

SRPX2 在肥胖人群中的表达特征及其调控脂肪代谢的潜在分子机制^{*}赵安江, 黎杜顺, 刘银, 曾玉萍, 张 玫[△]

四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验临床医学研究中心, 四川成都 610041

摘要:目的 探讨 Sushi 重复蛋白 X 连锁 2(SRPX2)在肥胖人群中的表达模式与临床相关性及其影响能量平衡的分子机制。方法 使用 GEO 和 Attie Lab Diabetes 在线数据库分析 SRPX2 蛋白水平在肥胖相关脂肪组织中的表达变化。利用 3T3-L1 脂肪细胞分化模型及小干扰 RNA(siRNA)敲减实验探究 SRPX2 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)的调控关系。收集在该院明确诊断为肥胖且住院行腹腔镜袖状胃切除术(减重手术)治疗的患者的外周血样本及临床资料,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测外周血清 SRPX2 蛋白水平,分析 SRPX2 在减重手术前后与临床资料的相关性,并对 14 例实施了减重手术的患者进行动态随访。结果 在线数据库分析表明,肥胖组皮下及内脏脂肪组织中 SRPX2 mRNA 表达显著上调($P<0.01$),且术后 2 年表达下降($P<0.05$)。小鼠脂肪组织中的 SRPX2 表达受能量摄入调控,高脂饮食上调($P<0.05$),能量限制后下调($P<0.05$)。在 3T3-L1 诱导分化过程中,SRPX2 与 LRP1 表达同步升高($r=0.732, P<0.01$),敲减 SRPX2 可以显著抑制 LRP1 的 mRNA 表达和蛋白表达($P<0.01$)。临床研究表明,肥胖患者外周血 SRPX2 水平显著高于对照组($P<0.01$),并与体重指数($r=0.400, P<0.01$)、空腹胰岛素($r=0.519, P<0.01$)、胰岛素抵抗指数($r=0.617, P<0.01$)及腹部脂肪容积($r=0.824, P<0.01$)呈正相关,并且在减重手术前,高 SRPX2 水平者术后体重减轻更明显。结论 SRPX2 在肥胖者中的表达受饮食干预与减重手术的影响,其通过调控 LRP1 影响脂肪细胞分化及能量代谢,并与代谢紊乱和胰岛素抵抗相关。

关键词: Sushi 重复蛋白 X 连锁 2; 肥胖; 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1; 减重手术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.005

中图法分类号:R589.2

文章编号:1673-4130(2026)15-1822-08

文献标识码:A

Expression characteristics of SRPX2 in obese individuals and its potential molecular mechanism in regulating lipid metabolism^{*}Zhao Anjiang, Li Dushun, Liu Yin, Zeng Yuping, Zhang Mei[△]

Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University/Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University/Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression pattern and clinical correlation of Sushi repeat protein X-linked 2 (SRPX2) in obese individuals, as well as its molecular mechanism that affects energy balance. **Methods** The expression changes of SRPX2 protein levels in obese-related adipose tissues were analyzed using the GEO and Attie Lab Diabetes online databases. The regulatory relationship between SRPX2 and low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) was explored using the 3T3-L1 adipocyte differentiation model and small interfering RNA (siRNA) knockdown experiments. Peripheral blood samples and clinical data of patients diagnosed with obesity and undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy (weight loss surgery) in the hospital were collected. The peripheral serum SRPX2 protein level was detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the correlation between SRPX2 and clinical data before and after weight loss surgery was analyzed. Dynamic follow-up was conducted on 14 patients who underwent weight loss surgery. **Results** The online database analysis showed that the expression of SRPX2 mRNA in subcutaneous and visceral adipose tissues of the obese group was significantly upregulated ($P<0.01$), and the expression decreased

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(32200933);四川省自然科学基金青年基金项目(2023NSFSC1536);四川省科技厅面上项目(2024NSFSC0590)。

作者简介:赵安江,男,主管技师,主要从事临床生物化学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: meizhang@wchscu.cn。

2 years after surgery ($P < 0.05$). The expression of SRPX2 in mouse adipose tissue is regulated by energy intake. High-fat diet upregulated it ($P < 0.05$), and it was downregulated after energy restriction ($P < 0.05$). During the induction differentiation of 3T3-L1, the expression of SRPX2 and LRP1 increased synchronously ($r = 0.732, P < 0.01$), and knocking down SRPX2 could significantly inhibit the mRNA and protein expression of LRP1 ($P < 0.01$). Clinical studies showed that the peripheral blood SRPX2 level of obese patients was significantly higher than that of the control group ($P < 0.01$), and it was positively correlated with body mass index ($r = 0.400, P < 0.01$), fasting insulin ($r = 0.519, P < 0.01$), insulin resistance index ($r = 0.617, P < 0.01$), and abdominal fat volume ($r = 0.824, P < 0.01$), and patients with high SRPX2 levels had more significant weight loss after weight loss surgery. **Conclusion** The expression of SRPX2 in obese individuals is influenced by dietary intervention and weight loss surgery. It regulates LRP1 to affect adipocyte differentiation and energy metabolism, and is related to metabolic disorders and insulin resistance.

Key words: Sushi repeat protein X-linked 2; obesity; low-density lipoprotein receptor-related protein 1; bariatric surgery

肥胖作为全球性公共卫生危机,其病理机制研究对慢性病防控具有重要科学价值。世界卫生组织数据显示,全球肥胖患病率已突破 6.5 亿,预计到 2030 年相关医疗支出将占全球卫生总费用的 20%^[1]。这种以脂肪异常堆积为特征的代谢性疾病,受遗传易感性与环境因素的共同作用,已被证实与糖尿病、心血管疾病及多种恶性肿瘤的发病风险显著相关^[2-3]。Sushi 重复蛋白 X 连锁 2 (SRPX2) 是由下丘脑-垂体轴分泌的高度保守蛋白,可在血清及脑脊液中稳定检测到^[4]。下丘脑作为能量代谢调节中枢,可通过整合外周信号调控摄食行为和脂肪代谢^[5-6],遗传学研究发现下丘脑发育相关基因突变可能构成肥胖发生的分子基础^[7],这就提示 SRPX2 可能参与能量代谢调节。研究表明,SRPX2 可通过配体-受体的相互作用方式与尿激酶纤溶酶原激活物受体(uPAR)结合激活纤溶酶系统,参与信号传导与组织重塑^[8-10]。uPAR 及其相关信号通路在脂肪细胞分化和脂肪组织形成中具有重要调控作用^[11]。研究证实,uPAR 作为一种 GPI 锚定蛋白,依赖整合素分子进行胞内信号转导^[12]。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 作为一种跨膜受体,能通过与 uPAR 结合,介导其内吞并调节 uPAR 启动的细胞信号^[13]。鉴于 LRP1 在脂质代谢调控中的关键作用^[14],推测 SRPX2 可能通过 uPAR 介导调控 LRP1,进而影响脂肪代谢。相关研究表明,SRPX2 在缓解糖尿病导致的相关并发症中具有关键作用^[15],但其在肥胖人群中的表达模式、临床相关性及其与肥胖相关代谢并发症之间的分子机制尚不清楚。因此,本研究探讨 SRPX2 在肥胖发生发展中的潜在作用及机制,以期为肥胖的分子病理研究提供新的视角。

1 材料与方法

1.1 在线数据获取 本研究所使用的在线数据来自 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 和 Attie Lab Diabetes 在线数据库 (<http://diabetes.wisc.edu/>)。针对不同的种属和样本类型及相

应的研究目的使用不同的检索关键词,GEO 数据库中数据集的筛选标准如下:(1)具有完整的随访数据;(2)具有完整且可供下载的平台信息、探针信息和样本矩阵信息;(3)数据上传时间限定为近 10 年;(4)探针信息中包含目标基因 SRPX2 且具有稳定的基因表达量。依据以上筛选标准共筛选出 5 个数据集。(1) GSE60596 数据集:4 只 8 周龄的 C57 小鼠分别给予正常饮食、能量限制至正常饮食的 85% (CR85)、70% (CR70) 和 55% (CR55) 10 周后的皮下脂肪组织的 mRNA 表达数据;(2) GSE139601 数据集:4 只 8 周龄的 C57 小鼠分别给予正常饮食 (CD)、低脂肪饮食 (LFD)、高脂饮食 (HFD) 10 周后的皮下脂肪组织的 mRNA 表达数据;(3) GSE92405 数据集:26 对体重指数 (BMI) 不一致的同卵双胞胎的皮下脂肪组织 (每对双胞胎之间的 BMI 差异均大于 3 kg/m²) 的 mRNA 表达数据;(4) GSE88837 数据集:30 个 BMI 不一致的青春期内脏脂肪组织的 mRNA 表达数据;(5) GSE59034 数据集:16 个在减重手术前和减重手术后 2 年的肥胖人群及 16 个从未发生过肥胖的正常人群的皮下脂肪组织的 mRNA 表达数据。

1.2 试剂 人 SRPX2 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, Anti-SRPX2 兔多克隆抗体购自美国 Proteintech Group 公司, Anti-LRP1 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, Anti-β-actin 抗体购自中国北京中杉金桥生物技术有限公司。PrimeScriptTM RT Master Mix 试剂盒购自日本 Takara 公司。SRPX2 小干扰 RNA (siRNA) 抑制质粒购自广东锐博生物技术有限公司, 序列如下: siSRPX2-1: 5'-CAGATGAAAGCTACAATGA-3'; siSRPX2-2: 5'-CCGAGGAAAUCUUCACATT-3'; siSRPX2-3: 5'-GAGGAAATCTTCACATTCA-3'。

1.3 临床数据收集 收集 2024 年 3 月 15 日至 2024 年 9 月 1 日在本院明确诊断为肥胖且行腹腔镜袖状胃切除术 (减重手术) 治疗的患者的外周血样本及临床资料。对符合纳排标准且成功实施减重手术的肥

胖者进行为期半年的随访,并收集减重手术前后半年的外周血样本及随访数据,包括 BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(HOMA-IS)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素(UREA)、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数等。共完成 63 例术前肥胖患者的外周血样本收集,其中成功完成半年随访且实验室指标和临床资料完整的肥胖患者 14 例(肥胖组),体重正常的健康查体者 35 例(正常组)。减重手术的纳入和排除标准参见《中国肥胖及 2 型糖尿病外科指南(2019 版)》。本项目经本院生物医学伦理审查委员会批准(伦理批件号:2025 年审 287 号)。

1.4 方法

1.4.1 在线数据处理 针对从 GEO 数据库下载的数据,首先使用 Perl 软件根据各自对应的平台注释文件将矩阵文件中的探针信息转换为基因名字,再提取各个数据集中对应的 SRPX2 的表达水平。

1.4.2 Western blot 和 RT-qPCR 实验方法 引物序列^[16]见表 1。转染 siSRPX2 抑制质粒的 3T3-L1 细胞于体外诱导 12 d 后,使用含 10% PMSF 的 RIPA 缓冲液提取细胞总蛋白,BCA 法测定总蛋白浓度,加入 5×SDS 上样缓冲液,100 ℃ 条件下蛋白变性。蛋白质在 10% 的 SDS-PAGE 凝胶上分离,并转移到 PVDF 膜上。用于测定的一抗工作液稀释比例如下:SRPX2(1 : 500),LRP1(1 : 1 000),β-actin(1 : 1 000)。RT-qPCR 检测:使用 Trizol 提取细胞总 RNA,使用 cDNA 逆转录试剂盒制备 cDNA,根据 SYBR Green Master Mix 两步法反应体系对 cDNA 进行扩增,以 β-actin 为内参。所有反应都进行了 3 次重复。

1.4.3 细胞培养 3T3-L1 前脂肪细胞来源于上海中国科学院细胞库,3T3-L1 细胞系在含 10% 胎牛血清(美国 Gibco 公司)的 DMEM 培养基(美国 Gibco 公司)中培养。细胞培养条件为 5% 的二氧化碳环境,恒温 37 ℃。

表 1 引物序列		
基因	引物序列	产物大小 (bp)
SRPX2	上游:5'-CCACTGTGATGGCGGTTAT-3'	169
	下游:5'-GATGAGGAGTCGCTGTTTC-3'	
LRP1	上游:5'-TCCCCAACCGCTGGCTCTGT-3'	203
	下游:5'-GGTGGGGTAGGCGCATGAGG-3'	
β-actin	上游:5'-AACAGTCCGCCTAGAAGCAC-3'	281

1.4.4 RNA 转染 提前 1 d 将 3T3-L1 细胞接种于 6 孔板中,待每孔细胞长至汇合度为 30% 左右,使用 RNA 转染试剂 RNAFit(上海汉恒生物科技有限公司)进行 siRNA 转染。转染完成后,随即进入 3T3-L1 前脂肪细胞诱导分化程序。

1.4.5 3T3-L1 前脂肪细胞诱导分化程序 待 3T3-L1 细胞融合生长 2 d[记为 d(-2)]后,接触抑制生长 2 d,更换培养基为诱导分化液[d(0)],连续培养 3 d 后更换培养基为维持培养液[d(3)],2 d 后更换培养基为细胞生长培养基,之后每隔 2 d 更换一次培养基。

1.4.6 ELISA 检测 收集好的肥胖组和正常组血清标本离心后,在样本孔中加入血清样本 50 μL,37 ℃ 孵育 1 h 后,于每孔中加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μL,37 ℃ 孵育 60 min,弃去液体,吸水纸拍干,每孔加入 350 μL 洗涤液,洗涤 5 次,之后每孔加入反应底物 100 μL,37 ℃ 避光孵育 15min,加入终止液 50 μL,在 450 nm 波长处测定吸光度值,依据标准曲线计算出 SRPX2 的蛋白水平。

1.5 统计学处理 使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关系数法分析 SRPX2 与各临床资料之间的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

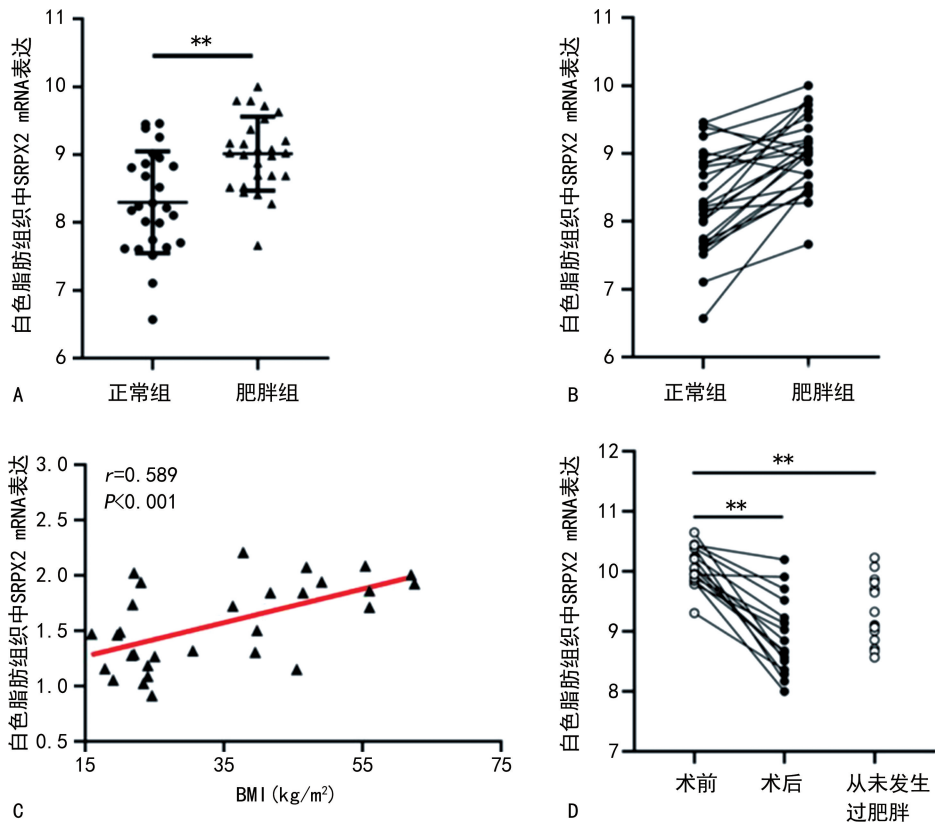
2 结 果

2.1 SRPX2 在肥胖人群的白色脂肪组织中呈高表达 通过 GEO 在线数据库分析 SRPX2 在白色脂肪组织中的 mRNA 表达,结果发现在 BMI 各异的同卵双胞胎中,SRPX2 在肥胖组的皮下脂肪组织中的表达明显上调(*P* < 0.01),内脏脂肪组织 SRPX2 mRNA 表达与 BMI 呈正相关(*r* = 0.589, *P* < 0.001)。与减重手术治疗前相比,肥胖组在减重手术成功治疗后 2 年,其皮下脂肪组织中 SRPX2 mRNA 的表达明显下调(*P* < 0.01)。见图 1。

2.2 SRPX2 的表达与饮食调节的关系 在线数据库分析表明,在 B6 和 BTBR 两种近交鼠系中,SRPX2 mRNA 在 4 周龄和 10 周龄的 ob/ob 小鼠脂肪组织中的表达明显升高。C57 小鼠分别给予 10 周的正常饮食(CD)和能量限制饮食(CR),结果发现随着能量限制的增多,小鼠皮下脂肪组织中 SRPX2 的表达逐渐下调。而将 C57 小鼠分别给予 10 周的正常饮食(CD)、低脂饮食(LFD)、高脂饮食(HFD)后,结果发现随着脂质摄入的逐步增加,小鼠皮下脂肪组织中 SRPX2 的表达则逐步上调。见图 2。

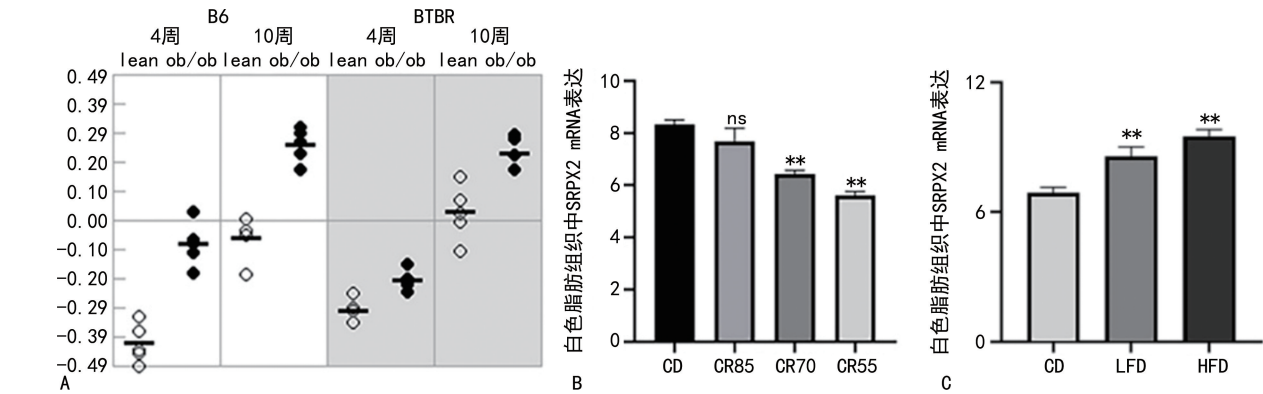
2.3 SRPX2 与 LRP1 之间可能存在相关性 在 3T3-L1 脂肪细胞诱导分化的过程中,随着 3T3-L1 脂肪细胞逐步诱导分化成熟,SRPX2 的 mRNA 表达也逐渐升高,且 SRPX2 和 LRP1 的表达趋势几乎一致,二者之间存在明显相关性(*r* = 0.732, *P* < 0.01)。在 3T3-L1 细胞中敲减 SRPX2 可以明显抑制 LRP1 的

mRNA 和蛋白表达,提示 LRP1 可能受到 SRPX2 的调节,二者之间可能存在互相调控。见图 3。



注:A、B 为正常与肥胖同卵双胞胎的皮下脂肪组织中 SRPX2 mRNA 表达及 SRPX2 在同卵双胞胎中的配对差异分析,数据来源于 GEO 数据库中的 GSE92405 组织芯片;C 为内脏脂肪组织中 SRPX2 mRNA 表达与 BMI 的相关性,数据来源于 GEO 数据库中的 GSE88837 组织芯片;D 为肥胖患者在减重手术前后和从未发生过肥胖者皮下脂肪组织中 SRPX2 的 mRNA 表达比较,数据来源于 GEO 数据库中的 GSE59034 组织芯片;与正常组或术前相比, * * $P<0.01$ 。

图 1 SRPX2 在肥胖人群的白色脂肪组织中呈高表达



注:A 为在 B6 和 BTBR 两种近交鼠系中,SRPX2 在 4 周龄或 10 周龄的瘦或胖的小鼠脂肪组织中的 mRNA 表达,数据来源于 Attie Lab Diabetes 在线数据库;B 为 8 周龄的 C57 小鼠分别给予正常饮食(CD)、能量限制至正常饮食的 85%(CR85)、70%(CR70)和 55%(CR55)10 周后,小鼠皮下脂肪组织中 SRPX2 mRNA 表达;C 为 8 周龄的 C57 小鼠分别给予正常饮食(CD)、低脂肪饮食(LFD)、高脂饮食(HFD)10 周后,小鼠皮下脂肪组织中 SRPX2 的 mRNA 表达;与正常饮食(CD)相比, * * $P<0.01$,ns 为差异无统计学意义, $n=4$ 。

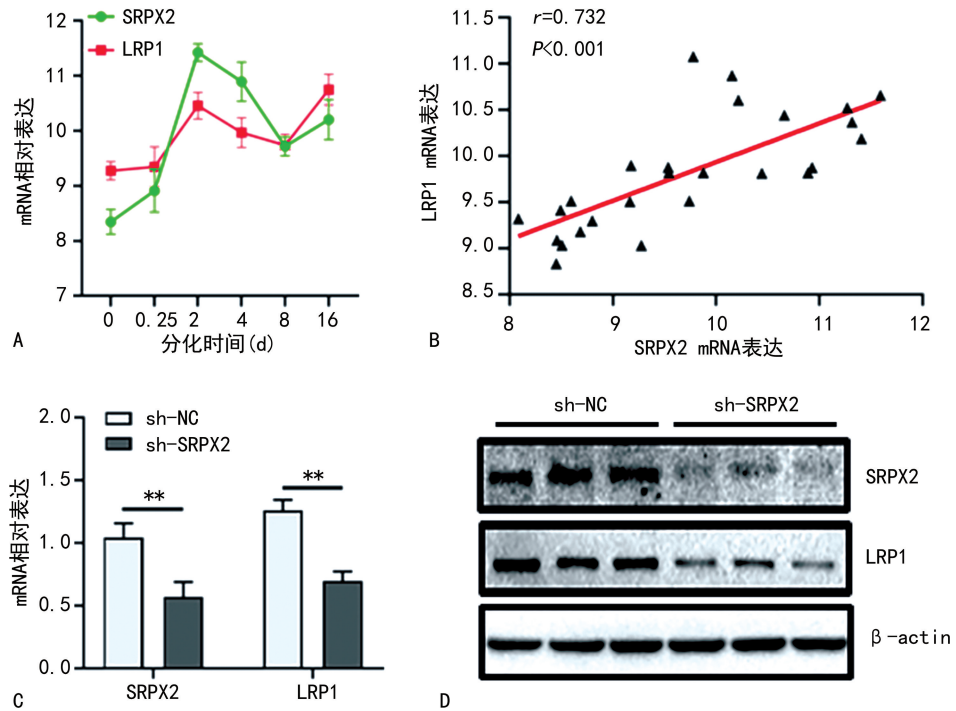
图 2 SRPX2 的表达受到明显的饮食调节

2.4 SRPX2 在肥胖人群的外周血中明显上调 收集 BMI ≥ 28 kg/m² 的肥胖组和正常组的外周血,ELISA 测定血清 SRPX2 蛋白水平,结果表明肥胖组血清 SRPX2 明显上调($P<0.01$);血清 SRPX2 蛋白水平与 BMI($r=0.400$, $P<0.01$)、FINS($r=0.519$, $P<0.01$)、HOMA-IR($r=0.617$, $P<0.01$)、腹部脂肪容

积($r=0.824$, $P<0.01$)均呈正相关,与 HOMA-IS($r=-0.517$, $P<0.01$)呈负相关。
2.5 术前 SRPX2 的蛋白水平与术后的体重减轻具有相关性 6 个月随访分析结果发现,肥胖组在实施减重术后 6 个月,BMI 和 SRPX2 蛋白水平均明显下降($P<0.05$),FBG、FINS、HbA1c、TG、HOMA-IR、

HOMA-IS 等代谢指标均有明显改善($P<0.05$),见表 2。相关性分析结果表明,SRPX2 与 FBG 呈正相关($r=0.470, P=0.012$),与 HOMA-IS 呈负相关($r=-0.507, P<0.01$)。外周血中 SRPX2 蛋白水

平随着减重手术后 BMI 的下降而降低,术前 SRPX2 的蛋白水平与术后的体重减轻具有相关性($r=0.608, P=0.021$)。见图 4。



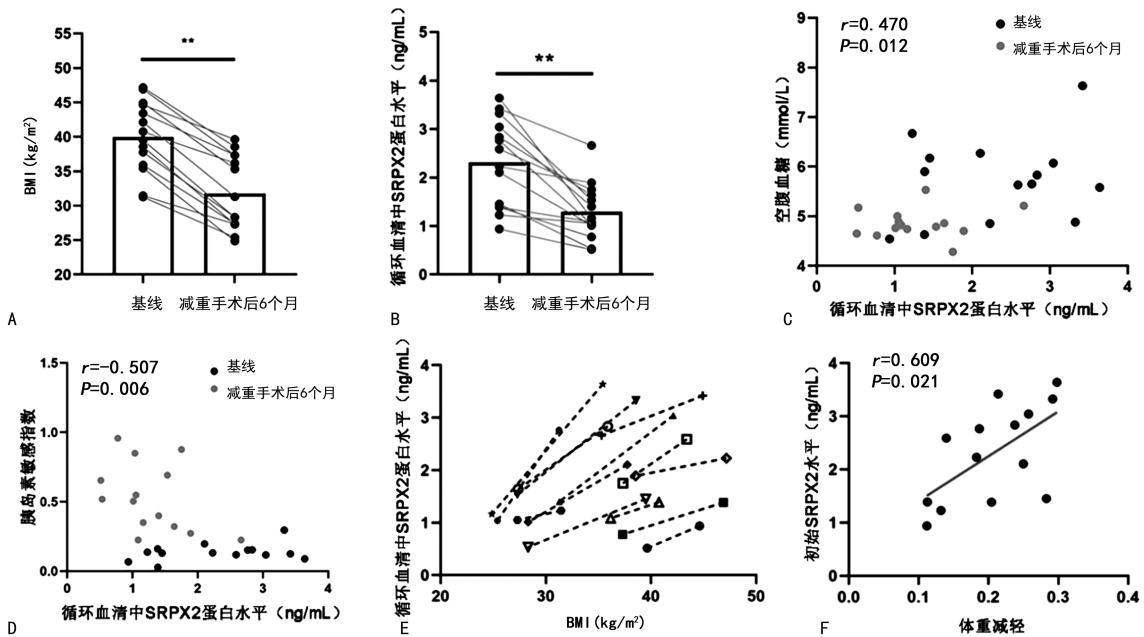
注:A为3T3-L1细胞诱导分化后0、0.25、2、4、8、16 d SRPX2与LRP1的mRNA表达;B为3T3-L1诱导分化过程中SRPX2和LRP1 mRNA表达的相关性;C、D为转染siSRPX2抑制质粒的3T3-L1细胞于体外诱导12 d后,SRPX2和LRP1的mRNA和蛋白表达;与sh-NC相比,** $P<0.01$;n=3。

图 3 SRPX2 与 LRP1 的相关性分析

表 2 肥胖患者减重手术前和手术后 6 个月临床特征的比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

临床特征	术前(n=14)	术后 6 个月(n=14)	P
男性	4(28.57)	4(28.57)	—
年龄(岁)	30.71±9.69	30.71±9.69	—
TG(mmol/L)	2.39±1.76	0.94±0.38	0.012
TC(mmol/L)	4.79±0.89	4.17±0.59	0.469
FBG(mmol/L)	5.74±0.85	4.89±0.27	0.002
HbA1c(%)	5.94±0.58	5.26±0.36	0.002
FINS(mmol/L)	39.91±33.28	10.68±4.87	0.006
HOMA-IR	10.00±8.46	2.37±1.18	0.005
HOMA-IS	0.14±0.06	0.53±0.25	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.12	1.37±0.28	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.97±0.74	2.47±0.52	0.534
UA(μmol/L)	374.57±71.07	327.64±58.04	0.069
CK(U/L)	108.43±80.69	68.91±38.95	0.124
LDH(U/L)	207.57±38.40	163.73±30.16	0.004
UREA(mmol/L)	4.23±0.95	4.53±1.37	0.533
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	8.43±2.22	6.19±1.81	0.008
红细胞计数($\times 10^9$ /L)	4.99±0.62	4.64±0.49	0.468
血小板计数($\times 10^9$ /L)	285.00±51.71	251.36±66.96	0.219
中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)	5.49±1.69	3.63±1.48	0.003
淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	2.28±0.61	2.03±0.66	0.738
中性粒细胞与淋巴细胞比值	2.49±0.82	1.74±0.88	0.028
单核细胞计数($\times 10^9$ /L)	0.47±0.13	0.38±0.13	0.057

注:—表示无数据。



注:A、B为肥胖患者减重手术前后 BMI 和循环血清 SRPX2 蛋白水平变化;C、D为肥胖患者减重手术前后 FBG 和 HOAM-IS 与血清 SRPX2 蛋白水平的关系;E为肥胖患者减重手术前后血清 SRPX2 蛋白水平和 BMI 变化;F为以每例肥胖患者在减重手术前后体重减轻的比例为横坐标,以术前循环血清 SRPX2 蛋白水平为纵坐标的 Pearson 相关性分析结果;与基线相比, * $P < 0.01$; $n = 14$ 。

图 4 血清 SRPX2 蛋白水平与减重手术后 6 个月代谢指标的相关性分析

3 讨论

SRPX2 最初在白血病细胞中被鉴定为异常高表达的 sushi 重复蛋白 (SRPUL)^[17]。该基因家族包含 5 个成员,分别为 SRPX2、含 sushi 重复序列的 X 连锁蛋白 (SRPX)、选择素样蛋白 (SVEP1)、E 选择素前体 (SELE) 及 P 选择素前体 (SELP)^[18]。后续研究逐步揭示了 SRPX2 的多重生物学功能,包括促进肿瘤增殖、调控血管形成、参与细胞分化及调节神经突触重塑等重要生理过程^[19-21]。有研究表明,该蛋白在多种肿瘤组织中呈现特征性高表达,且其表达水平与化疗敏感性存在显著相关性^[22-24]。SRPX2 主要通过结合 uPAR 发挥生物学效应。SRPX2 与 uPAR 的 D1 和 D2-D3 细胞外结构域相互作用,通过激活整合素/FAK、MAPK、JAK-STAT 以及 PI3K-Akt 等多条关键信号通路促进肿瘤的侵袭和转移^[12,25]。值得注意的是,近年研究提示 SRPX2 可能作为胰腺癌和肝细胞癌的新型预后标志物^[26-27]。uPAR 可以调节纤溶酶原激活系统的活性,引发细胞外蛋白水解级联反应^[28]。已有研究证实 uPAR 单独过表达可以在不依赖分化培养基的情况下诱导脂肪细胞分化,而缺失 uPAR 则会减弱分化培养基诱导的脂肪细胞分化^[11]。这提示 SRPX2 可能在脂肪细胞分化和脂肪形成中发挥重要作用。

本研究结果发现,SRPX2 在能量代谢调控中的重要作用。生物信息学分析提示,白色脂肪组织中 SRPX2 的表达模式为肥胖组脂肪组织中 SRPX2 蛋白水平呈现特征性高表达,而减重手术后其蛋白水平显著

下调。后续的临床血清样本也证实,肥胖人群外周血中 SRPX2 蛋白水平显著升高,且与多项代谢指标具有显著相关性。进一步的纵向队列研究表明,14 例接受减重手术的肥胖组术后 6 个月外周血 SRPX2 水平较术前显著降低,且术前 SRPX2 基线水平与术后体重减轻具有相关性。这一发现提示 SRPX2 可能在减重手术的疗效评估方面具有潜在价值,但仍需进一步扩大随访样本量并排除相关混杂因素后明确。

针对 SRPX2 的既往研究多聚焦于其在突触重塑及语言功能障碍中的作用^[29]。本研究通过在线数据分析发现,小鼠皮下脂肪组织 SRPX2 表达呈现动态营养响应特征:在限食模型中表达下调,而高脂饮食干预后显著上调。这一现象提示 SRPX2 可能参与能量摄入的适应性调节。考虑到下丘脑作为摄食调控中枢的关键地位,推测 SRPX2 可能通过中枢-外周协同机制参与能量平衡调节,但仍需通过特异性敲除模型等深入研究加以验证。

在分子机制层面,本研究揭示了 SRPX2-LRP1 信号轴在脂肪代谢调控中的重要作用。uPAR 作为 SRPX2 的经典受体,通过糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚定于细胞膜表面,其信号转导需依赖整合素等跨膜蛋白的协同作用^[17]。LRP1 作为低密度脂蛋白受体家族中的重要成员,是脂肪细胞能量稳态的关键调节因子。脂肪细胞 LRP1 特异性的敲除会导致脂肪细胞的脂质合成和转运减少,引起脂肪细胞的功能障碍^[30]。作为一种跨膜蛋白,LRP1 包含多个细胞外结合域,能与 uPAR 等多种配体结合^[18]。值得注意的是,本研究发

现 3T3-L1 脂肪细胞分化过程中 SRPX2 与 LRP1 呈现同步表达特征,且 SRPX2 敲减可显著抑制 LRP1 表达。这一发现提示 SRPX2 可能通过调控 LRP1 介导的 uPAR 内吞及信号转导过程影响脂肪细胞功能,但具体的分子调控机制仍需深入解析。

综上所述,本研究系统揭示了 SRPX2 在肥胖及相关代谢性疾病中的调控作用;临床证据表明其表达水平与肥胖程度及代谢状态密切相关,机制探究提示其可能通过 LRP1 介导的信号通路参与脂肪代谢调控。这些发现不仅拓展了 SRPX2 的生物学功能认知,更为肥胖相关代谢性疾病的机制研究提供了新的理论依据。需要指出的是,本研究存在以下局限性:(1)减重手术后 6 个月的随访样本量较小,结果的普适性可能有限。(2)在分析术后 6 个月体重减轻与术前 SRPX2 蛋白水平的关系时,只进行了相关性分析,未充分排除术后混杂因素的影响(如术后饮食控制、运动量及是否合并其他代谢性疾病等),导致结果可能存在偏倚。(3)从 GEO 数据库获取的数据集较少。(4)本研究的机制探究不够深入,后续研究需着重阐明 SRPX2 在中枢摄食调控中的作用及其与 LRP1 相互作用的分子机制。

参考文献

[1] Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 288-298.

[2] Choi W, Woo G H, Kwon T H, et al. Obesity-driven metabolic disorders: the interplay of inflammation and mitochondrial dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (19): 9715.

[3] Salemi R, Sergi V, Basile M S, et al. Microenvironmental determinants of cancer progression during obesity: emerging evidence and novel perspectives[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 995.

[4] Anwer M, Bolkvadze T, Nnode-Ekane X E, et al. Sushi repeat-containing protein X-linked 2: a novel phylogenetically conserved hypothalamo-pituitary protein[J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526(11): 1806-1819.

[5] Rattana-jearakul N, Kondoh K, Fu O, et al. Glucoprivation-induced nutrient preference relies on distinct NPY neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Metabolism*, 2026, 174: 156415.

[6] Le Stunff H, Brasilio Villalta P, Magnan C. Hypothalamic ceramide metabolism in obesity and dysregulation of glucose homeostasis[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2026, 27 (3): 469-478.

[7] León-Reyes G, Alavez F J L, Tejero M E. Genetics of common obesity in children and adolescents[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2025, 1553(1): 34-49.

[8] Royer-Zemmour B, Ponsole-Lenfant M, Gara H, et al. Ep-

ileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(23): 3617-3630.

[9] Selvarajan S, Lund L R, Takeuchi T, et al. A plasma kallikrein-dependent plasminogen cascade required for adipocyte differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3 (3): 267-275.

[10] Miles L A, Bai H, Chakrabarty S, et al. Macrophage Plg-RKT expression promotes diet-induced obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2026, 24(1): 241-254.

[11] Kanno Y, Matsuno H, Kawashita E, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with the development of adipose tissue[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6): 1124-1132.

[12] Zhang H, Xie Z, Xie S, et al. Targeting Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in cancer therapy: insights from the development of small-molecule inhibitors[J]. *Bioorg Chem*, 2025, 163: 108773.

[13] Pesce N A, Plastino F, Reyes-Goya C, et al. Mitigation of human iris angiogenesis through uPAR/LRP-1 interaction antagonism in an organotypic ex vivo model[J]. *FASEB J*, 2024, 38(5): e23533.

[14] da Cruz Rodrigues K C, Kim S C, Uner A A, et al. LRP1 in GABAergic neurons is a key link between obesity and memory function[J]. *Mol Metab*, 2024, 84: 101941.

[15] Liu F Y, Cho Y L, Fridayana F R, et al. MT-100, a human Tie2-agonistic antibody, improves penile neurovasculature in diabetic mice via the novel target SrpX2[J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(1): 104-117.

[16] Lai Y, Zhao A, Tan M, et al. DOCK5 regulates energy balance and hepatic insulin sensitivity by targeting mTORC1 signaling [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21 (2): e49473.

[17] Kurosawa H, Goi K, Inukai T, et al. Two candidate downstream target genes for E2A-HLF[J]. *Blood*, 1999, 93 (1): 321-332.

[18] Chen J, Yin Z, Song W, et al. Sushi-repeat-containing protein X-linked 2: a potential therapeutic target for inflammation and cancer therapy[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2931214.

[19] Ge W, Shi C, Ge C, et al. SOX4 promotes triple-negative breast cancer progression by promoting SRPX2 transcription to regulate AKR1C1[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(4): 226.

[20] Wang Q, Liu J, Hu Y, et al. Local administration of liposomal-based SrpX2 gene therapy reverses pulmonary fibrosis by blockading fibroblast-to-myofibroblast transition[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 7110-7125.

[21] Cong Q, Soteris B M, Huo A, et al. C1q(下转第 1833 页)

恒温扩增技术在血流感染病原体快速检测中的应用*

王中浩¹, 苏 瑾¹, 杨 岚^{1,2}, 王婷婷¹, 陶传敏¹, 谢 轶^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验临床医学研究中心, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西厦门医院/研究院实验医学科, 福建厦门 361022

摘要: **目的** 评估基于环介导恒温扩增(LAMP)的微流控芯片在血培养阳性标本中对病原体鉴定及耐药基因检测的临床性能。 **方法** 回顾性纳入 2024 年 7 月至 2025 年 3 月四川大学华西医院全自动培养系统报阳的血培养样本 165 例及同期阴性对照 57 例,提取核酸后采用恒温扩增微流控芯片进行扩增与实时检测。以传统培养/药敏法为金标准,采用阳性符合率(PPA)与阴性符合率(NPA)评估方法性能,采用 Wilson Score Interval 计算 95%CI。 **结果** 总体 PPA 为 93.9%(95%CI:89.2%~96.7%),总体 NPA 为 100.0%(95%CI:93.7%~100.0%)。单病原体总体 PPA 为 92.9%(95%CI:87.7%~96.0%),革兰阳性菌(G^+) PPA 为 97.1%(95%CI:90.2%~99.2%),革兰阴性菌(G^-) PPA 为 91.2%(95%CI:82.1%~95.9%),真菌 PPA 为 82.4%(95%CI:59.0%~93.8%),不同种病原体间 PPA 为 66.7%~100.0%。多重病原体 PPA 为 80.0%(95%CI:49.0%~94.3%)。耐药基因总体 PPA 为 95.0%(95%CI:86.3%~98.3%),不同耐药基因的 PPA 为 83.3%~100.0%(样本量极小者仅作描述性呈现)。 **结论** 该恒温扩增微流控芯片在血培养阳性标本中对常见细菌及多数耐药基因表现出较高一致性并能在短时间内获得结果,有助于缩短报告时限并为临床早期经验用药提供参考。

关键词: 血流感染; 血培养; 恒温扩增; 快速鉴定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.006

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2026)15-1829-05

文献标识码:A

Application of isothermal amplification technology in rapid detection of bloodstream infection pathogens*

Wang Zhonghao¹, Su Jin¹, Yang Lan^{1,2}, Wang Tingting¹, Tao Chuanmin¹, XIE Yi^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Sichuan, Chengdu 610041, China; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Xiamen Hospital/Research Institute of Sichuan University, Xiamen, Fujian 361022, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical performance of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based microfluidic chip for pathogen identification and antimicrobial resistance gene detection in positive blood culture specimens. **Methods** A total of 165 blood culture samples that were positive and reported by the fully automated culture system at West China Hospital, Sichuan University from July 2024 to March 2025, as well as 57 negative control samples from the same period, were retrospectively included. Nucleic acids were extracted and then amplified and detected using the isothermal amplification microfluidic chip. The traditional culture/antimicrobial susceptibility method was used as the gold standard. The positive predictive value (PPA) and negative predictive value (NPA) were used to evaluate the performance of the method, and the 95% confidence interval was calculated using the Wilson Score Interval. **Results** The overall PPA was 93.9% (95%CI:89.2%–96.7%), and the overall NPA was 100.0% (95%CI:93.7%–100.0%). The overall PPA for single pathogen was 92.9% (95%CI:87.7%–96.0%), the PPA for Gram-positive bacteria (G^+) was 97.1% (95%CI:90.2%–99.2%), the PPA for Gram-negative bacteria (G^-) was 91.2% (95%CI:82.1%–

* 基金项目:“四大慢病”国家科技重大专项(2024ZD0532800, 2024ZD0532805);国家自然科学基金青年基金项目(82102485);四川省自然科学基金青年基金项目(2024NSFSC1549)。

作者简介:王中浩,男,主管技师,主要从事微生物相关研究。 △ 通信作者, E-mail: xie_yi_77@163.com。