

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.010

论著 · 临床

# 脓毒症患者血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平对并发急性肺损伤的预测价值

杨婷雯,王晶,谭宇卫,郭涛,曹维娟



基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目( MS2022018)

作者单位: 210000 南京,南京中医药大学附属医院/江苏省中医院急诊科

通信作者: 曹维娟, E-mail: 343494809@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨血清叉头框蛋白 M1( FOXM1)、Clara 细胞分泌蛋白 16( CC16)、脂氧素 A4( LXA4) 水平对脓毒症患者并发急性肺损伤( ALI) 的预测价值。方法 选取 2021 年 7 月—2024 年 5 月南京中医药大学附属医院/江苏省中医院收治的脓毒症患者 126 例作为观察组,根据住院期间是否并发 ALI 将脓毒症患者分为 ALI 亚组(  $n=41$ ) 与 N-ALI 亚组(  $n=85$ ) ,另选取同期医院健康体检者 126 例作为健康对照组。采用 ELISA 法测定血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平;多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 ALI 的影响因素;受试者工作特征( ROC) 曲线和决策曲线分析( DCA) 评估血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平对脓毒症患者并发 ALI 的预测效能与临床净获益。结果 与健康对照组比较,观察组血清 FOXM1 水平升高,CC16、LXA4 水平降低(  $t/P=11.177/<0.001, 7.741/<0.001, 8.986/<0.001$ ) ;与 N-ALI 亚组比较,ALI 亚组呼吸指数、序贯器官衰竭评分( SOFA)、急性生理与慢性健康评估 II ( APACHE II) 评分、FOXM1 水平升高,CC16、LXA4 水平降低(  $t/P=19.541/<0.001, 8.893/<0.001, 7.634/<0.001, 8.267/<0.001, 7.924/<0.001, 7.505/<0.001$ ) ;APACHE II 评分高、FOXM1 高是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素[ $OR( 95\% CI) = 3.125( 1.472\sim 6.633), 2.489( 1.662\sim 4.884)$ ] ,CC16、LXA4 高为独立保护因素[ $OR( 95\% CI) = 0.803( 0.688\sim 0.937), 0.734( 0.636\sim 0.847)$ ] ;血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平及三者联合预测脓毒症患者并发 ALI 的曲线下面积( AUC) 分别为 0.824、0.831、0.816、0.951,三者联合优于各自单独预测价值(  $Z/P=3.304/0.001, 3.462/0.001, 3.298/0.001$ ) ;FOXM1、CC16、LXA4 联合模型在广泛的阈值概率范围内( 0.10~0.93) 具有较高的净获益优势。结论 脓毒症患者血清中 FOXM1 水平升高,CC16、LXA4 水平下降,三者是影响并发 ALI 的独立危险因素,联合检测对 ALI 具有优异的预测效能和临床转化潜力。

**【关键词】** 脓毒症;急性肺损伤;叉头框蛋白 M1; Clara 细胞分泌蛋白 16; 脂氧素 A4; 预测价值

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

**The predictive value of serum FOXM1 , CC16 and LXA4 levels for concurrent acute lung injury in patients with sepsis**

Yang Tingwen , Wang Jing , Tan Yuwei , Guo Tao , Cao Weijuan. Department of Emergency , Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/ Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine , Jiangsu Nanjing 210000 , China

Funding program: Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program Project ( MS2022018)

Corresponding author: Cao Weijuan , E-mail: 343494809@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of serum forkhead box M1 ( FOXM1), Clara cell secretory protein 16 ( CC16), and lipoxin A4 ( LXA4) levels for concurrent acute lung injury ( ALI) in patients with sepsis. **Methods** A total of 126 sepsis patients admitted to the Emergency Department of the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine ( Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine) from July 2021 to May 2024 were continuously enrolled as the observation group. Based on whether ALI occurred during hospitalization, patients were divided into an ALI subgroup (  $n=41$ ) and a non-ALI subgroup (  $n=85$ ). Additionally, 126 individuals who underwent health check-ups at the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of FOXM1, CC16, and LXA4 were measured by ELISA. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing ALI. Receiver operating characteristic ( ROC) curves and decision curve analysis ( DCA) were used to evaluate the predictive performance and clinical net benefit of serum FOXM1, CC16, and LXA4 levels for concurrent ALI. **Results** Compared with the healthy control group, the observation group showed significantly increased serum FOXM1 levels and significantly decreased CC16 and LXA4 levels (  $t/P=11.177/<0.001, 7.741/<0.001, 8.986/<0.001$ ). Compared with the non-ALI subgroup, the ALI subgroup had significantly higher

respiratory index, SOFA score, APACHE II score, and FOXM1 levels, while CC16 and LXA4 levels were significantly lower ( $P = 19.541 / < 0.001, 8.893 / < 0.001, 7.634 / < 0.001, 8.267 / < 0.001, 7.924 / < 0.001, 7.505 / < 0.001$ ). High APACHE II score and high FOXM1 expression were independent risk factors for sepsis patients developing ALI [OR (95%CI) = 3.125 (1.472–6.633), 2.489 (1.662–4.884)]; whereas high expression of CC16 and LXA4 were independent protective factors against ALI in sepsis patients [OR (95%CI) = 0.803 (0.688–0.937), 0.734 (0.636–0.847)]. The AUCs for serum FOXM1, CC16, LXA4, and their combination in predicting ALI in sepsis patients were 0.824, 0.831, 0.816, and 0.951, respectively, with the combination significantly outperforming each marker alone (DeLong test,  $Z/P = 3.304/0.001, 3.462/0.001, 3.298/0.001$ ). The combined model of FOXM1, CC16, and LXA4 showed a high net benefit advantage within a wide threshold probability range (0.10–0.93). **Conclusion** FOXM1 expression is upregulated in the serum of patients with sepsis, while CC16 and LXA4 expressions are downregulated. These three markers are independent factors associated with concurrent ALI. Combined detection of these three biomarkers demonstrates excellent predictive efficiency and clinical translational potential for ALI.

**【Key words】** Sepsis; Acute lung injury; Forkhead box M1; Clara cell secretory protein 16; Lipoxin A4; Prediction value

脓毒症是因宿主反应失调而危及生命的器官功能障碍,以严重全身炎症反应和多器官功能衰竭风险为特征<sup>[1]</sup>。肺是脓毒症最易受累的器官,其诱发的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)主要表现为难治性低氧血症、呼吸窘迫及非心源性肺水肿,病死率可达34%~45%<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找有效的ALI早期预测标志物对改善预后至关重要。叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FOXM1)可通过调控细胞周期、增殖与分化等过程维持稳态,在ALI/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等肺部疾病中具有治疗潜力<sup>[4]</sup>。Clara细胞分泌蛋白16(Clara cell secretory protein 16, CC16)可反映肺上皮损伤,还能通过调节炎症反应与DNA修复途径主动防止肺损伤<sup>[5]</sup>。脂氧素A4(lipoxin A4, LXA4)是一种重要的内源性炎症消退介质,通过抑制中性粒细胞募集与活化,在ALI中发挥保护作用<sup>[6]</sup>。基于上述背景,FOXM1、CC16与LXA4可能分别通过调控肺泡上皮修复、抑制炎症反应通路及促进炎症反应消退等机制参与ALI的病理进程。为此,本研究旨在探讨三者与脓症患者并发ALI的关联,以期为早期识别高危人群、改善临床预后提供理论依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年7月—2024年5月南京中医药大学附属医院/江苏省中医院收治的脓症患者126例作为观察组,男67例,女59例,年龄50~78(62.90±7.81)岁;脓毒症病程3~28(10.42±4.18)d;感染诱因:肺部感染41例,腹腔感染55例,其他(如尿路、血流感染等)30例;吸烟史68例,饮酒史55例;高血压家族史45例,糖尿病家族史38例。根据住院期间是否并发ALI将脓症患者分为ALI亚组( $n = 41$ )与N-ALI亚组( $n = 85$ ),其中轻度ALI(氧合指数200~

300 mmHg)28例,中度ALI(氧合指数≤200 mmHg)13例。另选取同期医院健康体检者126例作为健康对照组,男56例,女70例,年龄51~78(61.28±7.52)岁。观察组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审JSZY202104012-02号),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)ALI诊断标准:ALI的诊断基于公认标准:急性起病、氧合指数≤300 mmHg、胸部X线显示双肺浸润影,且临床排除心源性肺水肿等所致左心房高压<sup>[7]</sup>。(2)纳入标准:①脓毒症诊断符合国际共识标准<sup>[8]</sup>;②临床资料完整。(3)排除标准:①合并血液系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重神经系统疾病、严重心/肾功能不全、严重代谢性疾病或慢性阻塞性肺疾病(COPD);②ICU住院时间<24 h;③既往病史不明确。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清FOXM1、CC16、LXA4水平检测:于患者入院24 h内/健康体检者体检当日采集其空腹肘静脉血5 ml,注入不含抗凝剂的促凝管,离心(3 000 r/min, 10 min)取血清,−80℃保存待测。以ELISA法测定FOXM1(茁彩生物公司试剂盒,货号ZC-558890)、CC16(江莱生物公司试剂盒,货号JL10256)及LXA4(elabscience试剂盒,货号E-EL-0053)水平。具体操作严格遵循试剂盒说明书进行,所有样本均设复孔,使用全自动酶标仪(Perlong,型号DNM-9602G)于450 nm波长下读取吸光度值,根据标准曲线计算各指标浓度。

1.3.2 病情判定:采用重症评分系统量化患者病情严重程度:(1)急性生理与慢性健康评估II(APACHE II)评分<sup>[9]</sup>:总分0~71分,涵盖急性生理学参数(12项)、年龄及慢性健康状况。评分与病情严重程度及

死亡风险呈正相关。(2)序贯器官衰竭评分(SOFA)<sup>[8]</sup>:总分0~24分,依次评估呼吸、心血管、肝脏、凝血、肾脏及神经系统等6个器官系统的功能状态,每项0~4分,可反映脓毒症相关器官功能障碍的演变趋势。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0软件处理研究数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;多因素Logistic回归分析脓症患者并发ALI的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)和决策曲线分析(DCA)评估血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓症患者并发ALI的预测效能与临床净获益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较 与健康对照组比较,观察组血清FOXMI水平升高,CC16、LXA4水平降低( $P<0.001$ ),见表1。

表1 健康对照组与观察组血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum FOXMI, CC16, and LXA4 levels between the healthy control group and the observation group

组别	例数	FOXMI(ng/L)	CC16(ng/L)	LXA4( $\mu$ g/L)
健康对照组	126	43.51±8.64	102.31±25.61	26.84±5.07
观察组	126	58.78±12.67	80.95±17.42	21.59±4.16
$t$ 值		11.177	7.741	8.986
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2亚组临床资料及血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较 与N-ALI亚组比较,ALI亚组呼吸指数、SOFA评分、APACHE II评分、FOXMI水平升高,CC16、LXA4水平降低( $P<0.01$ );2组其他临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析脓症患者并发ALI的影响因素 以脓症患者并发ALI为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表2结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示:APACHE II评分高、FOXMI高是脓症患者并发ALI的独立危险因素,CC16、LXA4高为独立保护因素( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓症患者并发ALI的预测效能 绘制血清FOXMI、CC16、LXA4水平预测脓症患者并发ALI的价值ROC曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清FOXMI、CC16、LXA4水平及三者联合预测脓症患者并发ALI的

表2 N-ALI亚组与ALI亚组临床资料及血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum levels of FOXMI, CC16, and LXA4 in N-ALI subgroup and ALI subgroup

项目	N-ALI亚组 (n=85)	ALI亚组 (n=41)	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]	男 44(51.76) 女 41(48.24)	23(56.10) 18(43.90)	0.209	0.648
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	62.13±7.68	64.51±8.34	1.585	0.116
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.19±2.47	23.94±2.52	1.586	0.115
基础疾病 [例(%)]	高血压 28(32.94) 糖尿病 24(28.24) 冠心病 15(17.65)	17(41.46) 14(34.15) 9(21.95)	0.875 0.459 0.332	0.350 0.498 0.564
感染部位 [例(%)]	肺部 23(27.06) 腹腔 41(48.24) 其他 21(24.71)	18(43.90) 14(34.15) 9(21.95)	3.757	0.153
平均住ICU时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)	12.94±3.16	14.01±4.09	1.614	0.109
气管插管机械通气[例(%)]	15(17.65)	11(26.83)	1.424	0.233
呼吸指数( $\bar{x}\pm s$ )	0.95±0.23	2.38±0.59	19.541	<0.001
WBC( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	13.55±2.94	14.59±3.12	1.824	0.071
SOFA评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	8.25±1.86	11.84±2.59	8.893	<0.001
APACHE II评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	17.69±4.65	24.95±5.67	7.634	<0.001
FOXMI( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)	52.16±11.42	72.49±15.64	8.267	<0.001
CC16( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)	90.46±21.35	61.23±14.47	7.924	<0.001
LXA4( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)	23.58±4.61	17.46±3.52	7.505	<0.001

表3 多因素Logistic回归分析脓症患者并发ALI的影响因素

Tab.3 Logistic regression analysis of risk factors affecting ALI in sepsis patients

自变量	$\beta$ 值	SE值	Wald值	$P$ 值	OR值	95%CI
呼吸指数高	0.998	0.517	3.727	0.054	2.713	0.985~7.474
SOFA评分高	1.100	0.582	3.574	0.059	3.005	0.960~9.403
APACHE II评分高	1.139	0.384	8.805	0.003	3.125	1.472~6.633
FOXMI高	1.047	0.275	14.494	<0.001	2.489	1.662~4.884
CC16高	-0.219	0.079	7.713	0.005	0.803	0.688~0.937
LXA4高	-0.309	0.073	17.946	<0.001	0.734	0.636~0.847

AUC分别为0.824、0.831、0.816、0.951,三者联合优于各自单独预测价值( $Z/P=3.304/0.001$ 、 $3.462/0.001$ 、 $3.298/0.001$ ),见表4、图1。

表4 血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓症患者并发ALI的预测效能

Tab.4 Comparison of the predictive value of serum FOXMI, CC16, and LXA4 levels for ALI in sepsis patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
FOXMI	58.13 ng/L	0.824	0.746~0.886	0.927	0.647	0.574
CC16	72.33 ng/L	0.831	0.754~0.892	0.878	0.659	0.537
LXA4	22.72 $\mu$ g/L	0.816	0.738~0.880	0.902	0.671	0.573
三者联合		0.951	0.897~0.981	0.854	0.965	0.819

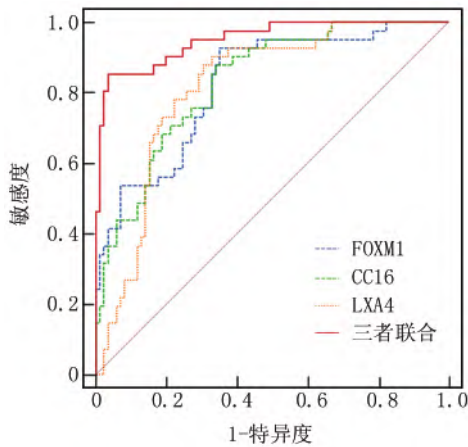


图 1 血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平预测脓毒症患者并发 ALI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FOXM1 ,CC16 ,and LXA4 levels predicting ALI in patients with sepsis

2.5 预测模型的临床价值评估 DCA 分析证实 , FOXM1、CC16、LXA4 联合模型在广泛的阈值概率范围内( 0.10~0.93) 具有较高的净获益优势 ,见图 2。

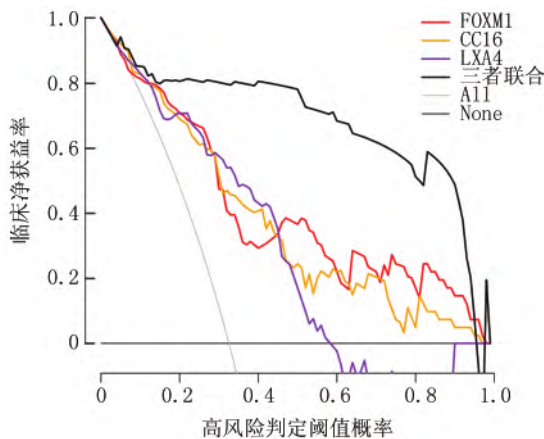


图 2 评估预测模型临床价值的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve for evaluating the clinical value of the predictive model

### 3 讨论

ALI 是脓毒症常见且危重的临床并发症 ,以严重肺部炎症反应、血管通透性增高、肺泡上皮损伤及呼吸功能衰竭为主要特征 ,失控的炎症反应常导致 ALI 进展为更严重的表现形式——ARDS<sup>[10-11]</sup>。ALI 在脓毒症中的发生率为 25%~45% ,目前临床治疗手段有限 ,主要依靠肺保护性通气及精细化液体管理等支持措施 ,病死率仍居高不下<sup>[12]</sup>。本研究 126 例脓毒症患者中 ,并发 ALI 者 41 例( 32.54%) ,发生率与文献报道一致 ,再次印证该并发症的高发性和临床危害。因此 ,早

期识别与干预脓毒症相关 ALI 是改善预后的关键。现有临床评估体系如呼吸指数、SOFA 评分及 APACHEII 评分等 ,能较好地反映患者全身病情严重程度 ,并被证实与 ALI 发生风险相关<sup>[13]</sup>。然而 ,上述指标多反映全身性病情严重程度 ,尚缺乏对肺特异性损伤与炎症反应消退过程的针对性评估。基于此 ,本研究进一步聚焦于在肺损伤与炎症反应调节中具有重要功能的血清标志物 ,以期为早期识别提供更为特异、灵敏的参考依据。

FOXM1 作为调控细胞周期进程、增殖与存活的关键转录因子 ,在肺发育及损伤后修复中具有双重作用<sup>[14]</sup>。既往研究多强调其促修复潜能 ,Luo 等<sup>[15]</sup> 研究发现 ,FOXM1 可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进 II 型肺泡上皮细胞增殖 ,加速屏障重建。然而 ,在持续性全身炎症反应背景下 ,FOXM1 的上调可能偏离其生理性修复轨道 ,转而参与病理性炎症反应放大或异常修复反应。黄明民等<sup>[16]</sup> 研究报道 ,血清 FOXM1 水平在 COPD 患者中显著升高 ,且其升高程度与肺功能恶化程度一致 ,提示其高表达可能与肺部疾病的进展及预后相关。本研究观察到 ,脓毒症患者血清 FOXM1 水平显著高于健康人群 ,且在并发 ALI 患者中进一步升高 ,提示其表达程度与肺损伤严重程度呈正相关。机制上 ,ALI 所引起的广泛肺上皮和内皮细胞损伤可能刺激 FOXM1 表达代偿性升高 ,从而启动细胞周期、促进肺泡上皮的增殖与修复。然而 ,在持续失控的炎症反应状态下 ,此类代偿性修复反应往往不足以对抗损伤 ,导致修复过程受阻 ,甚至可能加剧异常增殖及炎症反应信号通路激活 ,共同促进肺损伤的进一步恶化<sup>[17]</sup>。本研究进一步发现 ,FOXM1 对 ALI 的发生具有良好的预测能力 ,提示 FOXM1 不仅反映病理进程 ,还可作为早期预警信号 ,其快速上升或可提示肺特异性损伤已启动 ,为精准干预提供时间窗。

CC16 作为由 Clara 细胞特异性分泌的肺蛋白 ,具有抗炎和抗氧化功能 ,在 ARDS、COPD 等肺部疾病患者体内其水平下降 ,标志着肺局部免疫防御功能的受损<sup>[18]</sup>。Chen 等<sup>[19]</sup> 研究发现 ,CC16 通过调控嗜酸性粒细胞的迁移与炎症反应 ,影响 COPD 的疾病进程 ,其血清水平与疾病严重程度呈负相关。本研究发现 ,ALI 患者血清 CC16 水平显著低于未并发 ALI 患者 ,其高表达是影响 ALI 的独立保护因素 ,表明 CC16 对呼吸道氧化应激及炎症反应具有保护作用。其机制可能在于 ,CC16 通过抑制 NF- $\kappa$ B 等炎症信号通路发挥抗炎效应 ,并有助于维持肺上皮屏障完整性。而在 ALI 状态下 ,其水平下降会削弱其对磷脂酶 A2 活性的抑制能力 ,导致肺表面活性物质过度降解、肺泡上皮屏障破

坏和通透性增加,从而加剧 ALI 病情进展<sup>[18]</sup>。与 COPD 等慢性肺部疾病中 CC16 随疾病分期呈渐进性下降的特点不同,本研究中脓毒症相关 ALI 患者 CC16 的降低更为急剧,可能反映急性损伤背景下肺上皮快速破坏与炎症反应失控的共同作用,本研究中 CC16 预测 ALI 的 AUC 达 0.831,优于其在 COPD 预后评估中的表现(AUC=0.782),提示 CC16 在 ALI 背景下可能具有更显著的早期变化及预测价值<sup>[20]</sup>。

LXA4 具有多重呼吸保护作用,可通过调节支气管上皮离子转运、增加气道表面液体容量、促进上皮修复与紧密连接形成,从而维持上皮屏障完整性并抑制炎症反应<sup>[21]</sup>。常秀明等<sup>[22]</sup>研究显示,从健康人群到 COPD 稳定期及急性加重期患者,其血清 LXA4 水平呈逐步下降趋势,且 LXA4 低表达是 COPD 预后不良的独立危险因素,对临床结局具有一定预测价值。本研究中,ALI 患者血清 LXA4 同样显著下调,并被证实为其独立保护因素,进一步支持其在 ALI 过程中的积极角色。此外,Li 等<sup>[23]</sup>研究从机制层面揭示,LXA4 可通过激活 ALX/FPR2 受体抑制炎症反应与铁死亡,从而缓解 COPD 进程。结合现有研究分析,LXA4 作为内源性促消退介质,其低表达表明机体主动终止炎症反应的能力受损,导致中性粒细胞持续浸润与活化,大量释放蛋白酶和活性氧,无法被有效清除,从而加剧肺血管通透性增加和肺泡上皮损伤,促进 ALI 进展<sup>[6]</sup>。进一步分析 LXA4 对 ALI 的预测价值发现,其预测的 AUC 为 0.816,这标志着血清 LXA4 水平有望成为预测 ALI 发生的有效生物标志物。

综合本研究发现,血清 FOXM1 升高与 CC16、LXA4 降低并非孤立事件,而是可能共同映射了脓毒症相关 ALI 进程中 3 个关键生物学环节的失衡:FOXM1 上调反映炎症反应驱动与异常修复激活,CC16 的减少提示肺上皮屏障防御功能受损,而 LXA4 的耗竭则标志内源性炎症反应消退程序受阻。三者分别对应“炎症反应启动—组织防御—炎症反应终止”的动态轴心,其协同失调可能加速肺泡—毛细血管屏障破坏,推动 ALI 发生与发展。值得注意的是,将这 3 个具有互补机制背景的生物标志物整合为联合预测模型,显著提升了预测效能(AUC=0.951),表明该模型在排除非 ALI 患者方面具有极强的可靠性。DCA 曲线证实,该联合策略在广泛的临床干预阈值概率范围(0.10~0.93)内均能带来显著的净获益。提示 FOXM1、CC16、LXA4 的联合检测对 ALI 早期识别具有重要的临床预测价值,其卓越的特异性为干预时机的选择提供了高可信度的决策依据,有望为高危患者的

风险分层和精准防治提供重要视角和潜在靶点。

#### 4 结 论

综上所述,脓症患者血清中 FOXM1 表达上调,CC16、LXA4 表达下调,三者是影响 ALI 并发的独立因素,联合检测对 ALI 具有优异的预测效能和临床转化潜力。本研究有助于早期识别 ALI 高危患者,并为靶向调节炎症反应与修复平衡提供了新思路。然而,本研究为单中心观察性设计,且未涉及动物或细胞实验深入验证机制。未来需开展多中心、大样本研究进一步验证其预测价值,同时通过基础实验深入探索 FOXM1/CC16/LXA4 轴在脓毒症肺损伤中的具体调控机制,为干预策略开发提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨婷雯:研究设计,数据收集与分析,论文撰写与修改;王晶:数据收集、统计分析,图表制作;谭宇卫:实验操作,数据整理;郭涛:临床病例筛选,患者资料整理;曹维娟:研究设计指导,论文审阅与修订,研究监督与支持

#### 参考文献

- [1] He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: Advancements and clinical applications—a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9010-9017. DOI: 10.3390/ijms25169010.
- [2] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 241-252. DOI: 10.1186/s12964-024-01620-y.
- [3] Chen Q, Mao Y, Cai S, et al. Integrated bioinformatics and molecular docking analysis reveal potential hub genes and targeted therapeutics in sepsis-associated acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2025, 16(12): 1684-1691. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1684774.
- [4] Chen T, Ni M, Wang H, et al. The reparative effect of FOXM1 in pulmonary disease [J]. *Lung*, 2024, 203(1): 1-11. DOI: 10.1007/s00408-024-00773-4.
- [5] Liu L, Fandino J, O'Toole DP. Therapeutic application of extracellular vesicle-encapsulated CC16 in acute lung injury [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(5): 1194-1195. DOI: 10.1016/j.yymthe.2023.03.025.
- [6] Pan WH, Hu X, Chen B, et al. The effect and mechanism of Lipoxin A4 on neutrophil function in LPS-induced lung injury [J]. *Inflammation*, 2022, 45(5): 1950-1967. DOI: 10.1007/s10753-022-01666-5.
- [7] 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]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 706-710. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603.2006.12.002.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.

(下转 705 页)

脓毒性休克管理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 ( 11 ): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.003.

[10] 张熙 薛麟 罗长琴 等.不同疾病活动程度溃疡性结肠炎患者血清 SGK1 ,XBP1 水平变化及与预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025, 24( 2 ): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.010.

[11] Wang F , Han L. Upregulation of serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 ( SGK1 ) ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxic injury , apoptosis , inflammation and oxidative stress by suppressing glucose regulated protein 78 ( GRP78 )-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. Bioengineered , 2022 , 13( 1 ): 844-855. DOI: 10.1080/21655979.2021.2016644.

[12] Kwon OC , Song JJ , Yang Y , et al. SGK1 inhibition in glia ameliorates pathologies and symptoms in Parkinson disease animal models [J]. EMBO Mol Med , 2021 , 13( 4 ): 13076-13069. DOI: 10.15252/emmm.202013076.

[13] Bendix I , Pfueller CF , Leuenberger T , et al. MAPK3 deficiency drives autoimmunity via DC arming [J]. European Journal of Immunology , 2020 , 40( 5 ): 1486-1495. DOI: 10.1002/eji.201948786.

[14] Chabaud-Riou M , Firestein GS. Expression and activation of mitogen-activated protein kinase kinases-3 and -6 in rheumatoid arthritis [J]. American Journal of Pathology , 2020 , 164( 1 ): 177-184. DOI: 10.1016/S0002-9440 ( 10 ) 63416-9.

[15] Ren Q , Guo F , Tao S , et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- $\kappa$ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice [J]. Biomed Pharmacother , 2020 , 122 ( 2 ): 10572-10573. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109723.

[16] Chen X Zhang K , Li Y , et al. Stress induces behavioral disorders by promoting microglial phagocytosis via decreasing neuronal Dkk3 [J]. Molecular Psychiatry , 2025 , 30( 12 ): 5731-5748. DOI: 10.1038/s41380-025-03314-4.

[17] 郑艳榕 周竹晨 陈忠.化合物 PMN 诱导炎症小体自噬的抗缺血性脑损伤作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志 , 2023 , 37 ( 7 ): 491-491. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.07.026.

[18] 孙炜 陈寒艳 林桂芬 等.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 ESM-1 水平变化及对预后的预测价值 [J]. 山东医药 , 2020 , 60 ( 25 ): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.25.004.

[19] 张龙玉 梁连春 冯春华 等.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 FGF21 , SP-A 表达及其与预后的关系 [J]. 临床和实验医学杂志 , 2023 , 22 ( 1 ): 8-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.01.002.

[20] 马育红 杨红年 尚丫茹 等.血清 METTL14 , RIPK1 与脓毒症并发 ARDS 患者病情程度及预后的相关性研究 [J]. 疑难病杂志 , 2025 , 24 ( 7 ): 780-785. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.016.

[21] 张焯 蔡馨 王厉 等.血清 C1q 水平对脓毒症并发 ARDS 病情评估及预后预测的作用 [J]. 疑难病杂志 , 2024 , 23( 2 ): 138-142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.003.

( 收稿日期: 2025-12-18 )

( 上接 699 页 )

[10] 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 ): 620-628. DOI: 10.1186/s12967-023-04499-4.

[11] Lv K , Liang Q. Macrophages in sepsis-induced acute lung injury: Exosomal modulation and therapeutic potential [J]. Front Immunol , 2025 , 15( 11 ): 15180-15189. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1518008.

[12] Gao M , Xu G , Gao S , et al. Single-center nomogram model for sepsis complicated by acute lung injury [J]. Am J Transl Res , 2024 , 16( 9 ): 4653-4661. DOI: 10.62347/TILW4692.

[13] 阮本良 邵敏 韩晓洁. 脓毒症继发性肺损伤患者血清 CCL25 和 PARK7 表达水平及其临床价值研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2024 , 39( 1 ): 90-94 , 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.016.

[14] Luo Y , Ge S , Chen Q , et al. Overexpression of FoxM1 optimizes the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on acute respiratory distress syndrome [J]. Stem Cell Res Ther , 2023 , 14 ( 1 ): 27-35. DOI: 10.1186/s13287-023-03240-8.

[15] Luo Y , Lin S , Mao X , et al. Overexpression of foxm1 enhanced the protective effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the activation of wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Oxid Med Cell Longev , 2023 , 2023 ( 2 ): 8324504. DOI: 10.1155/2023/8324504.

[16] 黄明民 李丹 李凰 等. AECOPD 患者血清 FOXM1 和 CCR5 水平与肺功能及预后的预测价值研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2024 , 39 ( 3 ): 176-182. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.030.

[17] Huang X , Zhang X , Machireddy N , et al. Endothelial FoxM1 reactivates aging-impaired endothelial regeneration for vascular repair and resolution of inflammatory lung injury [J]. Sci Transl Med , 2023 , 15 ( 709 ): eabm5755. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm5755.

[18] Han Y , Zhu Y , Almunashiri S , et al. Extracellular vesicle-encapsulated CC16 as novel nanotherapeutics for treatment of acute lung injury [J]. Mol Ther , 2023 , 31 ( 5 ): 1346-1364. DOI: 10.1016/j.yymthe.2023.01.009.

[19] Chen M , Xu K , He Y , et al. CC16 as an inflammatory biomarker in induced sputum reflects chronic obstructive pulmonary disease ( COPD ) Severity [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis , 2023 , 18 ( 4 ): 705-717. DOI: 10.2147/COPD.S400999.

[20] 韩镇平 高石磊 高娟. AECOPD 患者血清 SFRP1 , CC16 水平变化及对预后的预测价值 [J]. 中国卫生工程学 , 2025 , 24 ( 4 ): 560-562. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2025.04.041.

[21] Suchitha GP , Devasahayam Arokia Balaya R , Prasad TSK , et al. A signaling network map of lipoxin ( LXA4 ): An anti-inflammatory molecule [J]. Inflamm Res , 2024 , 73 ( 7 ): 1099-1106. DOI: 10.1007/s00011-024-01885-6.

[22] 常秀明 柴书坤 沈丽晓. 血清 LXA4 , HDAC6 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及预后的关系 [J]. 检验医学与临床 , 2025 , 22 ( 8 ): 1127-1132. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.023.

[23] Li X , Xu H , Liu K , et al. LXA4 alleviates inflammation and ferroptosis in cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease via the ALX/FPR2 receptor [J]. Int Immunopharmacol , 2025 , 151( 4 ): 114322. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114322.

( 收稿日期: 2025-12-09 )