

• 论 著 •

## ROS/NETs 相关标志物对慢性难愈性创面感染风险的预测效能分析\*

刘佳莅<sup>1</sup>, 乔 威<sup>1△</sup>, 陆 黎<sup>1</sup>, 周国威<sup>2</sup>

1. 江苏省中医院血管外科, 江苏南京 210029; 2. 南京中医药大学基础医学院, 江苏南京 210023

**摘要:**目的 探讨活性氧(ROS)/中性粒细胞胞外陷阱(NETs)相关标志物对慢性难愈性创面感染风险的预测效能。方法 该研究为前瞻性观察性研究,选取 2023 年 3 月至 2025 年 3 月在江苏省中医院准备接受手术治疗的 212 例慢性难愈性创面患者作为研究对象,根据患者术后创面感染情况划分为感染组和未感染组。对比两组患者临床资料特征、血清 ROS/NETs 相关标志物水平的差异。通过多因素 Logistic 回归分析筛选与慢性难愈性创面患者创面感染相关的独立危险因素。基于受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析 ROS/NETs 相关标志物独立及联合预测慢性难愈性创面患者创面感染的价值。结果 入组的 212 例慢性难愈性创面患者平均年龄(54.35±8.69)岁,术后创面感染发生率为 32.1%(68/212),共检测出 86 株病原体,其中革兰阳性菌 34 株(39.5%)、革兰阴性菌 46 株(53.5%)、真菌 6 株(7.0%)。感染组患者年龄、创面面积、创面病程均高于未感染组患者( $P<0.05$ ),两组创面深度分布情况比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。感染组患者血清丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、瓜氨酸化组蛋白 H3(Cit-H3)水平均高于未感染组( $P<0.05$ );感染组患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、脱氧核糖核酸酶 I (DNase I)水平均低于未感染组( $P<0.05$ )。在校正创面病程后,多因素 Logistic 回归分析提示,MDA [ $OR=1.316(95\%CI:1.143\sim1.516)$ ]、MPO [ $OR=1.021(95\%CI:1.010\sim1.032)$ ]、NE [ $OR=1.012(95\%CI:1.003\sim1.020)$ ]、Cit-H3 [ $OR=1.156(95\%CI:1.043\sim1.281)$ ]水平较高仍是慢性难愈性创面患者创面感染的独立危险因素( $P<0.05$ ),SOD [ $OR=0.976(95\%CI:0.960\sim0.993)$ ]、DNase I [ $OR=0.975(95\%CI:0.959\sim0.992)$ ]水平较高仍是慢性难愈性创面患者创面感染的独立保护因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析提示上述 6 项指标联合预测慢性难愈性创面患者创面感染风险的 AUC 为 0.840( $95\%CI:0.778\sim0.902$ ),大于各项单独预测的 AUC( $Z=4.376,4.853,3.877,4.493,5.059,4.388$ ,均  $P<0.001$ )。结论 ROS/NETs 相关标志物对慢性难愈性创面患者术后创面感染风险均具有一定的预测价值,上述指标联合应用的预测价值明显高于各标志物单独预测效能。

**关键词:**活性氧; 中性粒细胞胞外陷阱; 慢性难愈性创面; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.007

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2026)09-1062-06

文献标志码:A

**Analysis of the predictive efficacy of ROS/NETs-related markers for infection risk in chronic refractory ulcers\***

LIU Jiali<sup>1</sup>, QIAO Wei<sup>1△</sup>, LU Li<sup>1</sup>, ZHOU Guowei<sup>2</sup>

1. Department of Vascular Surgery, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029 China; 2. Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023 China

**Abstract: Objective** To explore the predictive efficacy of reactive oxygen species (ROS)/neutrophil extracellular traps (NETs)-related markers for infection risk in chronic refractory ulcers. **Methods** This was a prospective observational study. A total of 212 patients with chronic refractory wounds scheduled for surgical treatment in Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2023 to March 2025 were enrolled as research objects. Patients were divided into a wound infection group and a non-infection group based on postoperative wound infection status. Clinical data characteristics and serum levels of ROS/NETs-related markers were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen independent risk factors associated with wound infection in patients with chronic refractory wounds. The predictive values of ROS/NETs-related markers for wound infection were analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves and area under the curve (AUC). **Results** 212 enrolled patients had a mean

\* 基金项目:江苏省科技计划项目(BE2022819)。

作者简介:刘佳莅,男,副主任医师,主要从事血管外科相关疾病的研究。△ 通信作者,E-mail:qw0329@163.com。

age of  $(54.35 \pm 8.69)$  years, and the postoperative wound infection rate was 32.1% (68/212). A total of 86 pathogens were detected, including 34 strains of Gram-positive bacteria (39.5%), 46 strains of Gram-negative bacteria (53.5%), and 6 strains of fungi (7.0%). The patients in the infected group had higher ages, larger wound areas, and longer wound durations compared to those in the non-infected group, and there was a statistically significant difference in the distribution of wound depths between the two groups (all  $P < 0.05$ ). Serum levels of malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), neutrophil elastase (NE), and citrullinated histone H3 (Cit-H3) were significantly higher, while superoxide dismutase (SOD) and deoxyribonuclease I (DNase I) levels were lower in the infection group than in the non-infection group (all  $P < 0.05$ ). After adjusting for wound duration, multivariate Logistic regression analysis showed that higher levels of MDA [OR = 1.316 (95% CI: 1.143–1.516)], MPO [OR = 1.021 (95% CI: 1.010–1.032)], NE [OR = 1.012 (95% CI: 1.003–1.020)], and Cit-H3 [OR = 1.156 (95% CI: 1.043–1.281)] were independent risk factors, while higher levels of SOD [OR = 0.976 (95% CI: 0.960–0.993)] and DNase I [OR = 0.975 (95% CI: 0.959–0.992)] were independent protective factors for wound infection (all  $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that the combined prediction of the six markers had an AUC of 0.840 (95% CI: 0.778–0.902), which was significantly higher than that of individual markers ( $Z = 4.376, 4.853, 3.877, 4.493, 5.059, 4.388$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** ROS/NETs-related markers have certain predictive values for postoperative wound infection risk in patients with chronic refractory ulcers, and their combined application demonstrates significantly higher predictive efficacy than individual markers.

**Key words:** reactive oxygen species; neutrophil extracellular traps; chronic refractory ulcer; infection

慢性难愈性创面是指由于各种原因导致创面在正常愈合时间内无法愈合,且持续时间超过 1 个月的病理性创面。慢性难愈性创面病因复杂,常见于糖尿病足、下肢静脉性溃疡、压疮、烧伤残余创面等疾病,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。既往流行病学研究指出,慢性难愈合创面在人群中的发生率为 1%~2%,我国因体表慢性难愈合创面外科住院治疗者占外科住院患者的 1.5%~3.0%<sup>[3-4]</sup>。感染是影响慢性难愈性创面治疗效果的关键因素之一。创面感染不仅会导致局部炎症反应加剧,延长创面愈合时间并增加患者痛苦和治疗成本,还可能引发败血症、脓毒症等全身感染,严重时可危及患者生命<sup>[5-6]</sup>。因此,准确预测慢性难愈性创面的感染风险对于制订合理的治疗方案、预防感染发生、提高治疗效果均具有重要临床意义。近年来,氧化应激水平及中性粒细胞胞外陷阱(NETs)的形成在创伤、感染领域中的研究越来越多<sup>[7-8]</sup>。活性氧(ROS)在生理状态下参与免疫防御和细胞信号传导,但病理状态下过量 ROS 会导致氧化应激、损伤蛋白质和细胞并延缓伤口愈合,也有研究指出,慢性伤口中 ROS 的积累会破坏愈合级联反应并抑制血管生成,最终可能导致伤口长期不愈<sup>[9-10]</sup>。NETs 是中性粒细胞在激活后释放的一种由 DNA、组蛋白和抗菌蛋白组成的网络结构,具有捕获和杀灭病原体的作用,但过度产生的 NETs 也会引起组织损伤和炎症反应<sup>[11-12]</sup>。然而,目前关于 ROS/NETs 相关标志物对慢性难愈性创面感染风险预测效能的研究仍相对较少,是否可通过检测慢性难愈性创面患者 ROS/NETs 水平有效预测感染发生风险有待进一步验证。基于此,本研究旨在分析慢性难愈性创面患者

ROS/NETs 相关标志物与术后创面感染发生风险的相关性,为临床早期预测和防治慢性难愈性创面感染提供理论依据和参考指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性观察性研究,选取 2023 年 3 月至 2025 年 3 月在江苏省中医院准备接受手术治疗的 212 例慢性难愈性创面患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合慢性难愈性创面的诊断标准,即经过 4 周及以上规范治疗后仍未愈合且无愈合趋势的创面;(2)成年人;(3)慢性难愈性创面具有清创/植皮手术治疗指征;(4)术前临床资料完整可取且留取外周血样本。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(2)合并已确诊的恶性肿瘤;(3)近 3 个月内使用过免疫抑制剂或抗氧化剂;(4)合并凝血功能障碍;(5)入院时合并创面感染或全身感染;(6)妊娠或哺乳期女性。本研究已通过江苏省中医院伦理委员会审批(批号:20230216),所有患者均签署知情同意书。

**1.2 分组** 术后密切观察患者创面情况,根据国际伤口感染研究所(IWII)提出的局部伤口感染临床表现将患者分为感染组和未感染组<sup>[13]</sup>。感染症状和体征包括创面红肿、疼痛加剧、脓性分泌物增多、发热等,同时结合实验室检查结果,包括血常规中白细胞计数及中性粒细胞比例升高、创面分泌物细菌培养阳性等进行综合判断。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 临床资料收集** 收集所有患者的基础临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、既往病史(糖尿病、高血压、冠心病、慢性阻塞性肺

疾病)。记录患者的原发病特征,包括创面病因(糖尿病足、下肢静脉性溃疡、压疮、烧伤残余创面)、创面部位、创面面积、创面深度、创面病程等。采用透明薄膜覆盖创面描绘创面轮廓,再将轮廓图复印在方格纸上,通过计算方格数估算创面面积;创面深度以暴露的内层为准,包括表皮层、真皮层、皮下组织、肌肉层、骨骼层。

**1.3.2 感染病原体类型** 在患者出现创面感染症状后及时采集创面分泌物进行细菌培养和鉴定:使用无菌棉拭子采集创面深部的分泌物,将分泌物接种于血琼脂平板、麦康凯平板等培养基上,置于 35~37 °C 恒温培养箱中培养 18~24 h。观察菌落形态、颜色、大小等特征并进行革兰染色、生化反应等鉴定试验以确定感染病原体的种类。同时,采用药敏试验检测病原体对常用抗菌药物的敏感性,为临床合理使用抗菌药物提供依据。

**1.3.3 血清 ROS/NETs 相关标志物检测** 在患者入院后次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,置于抗凝管中,在室温下以 3 000 r/min、15 cm 半径离心 15 min 以分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、瓜氨酸化组蛋白 H3(Cit-H3)、脱氧核糖核酸酶 I(DNase I)水平。具体操作步骤严格按照各试剂盒说明书进行。以 Varioskan LUX 酶标仪(购自赛默飞世尔科技公司)测定各孔在特定波长下的吸光度值,根据标准曲线计算出样本中各标志物水平。其中 MDA、SOD、MPO、NE、DNase I 检测试剂盒均购自艾博抗(上海)贸易有限公司,货号分别为 ab238537、ab316899、ab119605、ab270204、ab315786; Cit-H3 检测试剂盒购自泉州市睿信生物科技有限公司,货号为 RX100425H。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 分析数据,计量资料符合正态分布和方差齐性,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验;选取单因素分析中 *P* < 0.05 的因素纳入多因素 Logistic 回归分析以筛选与慢性难愈性创面患者创面感染相关的独立危险因素。基于受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析 ROS/NETs 相关标志物独立及联合预测慢性难愈性创面患者创面感染的价值,通过 DeLong 检验比较 AUC 的差异。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 慢性难愈性创面患者术后创面感染发生率及病原体分类** 入组的 212 例慢性难愈性创面患者年龄 32~77 岁,平均(54.35 ± 8.69)岁,术后发生创面感染的患者有 68 例,创面感染发生率为 32.1%(68/212)。对感染患者的创面分泌物进行细菌培养和鉴定,共检测出 86 株病原体,其中革兰阳性菌 34 株,占 39.5%;

革兰阴性菌 46 株,占 53.5%;真菌 6 株,占 7.0%。主要感染病原体类型及构成比见表 1。

表 1 慢性难愈性创面患者术后创面感染病原体分类

病原体类型	<i>n</i>	构成比(%)
金黄色葡萄球菌	21	24.4
表皮葡萄球菌	13	15.1
大肠埃希菌	20	23.3
铜绿假单胞菌	17	19.8
肺炎克雷伯菌	9	10.4
白念珠菌	6	7.0

**2.2 感染组与未感染组患者临床资料特征比较** 感染组患者年龄、创面面积、创面病程均高于未感染组患者,两组创面深度分布情况比较差异有统计学意义(*P* < 0.05);两组患者性别、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压病史、冠心病史、创面病因、创面部位比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 感染组与未感染组患者临床资料特征比较 [ $\bar{x} \pm s$  或 *n*(%)]

项目	感染组 ( <i>n</i> =68)	未感染组 ( <i>n</i> =144)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	56.15 ± 8.50	53.50 ± 8.68	2.087	0.038
性别			0.021	0.884
男	38(55.9)	82(56.9)		
女	30(44.1)	62(43.1)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.02 ± 1.33	23.23 ± 1.16	-1.148	0.252
吸烟史	22(32.4)	40(27.8)	0.467	0.494
饮酒史	18(26.5)	32(22.2)	0.463	0.496
既往病史				
糖尿病	26(38.2)	47(32.6)	0.641	0.423
高血压	22(32.4)	41(28.5)	0.333	0.564
冠心病	12(17.6)	23(16.0)	0.094	0.759
创面病因			0.554	0.907
糖尿病足	20(29.4)	42(29.2)		
下肢静脉性溃疡	18(26.5)	32(22.2)		
压疮	16(23.5)	37(25.7)		
烧伤残余创面	14(20.6)	33(22.9)		
创面部位			0.215	0.898
下肢	42(61.8)	90(62.5)		
上肢	10(14.7)	18(12.5)		
躯干	16(23.5)	36(25.0)		
创面面积(cm <sup>2</sup> )	17.17 ± 4.50	15.35 ± 4.18	2.890	0.004
创面深度			9.785	0.044
表皮层	6(8.8)	26(18.1)		
真皮层	16(23.5)	48(33.3)		
皮下组织	21(30.9)	42(29.2)		
肌肉层	15(22.1)	18(12.5)		
骨骼层	10(14.7)	10(6.9)		
创面病程(周)	7.69 ± 1.28	7.13 ± 1.09	3.286	0.001

**2.3 感染组与未感染组患者血清 ROS/NETs 相关**

标志物水平比较 感染组血清 MDA、MPO、NE、Cit-H3 水平均高于未感染组 ( $P < 0.05$ ); 感染组血清 SOD、DNase I 水平均低于未感染组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 感染组与未感染组患者血清 ROS/NETs 相关标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组 (n=68)	未感染组 (n=144)	t	P
MDA(nmol/L)	10.49±3.28	8.73±2.36	4.451	<0.001
SOD(U/mL)	100.97±24.65	111.49±19.19	-3.390	0.001
MPO(ng/mL)	152.65±46.33	125.78±29.47	5.112	<0.001
NE(ng/mL)	206.62±49.57	179.46±40.27	4.249	<0.001
Cit-H3(ng/mL)	13.07±6.64	10.74±2.98	3.534	0.001
DNase I(U/mL)	63.80±26.60	74.18±18.82	-3.263	0.001

2.4 慢性难愈性创面患者创面感染影响因素分析 以慢性难愈性创面患者创面感染情况作为因变量赋值(创面未感染=0,创面感染=1),将单因素分析中  $P < 0.05$  的指标作为自变量赋值(创面深度在真皮层及以上=0,创面深度在皮下组织及以下=1,年龄、创面面积、创面病程、MDA、SOD、MPO、NE、Cit-H3、DNase I 均赋值为原测量值)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,创面病程较长、MDA、MPO、NE、Cit-H3 水平较高均是慢性难愈性创面患者创面感染

的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), SOD、DNase I 水平较高均是慢性难愈性创面患者创面感染的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。在校正创面病程后, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, MDA [ $OR = 1.316 (95\% CI: 1.143 \sim 1.516)$ ], MPO [ $OR = 1.021 (95\% CI: 1.010 \sim 1.032)$ ], NE [ $OR = 1.012 (95\% CI: 1.003 \sim 1.020)$ ], Cit-H3 [ $OR = 1.156 (95\% CI: 1.043 \sim 1.281)$ ] 水平较高仍是慢性难愈性创面患者创面感染的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), SOD [ $OR = 0.976 (95\% CI: 0.960 \sim 0.993)$ ], DNase I [ $OR = 0.975 (95\% CI: 0.959 \sim 0.992)$ ] 水平较高仍是慢性难愈性创面患者创面感染的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.5 ROS/NETs 相关标志物独立及联合预测慢性难愈性创面患者创面感染的效能 基于 ROS/NETs 相关标志物构建慢性难愈性创面患者创面感染风险预测模型  $\text{logit}(P) = \ln[P/(1-P)] = -5.839 + 0.275 \times \text{MDA} - 0.024 \times \text{SOD} + 0.021 \times \text{MPO} + 0.012 \times \text{NE} + 0.145 \times \text{Cit-H3} - 0.025 \times \text{DNase I}$ 。ROC 曲线分析结果显示, 上述 6 项指标联合预测慢性难愈性创面患者创面感染风险的 AUC 为 0.840 ( $95\% CI: 0.778 \sim 0.902$ ), 大于各项单独预测的效能 ( $Z = 4.376, 4.853, 3.877, 4.493, 5.059, 4.388$ , 均  $P < 0.001$ ), 见表 6。

表 4 慢性难愈性创面患者创面感染影响因素分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.039	0.027	2.149	0.143	1.040	0.987	1.095
创面面积	0.094	0.049	3.620	0.057	1.098	0.997	1.210
创面深度在皮下组织及以下	0.285	0.178	2.584	0.108	1.330	0.939	1.884
创面病程	0.584	0.196	8.867	0.003	1.794	1.221	2.635
MDA	0.313	0.083	14.308	<0.001	1.367	1.163	1.607
SOD	-0.023	0.009	6.483	0.011	0.977	0.960	0.995
MPO	0.024	0.006	14.944	0.000	1.024	1.012	1.036
NE	0.012	0.005	6.706	0.010	1.012	1.003	1.021
Cit-H3	0.145	0.063	5.299	0.021	1.156	1.022	1.309
DNase I	-0.023	0.009	6.201	0.013	0.977	0.959	0.995

表 5 校正混杂因素后慢性难愈性创面患者创面感染影响因素分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI	
						下限	上限
MDA	0.275	0.072	14.543	<0.001	1.316	1.143	1.516
SOD	-0.024	0.009	7.617	0.006	0.976	0.960	0.993
MPO	0.021	0.006	13.346	<0.001	1.021	1.010	1.032
NE	0.012	0.004	7.553	0.006	1.012	1.003	1.020

续表 5 校正混杂因素后慢性难愈性创面患者创面感染影响因素分析

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI	
						下限	上限
Cit-H3	0.145	0.052	7.620	0.006	1.156	1.043	1.281
DNase I	-0.025	0.009	8.084	0.004	0.975	0.959	0.992
常量	-5.839	1.893	9.518	0.002	-	-	-

注：-表示无数据。

表 6 ROS/NETs 相关标志物独立及联合预测慢性难愈性创面患者创面感染风险效能

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值	P	95%CI	
							下限	上限
MDA	0.658	66.18	60.42	0.266	9.54 nmol/L	<0.001	0.575	0.742
SOD	0.625	60.29	61.11	0.214	105.03 U/mL	<0.001	0.542	0.708
MPO	0.671	66.18	70.14	0.363	138.54 ng/mL	<0.001	0.585	0.758
NE	0.652	69.12	60.42	0.295	192.03 ng/mL	<0.001	0.571	0.732
Cit-H3	0.611	69.12	61.11	0.302	11.82 ng/mL	<0.001	0.526	0.696
DNase I	0.655	70.59	62.50	0.331	68.58 U/mL	<0.001	0.570	0.739
6 项联合	0.840	79.41	77.08	0.565	-	<0.001	0.778	0.902

注：-表示无数据。

### 3 讨 论

本研究中 212 例慢性难愈性创面患者术后创面感染发生率为 32.1%，以革兰阴性菌感染为主。慢性难愈性创面感染的发生不仅延长了创面愈合时间，还增加了患者的痛苦和经济负担<sup>[14-16]</sup>。本研究通过单因素分析发现，感染组血清 MDA、MPO、NE、Cit-H3 水平均高于未感染组，血清 SOD、DNase I 水平均低于未感染组，表明 ROS/NETs 相关标志物与慢性难愈性创面感染密切相关。中性粒细胞和巨噬细胞在创面感染时被激活会产生大量 ROS 并导致脂质过氧化和 MDA 积累<sup>[17]</sup>。LI 等<sup>[18]</sup>指出，在糖尿病创面中，铁代谢紊乱和线粒体功能障碍会进一步加剧 ROS 产生，形成氧化应激-炎症恶性循环。此外，紫外线辐射或化学暴露也可通过增加 MDA 水平并诱导炎症细胞凋亡、抑制成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成从而延缓创面愈合进程<sup>[19]</sup>。SOD 是一种重要的抗氧化酶，能够催化超氧阴离子自由基歧化，从而清除体内过多的 ROS 并维持氧化-还原平衡<sup>[20]</sup>，其水平降低可能削弱机体对 ROS 的清除能力，进而引发氧化应激恶性循环及感染并发的风险。MPO 主要存在于中性粒细胞的嗜天青颗粒中，当中性粒细胞被感染或炎症刺激激活后嗜天青颗粒将 MPO 释放至吞噬体内或细胞外环境，可能参与细胞外病原体杀伤或组织损伤<sup>[21]</sup>。在慢性难愈性创面中，过度激活的中性粒细胞释放大量的 MPO，对周围正常组织造成损伤并影响创面愈合。NE、Cit-H3 均是 NETs 的主要成分之一，上述指标水平升高反映了 NETs 生成增加。NETs 通过其网状结构捕获并杀灭病原体，在感染初期发挥免疫防御作用<sup>[11]</sup>。既往研究指出，在糖尿病足溃疡中

NETs 可清除细菌，但过度生成会加剧炎症<sup>[22]</sup>；但也有研究指出，NETs 的网状结构阻碍细胞迁移和增殖，NETs 中的 Cit-H3 和 NE 可激活 TLR9 等通路促进炎症介质释放，导致炎症失控并影响创伤恢复及感染风险<sup>[23]</sup>。既往研究与本研究结果进一步提示，ROS/NETs 的异常激活可能参与并影响慢性难愈性创面患者术后创面感染风险。

进一步多因素 Logistic 回归分析表明，在校正创面病程因素后，血清 MDA、MPO、NE、Cit-H3 水平较高是慢性难愈性创面感染的独立危险因素，血清 SOD、DNase I 水平较高则是慢性难愈性创面感染的保护因素。ROC 曲线结果显示，血清 MDA、SOD、MPO、NE、Cit-H3、DNase I 等 ROS/NETs 相关标志物对慢性难愈性创面感染风险均具有一定的预测价值，且上述 6 种 ROS/NETs 相关标志物联合预测的 AUC>0.8，明显大于各项单独预测时的 AUC，表明联合检测能够整合多种标志物的信息，弥补单一标志物的不足，更全面地反映慢性难愈性创面感染的病理生理变化，从而提高对感染风险的预测效能。基于本研究结果，未来可通过检测慢性难愈性创面患者血清 ROS/NETs 相关标志物水平进行感染风险划分，对于高感染风险的患者可术前联合应用抗氧化剂、术中严格清创；对于低感染风险的患者也应避免抗菌药物滥用或长期使用而引起耐药。

然而，本研究也存在一些局限性。虽然本研究纳入了 212 例慢性难愈性创面患者，但研究结果的普遍性和代表性仍可能受到一定影响。未来的研究可以进一步扩大样本量，涵盖更多不同类型、不同病情程度的慢性难愈性创面患者以提高研究结果的可靠性

和推广价值。其次,本研究仅检测了血清中的 ROS/NETs 相关标志物,而慢性难愈性创面感染可能涉及多种细胞因子、炎症介质的变化。此外,不同个体之间的生理状态、遗传背景等因素也可能影响标志物的水平和检测结果。后续研究可以考虑增加其他炎症因子、生长因子,并结合基因检测等技术进一步深入探讨慢性难愈性创面感染的潜在发病机制和有效预测指标,以建立更加完善的预测模型。此外,本研究的观察时间相对较短,仅关注了患者术后短期内感染风险,未来的研究应进一步延长观察时间,对慢性难愈性创面患者进行长期随访以评估创面感染复发风险、愈合质量及相关标志物的变化规律,为临床治疗提供更全面、更长期的指导。

本研究发现 ROS/NETs 相关标志物对慢性难愈性创面患者术后创面感染风险均具有一定的预测价值,上述指标联合应用的预测价值明显高于各项单独预测效能,提示联合检测 ROS/NETs 相关标志物能更全面地反映慢性难愈性创面感染的预测能力。

## 参考文献

[1] 许飞,许志俊,廖文强,等.慢性难愈性创面的治疗研究进展[J].江西医药,2020,55(3):354-358.

[2] 熊元,曹发奇,刘梦非,等.2023 创伤骨科慢性难愈性创面诊疗指南:治疗概要[J].临床外科杂志,2024,32(1):49-52.

[3] FENG J, WANG J, WANG Y, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation: prospective associations between ferroptosis and delayed wound healing in diabetic ulcers[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 898657.

[4] 郭文闻,黄金梅,唐乾利.慢性难愈合创面治疗的研究进展[J].中国烧伤创疡杂志,2023,35(2):89-92.

[5] 李晨希,宗建春.慢性创面细菌生物膜形成与治疗研究进展[J].现代医药卫生,2023,39(13):2259-2262.

[6] 李翠,纪赓,罗斌杰.细菌生物膜与慢性难愈性创面的研究进展[J].临床医学进展,2021,11(4):1680-1685.

[7] UKAEGBU K, ALLEN E, SVOBODA K K H. Reactive oxygen species and antioxidants in wound healing: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Int Wound J*, 2025, 22(5): e70330.

[8] 李彩莹,梁雨亭,王丹,等.中性粒细胞外陷在炎症疾病中的作用[J].医学综述,2019,25(8):1506-1510.

[9] DING Q, JING X, YAO S, et al. Multifunctional hydrogel loaded with 4-octyl itaconate exerts antibacterial, antioxidant and angiogenic properties for diabetic wound repair [J]. *Biomater Adv*, 2022, 139: 212979.

[10] XIONG Y, WU Q, ZHANG P, et al. Immune-vascular synergy: a photodynamic hydrogel activating ALDH2 to combat inflammation and enhance angiogenesis in diabetic wound healing[J]. *Small Meth*, 2025, 9(7): 2500391.

[11] ZHU Z, ZHOU S, LI S, et al. Neutrophil extracellular traps in wound healing[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(11): 1033-1045.

[12] ZHAO H, LIU Y. Neutrophil extracellular traps induce fibroblast ferroptosis via IRE1 $\alpha$ /XBP1-mediated ER stress to impair diabetic wound healing[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 236: 17-27.

[13] HAESLER E, SWANSON T, OUSEY K, et al. Clinical indicators of wound infection and biofilm: reaching international consensus[J]. *J Wound Care*, 2019, 28(Sup3b): S4-S12.

[14] ELANGWE C N, MOROZKINA S N, OLEKHNOVICH R O, et al. A review on chitosan and cellulose hydrogels for wound dressings[J]. *Polymers*, 2022, 14(23): 5163.

[15] JIANG F, SU X, DAI Y, et al. Analysis of pathogen distribution and antimicrobial resistance at infected sites in plastic surgery [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(5): 1575-1584.

[16] LIU J, HE Q, GUO G, et al. Analysis of risk factors related to chronic non-healing wound infection and the construction of a clinical prediction model[J]. *Exp Dermatol*, 2024, 33(7): e15102.

[17] WANG M, LIU Y, YANG S, et al. Collaboration in contradiction: self-adaptive synergistic ROS generation and scavenge balancing strategies used for the infected wounds treatment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(4): e2402579.

[18] LI S, LI Y, WU Z, et al. Diabetic ferroptosis plays an important role in triggering on inflammation in diabetic wound [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(4): E509-E520.

[19] WANG B, YE T, LI C, et al. Cell damage repair mechanism in a desert green algae *Chlorella* sp. against UV-B radiation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 242: 113916.

[20] CHEN F, CHEN L, LIANG J, et al. Potential role of superoxide dismutase 3 (SOD3) in resistance to influenza a virus infection[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 354.

[21] LIN W, CHEN H, CHEN X, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: the new progress[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(1): 132.

[22] IBRAHIM I, NUERMAIMAITI Y, MAIMAITUXUN G, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcer related amputation: a prospective cohort study [J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(6): 1333-1348.

[23] LINNEMANN C, NUSSLER A K, HISTING T, et al. Febrile-range hyperthermia can prevent toxic effects of neutrophil extracellular traps on mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16208.