

[18] AL ZAIDI M, MARGGRAF V, REPGES E, et al. Relevance of serum levels of the endoplasmic reticulum stress protein GRP78 (glucose-regulated protein 78 kDa) as biomarker in pulmonary diseases[J]. Cell Stress Chaperones, 2023, 28(3):333-341.

[19] NOURBAKHS M, SHARIFI R, HEYDARI N, et al.

Circulating TRB3 and GRP78 levels in type 2 diabetes patients: crosstalk between glucose homeostasis and endoplasmic reticulum stress[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(3):649-655.

(收稿日期:2025-06-16 修回日期:2026-01-09)

• 短篇论著 •

血清 CCN2、LXA4、Gas6 对脓毒血症并发急性肾损伤的预测价值

陆秀盼, 周建国, 王君[△]

南京医科大学附属泰州人民医院急诊科, 江苏泰州 225300

摘要:目的 探讨脓毒血症患者血清细胞交流网络因子 2(CCIN2)、脂氧素 A4(LXA4)、生长停滞特异性蛋白 6(Gas6)对急性肾损伤(AKI)的预测价值。方法 选取 2023 年 4 月至 2024 年 11 月于该院就诊的 90 例脓毒血症并发 AKI 患者为并发 AKI 组, 125 例脓毒血症未并发 AKI 患者为未并发 AKI 组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平, 采用生化分析仪检测 24 h 尿蛋白定量。采用 Pearson 法分析并发 AKI 患者血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平与临床特征的相关性, 采用多重共线性诊断因子分析多重共线性, 采用多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒血症并发 AKI 的独立影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平对脓毒血症并发 AKI 的预测价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。结果 与未并发 AKI 组比较, 并发 AKI 组患者血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学与慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分、血肌酐、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)显著升高($P < 0.05$)。并发 AKI 患者血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分、血肌酐、CRP、PCT 均呈正相关($P < 0.05$)。各指标间均不存在共线性, 方差膨胀因子 < 10 , 容忍度 > 0.1 。血清 CCIN2($OR = 2.916$)、LXA4($OR = 3.047$)、Gas6($OR = 2.978$)是脓毒血症并发 AKI 的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 CCIN2、LXA4、Gas6 单独预测的 AUC 高于单独预测的 AUC($Z = 2.725, 3.127, 3.445$, 均 $P < 0.05$)。24 h 尿蛋白定量预测 AUC 与血清 CCIN2、LXA4、Gas6 单独预测比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但显著低于联合预测 AUC($Z = 2.136, P < 0.05$)。结论 血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平联合预测脓毒血症患者并发 AKI 的价值较高。

关键词:脓毒血症; 急性肾损伤; 细胞交流网络因子 2; 脂氧素 A4; 生长停滞特异性蛋白 6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.022

文章编号:1673-4130(2026)06-0759-06

中图法分类号:R459.7;R446.1

文献标志码:A

脓毒血症被定义为一种临床综合征,其特征是宿主对感染的失调反应而导致威胁生命的器官功能障碍^[1]。脓毒血症相关的急性肾损伤(AKI)在重症患者中十分常见,其发生率可达 25%~75%,危害程度较高^[2]。脓毒血症相关 AKI 涉及广泛的异质性病理生理机制,包括感染本身或宿主反应失调的直接后果,以及脓毒血症或脓毒血症治疗的间接机制^[3]。此外,与其他原因引起的 AKI 相比,脓毒血症相关 AKI 具有更高的住院死亡和长期住院风险。因此,早期预测脓毒血症患者中 AKI 的发生,有利于临床对 AKI 采取针对性防治措施。细胞交流网络因子 2(CCIN2)作为一种基质细胞蛋白可充当细胞因子或生长因子,可引发多种细胞反应,如增殖、细胞外基质合成、促炎反应、血管生成,与肾脏炎症密切相关^[4]。脂氧素 A4(LXA4)是 lipoxin 家族重要成员,其具有肾脏保护作

用,可减轻肾缺血再灌注损伤中细胞因子和趋化因子的表达^[5]。生长停滞特异性蛋白 6(Gas6)是一种依赖维生素 K 的蛋白质,其在脓毒血症引起的器官损伤中表达显著增加^[6]。本研究旨在分析血清 CCIN2、LXA4、Gas6 水平对脓毒血症患者并发 AKI 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 4 月至 2024 年 11 月于本院就诊的 90 例脓毒血症并发 AKI 患者为并发 AKI 组,选取同期本院 125 例脓毒血症未并发 AKI 患者为未并发 AKI 组。纳入标准:(1)符合脓毒血症诊断标准^[7];(2)年龄大于 18 岁,不限性别;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有急慢性肾功能不全;(2)近 1 个月有糖皮质激素、免疫抑制剂或肾脏毒性药物服用史;(3)有免疫系统或恶性肿瘤;(4)住院不

[△] 通信作者, E-mail:15061008998@163.com。

满 48 h; (5) 有肾脏手术史或透析史。本研究已获医学伦理委员会批准[批号:2023 伦审第(23)号]。

1.2 方法

1.2.1 AKI 评估 依据相关标准^[8]对患者是否并发 AKI 进行明确, 诊断要点包括: 血肌酐水平 48 h 内升高超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$, 血肌酐水平增加 150%, 排除其他因素引起的尿量减少后, 持续 6 h 以上尿量小于 0.5 mL/(kg · h), 符合上述其中一个标准即可诊断为 AKI, 依据具体情况分为并发 AKI 组($n=90$)和未并发 AKI 组($n=125$)。

1.2.2 血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量检测 收集脓毒血症患者入院未治疗前的血液样本 5 mL, 室温下静置 30 min 后, 离心分离血清, 离心半径 14.0 cm, 离心转速 3 500 r/min, 离心时间 15 min。此外, 留取患者入院未治疗前的中段尿 10 mL。依照试剂生产商的说明对血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平进行酶联免疫吸附试验(ELISA)检测, 其检测试剂盒由无锡天萃生物科技有限公司(货号: YRX105714H)、上海瓦兰生物科技有限公司(货号: ABE10016)、上海帛科生物技术有限公司(货号: BKE13445)提供。采用美国贝克曼库尔特有限公司 AU5800 型全自动生化分析仪检测 24 h 尿蛋白定量。

1.2.3 临床特征资料记录 收集临床资料, 主要包括: 年龄、性别、体重指数(BMI)、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、脑血管疾病、吸烟、饮酒、发病至入重症监护室(ICU)时间、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理学及慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分、血肌酐、尿素氮、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨

酸氨基转移酶(AST)、白蛋白、动脉二氧化碳分压(PaCO_2)、动脉氧分压(PaO_2)、入院心率、入院体温。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析, 计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 行 χ^2 检验; 采用 Pearson 法分析并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平与临床特征的相关性。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标进行多重共线性分析, 方差膨胀因子 > 10 或容忍度 < 0.1 则提示存在多重共线性, 反之提示不存在多重共线性, 采用多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒血症并发 AKI 的独立影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平对脓毒血症并发 AKI 的预测价值, 曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 并发和未并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量比较 相较于未并发 AKI 组, 并发 AKI 组患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 并发和未并发 AKI 患者临床特征比较 两组年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、脑血管疾病、吸烟、饮酒、发病至入 ICU 时间、尿素氮、WBC、中性粒细胞计数、PLT、ALT、AST、白蛋白、 PaCO_2 、 PaO_2 、入院心率、入院体温比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与未并发 AKI 组患者比较, 并发 AKI 组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分、血肌酐、CRP、PCT 显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 并发和未并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CCN2(ng/L)	LXA4(nmol/L)	Gas6($\mu\text{g/L}$)	24 h 尿蛋白定量(g/24 h)
未并发 AKI 组	125	154.29 \pm 42.65	50.37 \pm 12.97	18.01 \pm 4.22	0.30 \pm 0.08
并发 AKI 组	90	212.08 \pm 51.69	70.46 \pm 16.87	23.76 \pm 5.48	0.75 \pm 0.20
t		8.963	9.869	8.689	22.769
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 2 并发和未并发 AKI 患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	未并发 AKI 组($n=125$)	并发 AKI 组($n=90$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	58.64 \pm 10.72	60.82 \pm 11.45	1.430	0.154
性别			0.386	0.534
男	72(57.60)	48(53.33)		
女	53(42.40)	42(46.67)		
BMI(kg/m^2)	22.86 \pm 1.45	22.94 \pm 1.63	0.379	0.705
糖尿病	8(6.40)	10(11.11)	1.514	0.219
高血压	34(27.20)	32(35.56)	1.717	0.190
慢性阻塞性肺疾病	5(4.00)	9(10.00)	3.094	0.079
脑血管疾病	16(12.80)	14(15.56)	0.331	0.565

续表 2 并发和未并发 AKI 患者临床特征比较 $[\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	未并发 AKI 组($n=125$)	并发 AKI 组($n=90$)	t/χ^2	P
吸烟	68(54.40)	45(50.00)	0.406	0.524
饮酒	10(8.00)	11(12.22)	1.058	0.304
发病至入 ICU 时间(h)	5.50±1.95	5.84±1.76	1.313	0.191
SOFA 评分(分)	7.50±2.25	11.46±2.86	11.354	<0.001
APACHE II 评分(分)	16.95±4.10	20.58±4.54	6.122	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	89.46±15.27	116.84±30.61	8.625	<0.001
尿素氮(mmol/L)	3.59±1.05	3.61±1.12	0.134	0.894
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	15.15±5.04	15.82±5.37	0.936	0.351
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	10.95±3.42	11.38±3.76	0.872	0.384
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	316.20±90.48	322.75±92.16	0.520	0.604
CRP(mg/L)	142.70±26.53	168.92±37.15	6.039	<0.001
PCT($\mu\text{g/L}$)	14.79±5.39	22.83±4.95	11.161	<0.001
ALT(U/L)	27.59±7.18	28.02±8.04	0.412	0.681
AST(U/L)	30.25±4.87	31.06±5.49	1.140	0.255
白蛋白(g/L)	30.02±4.24	28.90±4.16	1.926	0.055
PaCO ₂ (mmHg)	46.19±12.35	48.27±13.62	1.167	0.245
PaO ₂ (mmHg)	92.65±17.18	89.77±16.54	1.232	0.219
入院心率(次/分)	88.64±12.76	90.52±13.84	1.029	0.305
入院体温($^{\circ}\text{C}$)	37.95±1.18	38.12±0.90	1.147	0.253

2.3 并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平与临床特征相关性 并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、

Gas6 水平与 SOFA 评分、APACHE II 评分、血肌酐、CRP、PCT 均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 并发 AKI 患者血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平与临床特征相关性

指标	CCN2		LXA4		Gas6	
	r	P	r	P	r	P
SOFA 评分	0.514	<0.001	0.502	<0.001	0.499	<0.001
APACHE II 评分	0.509	<0.001	0.518	<0.001	0.491	<0.001
血肌酐	0.523	<0.001	0.527	<0.001	0.503	<0.001
CRP	0.494	<0.001	0.525	<0.001	0.519	<0.001
PCT	0.496	<0.001	0.492	<0.001	0.512	<0.001

2.4 多重共线性分析 对表 1、表 2 中 $P<0.05$ 的各指标进行多重共线性分析,结果显示,各指标间均不存在共线性,方差膨胀因子 <10 ,容忍度 >0.1 。见表 4。

2.5 脓毒血症并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析 将表 1、表 2 中 $P<0.05$ 的各指标纳入多因素分析作为自变量。将 AKI 的并发情况(并发=1,未并发=0)作为因变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,CCN2($OR=2.916$)、LXA4($OR=3.047$)、Gas6($OR=2.978$)是脓毒血症并发 AKI 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平及 24 h 尿蛋白定量预测脓毒血症并发 AKI 的 ROC 曲线 ROC 曲线分析结果显示,血清 CCN2、LXA4、Gas6 水平单独及联合预测脓毒血症并发 AKI 的 AUC 分别为 0.825、0.803、0.791、0.921,联合预测高于单独检测($Z=$

2.725、3.127、3.445,均 $P<0.05$);24 h 尿蛋白定量预测脓毒血症并发 AKI 的 AUC 为 0.842,与 CCN2、LXA4、Gas6 单独预测比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但显著低于联合预测 AUC($Z=2.136, P<0.05$)。见表 6。

表 4 多重共线性分析结果

指标	容忍度	方差膨胀因子
CCN2	0.616	2.046
LXA4	0.767	1.498
Gas6	0.826	1.259
SOFA 评分	0.874	1.196
APACHE II 评分	0.612	2.174
血肌酐	0.605	2.235
CRP	0.712	1.072
PCT	0.729	1.224

表 5 脓毒血症并发 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
CCN2	1.070	0.324	10.911	2.916	1.545~2.503	0.001
LXA4	1.114	0.358	9.686	3.047	1.511~6.146	0.002
Gas6	1.091	0.381	8.204	2.978	1.411~6.284	0.004
SOFA 评分	1.128	0.425	0.091	1.137	0.494~2.615	0.763
APACHE II 评分	0.264	0.349	0.572	1.302	0.657~2.580	0.450
血肌酐	0.242	0.231	1.099	1.274	0.810~2.004	0.294
CRP	0.012	0.628	0.001	1.012	0.296~3.465	0.985
PCT	0.157	0.339	0.214	1.170	0.602~2.274	0.643

表 6 各指标及联合检测对脓毒血症并发 AKI 的预测价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	cut-off 值	Youden 指数
CCN2	75.63	75.28	0.825	0.769~0.881	179.48 ng/L	0.51
LXA4	80.75	74.44	0.803	0.740~0.867	59.90 nmol/L	0.55
Gas6	74.46	72.82	0.791	0.728~0.853	19.95 μ g/L	0.47
联合	86.76	84.85	0.921	0.883~0.960	—	0.72
24 h 尿蛋白定量	93.62	73.35	0.842	0.789~0.894	0.5g/24h	0.67

注：—表示无数据。

3 讨论

脓毒血症并发 AKI 与病死率增加、住院时间延长和护理成本增加有关,早期发现可增加成功干预的可能性^[9]。由于脓毒血症并发 AKI 的病理生理机制复杂,AKI 诊断目前仍基于血清肌酐水平升高和尿量降低^[10]。然而,血肌酐与肌肉质量相关,可随年龄、性别、种族和极端饮食而变化;尿量不敏感,多数情况下只能在 ICU 中准确测量^[11]。因此,临床迫切需要更好的 AKI 生物标志物来辅助增加预测效能,改善脓毒血症患者预后。

CCN2 既往称为结缔组织生长因子,是慢性肾脏疾病发育中众所周知的调节剂^[12]。临床前研究表明,CCN2 可通过在体外和体内促进炎症、纤维化和细胞衰老参与肾损伤的发病机制^[13]。VALENTIJN 等^[14]研究发现,抗 CCN2 疗法可能会通过限制缺血再灌注损伤和氧化应激诱导的 DNA 损伤、衰老细胞积聚和随后的纤维化,来减少急性和慢性肾功能障碍。周洪文等^[15]研究发现,并发 AKI 的慢性肾脏病患者血清 CCN2 水平显著升高,其预测 AKI 的 AUC 为 0.822。与本研究结果相近,本研究结果同样发现并发 AKI 患者的血清 CCN2 水平升高,其是脓毒血症并发 AKI 的独立危险因素。本研究结果表明,血清 CCN2 水平升高对 AKI 的发生有重要提示作用,推测 CCN2 参与 AKI 的可能机制为:影响氧化应激诱导的 DNA 损伤、细胞衰老和纤维化,促进肾组织缺血再灌注损伤^[14]。此外,脓毒血症肾损伤初期可造成肾小管细胞的持续自噬,进而诱导促纤维化表型的转变,可能造成 CCN2 表达和分泌,成纤维细胞激活,进而在适应

不良的肾脏修复过程中引发肾纤维化,导致 AKI 持续进展^[16]。

lipoxin 是一种专门的促分解脂质介质,促炎细胞因子可显著增加其合成。LXA4 是 5-脂氧合酶途径中花生四烯酸的生物活性代谢产物,通过甲酰肽受体 2 在感染和非感染性炎症疾病中发挥理想的抗炎作用^[17]。此外,有研究发现 LXA4 可通过抑制皮瓣、脑、肺、肠等的炎症来改善缺血再灌注损伤^[18]。CHEN 等^[19]研究结果显示,LXA4 通过过氧化物酶体增植物激活受体 γ 依赖性方式抑制炎症和过早衰老之间的相互作用,来发挥肾脏保护作用。本研究结果发现,相较于未并发 AKI 患者,并发 AKI 的脓毒血症患者血清 LXA4 水平升高,与冯广青等^[20]结果中狼疮性肾炎患者的 LXA4 趋势相同。本研究结果提示 LXA4 水平较高可能与 AKI 的发生进展有关,基于既往研究推测脓毒血症患者中血清 LXA4 水平出现代偿性升高,表明其参与肾缺血再灌注损伤的抗炎反应和抑制衰老作用增强,发挥肾脏保护作用,LXA4 水平升高对 AKI 的发生具有重要提示作用。然而,LXA4 参与 AKI 肾缺血再灌注损伤的具体信号通路有待今后开展基础研究验证。

Gas6 是活化蛋白 C 的辅助因子,可通过与 TAM 家族的相关激酶相互作用而具有生长因子特性。Gas6 具有促炎作用,与凝血过程密切相关,参与炎症性和血栓性疾病的发生进展^[21]。既往研究显示,Gas6 可通过信号转导、转录激活因子或相关通路,参与肾小球肥大和系膜细胞增殖,进而影响肾病发生^[22]。GAVELLI 等^[23]基于数据库的研究结果发

现,脓毒血症合并 AKI 患者血浆中 Gas6 水平升高,且能有效预测 AKI 的发生。基于既往研究推测分析推测 Gas6 水平升高可能通过影响系膜细胞增殖、肾小球肥大、增加炎症水平等作用,参与脓毒血症中 AKI 的发生;此外,脓毒血症患者中过度内皮细胞损伤会引发 Gas6 释放, Gas6 激活单核细胞上的受体,在慢性动脉重塑的背景下促进肾脏炎症和血管炎症,并增加肾脏功能障碍^[24]。

本研究结果显示,CCN2、LXA4、Gas6 与临床特征指标的相关性进一步显示了血清指标与 AKI 进展的联系,各指标同样具有反映 AKI 发生进展的重要价值。但共线性分析结果证实尽管上述指标具有相关性,但其并不存在多重共线性,可同时纳入多因素 Logistic 回归分析进行影响因素探究。本研究通过单独分析指标 CCN2、LXA4、Gas6 水平对脓毒血症患者并发 AKI 的预测效能发现,尽管各指标均具有一定预测效能,灵敏度和特异度均达 70% 以上,且与既往肾损伤指标 24 h 尿蛋白定量的预测 AUC 比较,差异无统计学意义,未显示出预测优势,进一步将 CCN2、LXA4、Gas6 联合后发现,联合检测预测 AKI 发生的 AUC 显著提高至 0.921,灵敏度和特异度均在 80% 以上,证实了联合检测具有更高的 AKI 预测效能。分析认为 CCN2 可从缺血再灌注损伤、氧化应激、细胞衰老、纤维化等方面反映 AKI 发生进展,LXA4 可从抗炎作用方面提示 AKI 进展, Gas6 可反映 AKI 进展中的炎症作用、系膜细胞增殖、肾小球肥大,不同指标可从不同角度反映脓毒血症患者 AKI 的发展状态。因此,可将 CCN2、LXA4、Gas6 指标联合检测作为辅助预测依据,尽早发现 AKI 并进行针对性治疗,以避免脓毒血症患者发生更严重的临床结局。

但本项研究仍存在局限性。首先,本研究仅在入院时检测血清指标,尽管此时指标情况对 AKI 预测的时机较好,但本研究并未每日监测血清指标以显示指标持续变化。其次,本研究中所有患者均来自一个医院,样本量较小,选择偏差的可能性较高。

综上所述,CCN2、LXA4、Gas6 均是脓毒血症患者并发 AKI 的独立影响因素,CCN2、LXA4、Gas6 联合可实现 AKI 的早期预测,其联合预测价值较高,可为临床早期筛查 AKI 高风险患者和修订个体化干预方案提供有利依据。

参考文献

[1] WHITE K C, SERPA-NETO A, HURFORD R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes; a multicenter, observational study[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9): 1079-1089.

[2] PAIS T, JORGE S, LOPES J A. Acute kidney injury in

sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5924.

[3] FAN Z, JIANG J, XIAO C, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 406.

[4] RAYEGO-MATEOS S, MARQUEZ-EXPOSITO L, BASANTES P, et al. CCN2 activates RIPK3, NLRP3 inflammasome, and NRF2/oxidative pathways linked to kidney inflammation[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(8): 1541.

[5] TIE H, KUANG G, GONG X, et al. LXA4 protected mice from renal ischemia/reperfusion injury by promoting IRG1/Nrf2 and IRAK-M-TRAF6 signal pathways[J]. *Clin Immunol*, 2024, 261: 110167.

[6] SALMI L, GAVELLI F, PATRUCCO F, et al. Growth arrest-specific gene 6 administration ameliorates sepsis-induced organ damage in mice and reduces ROS formation in vitro[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 602.

[7] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.

[8] KELLUM J A, LAMEIRE N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 204.

[9] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 401-417.

[10] ZAITOUN T, MEGAHED M, ELGHONEIMY H, et al. Renal arterial resistive index versus novel biomarkers for the early prediction of sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(4): 971-981.

[11] PEI Y, ZHOU G, WANG P, et al. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 39.

[12] AMANO H, INOUE T, KUSANO T, et al. Analysis of the function of CCN2 in tubular epithelium cells with a focus on renal fibrogenesis[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2582: 411-426.

[13] VALENTIJN F A, KNOPPERS S N, MARQUEZ-EXPOSITO L, et al. Cellular communication network 2 (connective tissue growth factor) aggravates acute DNA damage and subsequent DNA damage response-senescence-fibrosis following kidney ischemia reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): 1305-1319.

[14] VALENTIJN F A, KNOPPERS S N, PISSAS G, et al. CCN2 aggravates the immediate oxidative stress-DNA damage response following renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 2020.

[15] 周洪文, 刘健君, 刘冬菊, 等. 血清 VNN1 及 CCN2 检测对

- 2~4 期慢性肾脏病并发急性肾损伤的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(3):334-339.
- [16] LIVINGSTON M J, SHU S, FAN Y, et al. Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis[J]. Autophagy, 2023, 19(1):256-277.
- [17] HU X H, SITU H L, CHEN J P, et al. Lipoxin A4 alleviates lung injury in sepsis rats through p38/MAPK signaling pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(3):807-814.
- [18] LI Q Q, DING D H, WANG X Y, et al. Lipoxin A4 regulates microglial M1/M2 polarization after cerebral ischemia-reperfusion injury via the Notch signaling pathway[J]. Exp Neurol, 2021, 339:113645.
- [19] CHEN C, QIU R, YANG J, et al. Lipoxin A4 restores septic renal function via blocking crosstalk between inflammation and premature senescence[J]. Front Immunol, 2021, 12:637753.
- [20] 冯广青, 王潇玥, 张雪敬. 狼疮性肾炎患者血清 LXA4、SOCS-3 水平及其与疾病活动度的相关性[J]. 中国中西医结合论著 •
- 医结合肾病杂志, 2024, 25(8):704-706.
- [21] JI T, LIU Q, YU L, et al. GAS6 attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction through NLRP3 inflammasome-dependent mechanism[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 210:195-211.
- [22] MIKUTEIT M, ZSCHÄBITZ S, ERLMEIER M, et al. Growth arrest-specific 6 in chromophobe renal cell carcinoma[J]. Oncology, 2022, 100(10):536-541.
- [23] GAVELLI F, MOLINARI L, BALDRIGHI M, et al. Are baseline levels of Gas6 and soluble mer predictors of mortality and organ damage in patients with sepsis? the need-speed trial database[J]. Biomedicines, 2022, 10(2):198.
- [24] CHEN W, VAN BEUSECUM J P, XIAO L, et al. Role of Axl in target organ inflammation and damage due to hypertensive aortic remodeling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022, 323(5):H917-H933.

(收稿日期:2025-08-29 修回日期:2026-01-11)

HPV16、HPV52 单一亚型感染患者阴道微生态及感染特征研究^{*}

米天义, 谢秀超, 候琳, 李旭, 龚国忠[△]

遂宁市第一人民医院检验科, 四川遂宁 629000

摘要:目的 探讨宫颈人乳头状瘤病毒(HPV)16、HPV52 单一亚型感染患者的阴道微生态情况及感染特征。方法 选取 2023 年 1 月至 2025 年 3 月该院收治的 105 例宫颈 HPV16 感染患者作为 HPV16 组, 105 例 HPV52 感染患者作为 HPV52 组, 另选取同期 105 例宫颈 HPV 阴性患者作为健康对照组。比较 3 组阴道菌群密集度、菌群多样性、白细胞计数、pH 值及解脲支原体(UU)、沙眼衣原体(CT)、阴道毛滴虫(TV)、阴道假丝酵母菌(VVC)感染率。结果 HPV16 组菌群密集度 I 级和 IV 级的比例高于 HPV52 组和健康对照组, II 级的比例低于 HPV52 组和健康对照组, III 级的比例低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HPV16 组菌群多样性 I 级和 IV 级的比例高于健康对照组($P < 0.05$), II 级的比例低于 HPV52 组和健康对照组($P < 0.05$)。HPV16 组阴道白细胞计数 ≥ 5 的比例高于健康对照组($P < 0.05$), HPV16 组阴道 pH 值 ≥ 4.5 的比例高于 HPV52 组和健康对照组($P < 0.05$)。HPV16 组、HPV52 组乙酰氨基葡萄糖苷酶、唾液酸苷酶、脯氨酸氨基肽酶、过氧化氢、白细胞酯酶的阳性比例均高于健康对照组($P < 0.05$)。HPV16 组、HPV52 组的阴道 UU、CT、TV、VVC 感染率均高于健康对照组($P < 0.05$)。结论 宫颈 HPV16、HPV52 单一亚型感染患者均存在阴道微生态失衡和阴道病原微生物感染。相比 HPV52, HPV16 感染患者更容易出现阴道菌群密集度和多样性紊乱、阴道炎症较重、阴道 pH 值偏高。

关键词:人乳头状瘤病毒; 高危型; 阴道微生态; 宫颈癌; 感染**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.023**中图法分类号:**R711.32;R446.5**文章编号:**1673-4130(2026)06-0764-05**文献标志码:**A

目前研究证实, 高危型人乳头状瘤病毒(HPV)持续性感染是宫颈癌的危险因素^[1-2]。流行病学调查显示, 全球约 70% 的宫颈癌由 HPV16 型和 HPV18 型感染引起, 而中国女性 HPV52 型的感染率明显高于

欧美国家, 不过 HPV52 型致癌风险略低于 HPV16 型^[3-4]。近年来研究发现, 阴道微生态失衡与 HPV 感染存在密切关系, 阴道病原微生物感染和菌群多样性改变可能破坏阴道黏膜屏障、改变阴道局部免疫微环

* 基金项目:四川省医学青年创新科研课题(Q23060)。

[△] 通信作者, E-mail:247684657@qq.com。