

• 短篇论著 •

# 血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平与脓毒症患者急性肺损伤的相关性研究\*

曹磊, 刘黎明<sup>△</sup>

上海健康医学院附属崇明医院重症医学科, 上海 202150

**摘要:**目的 本研究探讨了血清白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)和泛素特异性蛋白酶 10(USP10)水平与脓毒症患者急性肺损伤(ALI)的相关性。方法 该研究选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月该院收治的 118 例脓毒症患者为研究对象,根据患者是否发生 ALI,分为 ALI 组( $n=33$ )和非 ALI 组( $n=85$ )。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平;Pearson 法分析脓毒症患者血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 与急性生理与慢性健康评分系统 II(APACHE II)评分的相关性;Logistic 回归分析影响脓毒症患者 ALI 发生的因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平对脓毒症患者 ALI 的预测价值。结果 与非 ALI 组比较,ALI 组氧合指数、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、APACHE II 评分差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与非 ALI 组比较,ALI 组血清 LTB<sub>4</sub> 水平升高( $P<0.05$ ),USP10 水平降低( $P<0.05$ )。脓毒症患者血清 LTB<sub>4</sub> 水平与 APACHE II 评分呈正相关( $r=0.387, P<0.05$ ),血清 USP10 水平与 APACHE II 评分呈负相关( $r=-0.385, P<0.05$ )。血清 LTB<sub>4</sub>、USP10、氧合指数是影响脓毒症患者 ALI 的因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线结果显示,LTB<sub>4</sub>、USP10 二者联合预测脓毒症患者 ALI 的曲线下面积优于血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 单独预测( $Z_{二者联合-LTB_4}=3.012, P=0.003; Z_{二者联合-USP10}=2.213, P=0.027$ )。结论 血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 二者联合预测脓毒症合并 ALI 具有较高的价值。

**关键词:**脓毒症; 急性肺损伤; 白三烯 B<sub>4</sub>; 泛素特异性蛋白酶 10; 相关性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.018

**文章编号:**1673-4130(2026)07-0873-05

**中图法分类号:**R459.7;R563.8;R446.1

**文献标志码:**A

脓毒症,作为一种由感染触发的复杂病理生理状态,其核心特征为全身炎症反应综合征,若此过程未得到及时且有效的干预,可导致多器官功能障碍,其中急性肺损伤(ALI)是其常见且严重的并发症之一,影响患者生命健康<sup>[1-2]</sup>。ALI 的临床表征主要包括急性呼吸窘迫症状、低氧血症以及肺部显著的炎症反应,这些病理变化不仅加剧了疾病的复杂性与治疗难度,也显著提升了患者的病死率<sup>[3]</sup>。尽管近年来在脓毒症合并 ALI 的诊断和治疗方面取得了一定进展,但由于疾病早期识别率不足,大部分患者被发现较晚,导致治疗延迟,其病死率仍然居高不下<sup>[4]</sup>。因此,探索能够精准识别脓毒症合并 ALI 患者的生物标志物,并为脓毒症诱导的 ALI 提供潜在的治疗靶点,降低病死率具有重要意义<sup>[5]</sup>。白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)是一种重要的炎症介质,其异常表达可能与 ALI 的发病机制紧密相关<sup>[6]</sup>。研究表明,抑制 LTB<sub>4</sub> 的生物活性,能够调节中性粒细胞激活,并减轻脓毒症诱导的器官损伤<sup>[7]</sup>。泛素特异性蛋白酶 10(USP10)是泛素-蛋白酶系统中的重要成员,在维持细胞稳态与功能完整性方面发挥着不可或缺的作用<sup>[8]</sup>。有研究发现,USP10

在肺部疾病中可能具有保护作用,通过调节相关信号通路和炎症因子的表达,抑制炎症反应和细胞凋亡,减轻肺部组织的损伤<sup>[9]</sup>。鉴于此,考虑到 LTB<sub>4</sub>、USP10 均可能参与脓毒症患者 ALI 的生理病理过程,但目前关于其相关的研究较少,因此,本研究旨在探讨血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平与脓毒症患者 ALI 的相关性,以期 ALI 的早期诊断提供新思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月在本院收治的脓症患者 118 例为研究对象。纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)住院时间 $\geq 72$  h。排除标准:(1)既往有慢性肺部疾病史;(2)入院时已存在 ALI;(3)合并恶性肿瘤;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)近 1 月内使用糖皮质激素药物或免疫抑制剂。根据住院期间脓症患者是否发生 ALI<sup>[11]</sup>,分为 ALI 组( $n=33$ )和非 ALI 组( $n=85$ )。本研究中所有脓毒症患者的家属签署知情同意文件,经本院伦理委员会批准[伦审 2022(科)-057 号]。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料收集** 收集脓症患者年龄、心率、体

\* 基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(202240095)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:15921337127@163.com。

温、性别、体重指数、基础疾病、原发感染部位、气管插管机械通气、氧合指数、血小板计数、白细胞计数、血肌酐,同时记录患者的急性生理与慢性健康评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分等临床指标。

**1.2.2 血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平检测** 采集脓毒症患者入院 24 h 内空腹清晨外周静脉血样本 3 mL,离心后分离血清(离心半径为 5 cm),-80 °C 保存至冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平,严格按照 LTB<sub>4</sub> 试剂盒(货号:YPJ1138)、USP10 试剂盒(货号:SYP-H4202)说明书进行操作,试剂盒均购于杭州臻优品生物科技公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 统计学软件进行

数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,均符合正态分布,组间比较用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。Pearson 法分析脓症患者血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 与 APACHE II 评分的关系;Logistic 回归分析影响脓症患者 ALI 发生的因素。采用 MedCalc version 23.0.6 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线以评估血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 对脓症患者 ALI 的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 ALI 组与非 ALI 组临床资料比较** 与非 ALI 组比较,ALI 组年龄、心率、体温等差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),SOFA 评分、APACHE II 评分、氧合指数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 ALI 组与非 ALI 组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	ALI 组( $n = 33$ )	非 ALI 组( $n = 85$ )	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	58.86 ± 11.56	58.45 ± 11.87	0.170	0.866
心率(次/分)	104.25 ± 21.42	101.54 ± 18.47	0.684	0.496
体温(°C)	38.62 ± 0.81	38.53 ± 0.84	0.528	0.599
性别			0.206	0.650
男	19(57.58)	45(52.94)		
女	14(42.42)	40(47.06)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.18 ± 2.28	23.31 ± 2.37	0.270	0.787
吸烟史(是)	14(42.42)	30(35.29)	0.517	0.472
饮酒史(是)	9(27.27)	22(25.88)	0.024	0.878
高血压(是)	13(39.39)	27(31.76)	0.617	0.432
糖尿病(是)	6(18.18)	11(12.94)	0.529	0.467
冠心病(是)	8(25.25)	16(18.82)	0.431	0.512
脑血管疾病(是)	5(15.15)	9(10.59)	0.473	0.491
原发感染部位			0.932	0.818
呼吸道感染	24(72.73)	58(68.24)		
腹部感染	4(12.12)	15(17.65)		
泌尿系统感染	3(9.09)	9(10.59)		
其他部位感染	2(6.06)	3(3.53)		
气管插管机械通气	8(24.24)	13(15.29)	1.301	0.254
氧合指数	260.29 ± 38.53	345.46 ± 44.32	9.702	<0.001
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	216.78 ± 74.07	215.20 ± 65.98	0.133	0.910
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.91 ± 1.79	7.24 ± 2.47	0.699	0.486
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	140.48 ± 37.45	136.54 ± 34.15	0.547	0.585
SOFA 评分(分)	5.66 ± 1.39	4.81 ± 1.12	3.452	0.001
APACHE II 评分(分)	16.54 ± 2.67	11.86 ± 2.58	8.759	<0.001

**2.2 ALI 组与非 ALI 组血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 水平比较** 与非 ALI 组比较,ALI 组血清 LTB<sub>4</sub> 水平升高

( $P < 0.05$ ),USP10 水平降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 脓症患者血清 LTB<sub>4</sub>、USP10 与 APACHE II**

评分的关系 血清 LTB4 与 APACHE II 呈正相关 ( $r=0.387, P<0.05$ ), 血清 USP10 与 APACHE II 评分呈负相关 ( $r=-0.385, P<0.05$ )。见图 1~2。

**2.4 影响脓毒症患者 ALI 发生的因素** 因变量为脓毒症患者是否发生 ALI (ALI=1, 非 ALI=0), 自变量为血清 LTB4、USP10、氧合指数 (连续变量), 进行 Logistic 回归分析。血清 LTB4、USP10、氧合指数是影响脓毒症患者 ALI 的因素 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 ALI 组与非 ALI 组血清 LTB4、USP10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LTB4 (pg/mL)	USP10 (ng/mL)
ALI 组	33	1524.45 ± 184.49	8.15 ± 1.84
非 ALI 组	85	1241.56 ± 162.54	11.64 ± 2.13
t		8.167	8.284
P		<0.001	<0.001

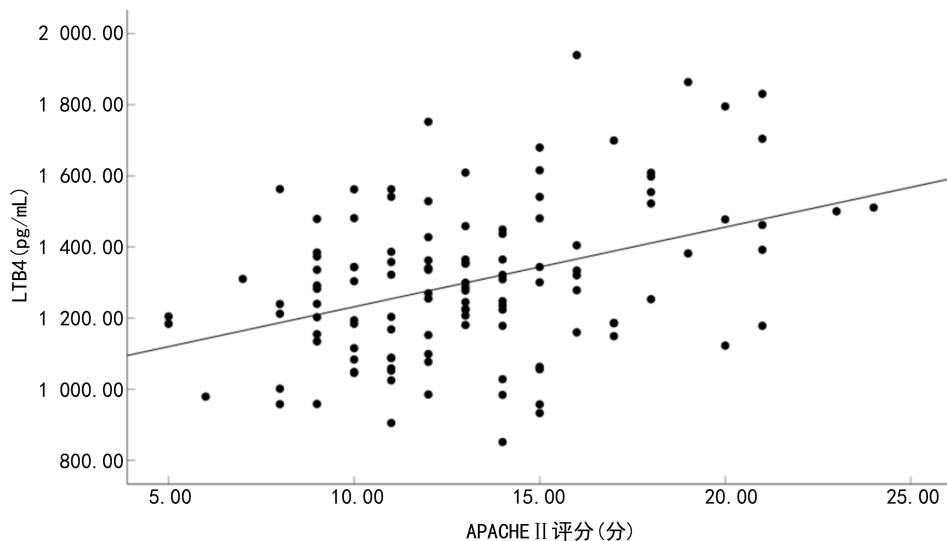


图 1 血清 LTB4 与 APACHE II 评分的关系

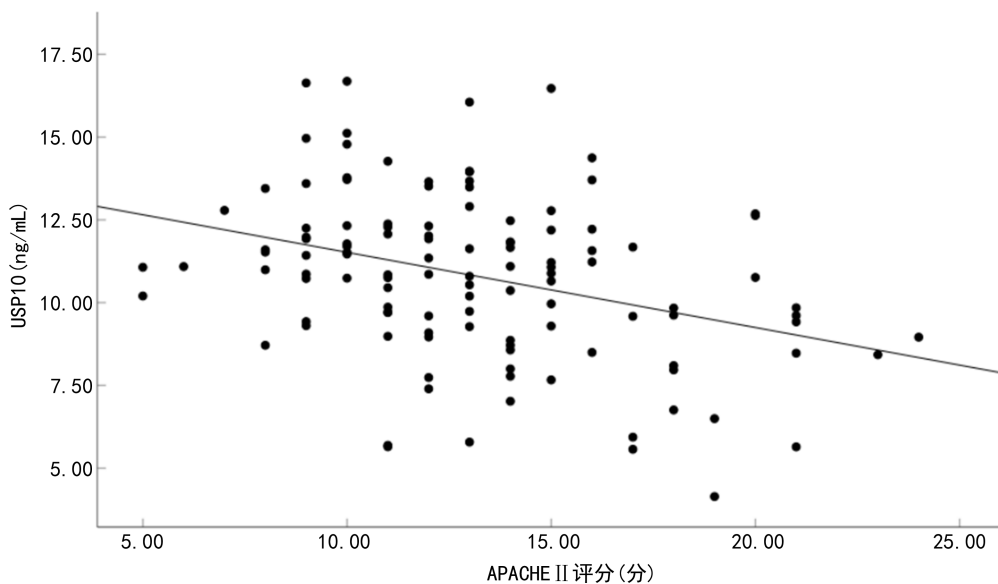


图 2 血清 USP10 与 APACHE II 评分的关系

表 3 影响脓毒症患者 ALI 发生的因素

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
LTB4	0.009	0.002	20.069	<0.001	1.009	1.005~1.013
USP10	-0.973	0.228	18.207	<0.001	0.378	0.242~0.591
氧合指数	-0.395	0.195	4.093	0.043	0.674	0.460~0.988
常数项	-3.194	2.626	1.480	0.224	0.041	—

注: —表示无数据。

**2.5 血清 LTB4、USP10 对脓毒症患者 ALI 的预测价值** 以脓毒症患者是否发生 ALI 作为因变量 (ALI=1, 非 ALI=0), 以血清 LTB4、USP10 为检验变量。ROC 曲线显示, 血清 LTB4 单独预测的曲线下面积 (AUC) 为 0.805 (95%CI: 0.722~0.872), 灵敏度和特异度分别为 69.70% 和 84.71%, USP10 单独预测的 AUC 为 0.858 (95%CI: 0.794~0.924), 灵敏度和特异度分别为 81.82% 和 80.00%, 而 LTB4、

USP10 二者联合预测时的 AUC 为 0.958(95%CI: 0.904~0.986),灵敏度和特异度分别为 90.91%和 87.06%,由此可见,LTB4、USP10 二者联合预测脓毒

症患者 ALI 的 AUC 优于血清 LTB4、USP10 单独预测( $Z_{二者联合-LTB4} = 3.012, P = 0.003; Z_{二者联合-USP10} = 2.213, P = 0.027$ )。见表 4。

表 4 血清 LTB4、USP10 对脓毒症患者 ALI 的预测效能

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LTB4	0.805	1 373.460 pg/mL	0.722~0.872	69.70	84.71	0.544
USP10	0.858	9.966 ng/mL	0.794~0.924	81.82	80.00	0.618
二者联合	0.958	—	0.904~0.986	90.91	87.06	0.780

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

脓毒症指的是因宿主对感染产生的反应失衡,引发器官功能障碍,进而危及患者生命,是一种普遍存在且极为复杂的综合征,是重症监护病房死亡的主要原因,其特征是持续性炎症和免疫抑制,导致多器官功能障碍<sup>[12]</sup>。脓毒症合并 ALI 的预后通常较差,病死率较高,通过早期识别、恰当处理及综合支持治疗可能有助于改善患者的预后<sup>[13]</sup>。因此,通过寻找与脓毒症合并 ALI 患者有关的生物标志物,为深入理解 ALI 发病机制提供新思路。

LTB4 是一种强效的趋化因子,具备吸引单核细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞等炎症细胞向炎症区域集中的能力<sup>[14]</sup>。在脓毒症中 LTB4 水平升高会导致大量中性粒细胞在肺部聚集,导致氧化应激,引发过度炎症反应<sup>[15]</sup>。LTB4 能够促进炎症细胞释放多种炎症介质,释放进一步加剧肺部炎症反应,破坏血管屏障,增加血管通透性,导致肺水肿<sup>[16]</sup>。既往研究同样为 LTB4 在脓毒症相关并发症中的作用提供了有力证据,XIE 等<sup>[17]</sup>研究表明,通过促进 LTB4 产生和激活 BLT1/IL-12p35 通路加剧脓毒症相关心肌损伤。张春红等<sup>[18]</sup>研究表明,在细菌性肺炎患者血清 LTB4 水平升高,与肺损伤程度有关。LUO<sup>[19]</sup>等研究表明,LTB4 与肺组织的炎症激活和肺通透性变化有关,通过上调单肺通气中的 PLC  $\epsilon$ -1/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,促进 ALI 的发生和发展。本研究结果显示,ALI 患者血清 LTB4 水平显著升高。本研究结果与既往研究一致,进一步证实了 LTB4 在 ALI 中的关键作用。推测其可能的原因为高水平 LTB4 可能导致肺部过度炎症反应,从而促进 ALI 发生发展<sup>[14-19]</sup>。

USP10 作为一种去泛素化酶,能借助去泛素化功能使核因子(NF)- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  保持稳定状态,进而阻碍 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化,降低肺组织炎症受损程度<sup>[20]</sup>。GAO 等<sup>[21]</sup>研究表明,USP10 能够借助调控 Sirt6 所介导的 Nrf2/ARE 信号通路,来缓解脓毒症引发的急性肾损伤,减少肾小管上皮细胞凋亡和氧化应激反应。崔晓婉等<sup>[22]</sup>研究表明,ALI 患者血清

USP10 水平降低,与不良预后密切相关。TANG 等<sup>[23]</sup>研究表明,USP10 通过稳定脂多糖诱导的脓毒症中 NEMO 来调节巨噬细胞炎症反应。DAI 等<sup>[24]</sup>研究表明,EZH2 通过促进组蛋白 H3K27me3 对 USP10 启动子的修饰来抑制 USP10 表达,从而增强 GPX4 的泛素化降解,最终促进脓毒症中肺泡上皮细胞的铁死亡。本研究发现,ALI 患者血清 USP10 水平显著降低。提示了 USP10 参与脓毒症患者 ALI 的病理过程。推测其可能的原因是 USP10 水平降低可能导致炎症反应失控和细胞损伤加重,从而参与 ALI 的发病过程<sup>[20-24]</sup>。

脓毒症患者血清 LTB4、USP10 与 APACHE II 评分存在相关,提示了血清 LTB4、USP10 与脓毒症患者的疾病严重程度相关,可能作为脓毒症治疗的新靶点。血清 LTB4、USP10、氧合指数是脓毒症患者 ALI 发生的危险因素,提示 LTB4、USP10 可能作为预测脓毒症患者 ALI 发生的潜在生物标志物。提示临床需对 LTB4、USP10 表达异常的脓毒症患者加大关注,可通过 LTB4、USP10 靶向治疗提升治疗效果,为脓毒症合并 ALI 患者治疗提供了新途径。ROC 曲线分析显示,LTB4、USP10 二者联合检测对 ALI 具有较高的预测价值,其 AUC、灵敏度和特异度均优于单独检测。提示了 LTB4、USP10 二者联合预测脓毒症患者 ALI 发生的有效性提高,当血清 LTB4 > 1 373.460 pg/mL,血清 USP10 < 9.966 ng/mL 时,可以早期识别脓毒症患者 ALI,并进行及时干预患者提供依据。

综上所述,血清 LTB4、USP10 二者联合预测脓毒症合并 ALI 具有较高的价值,有望成为早期识别和评估脓毒症患者合并 ALI 的潜在生物标志物。然而,本研究仍存在局限,样本规模较为有限,且为单中心研究,影响了研究结果的普遍适用性;本研究采用横断面设计,无法确定 LTB4 和 USP10 水平变化与 ALI 发生的因果关系,为了更全面地验证这一发现,并深入探究 LTB4、USP10 在脓毒症相关 ALI 中的具体作用机制,未来研究需开展大样本量、多中心的前瞻性

研究,以进一步巩固这一结论的可靠性,并为今后临床实践提供更坚实的证据支持。

## 参考文献

- [1] LIU D, HUANG SY, SUN JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56-65.
- [2] CHIU C, LEGRAND M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 71-76.
- [3] WANG Z, WANG Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1-12.
- [4] ZHENG Y, WANG J, LING Z, et al. A diagnostic model for sepsis-induced acute lung injury using a consensus machine learning approach and its therapeutic implications[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 620-634.
- [5] ZOU S, JIE H, HAN X, et al. The role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-related acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(1): 1-11.
- [6] ASAHARA M, ITO N, HOSHINO Y, et al. Role of leukotriene B4 (LTB4)-LTB4 receptor 1 signaling in post-incisional nociceptive sensitization and local inflammation in mice[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): 1-13.
- [7] YU C M, WANG Y, REN S C, et al. Caffeic acid modulates activation of neutrophils and attenuates sepsis-induced organ injury by inhibiting 5-LOX/LTB4 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(1): 1-13.
- [8] ZHOU J Q, WANG T Y, CHEN Z B, et al. Ubiquitin-specific peptidase 10 protects against hepatic ischaemic/reperfusion injury via TAK1 signalling[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 1-15.
- [9] HE Y, JIANG S, MAO C, et al. The deubiquitinase USP10 restores PTEN activity and inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 1-10.
- [10] 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]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 567-588.
- [11] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 343-349.
- [12] SRZIC I, NESEK ADAM V, TUNJIC PEJAK D. Sepsis definition; what's new in the treatment guidelines[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(1): 67-72.
- [13] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 356-367.
- [14] ZHOU Y, DENG S, DU C, et al. Leukotriene B4-induced neutrophil extracellular traps impede the clearance of pneumocystis[J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(5): 1-9.
- [15] WANG Y, ZHU CL, LI P, et al. The role of G protein-coupled receptor in neutrophil dysfunction during sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1-12.
- [16] PARK D, RO M, LEE A J, et al. Contributory role of BLT2 in the production of proinflammatory cytokines in cecal ligation and Puncture-Induced sepsis[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(12): 893-899.
- [17] XIE S, QI X, WU Q, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase is associated with downregulation of the leukotriene B4 receptor 1/interleukin-12p35 pathway and ameliorates sepsis-induced myocardial injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166(1): 348-357.
- [18] 张春红, 程波, 曹建. 细菌性肺炎患者血清 LTB4、NLCR 及 CRP/PA 变化及其与肺损伤程度的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(4): 596-598, 672.
- [19] LUO J, MA Q, TANG H, et al. LTB4 Promotes acute lung Injury via upregulating the PLC $\epsilon$ -1/TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in one-lung ventilation[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1): 1-11.
- [20] XIE C, GAO X, LIU G, et al. USP10 is a potential mediator for vagus nerve stimulation to alleviate neuroinflammation in ischaemic stroke by inhibiting NF- $\kappa$ B signalling pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1-13.
- [21] GAO F, QIAN M, LIU G, et al. USP10 alleviates sepsis-induced acute kidney injury by regulating Sirt6-mediated Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2021, 18(1): 25.
- [22] 崔晓婉, 顾墨涵, 李侠, 等. 血清 USP10 和 SIRT6 水平与急性肺损伤患者预后的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(11): 1130-1134.
- [23] TANG X, WENG R, GUO G, et al. USP10 regulates macrophage inflammation responses via stabilizing NEMO in LPS-induced sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(8): 1621-1632.
- [24] DAI Y, CHEN J, DUAN Q. Epigenetic mechanism of EZH2-mediated histone methylation modification in regulating ferroptosis of alveolar epithelial cells in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(7): 1-13.

(收稿日期: 2025-08-02 修回日期: 2025-11-20)