

- [22] ZHOU K, ZHANG J, ZHENG Z R, et al. Diagnostic and prognostic value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in malignant tumor patients with venous thrombosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26; 1076029620971041.
- [23] SUN H, LIU K, FU J, et al. Establishment of ABEI-based direct chemiluminescence immunoassays for PIC, TAT, tPAIC, and TM and their preliminary evaluation in thrombotic diseases[J]. Anal Methods, 2025, 17(26); 5489-5497.
- [24] BAI H, SHEN L, ZHANG H, et al. Clinical value of TAT, PIC and t-PAIC as predictive markers for severe sepsis in pediatric patients[J]. Front Pediatr, 2024, 12; 1336583.
- [25] ERŽEN B, ŠABOVIĆ M. In young post-myocardial infarction male patients elevated plasminogen activator inhibitor-1 correlates with insulin resistance and endothelial dysfunction[J]. Heart Vessels, 2013, 28(5); 570-577.
- [26] SAKURAI Y, TAKATSUKA H, ONAKA M, et al. Persistent endothelial damage after intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2014, 165(2); 111-118.
- [27] ZHANG D, LIU L, HUANG X, et al. Insights into coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. Front Pediatr, 2020, 8; 493.
- [28] 张聪, 张洁, 张林, 等. 血栓调节蛋白在川崎病患儿早期诊断及预后评估中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(21); 2569-2572.
- [29] WANG Y, XING J, GAO H, et al. Predictive value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide, D-dimer, albumin combined with T-cell subsets in detecting coronary artery damage in children with Kawasaki disease[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2025, 86(2); 1-14.
- [30] BAXLEY A, AKHTARI M. Hematologic toxicities associated with intravenous immunoglobulin therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(11); 1663-1667.
- (收稿日期: 2025-09-28 修回日期: 2026-01-09)

• 短篇论著 •

## 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 对 SLE 活动度及肾损的评估价值\*

赵艳, 胡玲, 陈莹, 王琦

成都市第六人民医院检验科, 四川成都 610051

**摘要:**目的 探究尿液神经导向因子-1(Netrin-1)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIM P-2)水平与系统性红斑狼疮(SLE)患者疾病活动度的关系及对肾损伤程度的评估价值。方法 纳入 2023 年 2 月至 2025 年 2 月该院 112 例 SLE 患者作为疾病组,按疾病活动度及肾损伤程度分组。另纳入同期 112 例健康志愿者作为健康组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿液 Netrin-1、STAT3 和 TIMP-2 水平,采用 Spearman 法分析尿液 Netrin-1、STAT3 和 TIMP-2 水平与疾病活动度的相关性,通过相对危险度分析评估三者与中重度肾损伤的关系,并利用受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线(DCA)评价各指标单独及联合检测对 SLE 肾损伤的诊断效能与临床实用性。结果 与健康组相比,疾病组尿液中 Netrin-1、STAT3 水平显著升高, TIMP-2 水平显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且三者变化均与疾病活动度及肾损伤严重程度密切相关( $P < 0.05$ )。Netrin-1、STAT3 高水平及 TIMP-2 低水平均为中重度肾损伤的独立危险因素( $P < 0.05$ )。三者联合诊断中重度肾损伤的效能(曲线下面积为 0.973)显著优于任一指标单独使用,且在 0.05~0.98 风险阈值范围内具有良好临床实用性。结论 SLE 患者尿液 Netrin-1、STAT3 水平随疾病活动度增大而逐渐上升, TIMP-2 水平随疾病活动度增大而逐渐下降,三者联合检测对肾损伤程度具有一定诊断价值,且该诊断模型具有一定临床实用性。

**关键词:**系统性红斑狼疮; 肾损伤; 神经导向因子-1; 信号转导与转录激活因子 3; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-2

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.10.020

文章编号: 1673-4130(2026)10-1258-06

中图法分类号: R446.1; R593.241

文献标志码: A

系统性红斑狼疮(SLE)是一种病因未明的慢性自身免疫性疾病,其特征为免疫系统异常激活介导的多器官、多系统受累。患者常表现为疲劳、发热、体重下降或增加等非特异性全身症状,并可伴随关节炎、脱发、口腔溃疡等多种临床表现<sup>[1]</sup>。在 SLE 多器官损

害中,肾脏是最常受累的靶器官之一,30%~70%的 SLE 患者会发生肾损伤,部分患者可在诊断后 10 年内进展为终末期肾病,严重影响预后<sup>[2]</sup>。神经导向因子-1(Netrin-1)是一种成熟的轴突引导分子,在引导神经元轴突的生长和迁移、血管生成、细胞迁移、增

殖、分化、凋亡以及炎症反应等多方面发挥重要调控作用<sup>[3]</sup>。在 SLE 研究中, Netrin-1 在模型小鼠中显著高表达<sup>[4]</sup>。信号转导与转录激活因子 3(STAT3) 是介导细胞因子与生长因子受体信号传导的关键转录因子, 其通过调控细胞对胞外信号配体的应答, 在宿主免疫反应中发挥核心作用<sup>[5]</sup>。有研究发现, STAT3 在 SLE 小鼠中表达水平明显上调<sup>[6]</sup>。基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2) 是 TIMP 家族的 4 个成员之一, 是细胞外基质周转的重要调节因子, 在肾损伤和修复等多种生理和病理过程中发挥作用<sup>[7]</sup>。有研究指出, TIMP-2 在 SLE 患者血清中显著低表达<sup>[8]</sup>。然而, 目前关于 Netrin-1、STAT、TIMP-2 联合检测对 SLE 的影响尚未被阐明, 本研究旨在探究 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平与 SLE 患者疾病活动度的关系及对肾损伤程度的评估价值, 以期为该疾病增添新的临床生物标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2023 年 2 月至 2025 年 2 月于本院就诊的 112 例 SLE 患者为疾病组, 平均年龄(34.74±7.13)岁, 男 34 例, 女 78 例。纳入标准: 符合《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》中相关诊断标准<sup>[9]</sup>。排除标准: (1) 合并其他肾脏疾病; (2) 合并重要器官功能障碍; (3) 合并严重感染; (4) 妊娠或哺乳女性。另选取同时期于本院体检的 112 例健康志愿者作为健康组, 平均年龄(35.71±5.83)岁, 男 32 例, 女 80 例。本研究已得到本院伦理委员会批准[伦理号: 2022-k(科研课题)-009]。所有参与者或家属均签署书面知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 SLE 患者疾病活动度及肾损伤评估** 采用 SLE 疾病活动性指数(SLEDAI)对患者疾病活动度进行评估<sup>[10]</sup>, 包括发热、光过敏、雷诺现象等临床表现, 将患者分为重度活动度组(≥15 分, n=22)、中度活动度组(10~<15 分, n=56)和轻度活动度组(5~<10 分, n=34)。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)急性肾损伤临床实践指南中相关标准评估患者肾损伤情况<sup>[11]</sup>, 将患者分为非/轻度肾损伤组(n=60)和中重度肾损伤组(n=34)。

**1.2.2 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平检测** 分别采集 SLE 患者入院次日及健康体检者中段晨尿标本各 8 mL, 经 3 500 r/min 离心 10 min 后收集上清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿液 Netrin-1、STAT3 及 TIMP-2 水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析; 计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 法分析尿液 Netrin-1、STAT3 和 TIMP-2 水平与疾病活动度的相关性, 采用相对危险

度(HR)分析尿液 Netrin-1、STAT3 和 TIMP-2 水平与中重度肾损伤的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估上述指标单独及联合检测对 SLE 患者中重度肾损伤的诊断价值, 并进一步通过决策曲线分析(DCA)评估其临床应用效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 健康组与疾病组尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较** 与健康组相比, Netrin-1、STAT3 在疾病组患者尿液中水平显著升高, TIMP-2 水平显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 健康组与疾病组尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Netrin-1 (pg/mL)	STAT3 (ng/mL)	TIMP-2 (ng/mL)
健康组	112	254.71±12.56	22.37±5.37	6.68±1.24
疾病组	112	312.04±18.63	57.84±9.65	2.61±0.89
<i>t</i>		27.003	33.991	28.220
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不同疾病活动度患者尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较** 尿液中 Netrin-1、STAT3 水平随疾病活动度升高而逐渐上升, TIMP-2 水平随疾病活动度升高而逐渐下降, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

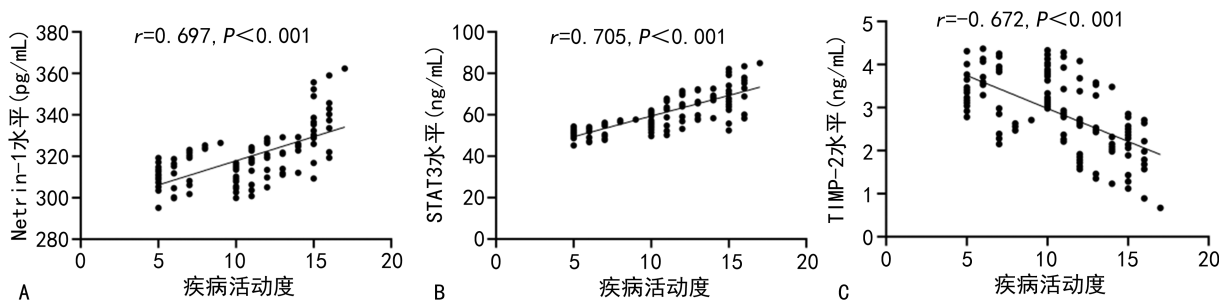
**2.3 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平与 SLE 疾病活动度的相关性** 相关性分析结果显示, 尿液中 Netrin-1、STAT3 与疾病活动度呈正相关(*P*<0.05), 尿液 TIMP-2 与疾病活动度呈负相关(*P*<0.05)。见图 1。

**2.4 不同程度肾损伤患者尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较** 与非肾损伤组相比, 轻度肾损伤组和中重度肾损伤组尿液中 Netrin-1、STAT3 水平显著升高, TIMP-2 水平显著降低, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 与轻度肾损伤组相比, 中重度肾损伤组患者尿液中 Netrin-1、STAT3 水平明显上升, TIMP-2 水平明显下降, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 不同疾病活动度患者尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Netrin-1 (pg/mL)	STAT 3 (ng/mL)	TIMP-2 (ng/mL)
轻度活动度组	34	305.03±13.43	51.26±4.35	3.16±0.71
中度活动度组	56	312.35±16.27 <sup>a</sup>	58.88±5.21 <sup>a</sup>	2.52±0.82 <sup>a</sup>
重度活动度组	22	322.07±18.06 <sup>ab</sup>	65.37±8.53 <sup>ab</sup>	2.01±0.94 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		7.747	41.564	14.088
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度活动度组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与中度活动度组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05。



注:A为尿液 Netrin-1 水平与 SLE 疾病活动度的相关性;B为尿液 STAT3 水平与 SLE 疾病活动度的相关性;C为尿液 TIMP-2 水平与 SLE 疾病活动度的相关性。

图 1 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平与 SLE 活动度的相关性

表 3 不同程度肾损伤患者尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Netrin-1 (pg/mL)	STAT 3 (ng/mL)	TIMP-2 (ng/mL)
非肾损伤组	18	290.57±12.37	44.01±6.18	3.89±0.94
轻度肾损伤组	60	307.48±16.26 <sup>a</sup>	56.17±8.63 <sup>a</sup>	2.65±0.77 <sup>a</sup>
中重度肾损伤组	34	331.46±20.35 <sup>ab</sup>	68.11±10.65 <sup>ab</sup>	1.86±0.62 <sup>ab</sup>
t		38.255	44.637	49.149
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度活动度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度活动度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 不同尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平对 SLE 患者中重度肾损伤的 HR 分析** 以 112 例 SLE 患者尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 平均值为临界值,将所有患者分为高水平组和低水平,结果显示,尿

液 Netrin-1、STAT3 高水平 SLE 患者中重度肾损伤发生的风险是低水平患者的 1.797 倍、1.841 倍( $P < 0.05$ );尿液 TIMP-2 低水平 SLE 患者中重度肾损伤发生的风险是高水平患者的 1.781 倍( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.6 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 单独及联合检测对 SLE 患者肾损伤程度的诊断价值** 将 SLE 患者是否发生中重度肾损伤(是=1,否=0)作为状态变量,尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 单独诊断 SLE 患者肾损伤程度的 AUC 分别为 0.903、0.853、0.825,联合诊断的 AUC 为 0.973,显著高于尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 单独诊断( $Z = 2.672、3.075、3.664$ ,均  $P < 0.05$ )。见表 5、图 2。

表 4 不同尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平对 SLE 患者中重度肾损伤的 HR[n(%)]

组别	非/轻度肾损伤组(n=78)	中重度肾损伤组(n=34)	HR(95%CI)	$\chi^2$	P
Netrin-1			1.797(1.344~2.401)	20.168	<0.001
高水平	26(33.33)	27(79.41)			
低水平	52(66.67)	7(20.59)			
STAT3			1.841(1.337~2.535)	19.973	<0.001
高水平	22(28.21)	25(73.53)			
低水平	56(71.79)	9(26.47)			
TIMP-2			1.781(1.366~2.323)	20.833	<0.001
高水平	48(61.54)	5(14.71)			
低水平	30(38.46)	29(85.29)			

表 5 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 对 SLE 患者肾损伤程度的诊断价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值	AUC	95%CI	P	约登指数
Netrin-1	79.41	92.31	322.94 pg/mL	0.903	0.832~0.951	<0.001	0.717
STAT3	76.47	85.90	60.79 ng/mL	0.853	0.774~0.913	<0.001	0.624
TIMP-2	97.06	57.69	2.91 ng/mL	0.825	0.742~0.890	<0.001	0.548
联合	88.24	96.15	—	0.973	0.924~0.994	<0.001	0.844

注:—表示无数据。

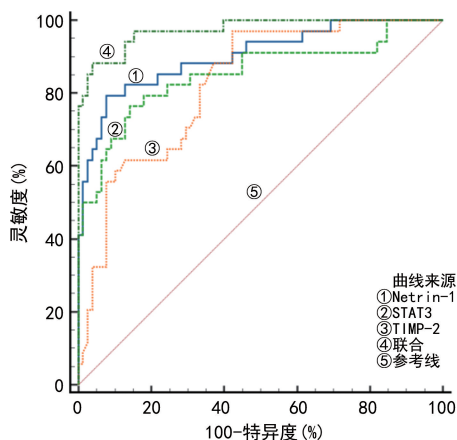


图 2 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 对 SLE 患者肾损伤程度诊断价值的 ROC 曲线

**2.7 DCA 评估诊断模型临床价值** DCA 曲线分析结果表明,当高风险阈值为 0.05~0.98 时,尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 联合检测对诊断 SLE 患者肾损伤程度的临床净获益率高于三者单独检测。见图 3。

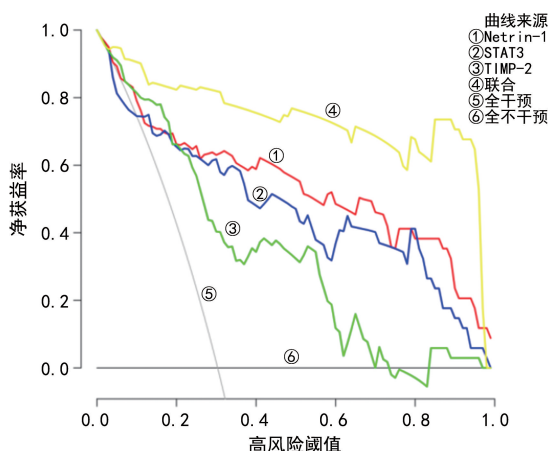


图 3 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 对 SLE 患者肾损伤程度诊断价值的 DCA 曲线

### 3 讨论

SLE 是一种由免疫异常介导的慢性自身免疫病,其特征为自身抗体大量产生及免疫复合物在多器官沉积,常导致肾脏等关键器官损伤,且发病率高、预后较差<sup>[12]</sup>。目前临床治疗药物有限,因此探索用于早期诊断与精准评估病情的生物标志物具有重要的临床价值。

Netrin-1 作为 Netrin 家族中首个被纯化的高度保守成员,除在胚胎发育中调控轴突导向与细胞迁移外,近年研究还揭示其广泛参与血管生成、程序性细胞死亡及神经炎症等多种病理生理过程<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,Netrin-1 在 SLE 患者尿液中显著高表达,且随着患者疾病活动度增加逐渐升高,提示 Netrin-1 可能参与 SLE 病情发展。在健康肾脏中,Netrin-1 可被肾小管上皮细胞有效重吸收和降解,故尿液中水平极低;而当 SLE 发生时,肾小管间质结构受损导致重吸收功能显著下降,进而导致尿 Netrin-1 排出增

加<sup>[14]</sup>。此外,本研究中尿液 Netrin-1 水平随肾损伤程度加重而逐渐上升。以往报道指出,尿液 Netrin-1 水平与肾小管间质炎症评分、蛋白尿程度及血肌酐水平显著相关,表明其可能主动参与了 SLE 相关肾小管间质病变的进展,其持续升高标志着肾小管修复机制失效和损伤持续存在,多见于重度或难治性肾损伤<sup>[15]</sup>。

STAT3 是一种信号转导蛋白,通过细胞因子或生长因子与其特定受体的结合而激活,是参与调节免疫细胞活化和分化的关键转录因子<sup>[16]</sup>。本研究结果中,SLE 患者尿液中 STAT3 水平显著升高,且其水平随疾病活动度增加呈逐渐升高趋势,提示 STAT3 可能参与疾病发生与发展过程。当 SLE 发生时,患者全身免疫系统过度活化,多种细胞因子持续激活 JAK-STAT 信号通路,导致 STAT3 磷酸化水平升高,部分活化形式的 STAT3 除参与炎症基因转录调控外,还可被释放至细胞外并随尿液排出<sup>[17-18]</sup>。此外,在本研究中患者尿液 STAT3 水平随肾损伤程度加重逐渐上升,提示 STAT3 可能是疾病恶化的一个关键因子。研究指出,STAT3 信号通路可促进上皮-间质转化及细胞外基质沉积,参与肾小管萎缩和间质纤维化进程,重度肾损伤时,STAT3 通路过度激活与肾小管间质病变严重程度正相关<sup>[5]</sup>。此外,STAT3 活化与 SLEDAI、蛋白尿、血肌酐水平相关<sup>[6]</sup>。以上提示当尿液 STAT3 水平异常升高时,SLE 患者可能已出现显著的肾脏病理损害。

TIMP-2 作为一种关键的多功能蛋白,通过精确抑制基质金属蛋白酶(MMPs)活性,在维持组织稳态及调控胚胎发育、伤口愈合等生理病理过程中发挥核心作用,其功能失衡与多种重大疾病的发生发展密切相关<sup>[19]</sup>。在本研究中,SLE 患者尿液中 TIMP-2 水平显著降低,且随患者疾病活动度升高而逐渐降低,这与以往研究<sup>[8]</sup>结果相似,提示 TIMP-2 可能参与 SLE 病情发展。在高活动度系统红斑狼疮患者体内,肾脏处于持续的炎症状态,炎症因子会刺激 MMPs 大量分泌,为抑制 MMPs 过量活化,TIMP-2 会和 MMPs 形成 MMP-TIMP 复合物,导致游离的、有活性的 TIMP-2 水平下降<sup>[20]</sup>。另外,随着肾损伤程度的加重,患者尿液中 TIMP-2 水平逐渐降低。TIMP-2 通过抑制 MMPs 的活性,在维持细胞外基质动态平衡、组织重塑和修复中起关键作用,当 SLE 发生时 TIMP-2 水平降低时,MMPs 水平升高,可能通过促进细胞外基质降解,加速了肾脏损伤进程<sup>[21]</sup>。在急性肾损伤研究中,尿液 TIMP-2 与 IGFBP7 的联合检测已被证实是预测中度至重度急性肾损伤的良好标志物,这表明 TIMP-2 对肾小管损伤非常敏感,在 SLE 中,其水平变化可能也反映了类似的肾小管应激或损伤状态<sup>[22]</sup>。

HR 分析结果显示,尿液 Netrin-1、STAT3 高水平 SLE 患者中重度肾损伤发生的风险是低水平患者

的 1.797 倍、1.841 倍, TIMP-2 低水平是高水平的 1.781 倍, 提示 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 水平异常可能会增加 SLE 患者肾损伤加重的风险。进一步 ROC 曲线分析结果显示, 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 单独诊断 SLE 患者发生肾损伤程度的 AUC 分别为 0.803、0.853、0.825, 联合诊断的 AUC 为 0.973, 显著高于三者单独诊断, 提示联合诊断具有较高诊断价值。DCA 分析结果显示, 当高风险阈值为 0.05~0.98 时, 尿液 Netrin-1、STAT3、TIMP-2 联合检测对诊断 SLE 患者肾损伤程度的临床净获益率高于三者单独检测, 提示以上诊断模型具有较高临床价值。

结合本研究结果及以往报道发现, Netrin-1、STAT3 与 TIMP-2 可能通过 JAK-STAT 信号通路在 SLE 肾损伤中形成协同调控网络, 活化的 STAT3 通过转录调控促进 Netrin-1 表达并抑制 TIMP-2 生成, 导致肾小管间质炎症级联反应与细胞外基质代谢失衡; Netrin-1 通过整合素信号反馈增强 STAT3 磷酸化, 而 TIMP-2 耗竭进一步解除对 MMPs 的抑制, 共同加速肾纤维化进程<sup>[13,16-18,20]</sup>。这种级联放大机制使三者联合检测能全面评估 SLE 肾损伤的炎症驱动、组织破坏及修复失衡等多维度病理生理过程, 从而显著提升临床预测效能。

综上所述, 在 SLE 患者中, 尿液 Netrin-1 与 STAT3 水平随疾病活动度增加呈上升趋势, 而 TIMP-2 水平则随之下降。三者联合检测对肾脏损伤程度具备一定的辅助诊断能力, 该组合模型展现出良好的临床应用潜力。本研究为 SLE 肾损伤的无创性诊断和病情监测提供了新型、有潜力的生物标志物组合。但本研究仍存在不足之处, 首先, 本研究为单中心横断面设计, 样本来源较为集中, 结论外推需审慎考量; 所有指标数据均为单时间点采集, 未能反映生物标志物的动态演变轨迹; 其次, 对 Netrin-1、STAT3 及 TIMP-2 在 SLE 进展中的具体分子调控机制尚未深入解析。下一步将拓展多中心前瞻性队列并扩大样本量, 以验证现有发现、推动临床转化, 并系统评估更多生物标志物的稳定性与可靠性。

## 参考文献

- [1] PARPERIS K, VELIDAKIS N, KHATTAB E, et al. Systemic lupus erythematosus and pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5085.
- [2] LIU Y, WANG X, HUANG M, et al. METTL3 facilitates kidney injury through promoting IRF4-mediated plasma cell infiltration via an m<sup>6</sup>A-dependent manner in systemic lupus erythematosus [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):511.
- [3] HONEYCUTT S E, N'GUETTA P Y, HARDESTY D M, et al. Netrin 1 directs vascular patterning and maturity in the developing kidney [J]. *Development*, 2023, 150(22):dev201886.
- [4] SHEN S, FANG X, ZHANG H, et al. Systemic lupus erythematosus stimulates chondrocyte pyroptosis to aggravate arthritis via suppression of NRF-2/KEAP-1 and NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18:4233-4250.
- [5] LEE S H, KIM K H, LEE S M, et al. STAT3 blockade ameliorates LPS-induced kidney injury through macrophage-driven inflammation [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):476.
- [6] CHEN X C, WU D, WU H L, et al. Metformin improves renal injury of MRL/LPR lupus-prone mice via the AMPK/STAT3 pathway [J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000611.
- [7] DELRUE C, SPEECKAERT M M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: a narrative review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(13):1350.
- [8] MATSUDA S, KOTANI T, SAITO T, et al. Low-molecular-weight heparin enhanced therapeutic effects of human adipose-derived stem cell administration in a mouse model of lupus nephritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:792739.
- [9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3):172-185.
- [10] HOCHBERG M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [11] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-c184.
- [12] SI M, LI D, LIU T, et al. Triglycerides as biomarker for predicting systemic lupus erythematosus related kidney injury of negative proteinuria [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7):945.
- [13] ZHENG B, LI S, XIANG Y, et al. Netrin-1 mediates nerve innervation and angiogenesis leading to discogenic pain [J]. *J Orthop Translat*, 2023, 39:21-33.
- [14] SHAO D, JIMENEZ A L, GUERRERO M S, et al. Factors associated with worsening interstitial fibrosis/tubular atrophy in lupus nephritis patients undergoing repeat kidney biopsy [J]. *Res Sq*, 2024, 3:3867933.
- [15] 何金花, 秦朦, 王晨, 等. 探析 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> 与 2 型糖尿病肾病患者尿 Netrin-1、Angptl4 水平及肾功能的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(12):1266-1269.
- [16] MARZIONI D, PIANI F, DI SIMONE N, et al. Importance of STAT3 signaling in preeclampsia (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(4):58.
- [17] JIANG Y, CHEN H, LIN J, et al. Anti-prolactin treatment alleviates lupus conditions by regulating the JAK2-STAT3 pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(12):936-943.
- [18] 冯静, 谷连元, 饶莉, 等. 雷公藤多苷联合贝利尤单抗对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞 VCS 参数及 JAK2/

STAT3 信号通路的影响[J]. 中药材, 2024, 47(10): 2628-2633.

[19] WU P L, LING X C, KANG E Y, et al. Effects of TIMP-2 polymorphisms on retinopathy of prematurity risk, severity, recurrence, and treatment response[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14199.

[20] KOPAŃKO M, ZABLUDOWSKA M, PAWLAK D, et al. The possible effect of  $\beta$ -blocker use on the circulating MMP-2/TIMP-2 system in patients with chronic kidney disease on conservative treatment[J]. J Clin Med, 2024,

13(7): 1847.

[21] MARIC N, MRAKOVIC SUTIC I, PREDOJEVIC SAMARDZIC J, et al. Role of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in children with ventricular septal defect[J]. Biomol Biomed, 2025, 25(7): 1459-1469.

[22] SCHANZ M, KIMMEL M, ALSCHER M D, et al. TIMP-2 and IGFBP7 in human kidney biopsies in renal disease[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(9): 1434-1446.

(收稿日期: 2025-11-16 修回日期: 2026-02-01)

• 短篇论著 •

## 男性不育患者血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平与性激素水平及精液质量的关系\*

姜林龙<sup>1</sup>, 侯建文<sup>2 $\Delta$</sup> , 陈 聪<sup>4</sup>, 张阳波<sup>3</sup>, 钟 晴<sup>1</sup>, 张 博<sup>3</sup>

1. 成都市锦江区妇幼保健院实验室, 四川成都 610011; 2. 成都西区安琪儿妇产医院生殖医学中心, 四川成都 610036; 3. 四川锦欣西因妇女儿童医院实验室, 四川成都 610000; 4. 成都锦欣中医医院检验科, 四川成都 610000

**摘要:**目的 探讨男性不育患者血清过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、Klotho 水平与性激素水平及精液质量的关系。方法 选取 2023 年 7 月至 2025 年 7 月成都市锦江区妇幼保健院收治的 98 例男性不育患者作为不育组, 另选择同期 103 例男性体检健康志愿者作为对照组, 采用酶联免疫吸附剂试验(ELISA)检测血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平, 化学发光法检测睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素等性激素水平, 采用精子 DNA 碎片率(DFI)评价精液质量, Pearson 法分析血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平与激素水平、DFI 的相关性, 多因素 Logistic 回归分析探讨影响男性不育的因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 诊断男性不育的价值。结果 不育组较对照组卵泡刺激素、DFI 及吸烟史患者占比升高, 睾酮、黄体生成素及血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平降低( $P < 0.05$ ); 男性不育患者血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平与睾酮、黄体生成素水平均呈正相关( $P < 0.05$ ), 与卵泡刺激素、DFI 水平均呈负相关( $P < 0.05$ ); 吸烟、PPAR $\gamma$ 、Klotho、睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素、DFI 都是男性不育的影响因素( $P < 0.05$ ); 血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 单独及联合诊断男性不育的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.750、0.907, 二者联合诊断的 AUC 优于各自单独诊断( $Z = 3.082, 5.221, P = 0.002, < 0.001$ )。结论 男性不育患者血清 PPAR $\gamma$ 、Klotho 水平均下降, 且与性激素水平及精液质量密切相关, 二者联合检测对男性不育有一定的诊断价值。

**关键词:** 男性不育; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ ; 克洛托; 性激素; 精液质量; 诊断价值

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.10.021

**中图法分类号:** R446.1

**文章编号:** 1673-4130(2026)10-1263-05

**文献标志码:** A

男性不育是影响育龄夫妇的生殖健康问题之一, 其病因涉及睾丸功能障碍、精索静脉曲张、内分泌紊乱、遗传异常、衰老等多种因素。睾酮、促性腺激素等性激素, 以及精子浓度、活力异常可能导致少精、弱精或无精症, 严重影响男性生殖功能<sup>[1-2]</sup>。探索男性不育患者相关生物标志物可能有助于疾病的评估。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 是核激素受体超家族的配体激活转录因子, 通过激活下游靶基因参与脂质代谢、胰岛素灵敏性及炎症反应。通过上调 PPAR $\gamma$ /核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nrf2) 通路来

增强精母细胞的能量代谢和抗氧化作用, 为治疗男性不育提供了理论依据和潜在靶点<sup>[3]</sup>。Klotho 是一种与年龄相关的蛋白质, 对人类生育具有重要作用, Klotho 通过抑制氧化应激、调节钙磷代谢及性腺轴功能, 间接参与精子成熟过程。Klotho 的缺失干扰氧化和谷胱甘肽相关途径, 通过损害精子质量和影响精子产生, 加速小鼠生育能力的下降<sup>[4]</sup>。目前, 关于 PPAR $\gamma$ 、Klotho 与男性不育的研究多聚焦于动物模型, 临床数据相对缺乏。本文结合现有基础与临床证据, 拟探讨二者在男性不育中的作用及与性激素、精

\* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会(17PJ502)。

$\Delta$  通信作者, E-mail: joan\_1989@163.com。