

· 论 著 ·

# 血清 GPR18、PEDF 与脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者病情及临床转归的关系\*

张 玥, 杜新丽, 朱 嵘, 袁同洲<sup>△</sup>

南京医科大学第二附属医院急诊科, 江苏南京 210000

**摘要:**目的 探讨血清 G 蛋白偶联受体 18(GPR18)、色素上皮衍生因子(PEDF)与脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(S-ARDS)患者病情分度及临床转归的关系。方法 前瞻性选取 2023 年 1 月至 2025 年 2 月该院收治的 157 例 S-ARDS 患者作为 S-ARDS 组,另选取同期 80 例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫吸附试验检测血清 GPR18、PEDF 水平。根据氧合指数将 S-ARDS 患者分为轻度 S-ARDS 组(47 例)、中度 S-ARDS 组(57 例)、重度 S-ARDS 组(53 例),采用 Spearman 相关分析血清 GPR18、PEDF 水平与氧合指数的相关性。根据 28 d 临床转归将 S-ARDS 患者分为死亡组和存活组。采用多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者临床转归不良的影响因素,受试者工作特征曲线和决策曲线分析血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合对 S-ARDS 患者临床转归不良的预测效能及净效益,1 000 次 Bootstrap 自助抽样法计算一致性指数(C 指数)进行内部验证。结果 与对照组比较,S-ARDS 组血清 GPR18、PEDF 水平降低( $P < 0.05$ )。轻度 S-ARDS 组、中度 S-ARDS 组、重度 S-ARDS 组血清 GPR18、PEDF 水平依次降低( $P < 0.05$ )。S-ARDS 患者血清 GPR18、PEDF 水平与氧合指数呈正相关( $r_s = 0.697, 0.700$ , 均  $P < 0.001$ )。157 例 S-ARDS 患者 28 d 病死率为 38.85%(61/157)。机械通气时间  $\geq 3$  d( $OR = 3.060, 95\%CI: 1.069 \sim 8.763$ )、序贯器官衰竭评估评分增加( $OR = 1.470, 95\%CI: 1.173 \sim 1.841$ )、急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分增加( $OR = 1.132, 95\%CI: 1.046 \sim 1.225$ )为 S-ARDS 患者临床转归不良的独立危险因素,GPR18 升高( $OR = 0.301, 95\%CI: 0.158 \sim 0.571$ )、PEDF 升高( $OR = 0.488, 95\%CI: 0.346 \sim 0.687$ )为独立保护因素( $P < 0.05$ )。血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合预测 S-ARDS 患者临床转归不良的曲线下面积分别为 0.790、0.778、0.872,二者联合的曲线下面积最大( $P < 0.05$ );C 指数为 0.872;决策曲线分析显示,在阈值 0.1~1.0 内,二者联合的净效益大于血清 GPR18、PEDF 水平单独预测。结论 S-ARDS 患者血清 GPR18、PEDF 水平降低与病情加重及临床转归不良有关,二者联合对临床转归有较高的预测效能。

**关键词:**脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; G 蛋白偶联受体 18; 色素上皮衍生因子; 临床转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.008

中图分类号:R446.1;R459.7

文章编号:1673-4130(2026)05-0570-07

文献标志码:A

## Association of serum GPR18 and PEDF levels with disease severity and clinical outcomes in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome\*

ZHANG Yue, DU Xinli, ZHU Rong, YUAN Tongzhou<sup>△</sup>

Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

**Abstract: Objective** To investigate the association of serum G protein-coupled receptor 18 (GPR18) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) levels with disease severity and clinical outcomes in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (S-ARDS). **Methods** A total of 157 patients with S-ARDS admitted to the hospital from January 2023 to February 2025 were prospectively selected as the S-ARDS group, and 80 healthy subjects during the same period were selected as the control group. Serum levels of GPR18 and PEDF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Based on the oxygenation index, the S-ARDS patients were divided into mild S-ARDS group (47 cases), moderate S-ARDS group (57 cases), and severe S-ARDS group (53 cases). Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between serum GPR18, PEDF levels and the oxygenation index. The S-ARDS patients were further classified into death group and survival group based on the 28-day clinical outcome. Multivariate Logistic regression analy-

\* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2024018)。

作者简介:张玥,女,副主任医师,主要从事急诊急救方向相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:913754988@qq.com。

sis was employed to identify the factors influencing the poor clinical outcome of S-ARDS patients. The receiver operating characteristic curve and decision curve analysis were used to evaluate the predictive efficacy and net benefit of serum GPR18, PEDF levels, and their combination for the poor clinical outcome of S-ARDS patients. The the concordance index (C-index) was calculated using 1 000 Bootstrap resampling methods for internal validation. **Results** Compared with the control group, serum GPR18 and PEDF levels were significantly lower in the S-ARDS group ( $P < 0.05$ ). These levels declined progressively from the mild to severe S-ARDS subgroups ( $P < 0.05$ ). Serum GPR18 and PEDF levels were positively correlated with the oxygenation index ( $r_s = 0.697, 0.700$ , both  $P < 0.001$ ). The 28-day mortality rate of 157 patients with S-ARDS was 38.85% (61/157). Independent risk factors for poor outcomes for poor clinical outcome in S-ARDS patients included mechanical ventilation  $\geq 3$  days ( $OR = 3.060, 95\%CI: 1.069 - 8.763$ ), increased sequential organ failure assessment score ( $OR = 1.470, 95\%CI: 1.173 - 1.841$ ), and higher acute physiology and chronic health evaluation II score ( $OR = 1.132, 95\%CI: 1.046 - 1.225$ ). Higher GPR18 ( $OR = 0.301, 95\%CI: 0.158 - 0.571$ ) and PEDF ( $OR = 0.488, 95\%CI: 0.346 - 0.687$ ) levels were independent protective factors ( $P < 0.05$ ). The areas under the curve for predicting poor clinical outcome in S-ARDS patients by serum GPR18, PEDF levels, and their combination were 0.790, 0.778, and 0.872, respectively, and the combined area under the curve was the largest ( $P < 0.05$ ). UC ( $P < 0.05$ ). The C-index of the combined model was 0.872. The decision curve analysis showed that the combined model provided greater net benefit than GPR18 or PEDF alone across a threshold range of 0.1–1.0. **Conclusion** Reduced serum levels of GPR18 and PEDF in S-ARDS patients are associated with increased disease severity and poor clinical outcomes. The combination of GPR18 and PEDF shows high predictive efficacy for clinical prognosis in S-ARDS.

**Key words:** sepsis; acute respiratory distress syndrome; G protein-coupled receptor 18; pigment epithelium-derived factor; clinical outcome

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症常见且病死率较高的器官功能损害<sup>[1]</sup>。据统计报道,中国住院脓毒症患者发病率为 421.85/10 万,28 d 病死率为 40%~50%,而重度脓毒症相关 ARDS(S-ARDS)患者病死率超过 50%<sup>[2-4]</sup>。因此,准确对 S-ARDS 病情进行评估和预测临床转归具有重要临床价值。G 蛋白偶联受体 18(GPR18)是一种新型内源性脂类介导的受体,能抑制炎症信号通路过度激活发挥抗炎作用<sup>[5]</sup>。色素上皮衍生因子(PEDF)是一种糖蛋白,亦能通过抑制多条炎症信号通路发挥抗炎作用<sup>[6]</sup>。赵杰等<sup>[7]</sup>报道,外周血单个核细胞中 GPR18 mRNA 表达有助于脓毒症患儿诊断。XU 等<sup>[8]</sup>实验研究显示, PEDF 在急性肺损伤小鼠中低表达,与肺上皮细胞炎症损伤和凋亡有关。研究表明,炎症反应是 S-ARDS 发生发展的关键病理机制<sup>[9]</sup>,但关于血清 GPR18、PEDF 与 S-ARDS 患者病情及临床转归的关系仍不清楚,鉴于此,本研究将相关分析结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 前瞻性选取 2023 年 1 月至 2025 年 2 月本院收治的 S-ARDS 患者 157 例作为 S-ARDS 组,年龄 25~81 岁,平均(58.54±8.93)岁;女 64 例、男 93 例;氧合指数<sup>[10]</sup> 140.47(84.70,230.06)mmHg,范围 60.37~300.00 mmHg。纳入标准:(1)年龄  $\geq 18$  岁;(2)入住重症监护病房(ICU)时间  $\geq 48$  h;(3)符合脓毒症和 S-ARDS<sup>[10-11]</sup> 诊断标准;(4)临床资料完整。排除标准:(1)先天性肺发育不良;(2)妊娠及

哺乳期女性;(3)自动出院或放弃治疗;(4)自身免疫性疾病;(5)合并肺结核、慢阻肺、间质性肺部等其他肺疾病;(6)血液系统疾病;(7)除 ARDS 外的其他主要脓毒症相关器官功能障碍;(8)精神疾病;(9)恶性肿瘤患。根据氧合指数进行病情,将 S-ARDS 患者分为轻度( $>200 \sim 300$  mmHg,47 例)、中度( $>100 \sim 200$  mmHg,57 例)、重度 S-ARDS 组( $\leq 100$  mmHg,53 例)<sup>[11]</sup>。另按照 2:1 比例选取同期本院 80 例健康体检者作为对照组,女 30 例、男 50 例,年龄 25~75 岁,平均(57.52±7.15)岁。两组年龄和性别等基本资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准([2023]-KY-156-01),所有研究对象或家属自愿签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清 GPR18、PEDF 水平检测** 采集 S-ARDS 组入院时和对照组体检时静脉血 3 mL,离心提取血清,采用酶联免疫吸附试验检测 GPR18(厦门仑昌硕生物科技有限公司;货号:ED-100841;检测限:0.312 5 ng/mL)、PEDF(无锡市东林科技发展有限责任公司;货号:DLR-PEDF-Hu;检测限:0.76 ng/mL)。

**1.2.2 临床转归分组** 根据 S-ARDS 患者入院后接受早期液体复苏、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常规治疗。根据入院 28 d 内的临床转归分为死亡组和存活组<sup>[12]</sup>。

**1.3 统计学处理** 选用 SPSS28.0 和 RStudio4.5.0

软件处理数据。性别、感染部位、基础疾病等计数资料以例数或百分率表示,行  $\chi^2$  检验;年龄、GPR18、PEDF 等符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验或趋势方差分析,Bonferroni 进行两两校正;白细胞计数、血红蛋白、血小板计数等非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,行 Mann-Whitney  $U$  检验;采用 Spearman 相关分析相关性,多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者临床转归不良的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线分析血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合对 S-ARDS 患者临床转归不良的预测效能及净效益,1 000 次 Bootstrap 自助抽样法计算一致性指数(C 指数)进行内部验证。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组血清 GPR18、PEDF 水平比较** 与对照组比较,S-ARDS 组血清 GPR18、PEDF 水平降低( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组血清 GPR18、PEDF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	GPR18	PEDF
S-ARDS 组	157	3.45±1.01	8.42±2.25
对照组	80	4.94±1.14	14.36±4.12
<i>t</i>		-10.272	-12.023
<i>P</i>		<0.001	<0.001

**2.2 血清 GPR18、PEDF 水平与 S-ARDS 患者病情的关系** 轻度、中度、重度 S-ARDS 组血清 GPR18、PEDF 水平依次降低( $P<0.05$ ),见表 2。相关性分析结果显示,S-ARDS 患者血清 GPR18、PEDF 水平均与氧合指数呈正相关( $r_s=0.697, 0.700$ , 均  $P<0.001$ )。

表 2 不同病情 S-ARDS 患者血清 GPR18、PEDF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	GPR18	PEDF
轻度 S-ARDS 组	47	4.50±0.64	10.69±1.45
中度 S-ARDS 组	57	3.53±0.54 <sup>a</sup>	8.73±1.16 <sup>a</sup>
重度 S-ARDS 组	53	2.44±0.56 <sup>ab</sup>	6.06±1.21 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		158.124	150.667
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度 S-ARDS 组比较,<sup>a</sup> $P<0.017$ ;与中度 S-ARDS 组比较,<sup>b</sup> $P<0.017$ 。

**2.3 不同临床转归 S-ARDS 患者临床资料和血清 GPR18、PEDF 水平比较** 157 例 S-ARDS 患者 28 d 病死率为 38.85%(61/157)。与存活组比较,死亡组机械通气时间 $\geq 3$  d 比例增加,氧合指数降低,序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分、CCL2、CXCL12 水平升高( $P<0.05$ )。见表 2。

表 3 不同临床转归 S-ARDS 患者临床资料和血清 GPR18、PEDF 水平比较[ $n$ (%)或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	死亡组( <i>n</i> =61)	存活组( <i>n</i> =96)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
性别			0.143	0.706
男	35(57.38)	58(60.42)		
女	26(42.62)	38(39.58)		
年龄(岁)	60.11±9.21	57.54±8.64	1.773	0.078
心率(次/分)	111.10±6.14	109.91±7.39	1.051	0.295
呼吸频率(次/分)	28.30±4.63	27.63±5.84	0.797	0.427
感染部位			2.416	0.789
呼吸系统	27(44.26)	43(44.79)		
血液系统	16(26.23)	28(29.17)		
消化系统	7(11.48)	5(5.21)		
神经系统	5(8.20)	9(9.38)		
泌尿系统	5(8.20)	8(8.33)		
其他	1(1.64)	3(3.13)		
基础疾病				
糖尿病	18(29.51)	18(18.75)	2.443	0.118
高血压	25(40.98)	33(34.38)	0.699	0.403
冠心病	9(14.75)	10(10.42)	0.660	0.417
机械通气时间(d)			13.763	<0.001
$\geq 3$	36(59.02)	28(29.17)		
<3	25(40.98)	68(70.83)		

续表 3 不同临床转归 S-ARDS 患者临床资料和血清 GPR18、PEDF 水平比较[ $n(\%)$ 或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	死亡组( $n=61$ )	存活组( $n=96$ )	$\chi^2/t/U$	$P$
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	13.10(10.96,16.88)	14.33(9.13,19.50)	2 735.000	0.487
血红蛋白(g/L)	98.17(81.67,127.74)	99.52(87.89,125.42)	2 689.000	0.389
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	186.46(161.92,213.06)	185.48(118.78,292.32)	2 657.000	0.329
氧合指数(mmHg)	91.09(70.06,154.43)	171.98(113.54,249.78)	1 354.000	<0.001
SOFA 评分(分)	12.00(11.00,13.00)	10.00(8.00,12.00)	1 559.500	<0.001
APACHE II 评分(分)	25.00(19.50,31.00)	19.00(14.00,25.00)	1 722.000	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	110.28(93.57,155.68)	114.02(85.46,123.59)	2 417.000	0.066
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	473.33(308.59,560.68)	390.35(288.57,460.84)	2 424.000	0.069
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	86.43(79.07,101.53)	81.39(63.91,104.69)	2 645.000	0.308
降钙素原( $\mu\text{g/L}$ )	11.41(6.71,16.42)	8.56(6.10,11.54)	2 169.500	0.006
GPR18(ng/mL)	2.82 $\pm$ 0.83	3.85 $\pm$ 0.90	-7.208	<0.001
PEDF(ng/mL)	7.04 $\pm$ 1.86	9.29 $\pm$ 2.04	-6.984	<0.001

**2.4 S-ARDS 患者临床转归不良的多因素分析** 以机械通气时间( $\geq 3$  d/ $< 3$  d=1/0)、SOFA 评分(原值录入)、APACHE II 评分(原值录入)、降钙素原(原值录入)、GPR18(原值录入)、PEDF(原值录入)为自变量(氧合指数因与 GPR18、PEDF 存在共线性,故不纳入),S-ARDS 患者临床转归(不良/良好=1/0)为因变量建立 Logistic 回归模型(步进概率设置: $\alpha$  进入=0.05, $\alpha$  除去=0.10)。纳入模型的自变量方差膨胀因子(VIF)均小于 5,多重共线性较弱。多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气时间  $\geq 3$  d( $OR = 3.060$ )、SOFA 评分增加( $OR = 1.470$ )、APACHE II 评分增加( $OR = 1.132$ )为 S-ARDS 患者临床转归不良的独立危险因素,GPR18 升高( $OR = 0.301$ )、PEDF 升高( $OR = 0.488$ )为独立保护因素( $P < 0.05$ )。见

表 4。

**2.5 血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合对 S-ARDS 患者临床转归不良的预测效能及净效益** 以死亡患者为阳性样本,存活患者为阴性样本绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合预测 S-ARDS 患者临床转归不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.778、0.872,经 DeLong 检验,二者联合的 AUC 最大( $Z = 3.153, 3.191, P = 0.002, 0.001$ );经 1 000 次 Bootstrap 自助抽样法验证,二者联合的 C 指数为 0.872(95%CI:0.863~0.880);决策曲线显示,阈值在 0.1~1.0,二者联合的净效益大于血清 GPR18、PEDF 水平单独预测。见表 5 和图 1、2。

表 4 S-ARDS 患者临床转归不良的多因素分析

项目	VIF	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
机械通气时间 $\geq 3$ d	1.077	1.118	0.537	4.341	0.037	3.060	1.069~8.763
SOFA 评分增加	1.073	0.385	0.115	11.203	0.001	1.470	1.173~1.841
APACHE II 评分增加	1.140	0.124	0.040	9.459	0.002	1.132	1.046~1.225
降钙素原升高	1.114	0.065	0.051	1.608	0.205	1.067	0.965~1.180
GPR18 升高	1.152	-1.201	0.327	13.487	<0.001	0.301	0.158~0.571
PEDF 升高	1.120	-0.718	0.175	16.880	<0.001	0.488	0.346~0.687
常量	-	1.059	2.070	0.262	0.609	2.884	-

注: - 表示无数据。

表 5 血清 GPR18、PEDF 水平及二者联合对 S-ARDS 患者临床转归不良的预测效能

指标	AUC	95%CI	$P$	cut-off 值	灵敏度	特异度	Youden 指数
GPR18	0.790	0.718~0.851	<0.001	3.01 ng/mL	0.853	0.563	0.415
PEDF	0.778	0.705~0.841	<0.001	7.58 ng/mL	0.934	0.479	0.414
二者联合	0.872	0.809~0.920	<0.001	0.54*	0.738	0.865	0.602

注: \* 为 Logistic 回归拟合概率:  $\text{Logit}(P) = 1.059 - 1.201 \times \text{GPR18} - 0.718 \times \text{PEDF}$ 。

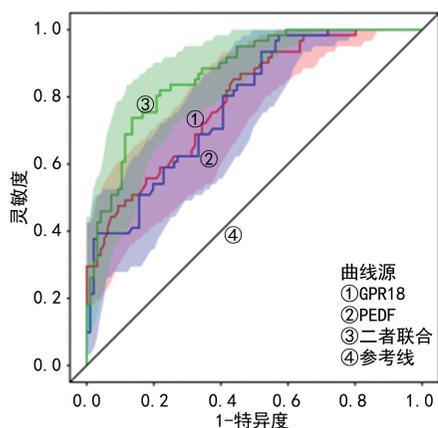


图 1 血清 GPR18、PEDF 预测 S-ARDS 患者临床转归不良的 ROC 曲线

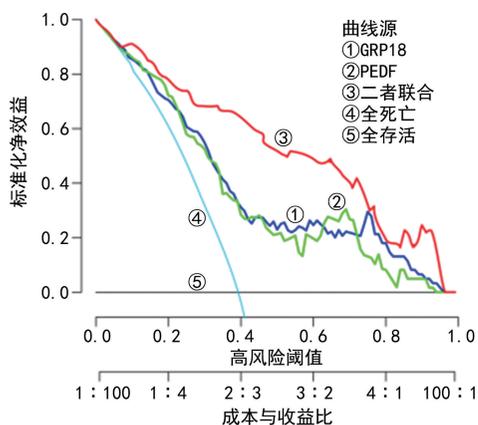


图 2 决策曲线

### 3 讨 论

ARDS 是以肺泡上皮和毛细血管内皮广泛损伤导致肺泡渗出水肿、透明膜形成和气体交换障碍为主要病理特征的非心源性急性肺损伤性疾病，脓毒症患者并发 ARDS 后可迅速进展为多器官功能障碍综合征，尽管相关救治措施取得一定进步，S-ARDS 患者临床转归仍然很差<sup>[13]</sup>。本研究中 S-ARDS 患者 28 d 病死率为 38.85%，这与高彩霞等<sup>[12]</sup>报道的 36.26% 相近，也提示 S-ARDS 患者临床转归不理想。目前，临床常通过氧合指数、SOFA 评分、APACHE II 评分评估 S-ARDS 患者病情和临床转归，但这些指标易受机械通气参数、主观评估及计算繁复等影响，且不利于动态评估。寻找取材方便、重复性强且能实时反映病理变化的血液指标，对帮助 S-ARDS 患者个体化治疗和改善预后具有重要意义。

炎症反应是 S-ARDS 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导致全身炎症反应失控，损伤肺泡上皮和毛细血管内皮，破坏加剧肺泡-毛细血管屏障而促进 S-ARDS 的发生发展<sup>[14]</sup>。GPR18 是由肺组织、免疫细胞等多种组织和细胞表达的一种多功能 G 蛋白偶联受体，能结合多种配体通过调节免疫细胞迁移、抑制促炎因子释放、促进巨噬细胞向抗

炎型转换等多条途径发挥抗炎效应<sup>[15]</sup>。基因筛选发现，GPR18 为社区获得性肺炎患者并发脓毒症中的差异表达基因之一，且与免疫相关<sup>[16]</sup>。在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中，消退素 D2 能通过结合 GPR18 增强巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬作用，促进肺部炎症消退<sup>[17]</sup>。盲肠结扎穿孔诱导的急性肺损伤大鼠模型中，上调 GPR18 能减轻肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$  等促炎细胞因子的释放，显著改善肺组织损伤<sup>[18]</sup>。尽管已有研究报道了外周血单个核细胞 GPR18 mRNA 表达对脓毒症的诊断价值<sup>[7]</sup>，但血清 GPR18 对 S-ARDS 患者的临床价值尚不清楚。本研究发现，S-ARDS 患者血清 GPR18 水平降低，且随着病情分度加重而降低，说明血清 GPR18 水平升高与 S-ARDS 患者病情及临床转归改善相关。首先，GPR18 可作为消退素 D2 等内源性促炎症消退介质的受体，通过增强巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的吞噬能力，促进炎症主动消退以抑制持续性炎症反应对肺组织的损伤，从而改善 S-ARDS 患者病情及临床转归<sup>[17]</sup>；其次，GPR18 能抑制 M1 巨噬细胞极化，并抑制核因子- $\kappa$ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/胱天蛋白酶 1/消泡素 D 信号通路，减少促炎因子释放和改善肠道菌群失衡，从而改善 S-ARDS 患者病情及临床转归<sup>[19]</sup>；同时，GPR18 能通过抑制巨噬细胞焦亡和中性粒细胞胞外诱捕网形成，阻断炎症级联反应进展，有助于肺部微环境修复和免疫调节，进一步抑制 S-ARDS 患者病情进展并降低临床转归不良风险<sup>[18]</sup>。但本研究中 S-ARDS 患者血清 GPR18 水平升高与赵杰等<sup>[7]</sup>研究中脓毒症患儿外周血单个核细胞中 GPR18 mRNA 高表达结果不一致，这可能与检测样本类型、研究对象年龄差异及所处病理阶段不同有关，提示 GPR18 在不同组织和疾病状态下的表达具有异质性，仍需进一步深入研究。

PEDF 是由视网膜色素上皮细胞、肝细胞、脂肪细胞、肺泡上皮细胞等多种细胞表达的一种多功能的糖蛋白，又称丝氨酸蛋白酶抑制家族 F 成员 1 (SERPINF1)，虽然其不具备典型的丝氨酸蛋白酶抑制活性，但能抑制多条炎症信号通路发挥抗炎等保护作用，同时参与抑制新生血管生成<sup>[20]</sup>。实验研究结果显示，PEDF 基因敲除小鼠的肺血管内皮细胞相比野生型细胞具有更强的迁移能力，但无法形成正常毛细血管结构，进而导致毛细血管形成能力受损；同时 PEDF 基因缺乏可使内皮细胞表达血管内皮生长因子 (VEGF)、诱导型一氧化氮合酶、血管细胞黏附分子 1 等促炎因子，增强肺组织炎症反应<sup>[21]</sup>。尾静脉注射重组 PEDF 蛋白可通过抑制 VEGF 表达，抑制哮喘小鼠气道炎症和重塑，改善肺组织损伤<sup>[22]</sup>。RUIZ-SANMARTÍN 等<sup>[23]</sup>通过质谱法鉴定发现，PEDF 蛋

白低表达与脓毒症患者器官功能障碍及病死率相关,但尚不清楚血清 PEDF 对 S-ARDS 患者的临床价值。本研究发现,S-ARDS 患者血清 PEDF 水平降低,且随着病情分度加重而降低,说明血清 PEDF 水平升高与 S-ARDS 患者病情及临床转归改善相关。PEDF 作为一种多功能的抗血管生成和抗炎因子,能上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  表达,通过抑制炎症信号通路激活和免疫细胞活化,减少肺组织炎症损伤和肺上皮细胞凋亡,从而改善 S-ARDS 患者病情及临床转归<sup>[8]</sup>。同时 PEDF 能抑制 VEGF、诱导型一氧化氮合酶、血管细胞黏附分子 1 等内皮细胞促炎因子表达,起到维持血管通透性和抑制炎症渗出作用,从而保护肺泡-毛细血管屏障功能,进一步延缓 S-ARDS 进展并降低不良临床转归风险<sup>[21]</sup>。

本研究结果还发现,除 SOFA 评分、APACHE II 评分外,机械通气时间  $\geq 3$  d 也是 S-ARDS 患者临床转归不良风险的独立危险因素。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 GPR18、PEDF 水平预测 S-ARDS 患者临床转归不良的 AUC 分别为 0.790、0.778,二者联合后 AUC 显著提升至 0.872,说明二者联合能提升预测效能。为验证模型稳健性,采用 1 000 次 Bootstrap 自助抽样法进行内部验证,结果显示联合模型的 C 指数为 0.872,进一步说明血清 GPR18、PEDF 水平联合预测具有良好的区分能力。决策曲线分析显示,在临床常用风险阈值 0.1~1.0 范围内联合模型的净临床效益均高于血清 GPR18、PEDF 单独预测,提示二者联合不仅具有更优的判别能力,也能在更广泛的风险范围内为临床提供更大决策收益,具有较高的临床应用潜力。但本研究为单中心研究、样本量相对有限,可能存在选择偏倚;此外,本研究仅检测了入院时血清 GPR18、PEDF 水平,未分析随病程动态变化趋势及具体机制,未来应开展多中心、大样本研究,并结合动态监测与分子机制实验,以进一步验证二者联合在 S-ARDS 预测中的稳定性与临床实用性。

综上所述,血清 GPR18、PEDF 水平降低与 S-ARDS 患者病情分度加重及临床转归不良有关,二者联合对临床转归有较高的预测效能。

## 参考文献

[1] LIU L, WU L, CHEN Y, et al. Clinical management of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: current evidence and future directions [J]. *Front Med*, 2025, 12:1531275.

[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] MU S, YAN D, TANG J, et al. Predicting mortality in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: a

machine learning approach using the MIMIC-III database [J]. *J Intensive Care Med*, 2025, 40(3):294-302.

- [4] XU Z, ZHANG K, LIU D, et al. Predicting mortality and risk factors of sepsis related ARDS using machine learning models [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):13509.
- [5] SPITE M, FREDMAN G. Insights into the role of the resolvin D2-GPR18 signaling axis in cardiovascular physiology and disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2023, 97:257-281.
- [6] 张燕, 国希云, 邓娴, 等. 色素上皮衍生因子抗炎机制的相关研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(3):286-289.
- [7] 赵杰, 董国庆. 脓毒症患者外周血单个核细胞中微小 RNA-466 和 GPR18 mRNA 的表达及诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(20):2506-2509.
- [8] XU L, CHEN Y, FENG S, et al. PEDF inhibits LPS-induced acute lung injury in rats and promotes lung epithelial cell survival by upregulating PPAR- $\gamma$  [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):359.
- [9] GUTIERREZ L, CHITTAL A, DUMONT T, et al. Pulmonary manifestations of sepsis [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2025, 48(3):206-213.
- [10] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会,《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(3):400-408.
- [11] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [12] 高彩霞, 关红亮, 庞志锋, 等. 血清 LCN2、MRP8/14 水平对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测效能 [J]. *浙江医学*, 2025, 47(5):477-482, 488.
- [13] MA W, TANG S, YAO P, et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):75.
- [14] GOULD S, HERRON A, DAVIS J, et al. Control of inflammatory lung injury and repair by metabolic signaling in endothelial cells [J]. *Curr Opin Hematol*, 2025, 32(3):157-167.
- [15] ZHANG L, FANG Y, HANG S, et al. GPR18 and GPR55-related ligands serving as antagonists or agonists: current situation, challenges and perspectives [J]. *Med Chem*, 2023, 19(9):838-847.
- [16] LI Y, WANG J, LI Y, et al. Identification of immune-related genes in sepsis due to community-acquired pneumonia [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021:8020067.
- [17] GAO J, SU Y, WANG Z. Lung inflammation resolution by RvD1 and RvD2 in a receptor-dependent manner [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1527.
- [18] YANG L, LIU T, ZHUO Y, et al. Verbenalin alleviates acute lung injury induced by sepsis and IgG immune complex through GPR18 receptor [J]. *Cell Signal*, 2023, 109:110768.

• 论 著 •

# 外周血 NG、NfL 与急性一氧化碳中毒患者病情和迟发性神经后遗症的关系\*

张 辉, 杭 轶, 纪艾玲, 徐 晓<sup>△</sup>  
徐州市中心医院急诊科, 江苏徐州 221000

**摘要:**目的 探讨外周血神经颗粒素(NG)、神经丝轻链(NfL)与急性一氧化碳中毒(ACOP)患者病情和迟发性神经后遗症(DNS)的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2024 年 12 月该院急诊科收治的 ACOP 患者 175 例作为 ACOP 组, 以及同期 88 例健康体检志愿者作为对照组, 根据病情将 ACOP 患者分为轻度 ACOP 组(72 例)、中度 ACOP 组(61 例)、重度 ACOP 组(42 例), 比较各组外周血 NG、NfL 水平。根据是否并发 DNS 将 ACOP 患者分为 DNS 组和非 DNS 组, 分析外周血 NG、NfL 水平与 ACOP 患者并发 DNS 的关系及其预测效能。结果 与对照组比较, ACOP 组外周血 NG、NfL 水平升高( $P < 0.001$ )。轻度 ACOP 组、中度 ACOP 组、重度 ACOP 组外周血 NG、NfL 水平依次升高( $P < 0.001$ )。175 例 ACOP 患者 DNS 并发率为 11.43% (20/175)。多因素 Logistic 回归分析显示, 中毒后昏迷时间延长( $OR = 1.306, 95\%CI: 1.019 \sim 1.672$ )、病情重度( $OR = 21.736, 95\%CI: 2.023 \sim 233.577$ )、碳氧血红蛋白(COHB)升高( $OR = 1.112, 95\%CI: 1.035 \sim 1.194$ )、NG 升高( $OR = 4.466, 95\%CI: 1.649 \sim 12.092$ )、NfL 升高( $OR = 1.137, 95\%CI: 1.054 \sim 1.227$ )为 ACOP 患者并发 DNS 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线分析显示, 外周血 NG、NfL 单独及二者联合预测 ACOP 患者并发 DNS 的曲线下面积为 0.820、0.811、0.903, 二者联合预测效能最高( $Z = 2.527, 3.155, P = 0.012, 0.002$ )。结论 ACOP 患者外周血 NG、NfL 水平升高, 与病情加重及并发 DNS 有关, 外周血 NG 联合 NfL 能够提升对 DNS 的预测效能。

**关键词:**急性一氧化碳中毒; 神经颗粒素; 神经丝轻链; 迟发性神经后遗症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.009

中图法分类号:R446.1;R459.7

文章编号:1673-4130(2026)05-0576-06

文献标志码:A

## Relationship between peripheral blood NG and NfL and disease severity and delayed neurological sequelae in patients with acute carbon monoxide poisoning\*

ZHANG Hui, HANG Yi, JI Ailing, XU Liang<sup>△</sup>

Department of Emergency, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between peripheral blood neurogranin (NG), neurofilament light chain (NfL) and disease severity and delayed neurological sequelae (DNS) in patients with acute carbon monoxide poisoning (ACOP). **Methods** From January 2020 to December 2024, 175 patients with ACOP admitted to the emergency department of this hospital were selected as the ACOP group, and 88 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. According to the disease severity, the ACOP patients were divided into the mild ACOP group (72 cases), the moderate ACOP group (61 cases), and the severe ACOP group (42 cases). The levels of NG and NfL in peripheral blood of each group were compared. The relationship between NG and NfL levels and the occurrence of DNS was analyzed, and their predictive performance was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of NG and NfL in the peripheral blood of the ACOP group were increased ( $P < 0.001$ ). The levels of NG and NfL in the mild ACOP group, moderate ACOP group, and severe ACOP group increased successively ( $P < 0.001$ ). The concurrent rate of DNS in 175 ACOP patients was 11.43% (20/175). Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged coma after poisoning ( $OR = 1.306, 95\%CI: 1.019 - 1.672$ ), severe condition ( $OR = 21.736, 95\%CI: 2.023 - 233.577$ ), elevated carboxyhemoglobin (COHB) ( $OR = 1.112, 95\%CI: 1.035 - 1.194$ ), elevated NG ( $OR = 4.466, 95\%CI: 1.649 - 12.092$ ), and elevated NfL ( $OR = 1.137, 95\%CI: 1.054 - 1.227$ ) were independent risk factors for concurrent DNS in ACOP patients

\* 基金项目:江苏省卫生健康委员会医学科研立项项目(ZDXKA2023165)。

作者简介:张辉,女,主治医师,主要从事急诊科农药、精神药物中毒及重症方面研究。△ 通信作者, E-mail: xuliang871122@163.com。