

循环S100A12与脓毒症相关急性肾损伤的关联及临床定位

吕亚男¹, 石继魁^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

摘要

脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)是危重患者常见的器官功能障碍之一, 与死亡风险升高、肾脏替代治疗需求增加及远期肾脏不良结局相关。目前, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的识别与分期仍主要依据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)规定的血清肌酐变化及尿量减少标准, 但这些指标对AKI发生前风险及全身炎症状态的反映有限。S100钙结合蛋白A12 (S100 calcium-binding protein A12, S100A12)主要由中性粒细胞等髓系细胞表达和释放, 其循环水平与先天免疫激活及全身炎症状态相关。本文聚焦循环S100A12与SA-AKI的临床研究证据, 结合其生物学基础评估现有证据的可靠性, 并讨论临床应用仍需解决的关键问题。目前仅有两项临床研究直接评价循环S100A12与SA-AKI的关系, 且结果不一致: 一项研究未发现脓毒症患者AKI与非AKI亚组间血浆S100A12水平存在显著差异, 另一项单中心前瞻性队列则显示循环S100A12与SA-AKI相关, 并具有一定区分度。由于采样时序尚未充分明确、结局定义存在差异, 且检测方法尚未标准化、缺乏独立外部验证, 目前还不能确定S100A12能否在AKI发生前识别高风险患者, 也不能证明其能在现有临床评估基础上提供额外价值。现阶段, 循环S100A12更适合作为炎症相关候选辅助风险标志物, 尚不能替代KDIGO标准或独立指导临床决策。

关键词

S100钙结合蛋白A12, 脓毒症相关急性肾损伤, 脓毒症, 生物标志物, 风险分层

Circulating S100A12 in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Association and Clinical Positioning

Yanan Lv¹, Jikui Shi^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 吕亚男, 石继魁. 循环 S100A12 与脓毒症相关急性肾损伤的关联及临床定位[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 370-378. DOI: 10.12677/acm.2026.1693057

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong²Department of Critical Care Medicine, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

Abstract

Sepsis-Associated acute kidney injury (SA-AKI) is a common complication in critically ill patients and is associated with higher mortality, an increased requirement for kidney replacement therapy, and adverse long-term renal outcomes. Acute kidney injury (AKI) is currently identified and staged mainly using Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria based on changes in serum creatinine and urine output; however, these indicators have limited ability to identify risk before AKI onset or reflect systemic inflammatory status. S100 calcium-binding protein A12 (S100A12) is predominantly expressed and released by myeloid cells such as neutrophils, and its circulating level is associated with innate immune activation and systemic inflammation. This review focuses on clinical evidence regarding circulating S100A12 in SA-AKI, evaluates the reliability of current evidence in light of its biological basis, and discusses key issues that must be resolved before clinical application. Only two clinical studies have directly evaluated the relationship between circulating S100A12 and SA-AKI, and their results were inconsistent: one found no significant difference in plasma S100A12 between patients with sepsis who had AKI and those who did not, whereas a single-center prospective cohort showed that circulating S100A12 was associated with SA-AKI and showed discriminatory ability. Because the temporal relationship between S100A12 sampling and AKI onset remains unclear, outcome definitions differ, assay methods have not been standardized, and independent external validation is lacking, it remains uncertain whether S100A12 can identify high-risk patients before AKI onset or provide additional value beyond current clinical assessment. At present, circulating S100A12 is better regarded as an inflammation-related candidate adjunctive marker for risk assessment and should not replace KDIGO criteria or independently guide clinical decisions.

Keywords

S100 Calcium-Binding Protein A12, Sepsis-Associated Acute Kidney Injury, Sepsis, Biomarker, Risk Stratification

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)是危重患者常见的器官功能障碍之一, 不仅增加死亡风险和肾脏替代治疗需求, 还与慢性肾脏病及心血管事件等远期不良结局相关[1]。急性疾病质量倡议(Acute Disease Quality Initiative, ADQI)第28届工作组共识建议, 将脓毒症诊断后7 d内发生的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)界定为SA-AKI, 其中脓毒症和AKI应分别符合Sepsis-3和改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)标准[1][2]。

KDIGO以血清肌酐变化和尿量减少作为AKI的诊断与分期依据[3], 是临床识别SA-AKI的基础。然而, 血清肌酐受基线肾功能、肌肉量和液体稀释等因素影响, 其升高可能滞后于肾小球滤过率下降;

尿量则易受液体复苏、血流动力学状态、利尿剂使用及记录准确性影响[3][4]。ADQI 建议将功能、损伤和应激生物标志物与常规临床信息结合, 以补充 AKI 风险评估和临床判断, 而非替代 KDIGO 标准[4]。因此, 新型标志物应在现有诊断框架内进行评价, 重点考察其能否在 AKI 发生前识别高风险患者, 并在常规临床评估基础上提供额外信息。

循环 S100 钙结合蛋白 A12 (S100 calcium-binding protein A12, S100A12) 可能与 SA-AKI 相关, 但目前仅有两项直接临床研究, 且结果不一致[5][6]。其他病因 AKI 研究可提供有限的间接证据, 尚不能直接外推至 SA-AKI 人群[7][8]。循环 S100A12 能否在常规临床信息和疾病严重程度指标之外提供额外的 SA-AKI 风险信息, 仍有待明确。基于此, 本文聚焦循环 S100A12 与 SA-AKI 的关系, 重点评述其生物学基础、现有临床证据及临床转化仍需解决的关键问题。

2. 循环 S100A12 的生物学基础及临床解释

2.1. 细胞来源、受体作用及循环影响因素

S100A12 属于 S100 钙结合蛋白家族, 主要表达于中性粒细胞, 部分单核细胞也可表达, 且其表达水平会随单核细胞亚群和分化状态而变化[9][10]。在特定炎症或微生物刺激下, 中性粒细胞可通过非经典途径释放 S100A12, 但不同刺激引起的释放反应并不一致[11]。

S100A12 释放至细胞外后, 可作为炎症相关危险信号参与先天免疫反应。人单核细胞实验显示, S100A12 可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 诱导炎症基因表达; 阻断 TLR4 可抑制相关信号, 而阻断晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 未产生同等抑制作用[12]。不过, 其他实验体系也提示 S100A12 可与 RAGE 及多种清道夫受体相互作用[13][14], 说明其受体依赖性可能随细胞类型和实验条件而变化。

Achouiti 等发现, 肺部、腹腔和泌尿系统感染所致重症脓毒症患者的血清 S100A12 水平均高于健康对照, 其中肺部感染患者水平最高; 腹膜炎患者腹腔液中的 S100A12 浓度则显著高于同期血浆水平[15]。这些结果提示, 循环 S100A12 还可能受到感染部位和局部炎症环境的影响。另有示踪研究显示, S100A12 可分布于富含 RAGE 或清道夫受体的肺、肝和脾等组织, 阻断其与清道夫受体的相互作用可延长其在血浆中的停留时间[14]。

上述研究为 S100A12 参与炎症反应提供了生物学依据, 但其循环水平同时受到髓系细胞构成和活化状态、刺激类型、感染来源、局部炎症环境、组织分布及清除过程等多种因素影响。因此, 循环 S100A12 可反映全身炎症激活, 但其升高并非肾损伤所特有。体外实验观察到的受体依赖性和生物学效应, 也不能直接用于解释 S100A12 在 SA-AKI 中的作用机制。现有研究尚未明确 S100A12 升高与 SA-AKI 发生的先后关系, 也不足以证明二者存在因果关系。

2.2. S100A12 在 SA-AKI 中的潜在致病机制假设

现截至本文纳入的文献, 尚缺乏 S100A12 直接作用于肾微血管内皮细胞或肾小管上皮细胞并导致 SA-AKI 的实验证据, 因此以下内容仅为基于非肾脏和慢性肾脏病相关基础研究提出的工作假设。脓毒症时, 活化的髓系细胞, 尤其是中性粒细胞, 可表达并释放 S100A12, 部分单核细胞亦可表达该蛋白[9]-[11]。细胞外 S100A12 可通过 TLR4 激活单核细胞并诱导炎症基因表达[12], 也可与 RAGE 及清道夫受体相互作用[13][14]。

在人冠状动脉内皮细胞模型中, 在该实验条件下, S100A12 直接刺激未引起所检测的明显内皮炎症反应; 但 S100A12 刺激单核细胞后所得上清可诱导内皮细胞炎症因子和黏附分子表达, 且该反应依赖白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 信号[16], 提示 S100A12 可能通过“髓系细胞-细胞因子-内皮细胞”

轴放大血管炎症。在 PC12 细胞氧糖剥夺/复氧模型中, S100A12 过表达可增强细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号, 并加重炎症、氧化应激和细胞凋亡[17]; 在慢性肾脏病相关研究的分化 HL-60 细胞实验中, S100A12 过表达可通过钙超载促进中性粒细胞胞外诱捕网形成 (neutrophil extracellular trap formation, NETosis) [18]。

据此推测, 在 SA-AKI 中, 循环 S100A12 可能主要作为全身髓系炎症的放大因子, 而非肾脏特异性损伤分子。其可能通过促进单核细胞炎症因子释放、内皮激活及内皮黏附分子表达[12][16], 并增强氧化应激[17]和 NETosis [18], 增加肾脏微循环及肾小管所承受的炎症负荷。上述推测尚不能证明 S100A12 与 SA-AKI 之间存在因果关系。未来可在人源肾微血管内皮细胞、肾小管上皮细胞以及表达人 S100A12 的转基因或人源化模型中开展受体阻断和功能干预实验。

3. 循环 S100A12 与 SA-AKI 的临床研究证据

3.1. SA-AKI 的直接临床证据

目前仅有两项临床研究直接评价循环 S100A12 与脓毒症患者 AKI 的关系, 且结果不一致。Wu 等开展前瞻性观察研究, 纳入 44 例脓毒症患者及 27 名健康对照, 并在 ICU 入院后 48 h 内检测血浆 S100A12。结果显示, 脓毒症患者整体 S100A12 水平高于健康对照, 但 AKI、非 AKI 及终末期肾病亚组间差异无统计学意义[5]。该研究样本量较小, S100A12 也并非其主要研究指标, 且患者按照采样时的 AKI 状态分组, 因此其结果主要反映采样时的组间差异, 不能说明 S100A12 能否在 AKI 发生前识别高风险患者。

Liu 等在单中心前瞻性队列中纳入 202 例成年脓毒症患者, 其中 121 例在 ICU 入院后 7 d 内发生 SA-AKI。研究在 ICU 入院后 24 h 内检测血浆 S100A12, 结果显示 SA-AKI 组水平高于非 AKI 组; 多变量分析中, S100A12 每升高 1 ng/mL, 发生 SA-AKI 的调整后比值比(odds ratio, OR)为 1.17。S100A12 单独区分 SA-AKI 与非 AKI 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.839 [6]。这些结果支持循环 S100A12 与 SA-AKI 存在关联, 并提示其具有一定区分度。但研究未说明所有患者采样时是否尚未发生 AKI, 也未评价其在常规临床模型基础上能否提供额外信息, 相关结果仍需独立外部验证。

由于研究目的、采样窗口和结局定义不同, 两项研究结果不宜简单视为相互矛盾。

3.2. 其他病因 AKI 的间接证据

其他病因 AKI 研究为循环 S100A12 与肾损伤的关系提供了有限的间接证据。Zakiyanov 等在非脓毒症重症 AKI 患者中发现, 肾脏替代治疗启动前血清 S100A12 水平高于慢性肾脏病 5 期、维持性血液透析及健康对照人群[7]。由于患者在采样时已经发生 AKI 且病情较重, 该研究主要提示 S100A12 与已发生的重症 AKI 存在同期关联, 不能评价其在 AKI 发生前的风险识别价值。

Nikolakopoulou 等观察了 39 例接受体外循环心脏手术的患者, 其中 7 例术后发生 AKI; 术后即刻 S100A12 水平在随后发生 AKI 者中较高[8]。不过, 该研究主要评价 S100A8/A9, S100A12 相关分析属于探索性, 由于未进行多变量调整, 且样本量和事件数较少, 因此只能作为心脏手术相关 AKI 背景下的间接证据。

3.3. 现有证据的综合评价

现有研究提示循环 S100A12 可能与 SA-AKI 相关, 但直接证据数量较少, 且研究设计和结果存在差异。目前尚不能确定 S100A12 能否在 AKI 发生前识别高风险患者, 也未证实其在常规临床评估基础上能够提供额外价值。相关研究的主要设计、结果及局限见表 1。

Table 1. Major clinical studies of circulating S100A12 and acute kidney injury
表 1. 循环 S100A12 与 AKI 的主要临床研究

研究	设计与人群	采样与结局	主要结果及局限
Wu 等, 2022 [5]	前瞻性观察研究; 44 例脓毒症患者及 27 名健康对照	ICU 入院后 48 h 内检测血浆 S100A12; 按采样时 AKI 状态分组	脓症患者整体水平高于健康对照, 但 AKI、非 AKI 及终末期肾病亚组间差异无统计学意义; 样本量较小, 主要反映采样时的组间差异。
Liu 等, 2026 [6]	单中心前瞻性队列; 202 例成年脓症患者, 其中 121 例在 ICU 入院后 7 d 内发生 SA-AKI	ICU 入院后 24 h 内采样; 结局为入院后 7 d 内 AKI	S100A12 升高与 SA-AKI 相关, 每升高 1 ng/mL 的调整后 OR 为 1.17, 单独区分 SA-AKI 与非 AKI 的 AUC 为 0.839; 未明确所有患者是否均在 AKI 发生前采样, 未评价增量价值, 且缺乏外部验证。
Zakiyanov 等, 2013 [7]	横断面研究; 40 例非脓毒症重症 AKI 患者及 3 类对照	肾脏替代治疗启动前采血	AKI 组 S100A12 水平较高; 采样时 AKI 已经发生, 不能评价其在 AKI 发生前的风险识别价值。
Nikolakopoulou 等, 2019 [8]	探索性心脏手术队列; 39 例患者, 其中 7 例发生 AKI	术前及体外循环结束后即刻采血; 结局为术后 7 d 内 AKI	术后即刻 S100A12 在随后发生 AKI 者中较高; 未进行多变量调整, 且样本量和事件数较少。

注: AKI 为急性肾损伤; SA-AKI 为脓毒症相关急性肾损伤; ICU 为重症监护病房; OR 为比值比; AUC 为曲线下面积。

4. 循环 S100A12 临床转化面临的关键问题

4.1. 明确采样时序与统一结局定义

ADQI 以脓毒症诊断时间作为 SA-AKI 的起点, 并将 48 h 内和 48 h 至 7 d 发生的 AKI 分别界定为早发和晚发 SA-AKI [1]。后续研究应同时记录脓毒症诊断时间、S100A12 采样时间以及首次达到 AKI 标准的时间。若研究旨在评价 S100A12 能否预测 AKI 发生, 应确保采样早于患者首次达到 AKI 标准的时间。对于 AKI 发生前死亡等竞争事件, 也应根据研究目的选择适当的分析方法[19]。

SA-AKI 的临床表现和预后差异明显。多中心研究显示, 不同 AKI 分期和诊断依据的患者在肾脏替代治疗需求、肾功能恢复和死亡风险方面并不相同, AKI 分期越高, 通常预后越差[20]-[22]。如果仅以任意 AKI (KDIGO 1 期及以上)作为结局, 可能会将短暂少尿、持续性肾功能障碍和重度 AKI 归入同一类别, 从而削弱生物标志物结果的临床解释性。

因此, 后续研究应根据 S100A12 的预期用途预先设定主要结局, 并可将 KDIGO 2~3 期 AKI、持续性 AKI、肾脏替代治疗、肾功能恢复或主要肾脏不良事件(major adverse kidney events, MAKE)作为补充结局。采用 MAKE 时, 还应预先明确其组成和观察时间窗[23]。只有明确采样与 AKI 发生的先后关系, 并统一结局定义和表型划分, 才能判断 S100A12 更适合用于预测 AKI 发生、辅助早期识别, 还是主要反映已经形成的炎症反应和器官功能障碍。

4.2. 验证增量价值并开展外部验证

循环 S100A12 与髓系细胞活化和全身炎症状态相关, 所反映的信息不同于肾功能、肾小管损伤和细

胞应激标志物。ADQI 建议将不同病理维度的生物标志物与临床信息结合, 而不是以单项标志物替代 KDIGO 标准[4]。例如, proenkephalin A 119-159 (Penkid)可提供肾功能相关信息; 尿液组织金属蛋白酶抑制剂 2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)与胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)的乘积[TIMP-2]·[IGFBP7]则反映细胞应激。二者已分别用于评价脓毒症患者的肾脏结局和危重患者短期发生中重度 AKI 的风险[24] [25]。

目前尚无研究在同一脓毒症队列、相同采样时点和统一结局定义下, 将 S100A12 与上述标志物进行直接比较, 不同研究分别报告的 AUC 也不能简单横向比较。因此, 现有证据不足以说明 S100A12 优于既有 AKI 标志物。其潜在价值可能在于与常规临床信息和肾脏相关标志物结合, 补充全身炎症方面的信息。

若要判断 S100A12 能否提供额外价值, 应首先建立仅纳入采样时已经获得的临床信息的基准模型, 再比较加入 S100A12 前后模型的区分度、校准度和临床净获益[26] [27]。模型开发阶段还应进行内部验证, 随后在不同中心和患者人群中开展独立外部验证, 并按照个体预后或诊断多变量预测模型透明报告声明(Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis, TRIPOD)规范报告研究设计和结果[28]。现有 S100A12 研究主要报告调整后关联和单指标 ROC 分析, 尚不足以证明其能在常规临床模型基础上提供额外价值或改善临床决策[6]。

4.3. 检测标准化与阈值验证

现有两项直接研究均采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 S100A12, 但在试剂平台、样本处理和方法学报告方面存在差异[5] [6]。在缺乏平行样本方法比对的情况下, 不同平台测得的绝对浓度不宜直接比较, 单项研究确定的截断值也不能直接推广至其他实验室或检测系统。

因此, 后续研究应根据预期用途, 规范并完整报告样本类型、抗凝剂、处理时间、保存和冻融条件、稀释方法及质量控制, 并验证精密度、线性、稳定性和基质效应等关键分析性能[29]。在此基础上, 还需开展跨试剂批次、跨实验室和跨平台的方法学比较, 逐步提高检测结果的一致性和可溯源性。

现有截断值来自单中心队列, 并在同一数据集中依据约登指数确定, 且未进行内部或独立外部验证[6]。因此, 该阈值只能视为特定人群和检测平台下的探索性结果。临床应用前, 应在独立人群中验证预先确定的阈值; 在检测方法尚未标准化的情况下, 研究型 ELISA 所得阈值不宜作为通用诊断界值或临床决策标准。

5. 现阶段临床定位

现有证据尚不支持将循环 S100A12 单独用于 SA-AKI 诊断或 KDIGO 分期, 也不能仅凭一次检测结果判断肾损伤病因, 或独立指导肾脏替代治疗、液体管理和药物调整。现阶段, S100A12 更适合作为炎症相关候选辅助风险标志物, 其潜在价值在于与常规临床信息和肾脏相关指标结合, 为风险评估提供补充信息, 并辅助识别可能需要加强肾功能监测的患者。能否据此采取针对性的肾脏保护措施, 如减少可避免的肾毒性暴露, 仍需前瞻性研究验证。

在检测方法实现标准化并完成多中心外部验证前, S100A12 检测仍应主要限于研究场景。即使后续证实其具有稳定的增量价值, 仍需通过临床影响研究和成本效益评价, 明确检测结果能否转化为预设且可执行的干预措施, 并改善患者结局。

6. 局限性与未来研究框架

6.1. 本文局限性

本文为叙述性综述, 未按照系统评价规范开展系统检索、独立筛选、偏倚风险评价和定量合并, 文

献选择及证据解读可能存在一定主观性。目前直接评价循环 S100A12 与 SA-AKI 关系的临床研究仅有两项,且在研究目的、人群构成、采样时点和结局定义方面存在差异,限制了研究间比较。此外,部分方法学评价仅依据公开发表资料作出,无法结合研究方案、个体水平数据和原始检测资料进一步核实。因此,本文结论主要基于现有公开证据,仍需后续研究进一步验证。

6.2. 理想的未来研究方案

未来宜开展前瞻性、多中心、连续入组队列研究,并在独立人群中验证研究结果。研究对象可为符合 Sepsis-3 标准的成年患者;若主要评价新发 SA-AKI 风险,应区分基线已存在 AKI 与尚未发生 AKI 的患者,并根据研究目的设置必要的纳入与排除标准,以减少基础肾功能及相关治疗因素的影响。

研究可在 ICU 入院或脓毒症识别后的预设早期时间点采集血浆,如基线、12 h 和 24 h,动态检测循环 S100A12,并同步收集肾功能、尿量、疾病严重程度及主要治疗信息。主要结局可设为 7 d 内新发 KDIGO 2~3 期 SA-AKI,次要结局可包括其他 AKI 表型、肾脏替代治疗、肾功能恢复、MAKE30 及短期死亡等。

统计分析应首先建立基于常规临床信息的基准模型,再评价加入 S100A12 后模型区分度、校准度和临床净获益的变化,并通过内部验证和独立外部验证评价结果的稳定性及可推广性。

7. 结论

现有研究提示循环 S100A12 可能与 SA-AKI 相关,但直接临床证据仅来自两项结果不一致的观察性研究,且在采样时序、结局定义、检测标准化和外部验证等方面仍有不足。总体而言,循环 S100A12 现阶段更适合作为炎症相关候选辅助风险标志物,尚不能替代 KDIGO 标准或独立指导临床决策。未来研究应重点验证其能否在 AKI 发生前识别高风险患者、在常规临床评估基础上提供额外价值,以及其临床应用能否改善患者管理和临床结局。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS106)。

参考文献

- [1] Zarbock, A., Nadim, M.K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Consensus Report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 401-417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- [2] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [3] Kellum, J.A. and Lameire, N. (2013) Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Critical Care*, **17**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- [4] Ostermann, M., Zarbock, A., Goldstein, S., Kashani, K., Macedo, E., Murugan, R., *et al.* (2020) Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Network Open*, **3**, e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
- [5] Wu, H.P., Chuang, L.P., Liu, P.H., Chu, C., Yu, C., Lin, S., *et al.* (2022) Decreased Monocyte HLA-DR Expression in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury. *Medicina*, **58**, Article No. 1198. <https://doi.org/10.3390/medicina58091198>
- [6] Liu, H., Yu, M., Mao, Y., Xue, Q., Lv, Y., Qu, F., *et al.* (2026) Association between S100 Calcium-Binding Protein A12 and Sepsis Associated-Acute Kidney Injury: A Prospective Cohort Study. *BMC Nephrology*, **27**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12882-026-04760-0>
- [7] Zakiyanov, O., Kriha, V., Vachek, J., Zima, T., Tesar, V. and Kalousova, M. (2013) Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products, Extracellular Newly Identified Receptor for Receptor for Advanced Glycation End Products Binding Protein and High Mobility Group Box 1 Levels in

- Patients with Acute Kidney Injury: A Cross Sectional Study. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-245>
- [8] Nikolakopoulou, Z., Hector, L.R., Creagh-Brown, B.C., Evans, T.W., Quinlan, G.J. and Burke-Gaffney, A. (2019) Plasma S100A8/A9 Heterodimer Is an Early Prognostic Marker of Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Biomarkers in Medicine*, **13**, 205-218. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0238>
 - [9] Ravasi, T., Hsu, K., Goyette, J., Schroder, K., Yang, Z., Rahimi, F., *et al.* (2004) Probing the S100 Protein Family through Genomic and Functional Analysis. *Genomics*, **84**, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.02.002>
 - [10] Lira-Junior, R., Holmström, S.B., Clark, R., Zwicker, S., Majster, M., Johannsen, G., *et al.* (2020) S100A12 Expression Is Modulated during Monocyte Differentiation and Reflects Periodontitis Severity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 86. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00086>
 - [11] Tardif, M.R., Chapeton-Montes, J.A., Posvanzic, A., Pagé, N., Gilbert, C. and Tessier, P.A. (2015) Secretion of S100A8, S100A9, and S100A12 by Neutrophils Involves Reactive Oxygen Species and Potassium Efflux. *Journal of Immunology Research*, **2015**, Article ID: 296149. <https://doi.org/10.1155/2015/296149>
 - [12] Foell, D., Wittkowski, H., Kessel, C., Lükken, A., Weinlage, T., Varga, G., *et al.* (2013) Proinflammatory S100A12 Can Activate Human Monocytes via Toll-Like Receptor 4. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 1324-1334. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1602oc>
 - [13] Hofmann, M.A., Drury, S., Fu, C., Qu, W., Taguchi, A., Lu, Y., *et al.* (1999) RAGE Mediates a Novel Proinflammatory Axis: A Central Cell Surface Receptor for S100/Calgranulin Polypeptides. *Cell*, **97**, 889-901. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80801-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80801-6)
 - [14] Hoppmann, S., Steinbach, J. and Pietzsch, J. (2010) Scavenger Receptors Are Associated with Cellular Interactions of S100A12 *in Vitro* and *in Vivo*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **42**, 651-661. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.12.010>
 - [15] Achouiti, A., Föll, D., Vogl, T., van Till, J.W.O., Laterre, P., Dugernier, T., *et al.* (2013) S100A12 and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Levels during Human Severe Sepsis. *Shock*, **40**, 188-194. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31829fbc38>
 - [16] Armaroli, G., Verweyen, E., Pretzer, C., Kessel, K., Hirono, K., Ichida, F., *et al.* (2019) Monocyte-Derived Interleukin-1 β as the Driver of S100A12-Induced Sterile Inflammatory Activation of Human Coronary Artery Endothelial Cells: Implications for the Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 792-804. <https://doi.org/10.1002/art.40784>
 - [17] Zhang, X., Shen, R., Shu, Z., Zhang, Q. and Chen, Z. (2020) S100A12 Promotes Inflammation and Apoptosis in Ischemia/Reperfusion Injury via ERK Signaling *in Vitro* Study Using PC12 Cells. *Pathology International*, **70**, 403-412. <https://doi.org/10.1111/pin.12924>
 - [18] Zhu, H., Chang, X., Du, Y., Zhao, X., Juan, C., Mao, Y., *et al.* (2026) Regulation of Calcium Homeostasis by S100A12 Drives NETosis in Chronic Kidney Disease. *Inflammation Research*, **75**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1007/s00011-026-02215-8>
 - [19] Austin, P.C., Lee, D.S. and Fine, J.P. (2016) Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*, **133**, 601-609. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017719>
 - [20] White, K.C., Serpa-Neto, A., Hurford, R., Clement, P., Laupland, K.B., See, E., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: Incidence, Patient Characteristics, Timing, Trajectory, Treatment, and Associated Outcomes. A Multicenter, Observational Study. *Intensive Care Medicine*, **49**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07138-0>
 - [21] Song, M.J., Jang, Y., Legrand, M., Park, S., Ko, R., Suh, G.Y., *et al.* (2024) Epidemiology of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Cohort Study in South Korea. *Critical Care*, **28**, Article No. 383. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05167-9>
 - [22] Wang, D.H., Zhao, J.C., Xi, X.M., Zheng, Y. and Li, W. (2024) Attributable Mortality of Acute Kidney Injury among Critically Ill Patients with Sepsis: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *BMC Nephrology*, **25**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03551-9>
 - [23] Billings IV, F.T. and Shaw, A.D. (2014) Clinical Trial Endpoints in Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **127**, 89-93. <https://doi.org/10.1159/000363725>
 - [24] Hollinger, A., Wittebole, X., François, B., Pickkers, P., Antonelli, M., Gayat, E., *et al.* (2018) Proenkephalin a 119-159 (Penkid) Is an Early Biomarker of Septic Acute Kidney Injury: The Kidney in Sepsis and Septic Shock (Kid-SSS) Study. *Kidney International Reports*, **3**, 1424-1433. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.08.006>
 - [25] Bihorac, A., Chawla, L.S., Shaw, A.D., Al-Khafaji, A., Davison, D.L., DeMuth, G.E., *et al.* (2014) Validation of Cell-Cycle Arrest Biomarkers for Acute Kidney Injury Using Clinical Adjudication. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 932-939. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077oc>

- [26] Steyerberg, E.W., Vickers, A.J., Cook, N.R., Gerds, T., Gonen, M., Obuchowski, N., *et al.* (2010) Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology*, **21**, 128-138.
<https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181c30fb2>
- [27] Vickers, A.J. and Elkin, E.B. (2006) Decision Curve Analysis: A Novel Method for Evaluating Prediction Models. *Medical Decision Making*, **26**, 565-574. <https://doi.org/10.1177/0272989x06295361>
- [28] Collins, G.S., Reitsma, J.B., Altman, D.G. and Moons, K.G.M. (2015) Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *BMJ*, **350**, g7594.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g7594>
- [29] Lee, J.W., Devanarayan, V., Barrett, Y.C., Weiner, R., Allinson, J., Fountain, S., *et al.* (2006) Fit-for-Purpose Method Development and Validation for Successful Biomarker Measurement. *Pharmaceutical Research*, **23**, 312-328.
<https://doi.org/10.1007/s11095-005-9045-3>