

• 论 著 •

# 外周血 RIPK3、ANGPTL4 与社区获得性肺炎患者病情和临床结局的关系\*

胡鑫<sup>1</sup>, 朱娜<sup>1</sup>, 王霞<sup>2</sup>, 杨春燕<sup>1</sup>, 路遥<sup>1△</sup>

中国人民解放军联勤保障部队庐山康复疗养中心/九江一七一医院;

1. 呼吸内科; 2. 综合内科, 江西九江 332000

**摘要:**目的 研究外周血受体相互作用蛋白激酶 3(RIPK3)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)水平与社区获得性肺炎(CAP)患者病情和临床结局的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 390 例 CAP 患者作为研究组,另选取 210 例健康体检者作为对照组,CAP 患者根据病情严重程度分为重症 CAP 组( $n=85$ )和非重症 CAP 组( $n=305$ ),根据临床结局分为结局良好组( $n=332$ )和结局不良组( $n=58$ )。对比各组外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平差异,Pearson 相关性分析 RIPK3、ANGPTL4 与 C 反应蛋白(CRP)、血清降钙素原(PCT)、英国胸科协会改良肺炎评分(CURB-65)评分的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响 CAP 患者发生结局不良的因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 CURB-65 评分、RIPK3、ANGPTL4 对临床结局的预测价值。结果 重症 CAP 组 RIPK3、ANGPTL4 水平高于非重症 CAP 组及对照组( $P<0.05$ ),非重症 CAP 组高于对照组(均  $P<0.05$ )。CAP 患者外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平与 CRP、PCT 及 CURB-65 评分呈正相关(均  $P<0.05$ )。高水平 RIPK3、ANGPTL4 和高 CURB-65 评分是 CAP 患者发生不良结局的独立危险因素( $OR=1.860, 2.228, 2.621$ , 均  $P<0.05$ )。CURB-65 评分、RIPK3、ANGPTL4 联合预测 CAP 患者结局不良的曲线下面积( $AUC=0.861$ )高于各指标单独预测( $Z=2.317, 2.377, 2.537$ , 均  $P<0.05$ ),灵敏度、特异度分别为 84.48%、82.53%。结论 CAP 患者外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平升高与病情与临床结局相关,二者联合 CURB-65 评分检测对 CAP 患者的临床结局具有较高的预测价值。

**关键词:**社区获得性肺炎; 受体相互作用蛋白激酶 3; 血管生成素样蛋白 4; 临床结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.10.005 中图法分类号:R563.1

文章编号:1673-4130(2026)10-1179-06

文献标志码:A

## Relationship between peripheral blood RIPK3, ANGPTL4 and the disease condition and clinical outcomes of patients with community acquired pneumonia\*

HU Xin<sup>1</sup>, ZHU Na<sup>1</sup>, WANG Xia<sup>2</sup>, YANG Chunyan<sup>1</sup>, LU Yao<sup>1△</sup>

1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of General Internal Medicine, Lushan Rehabilitation and Therapeutic Center of the Joint Support Force of the People's Liberation Army of China/Jiujiang 171 Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the levels of peripheral blood receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and the disease condition and clinical outcomes of patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 390 CAP patients admitted to the hospital from January 2019 to December 2023 were selected as the study group, and 210 healthy individuals undergoing physical examinations were selected as the control group. CAP patients were divided into severe CAP group ( $n=85$ ) and non-severe CAP group ( $n=305$ ) according to the severity of the disease, and into good outcome group ( $n=332$ ) and poor outcome group ( $n=58$ ) according to the clinical outcome. The differences in peripheral blood levels of RIPK3 and ANGPTL4 among the groups were compared. Pearson correlation analysis was conducted to explore the correlations between RIPK3, ANGPTL4 and C-reactive protein (CRP), serum procalcitonin (PCT), and the modified British Thoracic Society pneumonia score (CURB-65). Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the occurrence of poor outcome in CAP patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of CURB-65 score, RIPK3, and ANGPTL4 for clinical outcome. **Results** The levels

\* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202131133)。

作者简介:胡鑫,男,副主任医师,主要从事感染性肺炎、重症肺炎方面的研究。△ 通信作者, E-mail:2763949@qq.com。

of RIPK3 and ANGPTL4 in the severe CAP group were higher than those in the non-severe CAP group and the control group ( $P < 0.05$ ), and those in the non-severe CAP group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of RIPK3 and ANGPTL4 in the peripheral blood of CAP patients were positively correlated with CRP, PCT, and CURB-65 score ( $P < 0.05$ ). High levels of RIPK3, ANGPTL4, and high CURB-65 score were independent risk factors for poor outcome in CAP patients ( $OR = 1.860, 2.228, 2.621$ , all  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of CURB-65 score, RIPK3, ANGPTL4 combined with predicting the poor outcome of CAP patients was higher than that of each indicator alone ( $Z = 2.317, 2.377, 2.537$ , all  $P < 0.05$ ), with a sensitivity of 84.48% and a specificity of 82.53%. **Conclusion** The elevated levels of RIPK3 and ANGPTL4 in the peripheral blood of CAP patients are related to the disease condition and clinical outcome. The combined detection of RIPK3, ANGPTL4, and CURB-65 score has a high predictive value for the clinical outcome of CAP patients.

**Key words:** community-acquired pneumonia; receptor-interacting protein kinase 3; angiopoietin-like protein 4; clinical outcome

社区获得性肺炎(CAP)是由肺炎链球菌、流感病毒等多种病原菌造成的院外呼吸系统感染性疾病,是全球住院和死亡的主要病因之一,对全球范围内的公共卫生构成重大威胁<sup>[1]</sup>。CAP常累及下呼吸道,表现为肺实质的炎症反应和局部防御力的降低,且具有较强的传染性,若治疗不及时极易发展为重症CAP,引起通气障碍甚至脓毒症或器官衰竭<sup>[2]</sup>。因此探寻能有效评估CAP病情及预后的生物标志物,对于识别重症CAP人群从而进行个性化治疗、监测疾病进展和评估预后等具有重要临床价值。受体相互作用蛋白激酶3(RIPK3)是一种与细胞程序性坏死密切相关的蛋白质,是炎症和细胞死亡的关键调节剂,有研究发现,RIPK3在链球菌感染中表达升高<sup>[3]</sup>。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)是一种与脂质代谢、糖代谢、血管生成和肿瘤发生密切相关的分泌性蛋白,近年来其在肺部疾病中的作用受到广泛关注,有研究发现,ANGPTL4在肺炎中表达上调,与肺炎严重程度相关<sup>[4]</sup>。因此推测RIPK3、ANGPTL4可能作为评估CAP病情及预后的新型生物标志物,而相关研究较少。本研究拟分析CAP患者外周血RIPK3、ANGPTL4的水平与临床资料的相关性,为探讨二者评估CAP患者病情及临床结局提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2019年1月至2023年12月本院收治的390例CAP患者为研究组,其中男221例,女169例,年龄20~81岁,平均(53.22±11.74)岁,病程1.53~14.61d,平均(4.68±3.14)d。CAP患者根据病情程度分为重症CAP组( $n = 85$ )和非重症CAP组( $n = 305$ )。另选择同期本院的210例健康体检者为对照组,其中男116例,女94例,年龄22~83岁,平均(51.09±12.77)岁。两组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:(1)症状、体征符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016版)》中CAP的临床

诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)>18岁;(3)临床资料齐全。排除标准:(1)医院获得性肺炎患者;(2)合并肺结核、非感染性非间质性疾病、哮喘等其他肺部疾病者;(3)合并其他系统感染性疾病患者;(4)伴随心血管系统疾病、慢性肾脏疾病、代谢性疾病者;(5)肿瘤、神经退行性疾病患者;(6)妊娠期或哺乳期女性。本研究已获得医院伦理委员会审核批准(YF2019-039),研究对象均知情同意。

## 1.2 观测指标与方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集研究组性别、年龄、体重指数(BMI)、病程、入院时的舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、体温、心率(HR)、呼吸频率(RR)、意识障碍、胸腔积液、合并症、血液生化指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、英国胸科协会改良肺炎(CURB-65评分)等],其中CURB-65评分由综合评估RR、年龄、血压、意识障碍、血尿素氮(BUN)得分进行计算。

**1.2.2 RIPK3、ANGPTL4水平检测** 抽取患者入院时及对照组体检当日外周静脉血5mL各2管,一管离心留取血浆冻存于-80℃用于RIPK3水平测定,另一管血样在25℃静置30min后,3000r/min离心5min,留取上清液用于ANGPTL4水平测定。均采用酶联免疫吸附试验进行测定,所用试剂盒分别购自Cusabio公司和Abcam公司。

**1.2.3 随访与预后分组** 研究组入院后进行病原学检测,接受抗感染、退热、祛痰等治疗,并严密进行病情监测,积极处理并发症。通过面对面复查或查看病历本方式,随访患者预后情况。根据美国感染病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)成人社区获得性肺炎诊疗指南推荐,将抗感染治疗72h作为CAP早期疗效的判断节点<sup>[6]</sup>,故本研究以住院治疗72h发生死亡或经呼吸道体征和感染症状(发热、气促、咳嗽、肺部湿啰音等)未改善甚至加重者判定为结局不良,其

中结局良好组为 332 例,结局不良组为 58 例。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.00 统计学软件进行数据分析,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析(两两比较行 Student-Newman-Keuls 检验)或独立样本  $t$  检验。计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。Pearson 相关性分析 RIPK3、ANGPTL4 水平与 CAP 患者相关指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析 CAP 患者预后不良影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 RIPK3、ANGPTL4 水平对 CAP 患者预后不良的评估价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组 RIPK3、ANGPTL4 水平比较** 重症 CAP 组、非重症 CAP 组及对照组的 RIPK3、ANGPTL4 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两两比较,重症 CAP 组 RIPK3、ANGPTL4 水平高于非重症 CAP 组及对照组,非重症 CAP 组高于对照组,差异均

有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同预后患者临床相关指标比较** 与结局良好组比较,结局不良组具有更高的 CRP、PCT、CURB-65 评分、RIPK3 水平、ANGPTL4 水平( $P < 0.05$ ),其他资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 CAP 患者 RIPK3、ANGPTL4 水平与临床相关指标的相关性分析** CAP 患者 RIPK3、ANGPTL4 水平与 CRP、PCT、CURB-65 评分均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 3 组 RIPK3、ANGPTL4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	RIPK3(pg/mL)	ANGPTL4(pg/mL)
重症 CAP 组	85	2 995.37 ± 262.30 <sup>ab</sup>	1 090.66 ± 204.43 <sup>ab</sup>
非重症 CAP 组	305	2 280.64 ± 366.21 <sup>b</sup>	561.08 ± 211.59 <sup>b</sup>
对照组	210	128.63 ± 31.23	102.48 ± 15.27
F		987.000	687.400
P		<0.001	<0.001

注:与非重症 CAP 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 不同预后组患者临床相关指标对比 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	结局良好组(n=332)	结局不良组(n=58)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	53.26 ± 11.12	52.18 ± 11.56	0.678	0.498
男	192(57.83)	29(50.00)	1.233	0.267
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.17 ± 2.18	21.97 ± 2.21	0.643	0.520
病程(d)	5.61 ± 2.31	5.59 ± 2.57	0.060	0.952
DBP(mmHg)	91.30 ± 14.56	92.51 ± 15.11	0.581	0.562
SBP(mmHg)	137.16 ± 18.32	141.27 ± 19.44	1.562	0.119
体温 > 38.5 °C	121(36.45)	23(39.66)	0.218	0.640
HR(次/分)	92.17 ± 12.09	94.83 ± 13.24	1.524	0.128
RR(次/分)	19.45 ± 6.77	20.31 ± 7.11	0.886	0.376
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	66.74 ± 7.51	65.88 ± 7.49	0.805	0.421
意识障碍	36(10.84)	10(17.24)	1.943	0.163
胸腔积液	68(20.48)	16(27.59)	1.475	0.225
WBC( $\times 10^9$ /L)	10.83 ± 1.44	10.66 ± 1.72	0.805	0.421
中性粒细胞( $\times 10^9$ /L)	10.46 ± 1.53	10.69 ± 1.65	1.044	0.297
PLT( $\times 10^9$ /L)	112.31 ± 11.59	110.65 ± 10.71	1.071	0.310
ALB(g/L)	34.65 ± 2.71	34.72 ± 2.88	0.180	0.857
CRP(mg/L)	25.01 ± 7.36	43.26 ± 9.41	16.664	<0.001
PCT(ng/mL)	0.22 ± 0.07	7.95 ± 1.62	87.007	<0.001
CURB-65 评分	1.46 ± 0.32	3.25 ± 1.02	25.664	<0.001
RIPK3(pg/mL)	2 345.24 ± 411.61	2 946.94 ± 338.28	10.526	<0.001
ANGPTL4(pg/mL)	610.69 ± 263.62	1 044.91 ± 244.52	11.695	<0.001

表 3 CAP 患者外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平与临床相关指标的相关性

项目	RIPK3		ANGPTL4	
	r	P	r	P
CRP	0.625	<0.001	0.663	<0.001
PCT	0.568	<0.001	0.597	<0.001
CURB-65 评分	0.693	<0.001	0.601	<0.001

**2.4 CAP 患者不良结局的影响因素分析** 以 CAP 患者是否发生不良结局为因变量(赋值:1 = 是,0 = 否),以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量,构建多因素 Logistic 回归模型,结果显示,CURB-65 评分、RIPK3、ANGPTL4 水平是 CAP 患者结局不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 不同预测模型对 CAP 患者发生不良结局的评**

估价值分析 CURB-65 评分、RIPK3、ANGPTL4 水平对 CAP 患者发生不良结局具有一定的预测价值,三者联合对 CAP 患者发生不良结局的灵敏度、特异

度分别为 84.48%、82.53%,曲线下面积(AUC)可达 0.861,高于三者的单独预测效果( $Z=2.317、2.377、2.537$ ,均  $P<0.05$ )。见表 5。

表 4 CAP 患者不良结局的影响因素分析

项目	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P
CRP	原值	0.353	0.278	1.613	1.423(0.828~2.454)	0.204
PCT	原值	0.198	0.181	1.192	1.219(0.856~1.739)	0.275
CURB-65 评分	原值	0.964	0.281	11.768	2.621(1.516~4.548)	0.001
RIPK3	原值	0.621	0.250	6.192	1.860(1.144~3.035)	0.013
ANGPTL4	原值	0.801	0.256	9.765	2.228(1.351~3.682)	0.002

表 5 不同预测模型对 CAP 患者发生不良结局的评估效能

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CURB-65 评分	0.748(0.535~0.940)	2 分	70.69	74.10	0.448
RIPK3	0.715(0.469~0.948)	2 600 pg/mL	68.97	72.29	0.413
ANGPTL4	0.704(0.466~0.923)	750 pg/mL	65.52	71.39	0.369
三者联合	0.861(0.755~0.940)	—	84.48	82.53	0.670

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

CAP 是社区环境中病原菌感染造成的肺实质炎症,尽管抗菌药物的开发和利用有效降低了 CAP 的发生和致病危害,但 CAP 依然为全球第四大死亡病因<sup>[7]</sup>。CAP 病原体种类多样,通过空气吸入等方式进入机体繁殖,引发宿主炎症反应,若炎症过于严重、扩散速度过快时,可演变为重症 CAP,甚至可能引起患者出现呼吸衰竭、循环衰竭和多器官衰竭。据调查,有 21.0% 的 CAP 住院患者可进展为重症,而重症 CAP 病死率高达 66.5%,严重威胁人群生命健康<sup>[8]</sup>。及早准确评估 CAP 患者的病情及预后,对于 CAP 患者风险分层和个性化治疗方案的提出至关重要。目前评估 CAP 严重程度评分的方法包括肺炎严重程度指数(PSI)、CURB-65 评分等系统,特异度较高,但存在评估标准复杂或在老年患者中判别力较低等不足<sup>[9]</sup>。故探寻有效便捷的 CAP 评价指标成为学者们研究的焦点。

RIPK3 是一种重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,含有一个 RIP 同源相互作用基序(RHIM)结构域和一个激酶活性域。有研究发现,RIPK3 在气道病原体免疫应答中发挥关键作用,是潜在的 CAP 生物标志物<sup>[10]</sup>。本研究中,重症 CAP 和非重症 CAP 患者的 RIPK3 水平升高,且重症 CAP 者高于非重症者,与 HUANG 等<sup>[3]</sup>的研究结果相符,提示 RIPK3 可能参与 CAP 的发生与进展。本研究分析,CAP 患者病原体入侵时,诱导 RIPK3 水平升高,其通过激活 TLR4-TRIF 信号转导或进行磷酸化、泛素化、与半胱天冬酶

作用等机制促发炎症反应的发生;另一方面,RIPK3 与 RIPK1、混合谱系激酶域样蛋白(MLKL)和 MCU 形成复合物,可诱导线粒体钙摄取和 mROS 产生,启动坏死性凋亡,并通过 mROS-AKT 通路调节 NLRP3 炎症小体的激活,启动巨噬细胞程序性细胞死亡,以限制、清除病原体感染。本研究还显示,RIPK3 水平与 CRP、PCT、CURB-65 评分呈正相关,提示 RIPK3 水平可反映 CAP 患者的炎症反应及病情程度,分析与 RIPK3 的促炎、抗炎作用有关。本研究中,结局不良组 RIPK3 水平升高,且高水平 RIPK3 是 CAP 患者结局不良的危险因素,提示 RIPK3 水平有助于评估 CAP 患者的临床预后。分析原因,RIPK3 介导的坏死性细胞凋亡为炎症介质的重要部分,同时还可通过激酶非依赖性炎症信号促发炎症反应,或与 GSDMD 信号通路协同放大巨噬细胞和内皮细胞中的坏死炎症和组织因子释放,从而造成组织的损伤及感染的扩散<sup>[11-13]</sup>。这在本研究 RIPK3 水平与 CRP、PCT、CURB-65 评分呈正相关性的结论中得以证实。此外 RIPK3 还可通过释放损伤相关分子模式参与肺纤维化的发展<sup>[14]</sup>。动物和细胞实验亦证实,RIPK3 敲除或阻断可预防和缓和病原体感染所致的炎症损伤、提高生存率<sup>[15-16]</sup>。

ANGPTL4 是由 406 个氨基酸残基构成的一种分泌性糖蛋白,属血管生成素样蛋白家族成员,包含 N 端的螺旋结构域和 C 端的纤维蛋白原同源结构域等多个结构域,参与血管通透性调节、血管生成、炎症反应、肺组织渗漏和损伤、脂质和碳水化合物代谢、伤

口愈合、肿瘤发生等过程<sup>[17-19]</sup>。研究发现,ANGPTL4 在流感、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等肺部感染性疾病中的表达上调,可能作为 CAP 的潜在生物标志物<sup>[20-21]</sup>。本研究中,重症 CAP 和非重症 CAP 患者的 ANGPTL4 水平升高,且重症 CAP 者高于非重症者,与 CHEN 等<sup>[22]</sup>的研究结果相符,提示 ANGPTL4 可能参与 CAP 的疾病过程。本研究分析,CAP 患者常呈现咳嗽不止及缺氧等表现,缺血缺氧状态下 ANGPTL4 表达可被显著诱导;此外,病原体感染可通过直接 IL-6-STAT3 介导刺激 ANGPTL4 的表达<sup>[20]</sup>。另一方面,过表达的 ANGPTL4 可增加肺组织渗漏,加剧肺组织炎症损伤<sup>[20]</sup>。ANGPTL4 还对迁移、侵袭和血管生成有正向和负向调节作用,参与肺损伤和气道重塑等过程<sup>[23]</sup>。本研究中,结局不良组 ANGPTL4 水平升高,且高水平 ANGPTL4 是 CAP 患者结局不良的独立危险因素,提示 ANGPTL4 水平有助于预测 CAP 患者的临床预后。分析原因,ANGPTL4 参与 CAP 患者的微血管生成、血管通透性及炎症反应过程,可加重 CAP 患者炎症损伤,加重患者病情。这与本研究中 ANGPTL4 与 CRP、PCT、CURB-65 评分呈正相关性的结果相符;ANGPTL4 还可激活 JNK/p38 MAPK 信号转导,增强 NADPH 氧化酶,加重机体氧化应激损伤和凋亡<sup>[24]</sup>;ANGPTL4 在成纤维细胞区域选择性表达,并可调节纤维化相关标记物的基因表达、细胞迁移和增殖,加剧肺纤维化的进展<sup>[25]</sup>。动物实验亦显示,敲除 ANGPTL4 可阻断核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路激活,阻碍巨噬细胞 M1 极化和焦亡,从而抑制急性肺损伤<sup>[26]</sup>。

本研究结果还显示,CURB-65 评分亦是 CAP 患者不良结局的独立危险因素,提示患者 CURB-65 评分高者,不良结局的发生风险更高。CURB-65 评分综合评估患者意识障碍、血尿素氮水平、呼吸频率、血压和年龄,评分高者临床症状更危急、免疫抵抗力更弱,造成临床不良结局的发生风险更高。本研究中,外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平联合 CURB-65 评分对 CAP 患者结局不良的预测效能优于常规预后指标 CURB-65 评分,并高于外周血 RIPK3、ANGPTL4 水平单独检测。说明外周血 RIPK3、ANGPTL4 联合 CURB-65 评分可辅助 CAP 患者预后判定,为临床医生制定早期预防和治疗策略提供线索。

综上所述,外周血 RIPK3、ANGPTL4 在 CAP 患者中的表达上升,与患者病情程度和炎症反应相关,且均为结局不良的独立危险因素,二者联合 CURB-65 评分对于 CAP 患者临床结局的判定具有较高的评估价值。通过检测 RIPK3、ANGPTL4 水平,并结合 CURB-65 评分,有助于实际临床工作中医生识别高危患者,制订个性化治疗方案,改善患者预后。本研

究为单中心回顾性研究,存在一定选择偏移,且样本量有待进一步扩充,对于 RIPK3、ANGPTL4 的作用机制尚缺乏充足证据,今后可进一步加强相关机制研究以深入探讨二者在 CAP 中的作用。

## 参考文献

- [1] 韩军侠,王玉宏,王举.社区获得性肺炎患者感染病原菌特点及危险因素分析[J].中国防痨杂志,2024,46(S2):207-209.
- [2] NAIR G B, NIEDERMAN M S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107663.
- [3] HUANG H R, CHO S J, HARRIS R M, et al. RIPK3 activates MLKL-mediated necroptosis and inflammasome signaling during *Streptococcus* infection[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(5): 579-591.
- [4] BHATRAJU P K, MORRELL E D, STANAWAY I B, et al. Angiopoietin-Like4 is a novel marker of COVID-19 severity[J]. *Crit Care Explor*, 2022, 5(1): e0827.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [6] MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- [7] DAVIS D, THADHANI J, CHOUDHARY V, et al. Advancements in the management of severe community-acquired pneumonia: a comprehensive narrative review[J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e46893.
- [8] LEONI D, RELLO J. Severe community-acquired pneumonia: optimal management[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(2): 240-247.
- [9] HUANG L, WENG B, GU X, et al. Performance of various pneumonia severity models for predicting adverse outcomes in elderly inpatients with community-acquired pneumonia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(11): 1426-1432.
- [10] AHN D, PRINCE A. Participation of necroptosis in the host response to acute bacterial pneumonia[J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(3): 262-270.
- [11] LU Z, VAN EECKHOUTTE H P, LIU G, et al. Necroptosis signaling promotes inflammation, airway remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(6): 667-681.
- [12] LYONS J D, MANDAL P, OTANI S, et al. The RIPK3 scaffold regulates lung inflammation during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68(2): 150-160.

- [13] CHEN H, LI Y, WU J, et al. RIPK3 collaborates with GSDMD to drive tissue injury in lethal polymicrobial sepsis[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2568-2585.
- [14] LEE J M, YOSHIDA M, KIM M S, et al. Involvement of alveolar epithelial cell necroptosis in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(2): 215-224.
- [15] KIM J H, CHOI T G, PARK S, et al. Mitochondrial ROS-derived PTEN oxidation activates PI3K pathway for mTOR-induced myogenic autophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(11): 1921-1937.
- [16] GAUTAM A, BOYD D F, NIKHAR S, et al. Necroptosis blockade prevents lung injury in severe influenza[J]. *Nature*, 2024, 628(8009): 835-843.
- [17] FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUÁREZ Y, ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(3): 206-213.
- [18] KERSTEN S. Role and mechanism of the action of angiotensin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100150.
- [19] XU J, WU F, ZHU Y, et al. ANGPTL4 regulates ovarian cancer progression by activating the ERK1/2 pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 54.
- [20] LI L, CHONG H C, NG S Y, et al. Angiotensin-like 4 increases pulmonary tissue leakiness and damage during influenza pneumonia[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(5): 654-663.
- [21] WU Y Q, SHEN Y C, WANG H, et al. Serum angiotensin-like 4 is over-expressed in COPD patients; association with pulmonary function and inflammation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(1): 44-53.
- [22] CHEN S, JIANG J, SU M, et al. A nomogram based on the expression level of angiotensin-like 4 to predict the severity of community-acquired pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 677.
- [23] WANG Y, CHEN H, LI H, et al. Effect of angiotensin-like protein 4 on rat pulmonary microvascular endothelial cells exposed to LPS[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3): 568-576.
- [24] LIU H, WANG X X, CHEN P. Angiotensin-like 4 knockdown attenuates cigarette smoke extract-induced oxidative stress and apoptosis in lung bronchial epithelial cells by inhibiting NADPH oxidase[J]. *Allergol Immunopathol*, 2022, 50(5): 47-56.
- [25] SAITO S, KITABATAKE M, OUJI-SAGESHIMA N, et al. Angiotensin-like 4 is a critical regulator of fibroblasts during pulmonary fibrosis development[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 69(3): 328-339.
- [26] SUN B, BAI L, LI Q, et al. Knockdown of angiotensin-like 4 suppresses sepsis-induced acute lung injury by blocking the NF- $\kappa$ B pathway activation and hindering macrophage M1 polarization and pyroptosis[J]. *Toxicol In Vitro*, 2024, 94: 105709.

(收稿日期: 2025-11-12 修回日期: 2026-01-20)

(上接第 1178 页)

- [7] YOU H, DUAN W, LI S, et al. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021)[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(3): 736-745.
- [8] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 550-558.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性胆汁性胆管炎诊疗指南(2025 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(8): 1504-1506.
- [10] WANG X, YANG Z, RAN Y, et al. Anti-gp210-positive primary biliary cholangitis: the dilemma of clinical treatment and emerging mechanisms[J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(5): 101121.
- [11] HUANG C, HAN W, WANG C, et al. Early prognostic utility of Gp210 antibody-positive rate in primary biliary cholangitis: a meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 9121207.
- [12] HALDAR D, JANMOHAMED A, PLANT T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(3): 535-544.
- [13] WANG Z, LI Y, REN L, et al. Clinical performance of AMA-M2, anti-gp210 and anti-sp100 antibody levels in primary biliary cholangitis; when detected by multiplex bead-based flow fluorescent immunoassay[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(1): e1161.
- [14] DING D, JIA G, CUI L, et al. The prognostic value of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in patients with primary biliary cholangitis: enhancing the prognostic utility on the GLOBE scoring system[J]. *Dig Liver Dis*, 2025, 57(4): 861-868.
- [15] WANG C, QIN Z, ZHANG M, et al. Autoantibodies to GP210 are a metric for UDCA responses in primary biliary cholangitis[J]. *J Transl Autoimmun*, 2024, 8: 100239.
- [16] 王妙婵, 徐爱芳, 汤晓飞. 抗着丝点抗体阳性原发性胆汁性肝硬化患者血清学及影像学特征分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(7): 827-829.

(收稿日期: 2025-10-18 修回日期: 2026-01-09)