿病的肾功能受损[6]。另外，赵晶莹等[7]的研究表明IgA肾病患儿CTSS水平的变化与其肾脏受累程度相关，可能与IgA肾病的发生发展有关。肾损伤分子1（kidney injury molecule-1，KIM-1）是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白，属于免疫球蛋白基因超家族。KIM-1能迅速、灵敏、特异地反映各种肾脏疾病的损伤及恢复过程，因此被视为检测早期肾损伤的可靠生物学标记物[8]。在DKA诱发的AKI中，肾前性因素（脱水）与肾性因素（炎症、缺氧）常同时存在，而尿KIM-1的价值在于它能直接定位并量化肾小管的实质性损伤，从而将功能性肾前性AKI与已伴有器质性肾小管损伤的AKI区分开来，这一特性是血肌酐等传统功能指标所不具备的。有研究表明，KIM-1在糖尿病肾脏疾病患者中呈异常表达，且与患者肾功能指标及其病情程度相关[9]。此外，李贞贞等[10]的研究揭示尿KIM-1对糖尿病肾损伤有临床诊断价值。

目前，针对T1DM伴DKA患儿AKI的研究尚显匮乏，现有研究多聚焦于成人T1DM或儿童T2DM伴DKA的AKI风险因素[11-12]，而针对儿童T1DM伴DKA这一特殊群体并发AKI的特异性生物标志物研究较少，且缺乏利用先进统计模型[如最小绝对收缩与选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）与随机森林算法]进行联合验证的预测指标。鉴于此，本研究旨在通过应用LASSO-Logistic回归分析和随机森林算法，明确T1DM伴DKA患儿发生AKI的影响因素，探讨CTSS、尿KIM-1水平对于预测此类患儿发生AKI的潜在价值。

对象与方法

一、研究对象

根据统计学分析对变量的要求，样本量应为观察变量的5～10倍[13]。本研究中观察变量共计21个，因而样本量需要105～210例。本研究为回顾性研究，选取2022年1月至2024年1月天津市儿童医院（天津大学儿童医院）收治的106例T1DM伴DKA患儿作为研究对象。纳入标准：（1）符合《中国儿童1型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识（2020版）》[14]中T1DM的诊断标准，确诊T1DM；（2）符合《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南（2024年版）》[15]中关于DKA的诊断标准，即血糖＞11.1 mmol/L，静脉血pH值＜7.3或HCO_3^-＜15 mmol/L，且存在酮血症和酮尿症；（3）临床资料保存完整无缺失；（4）年龄为5～14岁；（5）患儿及家属知情同意。排除标准：（1）2型糖尿病、其他特殊类型糖尿病、混合型糖尿病及合并其他糖尿病急性并发症；（2）患有恶性肿瘤、严重传染性疾病、自身免疫疾病；（3）曾服用肾损害药物或伴有慢性肾功能不全。本研究已获天津市儿童医院（天津大学儿童医院）伦理委员会审核批准（审批号：22.0322），且严格遵循了医学伦理学的各项准则，并豁免了知情同意。

二、研究方法

1. 分组　所有患儿根据是否发生AKI分为AKI组（n=27）和非AKI组（n=79）。AKI组患儿符合改善全球肾脏病预后组织[16]发布的AKI诊断标准：（1）在48 h内血肌酐水平升高≥3 mg/L（≥26.5 μmol/L），或血肌酐升高至≥首次入院时基线值的1.5倍；（2）尿量持续6 h＜0.5 mL·kg^{-1}·h^{-1}。满足上述任一标准时，即可诊断为AKI。

2. 一般资料收集　收集所有患儿的一般资料，包括年龄、性别、舒张压、收缩压、白蛋白、血糖、血酮体、糖化血红蛋白、尿酸、血肌酐、血钾、血尿素氮、血氯、血校正钠、白细胞计数、血小板计数、红细胞压积等。

3. CTSS、尿KIM-1水平检测　采集所有患儿的晨尿10 mL，于4 ℃、1500×g条件下常规离心10 min后取上清液，采用人KIM-1检测试剂盒（酶联免疫吸附测定法，北京百奥莱博科技有限公司，货号：ZN2285）检测尿KIM-1水平。抽取所有患儿空腹静脉血5 mL，于室温、1000×g条件下常规离心15 min

后取上清液，采用人CTSS检测试剂盒（上海博尔森生物科技有限公司，货号：BES1953K）检测CTSS水平。严格按照试剂盒说明书的要求进行操作。

三、统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计数资料以例（%）表示，两组间比较采用χ^2检验。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；不符合正态分布的计量资料以$M(Q_1, Q_3)$表示，组间比较用Mann-Whitney U检验。为筛选预测变量并避免过拟合，首先采用LASSO回归进行变量筛选。所有在单因素分析中$P<0.1$的变量或临床认为重要的变量被纳入初始变量池。通过10折交叉验证确定最优惩罚系数λ，选择交叉验证误差最小时的λ值对应的模型，该模型中回归系数不为零的变量被保留为AKI的独立影响因素，并用于后续分析。采用R软件的randomForest包构建随机森林预测模型，模型的关键参数设置：决策树数量设置为1000，以确保模型误差收敛；节点分裂指标为基尼不纯度；每次节点分裂时随机抽取的特征数设置为总特征数目的平方根取整。为评估模型稳定性并进行内部验证，采用10折交叉验证重复100次的方法计算模型性能指标的平均值及其95%*CI*。采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC曲线）评估各指标及模型的预测效能，并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）。联合预测通过构建一个新的Logistic回归模型实现，将血清CTSS和尿KIM-1的原始测量值作为连续变量同时纳入该模型，计算每个样本的联合预测概率，并将此概率值用于绘制ROC曲线。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　果

一、两组患儿一般资料比较

两组患儿年龄、性别、收缩压、舒张压、静脉血pH值、HCO_3^-、血酮体、糖化血红蛋白、血钾、血氯、白细胞计数、血小板计数比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。AKI组患儿白蛋白、血糖、尿酸、血肌酐、血尿素氮、血校正钠、红细胞压积均显著高于非AKI组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。（表1）

二、两组患儿CTSS、尿KIM-1水平比较

AKI组患儿CTSS、尿KIM-1水平显著高于非AKI组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。（表2）

三、基于LASSO回归的多因素Logistics回归分析

将分组作为因变量进行LASSO回归分析，将$P<0.1$的变量纳入初始变量池进行LASSO回归分析，K值取为0.001，最终筛选出白蛋白、血糖、尿酸、血校正钠、红细胞压积、血清CTSS、尿KIM-1共7个回归系数非零的变量，纳入后续多因素Logistic回归分析。将上述7个变量作为自变量，T1DM伴DKA患儿出现AKI作为因变量进行Logistic回归分析，结果显示白蛋白、血糖、血校正钠不是T1DM伴DKA患儿出现AKI的独立影响因素（$P>0.05$），尿酸、红细胞压积、CTSS、尿KIM-1是T1DM伴DKA患儿出现AKI的独立影响因素（$P<0.05$）。（表3）

四、随机森林模型预测各变量的重要性分析

将白蛋白、血糖、尿酸、血校正钠、红细胞压积、CTSS、尿KIM-1作为自变量，T1DM伴DKA患儿出现AKI作为因变量构建随机森林模型，结果显示该模型预测T1DM伴DKA患儿并发AKI的预测重要性按贡献度从高到低降序排列，依次为尿KIM-1、红细胞压积、尿酸、CTSS、血糖、血校正钠以及白蛋白。（图1）

五、ROC曲线分析血清CTSS、尿KIM-1水平对T1DM伴DKA患儿出现AKI的诊断价值

采用ROC曲线确定血清CTSS、尿KIM-1水平对T1DM伴DKA患儿出现AKI的诊断价值，结果显示，CTSS的AUC为0.849，尿KIM-1的AUC为0.850，二者联合的AUC为0.939（均$P<0.05$）。（图2）

讨　论

T1DM是一种胰岛β细胞自身免疫性破坏导致胰岛素绝对分泌不足的疾病，其起病年龄多在儿童或青少年时期。在糖尿病患者中，DKA是常见的急性高血糖并发症，且T1DM患者相较于其他类型的糖尿病患者更易罹患DKA。近年来DKA的发病率呈现出逐年上升的趋势[17]。DKA患儿常伴有低血钾和脱水症状，由于其脱水代偿机制尚未健全，为确保心、脑等重要器官的血液灌注，肾脏往往处于长时间的低灌注状态，若未能及时采取治疗措施，DKA患儿极易发生AKI，甚至可能进展为急性肾衰竭，其致死率极高[18]。因此，深入探究并识别能够有效预测T1DM伴DKA患儿发生AKI的相关指标，对于降低该疾病的严重程度具有重要的临床意义。

本研究结果显示，AKI组患儿白蛋白、血糖、尿

表1　两组患儿一般资料的比较

Tab 1　Comparison of general characteristics of children between the two groups

项目	AKI组(n=27)	非AKI组(n=79)	$t/U/\chi^2$值	P值
年龄[例(%)]			0.031	0.859
5～6岁	8(29.63)	22(27.85)		
＞6～14岁	19(70.37)	57(72.15)		
性别[例(%)]			0.108	0.742
男	15(55.56)	41(51.90)		
女	12(44.44)	38(48.10)		
收缩压(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	115.14±7.82	113.92±7.55	0.719	0.473
舒张压(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	73.26±5.12	72.88±4.97	0.333	0.740
静脉血pH值	7.21(7.13,7.26)	7.21(7.14,7.25)	1051.500	0.913
HCO_3^-(mmol/L)	8.87(5.71,10.33)	7.87(6.17,9.40)	1056.500	0.942
白蛋白(g/L,$\bar{x}\pm s$)	46.16±5.95	41.97±5.41	3.230	0.002
血糖(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	33.29±8.06	26.27±7.31	3.998	＜0.001
血酮体(mmol/L)	3.90(2.79,4.35)	3.89(2.84,4.27)	1041.000	0.853
糖化血红蛋白(%,$\bar{x}\pm s$)	13.01±2.34	12.56±2.18	0.911	0.364
尿酸(μmol/L)	462.94(380.35,556.11)	305.28(245.85,396.21)	407.500	＜0.001
血钾(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	4.27±1.83	4.05±1.26	0.692	0.491
血肌酐(μmol/L)	73.62(68.25,80.34)	41.18(37.38,45.92)	40.000	＜0.001
血尿素氮(mmol/L)	9.32(6.83,12.52)	4.82(3.41,5.87)	202.000	＜0.001
血氯(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	99.67±6.75	100.40±6.81	0.482	0.631
血校正钠(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	140.56±5.67	135.84±5.49	3.763	＜0.001
白细胞计数($\times10^9$/L,$\bar{x}\pm s$)	14.62±6.13	13.84±6.08	0.575	0.567
血小板计数($\times10^9$/L)	332.12(243.83,411.84)	302.68(226.07,376.89)	985.000	0.555
红细胞压积(%,$\bar{x}\pm s$)	43.05±4.85	36.97±4.28	5.789	＜0.001

注：AKI为急性肾损伤；1 mmHg=0.133 kPa；数据形式除标注外，均为$M(Q_1,Q_3)$。

表2　两组患儿CTSS、尿KIM-1水平的比较[$M(Q_1,Q_3)$]

Tab 2　Comparison of serum CTSS and urinary KIM-1 levels of children between the two groups [$M(Q_1,Q_3)$]

组别	例数	CTSS(ng/L)	尿KIM-1(ng/L)
AKI组	27	1643.42 (740.28,1888.60)	862.65 (760.72,1005.95)
非AKI组	79	461.57 (379.09,569.24)	397.52 (342.52,463.98)
U值	-	323.000	321.000
P值	-	＜0.001	＜0.001

注：AKI为急性肾损伤；CTSS为组织蛋白酶S；KIM-1为肾损伤分子1。

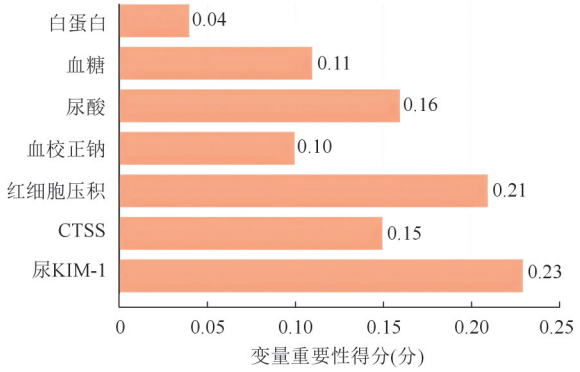
表3　T1DM伴DKA患儿并发AKI的多因素Logistic回归分析(n=106)

Tab 3　Multivariable logistic regression analysis of AKI in children with T1DM complicated by DKA (n=106)

因素	回归系数	标准误	$Wald$值	P值	OR值	95%CI
白蛋白	0.070	0.124	0.314	0.575	1.072	0.840～1.367
血糖	0.153	0.106	2.105	0.147	1.166	0.948～1.435
尿酸	0.019	0.008	4.942	0.026	1.019	1.002～1.036
血校正钠	0.378	0.232	2.650	0.104	1.459	0.926～2.298
红细胞压积	0.350	0.166	4.468	0.035	1.419	1.026～1.964
CTSS	0.003	0.001	5.452	0.020	1.003	1.000～1.005
尿KIM-1	0.009	0.004	5.931	0.015	1.009	1.002～1.016

注：T1DM为1型糖尿病；DKA为糖尿病酮症酸中毒；AKI为急性肾损伤；CTSS为组织蛋白酶S；KIM-1为肾损伤分子1。

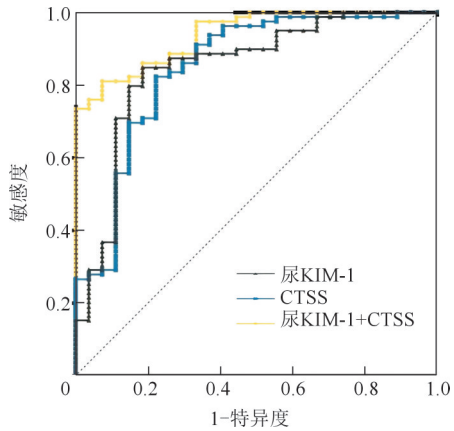
酸、血校正钠、红细胞压积、血清CTSS、尿KIM-1水平均显著高于非AKI组，表明这些指标的异常表达可能与AKI的发生密切相关。然而，在多因素Logistic回归分析中，白蛋白、血糖及血校正钠并未成为AKI的独立影响因素，其原因可能在于变量间存在共线性及混杂效应。在DKA这一急性病理状态下，高血糖、脱水（反映为血钠校正值升高）及血液浓缩（可能导致白蛋白相对升高）等异常往往是同步出现、密切相关的临床征象，共同构成了AKI（尤其是肾前性AKI）发生的风险背景。当将这些高度相关的指标一同纳入多因素模型时，模型会识别并筛选出其中预测效能最强、或与其他变量重叠信息最少的因子。本研究中，尿酸和红细胞压积作为更能直接、稳定反映有效循环容量不足和组织缺氧的指标[19]，可能涵盖了血糖、血钠所代表的脱水与高渗



注：CTSS为组织蛋白酶S；KIM-1为肾损伤分子1。

图1　随机森林预测模型各变量重要性的排序图（n=27）

Fig 1　Ranking plot of variable importance in the random forest prediction model（n=27）



注：T1DM为1型糖尿病；DKA为糖尿病酮症酸中毒；AKI为急性肾损伤；CTSS为组织蛋白酶S；KIM-1为肾损伤分子1；ROC曲线为受试者工作特征曲线。

图2　CTSS、尿KIM-1诊断T1DM伴DKA患儿出现AKI的ROC曲线（n=106）

Fig 2　ROC curves of CTSS and urinary KIM-1 for diagnosing AKI in children with T1DM complicated by DKA（n=106）

状态的信息，而血清CTSS和尿KIM-1作为更具特异性的炎症与肾小管损伤标志物，其预测价值超越了基础代谢紊乱的层面。因此，白蛋白、血糖和血校正钠对AKI的预测作用可能很大程度上被尿酸、红细胞压积以及特异性生物标志物（CTSS、KIM-1）所解释或替代，从而导致他们在多因素分析中失去了独立的统计学意义。本研究采用的两种模型为多因素Logistic回归与随机森林，从不同维度揭示了预测因子的价值，其结果的侧重点有所不同。Logistic回归结果显示，尽管CTSS（OR=1.003）和尿KIM-1（OR=1.009）是独立的预测因子，但其OR值接近1，单位效应量较小，这提示在排除了其他混杂因素的线性影响后，这两个生物标志物每单位浓度的绝对风险增加值确实有限。然而，随机森林模型却将尿KIM-1、红细胞压积、尿酸和CTSS的重要性排序置于前列。这种看似不一致的结论，恰恰揭示了不同统计模型的内在特性：Logistic回归衡量的是固定单位变化的独立线性效应，而随机森林能够捕捉预测变量与结局之间复杂的非线性关系以及变量间错综交互作用。因此，随机森林的重要性排序更可能反映了这些指标在儿童DKA-AKI的真实病理生理网络中扮演的“节点”角色。尿KIM-1的重要性位居首位，可能不仅因其本身是损伤标志物，更因为它可能是肾小管损伤进程中的一个关键“放大器”或“整合点”，其水平变化能更敏感地捕捉到由脱水、炎症等多种上游打击共同导致的最终肾单位损伤状态。在儿童DKA-AKI这一急性、多因素交织的背景下，随机森林模型揭示的复杂预测结构可能比单一的线性OR值具有更重要的临床启示意义。

在随机森林模型中，各变量对预测T1DM伴DKA患儿并发AKI的预测重要性按贡献度从高到低降序排列，依次为尿KIM-1、红细胞压积、尿酸、CTSS、血糖、血校正钠以及白蛋白。尿KIM-1在随机森林模型中的重要性位居首位，这一结果高度符合其已知的病理生理机制。KIM-1是近曲小管上皮细胞顶端膜的一种特异性跨膜蛋白，在肾脏遭受缺血、毒性等损伤时被强烈诱导表达并脱落至尿液中。在DKA状态下，患儿由于生理性高代谢及代偿储备相对有限，肾脏更易遭受缺血缺氧打击。尿KIM-1能够极为敏感和特异地反映肾小管上皮细胞的直接损伤，其浓度升高是肾损伤的早期信号之一[20]，这使其在预测模型中表现出强大的分辨能力。相比之下，血清CTSS作为一种主要由抗原呈递细胞分泌的蛋白酶，其水平升高更多反映了全身性或肾脏局部的炎症免疫应答。尽管有研究显示CTSS在多种肾脏疾病中高表达，并与肾脏损伤、炎症及纤维化密切相关[21-22]，但在儿童DKA急性起病的背景下，其代表的广泛炎症反应在时相上可能滞后于由KIM-1所标记的初始肾小管损伤，或其来源更为弥散（如同时源于感染、应激等），这可能是其在预测权重上低于尿KIM-1和直接反映血液浓缩与组织灌注的红细胞压积的原因[23]。此外，患儿DKA中常见的严重脱水和酸性内环境，为尿酸在肾小管腔内结晶沉淀创造了条件[24]，这种物理性梗阻与晶体损伤机制可能放大了尿酸的直接肾毒性作用，从而提升了其在随机森林此类对复杂效应敏感的模型中的预测重要性。

本研究在构建预测模型时采用了分步策略：首

先，通过随机森林模型从多变量中筛选出重要性最高的特征，证实了尿KIM-1和CTSS在复杂变量网络中的核心地位；继而采用二元Logistic回归模型对这两个特异性标志物进行专项的ROC曲线分析以评估其联合诊断效能。该做法主要基于以下考量：随机森林模型虽善于处理多变量交互和筛选特征，但其“黑箱”特性不利于生成一个简洁、可直接应用于临床风险评估的预测公式。而Logistic回归模型则能提供一个明确的线性方程，更直观地展示CTSS与KIM-1对AKI发生风险的共同影响，为未来开发便于临床使用的联合诊断工具奠定了更直接的方法学基础。因此，尽管随机森林模型包含了全部变量，本研究仍选择通过Logistic回归来深入探讨并呈现这两个关键标志物的联合价值。

ROC曲线分析显示，CTSS、尿KIM-1在预测T1DM伴DKA患儿出现AKI中显示出较高的准确性，其AUC分别为0.849、0.850，二者联合的AUC为0.939，表明CTSS、尿KIM-1均对T1DM伴DKA患儿出现AKI具有良好的敏感性和特异性，且CTSS、尿KIM-1联合检测效果更佳，提示可通过CTSS、尿KIM-1联合预测T1DM伴DKA患儿是否出现AKI。分析可能是因为尿KIM-1作为一种敏感的肾小管损伤标志物，其水平的升高可能直接反映了肾小管细胞的损伤程度，其水平越高往往意味着肾小管受损越严重，进而反映出AKI的发生风险也越高[25]。之前的研究已证实血清CTSS能够促进促炎细胞因子分泌，参与炎症反应，并且过量的CTSS能够损伤肾小球内皮细胞，导致肾小球滤过功能下降。这些发现进一步证实了CTSS的异常表达与肾脏损伤之间的密切联系，揭示了其在AKI发病机制中的潜在作用[22]。在患儿DKA中，高血糖和酮症酸中毒本身即可激活全身性炎症反应并引起内皮功能障碍，CTSS可能在此过程中扮演了效应分子的角色，与KIM-1所代表的直接肾小管损伤互为补充，共同构成了AKI的完整病理图景，故血清CTSS、尿KIM-1二者联合对T1DM伴DKA患儿出现AKI的早期诊断价值较高。血清CTSS与尿KIM-1联合诊断相较于目前临床常规依赖的AKI经典诊断指标（如血肌酐升高、尿量减少）可能具备显著优势，其优势核心在于诊断的“前置性”与“直接性”：经典指标如血肌酐是反映肾小球滤过功能的“结果性”参数，其在血液中的显著升高往往滞后于肾脏实质性损伤数小时至数天；尿量评估在DKA急性期也易受补液治疗和患儿意识状态的严重干扰。而本研究所采用的联合标志物，其价值在于从“机制前端”捕捉损伤信号尿KIM-1，直接反映近端肾小管上皮细胞的早期损伤，血清CTSS则积极参与了炎症启动的内皮功能障碍过程。

综上所述，本研究表明血清CTSS、尿KIM-1水平的变化与T1DM伴DKA患儿出现AKI密切相关，是预测T1DM伴DKA患儿出现AKI的有效指标，且二者联合检测对AKI的早期诊断具有较高的价值。但本研究仍存在一些不足之处，首先，本研究为一项单中心回顾性研究，且样本量相对有限，这可能导致选择偏倚，并影响统计模型（尤其是随机森林）的稳定性与泛化能力。其次，在变量选择上，虽已纳入多项临床指标，但仍可能遗漏其他与AKI发生相关的潜在混杂因素（如药物使用细节、合并感染等），这可能会对血清CTSS和尿KIM-1的独立预测作用评估造成干扰。此外，本研究仅检测了患儿入院时的基线CTSS与尿KIM-1水平，未能对其进行动态监测，因此无法揭示这两种标志物在DKA治疗过程中的变化轨迹，也无从评估其动态变化对于AKI进展或预后的预测价值。未来的研究应致力于开展多中心、大样本的前瞻性研究，更全面地收集临床变量，并通过连续监测患儿血清CTSS和尿KIM-1的水平，以更准确地验证其预测效能，并深入探索其在AKI风险分层与预后评估中的潜在作用。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参　考　文　献

[1] 彭璇东，梅慧芬，苏玲，等. 儿童1型糖尿病酮症酸中毒合并低磷血症临床研究[J]. 中国实用儿科杂志，2023，38(3)：224-227，234. DOI：10.19538/j.ek2023030613.
Peng XD，Mei HF，Su L，et al. Clinical researh of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis children with type 1 diabetes mellitus[J]. Chin J Pract Pediatr，2023，38(3)：224-227，234. DOI：10.19538/j.ek2023030613.

[2] 王静，刘莉，程安娜，等. 儿童糖尿病酮症酸中毒的临床特征及相关影响因素分析[J]. 临床儿科杂志，2024，42(4)：333-338. DOI：10.12372/jcp.2024.23e0994.
Wang J，Liu L，Cheng AN，et al. Analysis of clinical features and related influencing factors of diabetic ketoacidosis in children[J]. J Clin Pediatr，2024，42(4)：333-338. DOI：10.12372/jcp.2024.23e0994.

[3] 袁雪雯，王旭，唐宁，等. 1型糖尿病伴糖尿病酮症酸中毒患儿发生急性肾损伤的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志，2022，24(8)：858-862. DOI：10.7499/j.issn.1008-8830.2203123.
Yuan XW，Wang X，Tang N，et al. A clinical study of acute kidney injury in children with type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis[J]. Chin J Contemp Pediatr，2022，24(8)：858-862. DOI：10.7499/j.issn.1008-8830.2203123.

[4] Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(2): 213-220. DOI: 10.1007/s00467-018-4128-7.

[5] Vizovišek M, Fonović M, Turk B. Cysteine cathepsins in extracellular matrix remodeling: Extracellular matrix degradation and beyond[J]. Matrix Biol, 2019, 75: 141-159. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.024.

[6] 王婉晴. 血清组织蛋白酶S在2型糖尿病肾脏疾病中的诊断价值研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
Wang WQ. Study on diagnostic value of serum cathepsin S in type 2 diabetic kidney disease [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2022.

[7] 赵晶莹, 郑悦, 吴玉斌. IgA肾病CTSS的变化及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(6): 514-516. DOI: CNKI:SUN:JXSB.0.2020-06-016.
Zhao JY, Zheng Y, Wu YB. Changes and clinical significance of CTSS in IgA nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(6): 514-516. DOI:CNKI:SUN:JXSB.0.2020-06-016.

[8] 彭红梅, 余燕燕, 周红霞, 等. 血管性血友病因子、肾损伤分子-1、肝细胞生长因子在急性肾损伤患者中的表达及与预后相关性[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(9): 783-785. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.09.011.
Peng HM, Yu YY, Zhou HX, et al. The expression of vascular hemophilia factor, renal injury molecule-1, and hepatocyte growth factor in patients with acute kidney injury and their correlation with prognosis[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2024, 25(9): 783-785. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.09.011.

[9] 曾信君, 刘平. 糖尿病肾病患者GADA、KIM-1、PTX3、IGF-1的表达及与肾功能指标的相关性[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(21): 3705-3708. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2024.21.038.
Zeng XJ, Liu P. Expression of GADA, KIM-1, PTX3 and IGF-1 in patients with diabetic nephropathy and their correlation with renal function indexes[J]. J Med Theory Pract, 2024, 37(21): 3705-3708. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2024.21.038.

[10] 李贞贞, 宫恽恒, 梁芷晴, 等. NGAL、KIM-1、RBP、L-FABP和CysC在糖尿病肾损伤中的临床价值[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(5): 689-694, 743. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2022.05.021.
Li ZZ, Gong YH, Liang ZQ, et al. Clinical value of NGAL, KIM-1, RBP, L-FABP and CysC in diabetic kidney injury[J]. J Trop Med, 2022, 22(5): 689-694, 743. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2022.05.021.

[11] 王晓佳, 龚爱红, 齐晟宏, 等. 儿童青少年1型糖尿病患儿发生酮症酸中毒的危险因素分析及预测模型的建立[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(1): 62-66. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2308042.
Wang XJ, Gong AH, Qi SH, et al. Risk factors for ketoacidosis in children/adolescents with type 1 diabetes mellitus and establishment of a predictive model[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2024, 26(1): 62-66. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2308042.

[12] 赵武, 马里奥, 孙琦, 等. 儿童青少年新诊断糖尿病酮症酸中毒临床、遗传学及随访分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(3): 311-313, 318. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.03.007.
Zhao W, Ma LA, Sun Q, et al. Clinical, genetic and follow-up analysis of newly diagnosed diabetic ketoacidosis in children and adolescents[J]. J Bengbu Med Coll, 2023, 48(3): 311-313, 318. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.03.007.

[13] 安敏. 结构方程模型中样本量估计的蒙特卡洛方法[J/OL]. 伤害医学(电子版), 2016, 5(4): 45-49. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1566.2016.04.010. https://academic.hep.com.cn/im/CN/10.3868/j.issn.2095-1566.2016.04.010.
An M. Determination of sample size in structural equation model: Monte Carlo approach[J/OL]. Inj Med Electron Ed, 2016, 5(4): 45-49. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1566.2016.04.010. https://academic.hep.com.cn/im/CN/10.3868/j.issn.2095-1566.2016.04.010.

[14] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童1型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200221-00124.
The Endocrinology and Genetic Metabolism Group of the Chinese Pediatric Medical Association, the Editorial Committee of Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus in children in China (2020 edition)[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(6): 447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200221-00124.

[15] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会儿科医师分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期健康与医学专业委员会, 等. 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(12): 1128-1136. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240528-00366.
The Endocrinology and Genetic Metabolism Group of the Chinese Pediatric Medical Association, the Endocrinology and Genetic Metabolism Group of the Pediatric Physicians Association of China, the Professional Committee on Adolescent Health and Medicine of the Chinese Medical Association, et al. . Guideline for the management of diabetic ketoacidosis in children (2024)[J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(12): 1128-1136. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240528-00366.

[16] Authors N. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidneys, 2024, 13(2): 140-171. DOI: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.456.

[17] 王瑞晔, 王丽敏, 王金雪, 等. 儿童糖尿病酮症酸中毒危险因素的研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(10): 190-194. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2024.10.190.
Wang RY, Wang LM, Wang JX, et al. Research progress on risk factors of diabetic ketoacidosis in children[J]. Diabetes New World, 2024, 27(10): 190-194. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2024.10.190.

[18] 吴晓枫, 刘东伟, 刘章锁. 糖尿病酮症酸中毒相关急性肾损伤研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(3): 276-280. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2023.03.016.
Wu XF, Liu DW, Liu ZS. Research progress of acute kidney injury related to diabetic ketoacidosis[J]. Chin J Nephrol Dial

Transplant, 2023, 32(3): 276-280. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-298X. 2023. 03. 016.

[19] 张志红, 王五桃, 张鲜惠, 等. 不同压力高压氧治疗缺氧缺血性脑病患儿及对其HCT、PLT、MPV的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2025, 32(7): 731-735. DOI: 10.3760/cma. j. cn311847-20240329-00076.
Zhang ZH, Wang WT, Zhang XH, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy at different pressures on HCT, PLT, and MPV in children with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Chin J Health Manag, 2025, 32(7): 731-735. DOI: 10.3760/cma. j. cn311847-20240329-00076.

[20] 徐佳音, 朱海燕, 徐锦. NGAL和KIM-1检测在儿童脓毒症合并急性肾损伤中的诊断价值[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(1): 82-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-8467. 2021. 01. 013.
Xu JY, Zhu HY, Xu J. The value of NGAL and KIM-1 detection in clinical diagnosis of sepsis with acute kidney injury in children[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2021, 48(1): 82-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-8467. 2021. 01. 013.

[21] 姚小兵. CTSS在不同程度积水肾脏纤维化中的作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.
Yao XB. Study on the role and mechanism of CTSS in renal fibrosis with different degrees of hydronephrosis [D]. Wuhan: Wuhan University, 2019.

[22] 王婉晴, 苗艳, 曹慧霞, 等. 组织蛋白酶S在肾脏疾病中的作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(3): 310-313. DOI: 10.13507/j. issn. 1674-3474. 2022. 03. 024.
Wang WQ, Miao Y, Cao HX, et al. Role of cathepsin S in kidney diseases[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(3): 310-313. DOI: 10.13507/j. issn. 1674-3474. 2022. 03. 024.

[23] 胡国生, 李利. 儿童糖尿病酮症酸中毒发生急性肾损伤的临床特征及危险因素分析[J]. 新医学, 2023, 54(8): 585-589. DOI: 10.3969/j. issn. 0253-9802. 2023. 08. 011.
Hu GS, Li L. Clinical characteristics and risk factors of acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis[J]. New Med, 2023, 54(8): 585-589. DOI: 10.3969/j. issn. 0253-9802. 2023. 08. 011.

[24] 樊婷婷. 预测糖尿病酮症酸中毒患者发生急性肾损伤风险的列线图模型[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
Fan TT. Nomogram model for predicting the risk of acute kidney injury in patients with diabetic ketoacidosis [D]. Changchun: Jilin University, 2021.

[25] 邓琳, 龚鸿昌, 黄华, 等. 肾血管阻力指数、血清胱抑素C、肌酐水平对危重症患者早期急性肾损伤的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(34): 87-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 34. 022.
Deng L, Gong HC, Huang H, et al. Predictive value of renal vascular resistance index, serum cystatin C and creatinine levels for early acute kidney injury in critically ill patients[J]. Shandong Med J, 2021, 61(34): 87-90. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 34. 022.

（收稿日期：2025-10-21）