

脓毒症继发急性肺损伤患者血清 CCL25 和 PARK7 表达水平及其临床价值研究

阮本良¹, 邵敏², 韩晓洁¹ (1. 合肥京东方医院重症医学科, 合肥 230013; 2. 安徽医科大学第一附属医院重症医学科, 合肥 230022)

摘要: 目的 探讨脓毒症患者血清 C-C 模体趋化因子配体 25(C-C motif chemokine ligand 25, CCL25), 人帕金森病蛋白 7(Parkinson's disease protein 7, PARK7) 水平与急性肺损伤(acute lung injury, ALI) 的关系及临床意义。方法 选取 2019 年 2 月~2023 年 2 月合肥京东方医院诊治的 138 例脓毒症患者为脓毒症组, 根据是否继发 ALI 分为 ALI 组($n=40$) 和非 ALI 组($n=98$), 以同期体检的 70 例健康人为对照。酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 CCL25 和 PARK7 水平。Pearson 相关分析血清 CCL25, PARK7 与临床指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析脓毒症继发 ALI 的危险因素。受试者工作特征曲线分析血清 CCL25 和 PARK7 水平对脓毒症继发 ALI 的预测价值。结果 脓毒症组患者血清 CCL25 ($367.52 \pm 46.87 \text{ ng/L}$), PARK7($54.26 \pm 17.45 \mu\text{g/L}$) 水平高于对照组 ($48.17 \pm 5.26 \text{ ng/L}$, $12.31 \pm 4.12 \mu\text{g/L}$), 差异具有统计学意义($t=46.825, 19.813$, 均 $P < 0.05$)。ALI 组患者血清 CCL25 ($434.65 \pm 52.87 \text{ ng/L}$ vs $340.12 \pm 42.64 \text{ ng/L}$), PARK7($103.47 \pm 22.51 \mu\text{g/L}$ vs $34.18 \pm 7.46 \mu\text{g/L}$), 呼吸指数 (1.58 ± 0.48 vs 0.88 ± 0.07)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) ($50.11 \pm 6.27 \text{ mmHg}$ vs $40.42 \pm 5.20 \text{ mmHg}$)、急性生理学与慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分 (23.37 ± 3.82 分 vs 17.15 ± 3.41 分)、序贯器官衰竭(SOFA) 评分 (13.56 ± 2.93 分 vs 10.18 ± 2.81 分) 均高于非 ALI 组, 而氧合指数 (237.14 ± 23.56 分 vs 341.14 ± 21.37 分)、动脉血氧分压 (PaO_2) ($55.87 \pm 8.03 \text{ mmHg}$ vs $63.11 \pm 7.14 \text{ mmHg}$) 低于非 ALI 组, 差异具有统计学意义($t=10.998, 27.151, 14.145, 9.342, 9.385, 6.332, 25.172, 5.210$, 均 $P < 0.05$)。ALI 组患者血清 CCL25, PARK7 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、呼吸指数、 PaCO_2 呈正相关($r=0.579 \sim 0.801$, 均 $P < 0.05$), 与氧合指数、 PaO_2 呈负相关($r=-0.687, -0.643; -0.654, -0.712$, 均 $P < 0.05$)。血清 CCL25 (OR=1.309, 95%CI: 1.040 ~ 1.646), PARK7 (OR=1.288, 95%CI: 1.016 ~ 1.633), APACHE II 评分 (OR=1.188, 95%CI: 1.019 ~ 1.384), SOFA 评分 (OR=1.197, 95%CI: 1.006 ~ 1.425) 是影响脓毒症患者继发 ALI 的独立危险因素。血清 CCL25, PARK7 联合对脓毒症继发 ALI 预测的曲线下面积 (95%CI)[0.833(0.784 ~ 0.872)] 大于单项指标 [0.770(0.725 ~ 0.835), 0.741(0.691 ~ 0.790)], 差异具有统计学意义 ($Z=4.602, 4.318$, 均 $P < 0.05$)。结论 脓毒症患者血清 CCL25 和 PARK7 水平升高, 是影响脓毒症继发 ALI 发生的独立危险因素, 两者联合对脓毒症继发 ALI 具有较高的预测价值。

关键词: 脓毒症; 急性肺损伤; C-C 模体趋化因子配体 25; 人帕金森蛋白 7

中图分类号: R631; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 01-090-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.016

Study on the Expression Levels and Clinical Value of Serum CCL25 and PARK7 in Patients with Acute Lung Injury Secondary to Sepsis

RUAN Benliang¹, SHAO Min², HAN Xiaojie¹ (1. Department of Critical Care Medicine, Hefei Jingdongfang Hospital, Hefei 230013, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: Objective To investigate the serum levels of C-C motif chemokine ligand 25 (CCL25) and human Parkinson's disease protein 7 (PARK7) in patients with sepsis and their relationship with acute lung injury (ALI). **Methods** 138 sepsis patients diagnosed and treated in Hefei Jingdongfang Hospital from February 2019 to February 2023 were selected as sepsis group. They were divided into ALI group ($n=40$) and non-ALI group ($n=98$) based on whether ALI occurred. 70 healthy individuals who underwent physical examinations at the same time were taken as a control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of CCL25 and PARK7. The correlation between serum CCL25, PARK7 and clinical indicators were analyzed by Pearson correlation analysis. Risk factors for secondary ALI in sepsis were conducted by multivariate logistic regression analysis. The value of serum CCL25 and PARK7 levels in predicting secondary ALI in sepsis were conducted by the receiver operating characteristic curve. **Results** Serum CCL25 ($367.52 \pm 46.87 \text{ ng/L}$) and PARK7 ($54.26 \pm 17.45 \mu\text{g/L}$)

基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目 (AHWJ2019b055): 脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡的研究。

作者简介: 阮本良 (1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 重症医学科, E-mail: ruanbenliang@126.com。

in patients with sepsis was higher than that of the control group ($48.17 \pm 5.26\text{ng/L}$, $12.31 \pm 4.12 \mu\text{g/L}$), and the differences were statistically significant ($t=46.825$, 19.813 , all $P<0.05$). ALI group patients CCL25 ($434.65 \pm 52.87\text{ng/L}$ vs $340.12 \pm 42.64\text{ng/L}$), PARK7 ($103.47 \pm 22.51 \mu\text{g/L}$ vs $34.18 \pm 7.46 \mu\text{g/L}$), respiratory index (1.58 ± 0.48 vs 0.88 ± 0.07), PaCO_2 ($50.11 \pm 6.27\text{mmHg}$ vs $40.42 \pm 5.20\text{mmHg}$), APACHE II score (23.37 ± 3.82 point vs 17.15 ± 3.41 point) and SOFA score (13.56 ± 2.93 point vs 10.18 ± 2.81 point) were all higher in the non-ALI group, while oxygenation index (237.14 ± 23.56 point vs 341.14 ± 21.37 point) and PaO_2 ($55.87 \pm 8.03\text{mmHg}$ vs $63.11 \pm 7.14\text{mmHg}$) were lower in the non-ALI group, and the differences were statistically significant ($t=10.998$, 27.151 , 14.145 , 9.342 , 9.385 , 6.332 , 25.172 , 5.210 , all $P<0.05$). The serum levels of CCL25 and PARK7 in ALI patients were positively correlated with APACHE II score, SOFA score, respiratory index and PaCO_2 ($r=0.579 \sim 0.801$, all $P<0.05$), while negatively correlated with oxygenation index and PaO_2 ($r=-0.687$, -0.643 ; -0.654 , -0.712 , all $P<0.05$). Serum CCL25 (OR=1.309, 95% CI: 1.040 ~ 1.646), PARK7 (OR=1.288, 95% CI: 1.016 ~ 1.633), APACHE II score (OR=1.188, 95% CI: 1.019 ~ 1.384) and SOFA score (OR=1.197, 95% CI: 1.006 ~ 1.425) were independent risk factors for secondary ALI in sepsis patients. The area under the curve (95% CI) of the combination of serum CCL25 and PARK7 for predicting secondary ALI in sepsis was 0.833 (0.784 ~ 0.872), which was greater than the individual indicators 0.770 (0.725 ~ 0.835) and 0.741 (0.691 ~ 0.790), and the differences were statistically significant ($Z=4.602$, 4.318 , $P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum levels of CCL25 and PARK7 in patients with sepsis are independent risk factors affecting the occurrence of secondary ALI in sepsis. The combination of the two has high predictive value for secondary ALI in sepsis.

Keywords: sepsis; acute lung injury; C-C motif chemokine ligand 25; human Parkinson's protein 7

脓毒症 (sepsis) 是重症监护病房患者死亡的主要原因, 全球每年患病例数达 5 000 万, 死亡例数达 1 100 万^[1]。急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是脓毒症最常见的并发症, 可引起急性呼吸窘迫综合征, 导致患者死亡^[2]。探索脓毒症继发 ALI 的生物学标志物, 对疾病的早期诊治和预后具有重要意义。C-C 模体趋化因子配体 25 (C-C motif chemokine ligand 25, CCL25) 属于 CC 趋化因子家族成员, 能与 CC 族趋化因子受体 9 结合, 参与趋化树突状细胞、胸腺细胞和巨噬细胞^[3]。研究发现, CCL25 能够激活肺上皮细胞表面的 Toll 样受体 4 (Toll like receptors, TLR4), 破坏调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 与辅助性 T17 细胞 (T helper cell 17, Th17) 的平衡稳态, 促进脓毒症时 ALI 的发生^[4]。人帕金森病蛋白 7 (Parkinson's disease protein 7, PARK7) 属于肽酶 C56 蛋白家族成员, 具有调节雄激素受体依赖的转录、细胞凋亡等过程^[5]。研究发现, PARK7 能与 NADPH 氧化酶亚基 p47phox 相互作用, 激活巨噬细胞, 造成脓毒症时肺、心脏等器官组织的损伤^[6-7]。目前脓毒症继发急性肺损伤患者血清 CCL25, PARK7 表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测脓症患者血清 CCL25 和 PARK7 水平, 分析两者在评估脓毒症继发 ALI 中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 2 月 ~ 2023 年 2 月合肥京东方医院诊治的 138 例脓症患者 (脓毒症组)。纳入标准: ①脓毒症诊断符合《中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》的标准^[8]; ②年龄 > 18 岁; ③临床资料完整, 均签署知情同意书。排除标准: ①外科手术、意外创伤及溺水等

因素导致的 ALI; ②并发恶性肿瘤; ③并发自身免疫系统疾病或近期应用免疫抑制药物治疗者; ④并发严重心、肾等脏器功能障碍; ⑤并发血液系统疾病、帕金森病等神经系统疾病。脓毒症组中, 男性 84 例, 女性 54 例, 平均年龄 67.78 ± 6.55 岁, 平均体质指数 $23.03 \pm 2.70\text{kg/m}^2$; 参考中华医学会重症医学分会 2014 年制定的《急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南》^[9] 对 ALI 进行诊断, 根据脓症患者住院期间是否继发 ALI, 分为 ALI 组 ($n=40$) 和非 ALI 组 ($n=98$)。以同期体检的 70 例健康人为对照组, 男性 39 例, 女性 21 例, 平均年龄 66.93 ± 6.14 岁, 平均体质指数 $23.10 \pm 2.58\text{kg/m}^2$ 。脓毒症组和对照组在性别、年龄及体质指数比较, 差异无明显统计学意义 ($\chi^2/t=0.511$, 0.903 , 0.179 , 均 $P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 试剂与仪器 人 CCL25 酶联免疫吸附检测试剂盒 (上海联迈生物科技有限公司, 货号 LM8H0065), 人 PAPK 7 酶联免疫吸附检测试剂盒 (上海信裕生物科技有限公司, 货号 XY-PARK7-Hu), 全波长酶标仪 (美国赛默飞公司, 型号 Max Plus384)。

1.3 方法

1.3.1 观察指标: 收集患者性别、年龄、体质指数、感染部位 (肺部、腹腔和泌尿系统)、高血压史、糖尿病史、冠心病史、有无气管插管机械通气等资料。收集入院后次日实验室检查指标, 包括白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)。收集患者入院 24h 内肺功能及血气分析指标, 包括第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (forced expira-

tory volume in the first second, FEV1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV1/forced vital capacity ratio, FEV1/FVC)、动脉氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉二氧化碳分压 (PaCO₂)、呼吸指数 (肺泡动脉氧分压差与 PaO₂ 比值)、氧合指数 [PaO₂/吸氧浓度 × 100%]。记录患者入院 24h 内急性生理学与慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分 (分值范围 0 ~ 71 分, 分值越高, 病情越重), 序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) (分值范围 0 ~ 24 分, 分值越高, 病情越重)。

1.3.2 血清 CCL25, PARK7 水平检测: 收集脓毒症组患者入院后第 2 日, 对照组体检时清晨空腹静脉血 5ml, 室温 3 000r/min 离心 10min, 留取上层血清。采用酶联免疫吸附实验测定患者血清 CCL25, PARK7 水平, 操作按照试剂盒说明书进行。根据标准品浓度值及 450nm 处的吸光度值绘制标准曲线, 计算样品浓度值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 26.0 软件分析数据。

表 1 单因素分析脓毒症继发 ALI 的影响因素 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类 别	非 ALI 组 (n=98)	ALI 组 (n=40)	t/χ^2	P
男性	58(59.18)	26(65.00)	0.403	0.525
年龄 (岁)	67.59 ± 6.98	68.23 ± 6.12	0.506	0.614
体质量指数 (kg/m ²)	22.96 ± 2.65	23.19 ± 2.74	0.458	0.648
感染部位				
肺部	40 (40.82)	18 (45.00)		
腹腔	30 (30.61)	13 (32.50)	0.541	0.763
泌尿系统	28 (28.57)	9 (22.50)		
高血压史	46(46.94)	21(52.50)	0.352	0.553
糖尿病史	23 (23.47)	12 (30.00)	0.640	0.424
冠心病史	30 (30.61)	14 (35.00)	0.252	0.616
气管插管机械通气	18 (18.37)	12 (30.00)	2.259	0.133
氧合指数	341.14 ± 21.37	237.14 ± 23.56	25.172	0.000
呼吸指数	0.88 ± 0.07	1.58 ± 0.48	14.145	0.000
PaO ₂ (mmHg)	63.11 ± 7.14	55.87 ± 8.03	5.210	0.000
PaCO ₂ (mmHg)	40.42 ± 5.20	50.11 ± 6.27	9.342	0.000
FEV1% (%)	59.87 ± 11.34	63.15 ± 9.22	1.622	0.107
FEV1/FVC (%)	65.27 ± 9.14	63.52 ± 9.36	1.013	0.313
C 反应蛋白 (mg/L)	80.14 ± 8.27	82.31 ± 12.31	1.204	0.231
降钙素原 (ng/ml)	0.27 ± 0.12	0.30 ± 0.13	1.300	0.196
白细胞计数 (× 10 ⁹ /L)	18.11 ± 3.64	19.24 ± 3.79	1.635	0.104
APACHE II 评分 (分)	17.15 ± 3.41	23.37 ± 3.82	9.385	0.000
SOFA 评分 (分)	10.18 ± 2.81	13.56 ± 2.93	6.332	0.000
CCL25 (ng/L)	340.12 ± 42.64	434.65 ± 52.87	10.998	0.000
PARK7 (μg/L)	34.18 ± 7.46	103.47 ± 22.51	27.151	0.000

呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。Pearson 法分析 ALI 组患者血清 CCL25, PARK7 水平与临床指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析脓毒症继发 ALI 的影响因素。受试者工作特征曲线评估血清 CCL25, PARK7 对脓毒症患者继发 ALI 的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组和对照组血清 CCL25, PARK7 比较 脓毒症组血清 CCL25, PARK7 水平分别为 367.52 ± 46.87ng/L, 54.26 ± 17.45 μg/L, 高于对照组 (48.17 ± 5.26 ng/L, 12.31 ± 4.12 μg/L), 差异具有统计学意义 (*t* = 46.825, 19.813, 均 *P* = 0.000)。

2.2 影响脓毒症继发 ALI 的单因素分析 见表 1。ALI 组呼吸指数、PaCO₂, APACHE II 评分、SOFA 评分、CCL25, PARK7 均高于非 ALI 组, 而氧合指数、PaO₂ 低于非 ALI 组, 差异具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。

2.3 血清 CCL25, PARK7 水平与临床指标的关联性 见表2。ALI 组患者血清 CCL25, PARK7 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、呼吸指数、 PaCO_2 呈正相关, 与氧合指数、 PaO_2 呈负相关 (均 $P < 0.05$)。

表2 血清 CCL25, PARK7 水平与临床指标的关联性

类别	CCL25		PARK7	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APACHE II 评分	0.774	< 0.001	0.727	< 0.001
SOFA 评分	0.801	< 0.001	0.756	< 0.001
呼吸指数	0.655	< 0.001	0.669	< 0.001
氧合指数	-0.687	< 0.001	-0.643	< 0.001
PaCO_2	0.722	< 0.001	0.579	< 0.001
PaO_2	-0.654	< 0.001	-0.712	< 0.001

2.4 影响脓毒症继发 ALI 因素的多因素 Logistic 回归分析 见表3。以脓毒症患者是否继发 ALI 为因变量, 以表1中差异有统计学意义的因素 ($P < 0.05$, 均为原值录入) 为自变量进行回归分析, 结果血清

表4 血清 CCL25, PARK7 及联合检测对脓毒症继发 ALI 的预测价值

参数	截断值	约登指数	曲线下面积	95%CI	敏感度	特异度
CCL25	412.31ng/L	0.500	0.770	0.725 ~ 0.835	0.707	0.793
PARK7	93.41 $\mu\text{g/L}$	0.460	0.741	0.691 ~ 0.790	0.656	0.804
两项联合检测	-	0.575	0.833	0.784 ~ 0.872	0.785	0.790

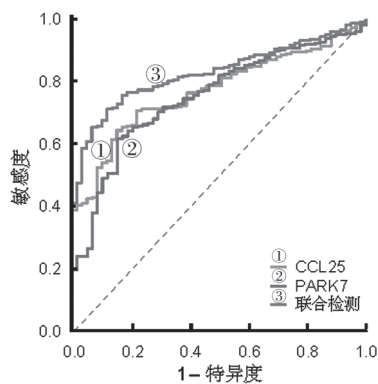


图1 血清 CCL25, PARK7 及联合检测对脓毒症继发 ALI 的预测价值

3 讨论

急性肺损伤 (ALI) 是脓毒症最常见的脏器功能障碍, 组织学主要表现为弥漫性肺泡损伤, 死亡率约 30% ~ 50%^[10]。目前脓毒症继发 ALI 的疾病机制尚不清楚。深入研究脓毒症患者 ALI 发生的病理生理学机制, 寻找简单易行、稳定可靠的血清生物标志物, 对于脓毒症继发 ALI 的早期诊治, 改善患者临床预后意义重大。

C-C 模体趋化因子配体 25(CCL25) 属于 CC 趋化因子家族成员, 表达于胸腺、小肠上皮等组织,

CCL25, PARK7, APACHE II 评分、SOFA 评分是影响脓毒症患者继发 ALI 的独立危险因素。

表3 影响脓毒症继发 ALI 的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
PaO_2	-0.169	0.207	0.667	0.324	0.845	0.563 ~ 1.267
PaCO_2	0.203	0.187	1.178	0.412	1.225	0.849 ~ 1.767
呼吸指数	0.186	0.162	1.318	0.259	1.204	0.877 ~ 1.655
氧合指数	-0.170	0.199	0.730	0.311	0.844	0.571 ~ 1.246
APACHE II 评分	0.172	0.078	4.863	0.000	1.188	1.019 ~ 1.384
SOFA 评分	0.180	0.089	4.090	0.000	1.197	1.006 ~ 1.425
CCL25	0.269	0.117	5.286	0.000	1.309	1.040 ~ 1.646
PARK7	0.253	0.121	4.372	0.000	1.288	1.016 ~ 1.633

2.5 血清 CCL25, PARK7 对脓毒症继发 ALI 的预测价值 见表4, 图1。血清 CCL25, PARK7 联合检测对脓毒症继发 ALI 预测的曲线下面积 (95%CI) 为 0.833(0.784 ~ 0.872), 大于单项指标检测 0.770 (0.725 ~ 0.835), 0.741(0.691 ~ 0.790), 差异具有统计学意义 ($Z=4.602, 4.318$, 均 $P=0.000$)。

参与白细胞趋化、免疫细胞发育分化及炎症反应等多种生物学过程^[11]。研究发现, CCL25 能活化 Toll 样受体 4 (TLR4), 激活核因子 κB 通路, 促进脓毒症小鼠肺组织损伤^[11]。本研究中, 脓毒症患者血清 CCL25 水平升高, 提示 CCL25 与脓毒症的发生有关。研究表明, 细菌脂多糖能够磷酸化激活巨噬细胞中核因子 κB , 促进 CCL25 转录及表达, CCL25 募集 CC 族趋化因子受体 9 阳性的淋巴细胞, 加重组织免疫炎症性损伤^[13]。本研究中, 脓毒症继发 ALI 患者血清 CCL25 明显升高, 表明 CCL25 促进脓毒症继发 ALI 的发生。研究表明, CCL25 能促进肺泡巨噬细胞中 P38 的磷酸化激活, 上调肿瘤坏死因子 α , 白介素 -6 等促炎细胞因子表达, 加重肺组织炎症反应, 导致脓毒症患者 ALI 的发生^[14]。本研究观察到脓毒症继发 ALI 患者血清 CCL25 与 PaCO_2 呈正相关, 与氧合指数、 PaO_2 呈负相关, 提示血清 CCL25 能够反映脓毒症继发 ALI 患者肺泡通气和换气功能。分析其原因, CCL25 能结合中性粒细胞表面的 CC 族趋化因子受体 9, 促进肺组织中性粒细胞的浸润, 促炎炎症因子及中性粒细胞弹性蛋白酶能诱导肺泡上皮细胞的凋亡, 增加肺微血管内皮屏障的通透性, 导致肺泡

中大量液体渗出,肺泡正常气体交换功能障碍^[15]。本研究中,血清CCL25是影响脓毒症患者ALI发生的独立危险因素,表明血清CCL25有助于评估脓毒症患者ALI发生风险。研究表明,CCL25能够通过促进中性粒细胞及巨噬细胞的浸润,促进肺泡毛细血管内皮屏障中紧密连接蛋白ZO-1的降解,增加肺泡毛细血管内皮细胞屏障的通透性,促进ALI的发生^[16]。脓毒症小鼠动物模型中发现,CCL25能够结合肺上皮细胞Toll样受体4,促进辅助性T淋巴细胞17肺组织浸润,降低调节性T细胞的水平,加重肺组织损伤^[4]。有学者利用CCL25的特异性抗体对脓毒症小鼠进行治疗,结果肺血管内皮细胞屏障中的紧密连接蛋白的表达上调,肺粘膜屏障完整性增加,肺组织中炎性细胞因子水平降低,小鼠的存活率明显增加^[14]。因此,CCL25可能是新的评估脓毒症患者ALI发生的血清标志物,值得临床关注。

帕金森蛋白7(PARK7)又称为DJ-1,广泛表达于神经元、肝脏及肺脏等组织中,与帕金森病、恶性肿瘤等疾病关系密切^[17]。近年来发现,PARK7具有调控还原型辅酶I磷酸酯(NADPH)氧化酶蛋白复合体稳定性,抑制免疫细胞的细菌杀伤效应,增加脓毒症患者器官衰竭和死亡的发生率^[5]。本研究中,脓毒症继发ALI的患者血清PARK7升高,提示PARK7参与促进脓毒症继发ALI的发生。有学者报道,脓毒症时细菌内毒素能够刺激骨髓源性巨噬细胞,促进PARK7 mRNA和蛋白表达升高^[18]。研究证实,脓毒症中PARK7的表达能够与p47phox结合,破坏NADPH氧化酶复合物的组装,促进NADPH氧化酶2的降解,抑制巨噬细胞等先天免疫细胞的功能,促进ALI的发生,在PARK7^{-/-}基因敲除鼠中进一步证实单核巨噬细胞的吞噬细菌清除能力更强,降低动物的死亡率^[18]。本研究中,脓毒症继发ALI患者血清PARK7水平与病情程度有关,提示PARK7促进脓毒症继发ALI患者的病情进展。分析其原因,可能是PARK7的表达抑制机体的抗氧化及细菌清除能力,造成肺血管内皮细胞及肺泡壁的损伤,加重ALI的病情程度。研究表明,PARK7能与自噬相关基因Rubicon结合,促进Rubicon降解,导致骨髓来源巨噬细胞吞噬作用降低,体外和体内细菌清除率降低,加重脓毒症患者肺组织损伤^[19]。本研究中,血清PARK7是影响脓毒症患者ALI发生的独立危险因素,表明血清PARK7有助于评估脓毒症继发ALI的风险。分析其机制,脓毒症中PARK7能够促进活性氧产生,激活巨噬细胞Toll样受体信号通路,大量肿瘤坏死因子 α ,白细胞介素-1分泌,导致肺血管内皮细胞

及肺泡壁的凋亡,同时巨噬细胞极化为M2表型,机体处于免疫抑制状态,增加脓毒症患者ALI的发生风险^[6,20]。本研究中,血清CCL25、PARK7联合对脓毒症继发ALI诊断的曲线下面积为0.833,敏感度、特异度分别为0.785、0.790。联合检测的诊断效能明显大于单项指标,提示CCL25和PARK7联合诊断对脓毒症继发ALI具有较高诊断价值。因此,PARK7可能是脓毒症免疫抑制的潜在生物标志物,检测血清PARK7水平可能有助于评估脓毒症患者继发ALI的风险,为指导临床诊治提供新思路。

综上所述,脓毒症继发ALI患者血清CCL25、PARK7水平升高,两者表达水平与病情严重程度有关,促进脓毒症继发ALI的病情进展。血清CCL25、PARK7水平升高是脓毒症患者继发ALI的独立危险因素,联合检测血清CCL25、PARK7对脓毒症继发ALI有较高诊断价值,为医生临床早期诊治提供参考。但本研究存在一定的不足,本研究样本量有限,并且未能对脓毒症继发ALI患者血清中的动态变化进行持续监测,有待今后扩大样本量,进行深入的临床研究,进一步探讨两者的临床意义。

参考文献:

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [2] 洪莉, 郑青, 陈永香, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患儿血清miR-452-3p的水平表达及其临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 176-178, 182.
- [3] HONG Li, ZHENG Qing, CHEN Yongxiang, et al. Expression and clinical significance of serum miR-452-3p levels in children with sepsis complicated by acute kidney injury[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 176-178, 182.
- [4] WU Xue, SUN Meng, YANG Zhi, et al. The roles of CCR9/CCL25 in inflammation and inflammation-associated diseases[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 686548.
- [5] JIA Hongpeng, SODHI C P, YAMAGUCHI Y, et al. Toll like receptor 4 mediated lymphocyte imbalance induces nec-induced lung injury[J]. *Shock*, 2019, 52(2): 215-223.
- [6] BHATTACHARYYA S, STURGIS J, MAMINISHKIS A, et al. Oxidation of DJ-1 cysteines in retinal pigment epithelium function[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(17), 9938.
- [7] CHENG Yanwei, MARION T N, CAO Xue, et al. Park 7: a novel therapeutic target for macrophages in Sepsis-Induced immunosuppression[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2632.
- [8] TSOPORIS J N, AMATULLAH H, GUPTA S, et al. DJ-1 deficiency protects against sepsis-induced myocardial depression[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 561.

(下转第117页)

- discovery[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(6): 1454-1463.
- [14] ZHAO Lei, FANG Jinghuan, ZHOU Muke, et al. Interaction between COX-1 and COX-2 increases susceptibility to ischemic stroke in a Chinese population[J]. *BMC Neurology*, 2019, 19(1): 291.
- [15] WANG Y B, CHEN Z, LI J, et al. Parecoxib improves the cognitive function of POCD rats via attenuating COX-2[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(11): 4971-4979.
- [16] ZHU Xinjian, YAO Yuanyuan, YANG Jiurong, et al. COX-2-PGE2 signaling pathway contributes to hippocampal neuronal injury and cognitive impairment in PTZ-kindled epilepsy mice [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 87: 106801.
- [17] IADECOLA C, GOTTESMAN R F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(7): 1025-1044.
- [18] MAVROUDIS I, CHOWDHURY R, PETRIDIS F, et al. YKL-40 as a potential biomarker for the differential diagnosis of alzheimer's disease[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2021, 58(1): 60.
- [19] NORDENG K, KIRSEBOM B E, HENJUM K, et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 46.
- [20] VILLAR-PIQUÉ A, SCHMITZ M, HERMANN P, et al. Plasma YKL-40 in the spectrum of neurodegenerative dementia[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 145.
- [21] 田婧, 白永杰, 尤爱民. 血清 Hcy, SAA 和 MCP-1 在脑梗死后血管性认知功能障碍患者血清中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2021, 42(7): 810-813.
- TIAN Jing, BAI Yongjie, YOU Aimin. The expression and clinical value of serum Hcy, SAA and MCP-1 in vascular cognitive dysfunction after cerebral infarction [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2021, 42(7): 810-813.
- 收稿日期: 2023-02-03
修回日期: 2023-09-20

(上接第94页)

- [8] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. *感染·炎症·修复*, 2019, 20(1): 3-22.
- CAO Yu, CHAI Yanfen, DENG Ying, et al. Emergency treatment guidelines for sepsis/septic shock in China (2018)[J]. *Infection Inflammation Repair*, 2019, 20(1): 3-22.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015(6): 401-426.
- Critical Care Medicine Society of the Chinese Medical Association. Treatment guidelines for severe sepsis/septic shock in China(2014)[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2015(6): 401-426.
- [10] GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2022, 400(10369): 2221-2248.
- [11] SPINNEN J, FRÖHLICH K, SINER N, et al. Therapies with CCL25 require controlled release via microparticles to avoid strong inflammatory reactions[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 83.
- [12] WANG Yuming, JI Ran, CHEN Weiwei, et al. Paclitaxel alleviated sepsis-induced acute lung injury by activating MUC1 and suppressing TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 3391-3404.
- [13] KORBECKI J, KOJDER K, BARCZAK K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a Tumor-A literature review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5647.
- [14] XIA Demeng, WANG Sheng, LIU Anwei, et al. CCL25 inhibition alleviates sepsis-induced acute lung injury and inflammation[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15: 3309-3321.
- [15] LÓPEZ-PACHECO C, SOLDEVILA G, DU PONT G, et al. CCR9 is a key regulator of early phases of allergic airway inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016: 3635809.
- [16] YANG Jin, WANG Ying, LIU Hui, et al. C2-ceramide influences alveolar epithelial barrier function by downregulating Zo-1, occludin and claudin-4 expression[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2017, 27(4): 293-297.
- [17] LIND-HOLM MOGENSEN F, SCAFIDI A, POLI A, et al. PARK7/DJ-1 in microglia: implications in Parkinson's disease and relevance as a therapeutic target[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 95.
- [18] AMATULLAH H, SHAN Yuexin, BEAUCHAMP B L, et al. DJ-1/PARK7 impairs bacterial clearance in sepsis[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 195(7): 889-905.
- [19] GUPTA S, AMATULLAH H, TSOPORIS J N, et al. DJ-1 binds to Rubicon to impair LC-3 associated phagocytosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2022, 29(10): 2024-2033.
- [20] LIU Xiaowei, MA Tao, CAI Quan, et al. Elevation of serum PARK7 and IL-8 levels is associated with acute lung injury in patients with severe sepsis/septic shock[J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2019, 34(8): 662-668.
- 收稿日期: 2023-08-02
修回日期: 2023-09-11