

• 论 著 •

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血浆 CCL2、CXCL12 与病情和临床转归的关系*

张芳芹¹, 明 兴², 黄 森^{1△}

1. 徐州市中医院重症医学科, 江苏徐州 221010; 2. 徐州市中心医院神经外科, 江苏徐州 221010

摘要:目的 探讨脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(SARDS)患者血浆 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2)、C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12)与病情和临床转归的关系。方法 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2024 年 9 月徐州市中医院收治的 SARDS 患者 130 例为 SARDS 组, 选取同期徐州市中医院的体检健康者 130 例为对照组。根据病情将 SARDS 患者分为轻度 SARDS 亚组(39 例)、中度 SARDS 亚组(47 例)、重度 SARDS 亚组(44 例), 根据入院 28 d 内的临床转归情况将 SARDS 患者分为死亡组和存活组。采用 Spearman 相关分析 SARDS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平与血氧饱和度/吸入氧浓度(SpO_2/FiO_2)的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SARDS 患者临床转归的关系, 采用受试者工作特征曲线分析血浆 CCL2、CXCL12 水平对临床转归的预测价值。结果 与对照组比较, SARDS 组血浆 CCL2、CXCL12 水平升高($t=31.024, 24.117, P<0.001$)。轻度 SARDS 亚组、中度 SARDS 亚组、重度 SARDS 亚组患者血浆 CCL2、CXCL12 水平依次升高($F=215.561, 168.208, P<0.001$)。SARDS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SpO_2/FiO_2 呈负相关($r=-0.792, -0.756, P<0.001$)。入院 28 d 内 130 例 SARDS 患者死亡率为 40.00%(52/130)。与存活组比较, 死亡组血浆 CCL2、CXCL12 水平升高($t=7.109, 6.442, P<0.001$)。机械通气时间 ≥ 3 d($OR=4.699, 95\%CI 1.164\sim 18.974$)、序贯器官衰竭评估评分高($OR=1.279, 95\%CI 1.021\sim 1.602$)、急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分高($OR=1.165, 95\%CI 1.041\sim 1.304$)、CCL2 高($OR=1.181, 95\%CI 1.089\sim 1.281$)、CXCL12 高($OR=1.213, 95\%CI 1.080\sim 1.362$)为 SARDS 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。血浆 CCL2、CXCL12 水平联合预测 SARDS 患者临床转归的曲线下面积为 0.908, 大于血浆 CCL2、CXCL12 水平单独预测的 0.805、0.800($Z=3.224, 3.159, P<0.05$)。结论 SARDS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平升高, 与病情加重及临床转归不良有关, 血浆 CCL2、CXCL12 水平联合检测对临床转归的预测能效较高。

关键词: 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; C-C 基序趋化因子配体 2; C-X-C 基序趋化因子配体 12; 病情; 临床转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.003

中图法分类号:R563.8;R631+.2

文章编号:1673-4130(2026)04-0399-06

文献标志码:A

Relationship between plasma CCL2, CXCL12 and condition and clinical outcome in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome*

ZHANG Fangqin¹, MING Xing², HUANG Sen^{1△}

1. Department of Intensive Care Unit, Xuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221010, China; 2. Department of Neurosurgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221010, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12) and disease severity and clinical outcome in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (SARDS). **Methods** A total of 130 patients with SARDS admitted to the Xuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2021 to September 2024 were prospectively selected as the SARDS group, and 130 healthy people who underwent physical examination in the Xuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital during the same period were selected as the control group. According to their condition, patients with SARDS were divided into a mild SARDS subgroup ($n=39$), a moderate SARDS subgroup ($n=47$), and a severe SARDS subgroup ($n=44$). According to the clinical outcome within 28 days after admission, patients with SARDS were divided into a death group and a survival group. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between plasma CCL2, CXCL12 lev-

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研课题(M2021062)。

作者简介:张芳芹,女,副主任医师,主要从事重症医学相关研究。△ 通信作者, E-mail:13852123839@163.com。

els and $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ in patients with SARDS. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between plasma CCL2, CXCL12 levels and clinical outcome in patients with SARDS. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of plasma CCL2 and CXCL12 levels for clinical outcome. **Results** Compared with the control group, the plasma levels of CCL2 and CXCL12 in the SARDS group were increased ($t=31.024, 24.117, P<0.001$). The plasma levels of CCL2 and CXCL12 in the mild SARDS subgroup, moderate SARDS subgroup, and severe SARDS subgroup increased in sequence ($F=215.561, 168.208, P<0.001$). The plasma levels of CCL2 and CXCL12 in patients with SARDS were negatively correlated with $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ($r=-0.792, -0.756, P<0.001$). The mortality rate of 130 patients with SARDS within 28 days after admission was 40.00% (52/130). Compared with the survival group, the plasma levels of CCL2 and CXCL12 in the death group were increased ($t=7.109, 6.442, P<0.001$). Mechanical ventilation time ≥ 3 d ($OR=4.699, 95\%CI 1.164-18.974$), high sequential organ failure assessment (SOFA) score ($OR=1.279, 95\%CI 1.021-1.602$), high acute physiology and chronic health evaluation II score ($OR=1.165, 95\%CI 1.041-1.304$), high levels of CCL2 ($OR=1.181, 95\%CI 1.089-1.281$) and CXCL12 ($OR=1.213, 95\%CI 1.080-1.362$) were independent risk factors for death in patients with SARDS ($P<0.05$). The area under the curve of plasma CCL2 and CXCL12 levels combined to predict the clinical outcome of patients with SARDS was 0.908, which was larger than 0.805 and 0.800 of plasma CCL2 and CXCL12 levels predicted alone ($Z=3.224, 3.159, P<0.05$). **Conclusion** The plasma levels of CCL2 and CXCL12 are increased in patients with SARDS, which are related to the aggravation of the disease and poor clinical outcomes. The combination of plasma CCL2 and CXCL12 levels has a higher efficiency in predicting clinical outcomes.

Key words: sepsis; acute respiratory distress syndrome; C-C motif chemokine ligand 2; C-X-C motif chemokine ligand 12; disease severity; clinical outcome

脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症常见的器官损伤,具有发病率高、病死率高的特点^[1]。我国住院脓症患者病死率为 28.4%,而脓毒症相关 ARDS(SARDS)患者 28 d 死亡率在 40%~50%,而重度 SARDS 患者病死率超过 50%^[2-3]。因此,及时评估 SARDS 患者病情和临床转归非常重要。炎症反应是 SARDS 发生及发展的重要机制^[4]。C-C 基序趋化因子配体 2(CCL2)/单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12)/基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是重要的趋化因子配体,它们能结合各自受体促进免疫细胞募集和炎症细胞因子释放,从而加剧炎症反应进程^[5-6]。闫晓笑等^[7]报道,血清 CCL2 水平升高与脓症患者并发 ARDS 的风险相关。谢永鹏等^[8]通过转录组学分析发现, CXCL12 为 SARDS 的差异表达基因之一。然而,关于 CCL2、CXCL12 在 SARDS 患者血浆中的水平及与临床转归的关系尚不清楚。本研究通过检测 SARDS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平变化,分析二者与 SARDS 患者病情和临床转归的关系,旨在为改善 SARDS 患者预后提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2024 年 9 月徐州市中医院收治的 SARDS 患者 130 例为 SARDS 组,年龄 35~81 岁,平均(58.35±8.98)岁;女 53 例,男 77 例;心率 90~127 次/分,平均(109.99±6.97)次/分;呼吸频率 13~46 次/分,平均

(27.91±5.29)次/分;序贯器官衰竭评估(SOFA)评分为 11.00(9.00, 13.00)分;急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE)II 评分为 22.00(15.00, 27.25)分;血氧饱和度/吸入氧浓度($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$)为 162.55(92.06, 215.14)mmHg。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)有完整的临床资料;(3)脓毒症和 ARDS 符合相关标准^[8-10];(4)入住重症监护病房时间 ≥ 48 h。排除标准:(1)先天性肺发育不良者;(2)妊娠及哺乳期女性;(3)自动出院或放弃治疗者;(4)自身免疫性疾病者;(5)合并肺结核、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺部等其他肺疾病者;(6)血液系统疾病者;(7)除 ARDS 外的其他主要脓毒症相关器官功能障碍者;(8)精神病患者;(9)恶性肿瘤患者。根据病情将 SARDS 患者分为轻度 SARDS 亚组($200 \text{ mmHg} < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, 39 例)、中度 SARDS 亚组($100 \text{ mmHg} < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 47 例)、重度 SARDS 亚组($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$, 44 例)^[10]。另选取同期徐州市中医院的体检健康者 130 例为对照组,年龄 22~78 岁,平均(57.42±6.36)岁;女 50 例,男 80 例。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究对象或家属自愿签署知情同意书,经徐州市中医院伦理委员会批准(伦理编号:KY20200186)。

1.2 方法

1.2.1 血浆 CCL2、CXCL12 水平检测 采集 SARDS 入院即刻和体检健康者体检时静脉血 3 mL,抗凝后离心取血浆,采用酶联免疫吸附试验检测

CCL2 (深圳市安提生物科技有限公司, 货号: AT0080RL2)、CXCL12 [舜冉(上海)生物科技有限公司, 货号: DECO0440]水平。

1.2.2 临床转归分组 根据 SARS 患者入院后接受常规治疗, 包括早期液体复苏、机械通气(低潮气量策略)、血管活性药物支持、抗菌药物治疗、维持氧合、原发感染治疗和器官功能支持等。根据入院 28 d 内的临床转归分为死亡组和存活组^[11]。

1.3 统计学处理 选用 SPSS26.0 软件统计分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或趋势方差分析; 不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 相关分析 SARS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SpO₂/FiO₂ 的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SARS 患者临床转归的关系, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 CCL2、CXCL12 水平对临床转归的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血浆 CCL2、CXCL12 水平比较 与对照组比较, SARS 组血浆 CCL2、CXCL12 水平升高($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血浆 CCL2、CXCL12 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CCL2	CXCL12
SARS 组	130	98.84 ± 13.10	38.80 ± 7.81
对照组	130	55.66 ± 8.95	19.97 ± 4.26
<i>t</i>		31.024	24.117
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SARS 患者病情的关系 轻度 SARS 亚组、中度 SARS 亚组、重度

SARDS 亚组患者血浆 CCL2、CXCL12 水平依次升高($P < 0.05$), 见表 2。Spearman 相关分析显示, SARS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SpO₂/FiO₂ 呈负相关($r = -0.792, -0.756, P < 0.001$), 见图 1。

表 2 不同病情 SARS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CCL2	CXCL12
轻度 SARS 亚组	39	84.62 ± 8.15	30.73 ± 4.96
中度 SARS 亚组	47	99.68 ± 6.57	39.27 ± 4.90
重度 SARS 亚组	44	110.55 ± 9.25	45.45 ± 5.58
<i>F</i>		215.561	168.208
<i>P</i>		<0.001	<0.001

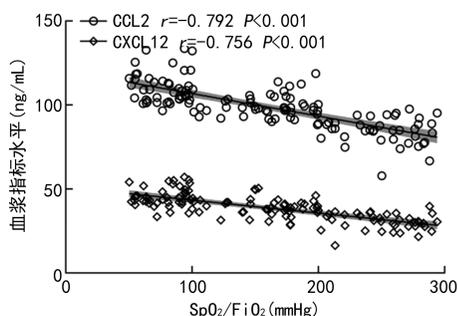


图 1 SARS 患者血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SpO₂/FiO₂ 的相关性

2.3 不同临床转归 SARS 患者临床资料和血浆 CCL2、CXCL12 水平比较 入院 28 d 后 130 例 SARS 患者死亡率为 40.00% (52/130)。与存活组比较, 死亡组机械通气时间 ≥ 3 d 比例、SOFA 评分、APACHE II 评分、CCL2 及 CXCL12 水平升高($P < 0.05$), SpO₂/FiO₂ 降低($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 不同临床转归 SARS 患者临床资料和血浆 CCL2、CXCL12 水平比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	死亡组(<i>n</i> = 52)	存活组(<i>n</i> = 78)	χ^2 /t/U	<i>P</i>
性别			0.085	0.771
男	30(57.69)	47(60.26)		
女	22(42.31)	31(39.74)		
年龄(岁)	60.19 ± 9.36	57.13 ± 8.56	1.926	0.056
心率(次/分)	111.35 ± 6.45	109.09 ± 7.20	1.824	0.070
呼吸频率(次/分)	28.54 ± 4.80	27.49 ± 5.58	1.112	0.268
基础疾病				
糖尿病	15(28.85)	15(19.23)	1.625	0.202
高血压	21(40.38)	27(34.62)	0.446	0.504
冠心病	8(15.38)	8(10.26)	0.760	0.383
机械通气时间(d)			8.980	0.003
≥ 3	29(55.77)	23(29.49)		
< 3	23(44.23)	55(70.51)		
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	13.10(10.86, 17.68)	14.33(8.43, 19.50)	0.304	0.761
血红蛋白(g/L)	102.40(83.63, 130.72)	99.78(89.87, 125.76)	0.347	0.729

续表 3 不同临床转归 SARS 患者临床资料和血浆 CCL2、CXCL12 水平比较 [n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	死亡组(n=52)	存活组(n=78)	$\chi^2/t/U$	P
SpO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	94.22(72.22,170.76)	199.31(136.59,255.51)	5.857	<0.001
SOFA 评分(分)	12.00(11.00,13.00)	10.00(8.00,12.00)	3.964	<0.001
APACHE II 评分(分)	25.00(19.25,32.75)	19.50(14.00,25.25)	3.925	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	108.81(86.36,145.67)	114.02(84.82,123.61)	0.998	0.318
血小板计数($\times 10^9/L$)	185.62(160.56,214.32)	185.48(117.75,287.46)	0.874	0.382
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	436.27(290.13,548.92)	381.65(290.78,460.37)	1.150	0.250
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	87.41 \pm 22.48	82.40 \pm 30.77	1.073	0.285
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	11.74(5.35,16.19)	8.42(6.10,11.43)	1.692	0.091
CCL2(ng/mL)	107.35 \pm 11.90	93.17 \pm 10.61	7.109	<0.001
CXCL12(ng/mL)	43.52 \pm 6.09	35.65 \pm 7.26	6.442	<0.001

2.4 SARS 患者临床转归的多因素 Logistic 回归分析 以机械通气时间(≥ 3 d/ < 3 d=1/0)、SOFA 评分(原值录入)、APACHE II 评分(原值录入)、CCL2(原值录入)、CXCL12(原值录入)为自变量(SpO₂/FiO₂与 CCL2、CXCL12 存在较强的共线性,故不纳入),SARS 患者临床转归(死亡/存活=1/0)为因变量进行多因素 Logistic 回归(步进概率设置: $\alpha_{\text{进入}}=0.05, \alpha_{\text{除去}}=0.10$),方差膨胀因子均 < 5 。结果显示,机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、CCL2 高、CXCL12 高为 SARS 患者死亡的独立

危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血浆 CCL2、CXCL12 水平对 SARS 患者临床转归的预测效能 通过 Logistic 回归拟合血浆 CCL2、CXCL12 水联合预测 SARS 患者临床转归的概率 [$\text{Logit}(P) = -22.840 + \text{CCL2} \times 0.143 + \text{CXCL12} \times 0.205$]。ROC 曲线显示,血浆 CCL2、CXCL12 水平联合预测 SARS 患者临床转归的曲线下面积(AUC)为 0.908,大于血浆 CCL2、CXCL12 水平单独预测的 0.805、0.800 ($Z = 3.224, 3.159, P = 0.001, 0.002$),见表 5。

表 4 SARS 患者临床转归的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
机械通气时间 ≥ 3 d	1.547	0.712	4.720	0.030	4.699	1.164~18.974
SOFA 评分高	0.246	0.115	4.588	0.032	1.279	1.021~1.602
APACHE II 评分高	0.153	0.057	7.119	0.008	1.165	1.041~1.304
CCL2 高	0.167	0.041	16.204	<0.001	1.181	1.089~1.281
CXCL12 高	0.193	0.059	10.577	0.001	1.213	1.080~1.362
常量	-28.611	6.231	21.083	<0.001	<0.001	-

注:—为此项无数据。

表 5 血浆 CCL2、CXCL12 水平对 SARS 患者临床转归的预测能效

项目	AUC	95%CI	P	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数
CCL2	0.805	0.727~0.869	<0.001	105.00 ng/mL	0.596	0.923	0.519
CXCL12	0.800	0.721~0.865	<0.001	38.73 ng/mL	0.808	0.692	0.500
二者联合	0.908	0.844~0.951	<0.001	0.50	0.808	0.923	0.731

3 讨 论

ARDS 是由多种因素引起的急性低氧性呼吸衰竭,因肺脏直接暴露于外界,其微血管丰富、免疫活性强,极易受到脓毒症全身炎症反应的影响,导致肺泡-毛细血管屏障受损而并发 ARDS^[10]。弥漫性肺泡损伤、肺水肿、透明膜形成和严重低氧血症是 SARS 的主要病理特征,可显著增加多脏器功能衰竭风险,由于其病理机制复杂,目前尚无特效治疗措施,因此预后一直较差^[12-13]。目前,临床常用 SpO₂/FiO₂、SO-

FA 评分、APACHE II 评分等评估 SARS 患者临床转归,但前者易受到通气策略的影响,评分系统则依赖多项临床数据,计算复杂^[14-15]。因此,寻找无创、简便、可动态监测的血液生物标志物,对优化 SARS 患者治疗策略和预后改善具有重要意义。

炎症反应是 SARS 发生及发展的核心机制,脓毒症导致病原相关分子模式和损伤相关分子模式激活先天免疫系统,释放大量促炎细胞因子致使全身炎症反应失控,并诱导细胞凋亡,加剧肺泡-毛细血管屏

障破坏,从而促进 SARDS 的发生发展^[4]。CCL2 是由单核-巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞及上皮细胞等在炎症刺激下表达的一种促炎趋化因子,通过结合 C-C 趋化因子受体 2(CCR2),促进单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞向炎症部位募集,释放大促炎细胞因子以加剧炎症级联反应^[16]。研究表明,CCL2 与 CCR2 相互作用可以启动巨噬细胞募集,从而促进脓毒症过程中的免疫应答^[17]。在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,CCL2 高表达,下调 CCL2 可减少肺部炎症细胞因子水平及中性粒细胞浸润,从而缓解肺损伤^[18]。此外,CCL2 抑制剂可通过减少巨噬细胞向肺部募集及炎症型极化,改善辐射诱导的肺损伤^[19]。在高氧诱导的小鼠肺损伤模型中,抗 CCL2 治疗可抑制肺部巨噬细胞和中性粒细胞募集,减少肺部炎症及肺血管内皮细胞凋亡^[20],进一步说明 CCL2 在肺损伤中的关键作用。同时,STAPLETON 等^[21]研究表明,CCL2 在支气管肺泡灌洗液和血浆中的水平可作为 ARDS 的早期诊断生物标志物。然而,目前关于血浆 CCL2 与 SARDS 患者病情及临床转归关系的研究较少。本研究结果显示,SARDS 患者血浆 CCL2 水平升高,SARDS 患者血浆 CCL2 水平随着病情加重而升高,每升高 1 ng/mL,28 d 死亡风险增加 1.181 倍,提示 CCL2 可能参与 SARDS 的病理过程,还可能作为评估病情进展及预后的潜在生物标志物。分析机制可能为 CCL2 由多种细胞在炎症刺激下表达,其高表达反映炎症反应增强,同时过表达 CCL2 能结合 CCR2 进一步促进单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞向肺部募集并释放促炎细胞因子,增强肺部炎症,加剧肺组织损伤^[18],从而加重 SARDS 患者病情和抑制临床转归;CCL2 介导的炎症反应还能诱导肺血管内皮细胞凋亡,增强血管通透性,进一步破坏肺泡-毛细血管屏障,导致 SARDS 患者病情加重及死亡风险增加^[22]。

CXCL12 是由基质细胞、内皮细胞、成纤维细胞、单核-巨噬细胞和上皮细胞等在炎症刺激下表达的一种促炎趋化因子,通过结合 C-X-C 趋化因子受体(CXCR)4 和 CXCR7,促进单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞向炎症部位募集,从而增强炎症反应^[23]。研究表明,CXCR4/CXCL12 相互作用能刺激中性粒细胞从骨髓中迁移到感染部位,从而促进脓毒症的发生^[24]。CXCL12 在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中高表达,阻断 CXCL12/CXCR4 信号通路能够减少肺部中性粒细胞的募集,降低促炎细胞因子的表达,进而减少肺损伤^[25]。此外,使用 CXCR7 拮抗剂能减少 CXCL12/CXCR7 介导的免疫细胞浸润,降低肺部中性粒细胞的浸润,减轻肺血管通透性,从而改善小鼠 ARDS 的进展^[26]。在吸入性肺损伤小鼠中,CXCR4 抑制剂的使用可有效阻断 CXCL12/CXCR4 信号轴介导的肺部白细胞迁移,改善肺损伤和降

低病死率^[27]。上述研究表明,CXCL12 在肺损伤中发挥重要作用。胡鸿飞等^[28]通过文本挖掘和生物信息学分析发现,CXCL12 是与 ARDS 关联性最强的基因之一。然而,关于血浆 CXCL12 与 SARDS 病情及临床转归的关系研究较少。本研究结果表明,SARDS 患者血浆 CXCL12 水平升高,并且随着病情加重而升高,每升高 1 ng/mL,28 d 死亡风险增加 1.213 倍,提示 CXCL12 可能参与 SARDS 的病理过程,还可能作为评估病情进展及预后的潜在生物标志物。其机制可能为 CXCL12 水平升高不仅反映炎症反应增强,还能通过结合 CXCR4 和 CXCR7,促进单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞等多种细胞向肺部募集,释放大促炎细胞因子损伤肺组织,并诱导肺血管内皮细胞凋亡,进一步加剧肺损伤,导致 SARDS 患者病情加重及死亡风险增加^[25-27]。此外,CXCL12/CXCR4/CXCR7 还能刺激成纤维细胞的迁移和增殖,促进胶原蛋白和其他细胞外基质成分的合成,从而诱导肺纤维,进一步破坏肺组织结构,加重气体交换障碍及呼吸衰竭,导致 SARDS 临床转归不良^[29]。

本研究还发现,机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高增加了 SARDS 患者死亡风险,考虑与机械通气时间延长、SOFA 评分、APACHE II 评分升高反映 SARDS 患者病情更严重有关^[11,30]。本研究进一步绘制 ROC 曲线发现,血浆 CCL2、CXCL12 水平联合预测 SARDS 患者临床转归的 AUC 为 0.908,大于血浆 CCL2、CXCL12 水平单独预测的 0.805、0.800。这说明血浆 CCL2、CXCL12 水平有助于预测 SARDS 患者临床转归,而联合检测血浆 CCL2、CXCL12 水平具备更高的预测效能。结合本研究结果,血浆 CCL2 和 CXCL12 水平的检测或许可以作为 SARDS 患者病情评估和预后预测的工具。例如,通过血浆 CCL2 和 CXCL12 水平的动态监测,临床医生可以更准确地评估患者的病情变化,及时调整治疗方案,以优化治疗效果,改善预后,有望在个性化治疗中发挥重要作用。但本研究为单中心、小样本研究,未来可开展多中心、大样本研究验证本研究结果;同时本研究仅分析了血浆 CCL2、CXCL12 水平与 SARDS 患者病情和临床转归的关系,未来可通过细胞及动物实验进一步研究其作用机制;SARDS 患者临床转归的影响因素复杂,本研究由于研究时间限制,无法考虑所有的因素,后续可纳入更多因素进行分析,以明确血浆 CCL2、CXCL12 水平对 SARDS 患者的临床应用价值。

综上所述,血浆 CCL2、CXCL12 水平升高与 SARDS 患者病情加重及临床转归不良有关,二者联合检测对临床转归具有较高的预测效能。

参考文献

[1] DE-BACKER D, DEUTSCHMAN C S, HELLMAN J, et

- al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023[J]. Crit Care Med, 2024, 52(2):268-296.
- [2] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1):84.
- [3] JIANG Z, LIU L, DU L, et al. Machine learning for the early prediction of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with sepsis in the ICU based on clinical data[J]. Heliyon, 2024, 10(6):e28143.
- [4] 薛燕红, 杨秀芬. 脓毒症急性肺损伤的发病机制及治疗进展[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4):406-412.
- [5] GUO S, ZHANG Q, GUO Y, et al. The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases [J]. Front Immunol, 2024, 15:1497026.
- [6] BIYANI S, PATIL A, SWAMI V. The influence of SDF-1 (CXCL12) gene in health and disease: a review of literature[J]. Biophys Rev, 2025, 17(1):127-138.
- [7] 闫晓笑, 刘桢干, 李燕, 等. 血清 MIF、MCP-1、suPAR 水平与脓毒症严重程度及合并 ARDS 风险的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(5):469-473.
- [8] 谢永鹏, 骆继业, 王言理, 等. 脓毒症外源性 ARDS 关键基因及信号通路的转录组学分析[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(11):1154-1160.
- [9] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7):577-588.
- [10] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533.
- [11] 李振翻, 魏长青, 甄国栋, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 SIP、Wnt5a 变化及其临床意义[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2024, 17(4):293-300.
- [12] GRASELLI G, CALFEE C S, CAMPOROTA L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7):727-759.
- [13] JAYASIMHAN D, MATTHAY M A. Definitions of acute respiratory distress syndrome: present recommendations and challenges [J]. Clin Chest Med, 2024, 45(4):785-795.
- [14] MISHRA S. Revisiting ARDS classification: are we there yet? [J]. Indian J Crit Care Med, 2024, 28(10):899-900.
- [15] FAN S, MA J. The value of five scoring systems in predicting the prognosis of patients with sepsis-associated acute respiratory failure[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):4760.
- [16] POZZI S, SATCHI-FAINARO R. The role of CCL2/CCR2 axis in cancer and inflammation; the next frontier in nanomedicine[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2024, 209:115318.
- [17] SUN X, WU J, LIU L, et al. Transcriptional switch of hepatocytes initiates macrophage recruitment and T-cell suppression in endotoxemia[J]. J Hepatol, 2022, 77(2):436-452.
- [18] LI X, ZHANG X, KANG Y, et al. Scutellarein suppresses the production of ROS and inflammatory mediators of LPS-activated bronchial epithelial cells and attenuates acute lung injury in mice[J]. Antioxidants, 2024, 13(6):710.
- [19] NI J, GUO T, ZHOU Y, et al. STING signaling activation modulates macrophage polarization via CCL2 in radiation-induced lung injury[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):590.
- [20] SHAHZAD T, DONG Y, BEHNKE N K, et al. Anti-CCL2 therapy reduces oxygen toxicity to the immature lung[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):311.
- [21] STAPLETON R D, SURATT B T, NEFF M J, et al. Bronchoalveolar fluid and plasma inflammatory biomarkers in contemporary ARDS patients [J]. Biomarkers, 2019, 24(4):352-359.
- [22] WEI X, YI X, LIU J, et al. Circ-phkb promotes cell apoptosis and inflammation in LPS-induced alveolar macrophages via the TLR4/MyD88/NF-kB/CCL2 axis[J]. Respir Res, 2024, 25(1):62.
- [23] CAMBIER S, GOUWY M, PROOST P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(3):217-251.
- [24] BRUSERUD Ø, MOSEVOLL K A, BRUSERUD Ø, et al. The regulation of neutrophil migration in patients with sepsis: the complexity of the molecular mechanisms and their modulation in sepsis and the heterogeneity of sepsis patients[J]. Cells, 2023, 12(7):1003.
- [25] PENG Y, WU Q, TANG H, et al. NLRP3 regulated CXCL12 expression in acute neutrophilic lung injury[J]. J Inflamm Res, 2020, 13:377-386.
- [26] POUZOL L, SASSI A, BAUMLIN N, et al. CXCR7 antagonism reduces acute lung injury pathogenesis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:748740.
- [27] CHATTERJEE T, LEWIS T L, ARORA I, et al. Sex-based disparities in leukocyte migration and activation in response to inhalation lung injury: role of SDF-1/CXCR4 signaling[J]. Cells, 2023, 12(13):1719.
- [28] 胡鸿飞. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征关键基因的本挖掘与生物信息学分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [29] 孙琦娴, 穆敏, 陶欣荣, 等. CXC 趋化因子配体 12 及其受体信号轴调控肺纤维化的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(3):235-240.
- [30] 苏一星, 袁华, 周守志, 等. 血清微小核糖核酸-133a、微小核糖核酸-126、髓系细胞表达触发受体-1、肺表面活性蛋白 A 表达水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征风险及预后关系[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(7):978-982.