

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.009

论著 • 临床

血清 cGAMP、HtrA2 水平联合检测在重症肺炎并发心肌损伤患者中的应用价值

赵亮, 任慧惠, 尹建威, 刘忠磊, 郝昱芳

基金项目: 陕西省科学技术厅科技计划项目(2021SF-342)

作者单位: 719000 陕西榆林 西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科(赵亮、刘忠磊、郝昱芳) 感染性疾病科(任慧惠) 呼吸与危重症医学科(尹建威)

通信作者: 郝昱芳 E-mail: hyf.5638@163.com



【摘要】 目的 探讨血清环磷酸鸟苷-腺苷酸(cGAMP)、高温需求蛋白 A2(HtrA2) 水平联合检测在重症肺炎(SP) 并发心肌损伤(MI) 患者中的应用价值。方法 前瞻性选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治的 SP 患者 102 例为 SP 组, 将 SP 患者根据病情分为危重 SP 亚组 48 例和非危重 SP 亚组 54 例, 根据入院后 28 d 内是否并发 MI 分为 MI 亚组 52 和非 MI 亚组 50, 另按照 1:1 比例选取同期健康体检志愿者 102 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 cGAMP、HtrA2 水平; 采用点二列相关分析血清 cGAMP、HtrA2 水平与病情的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SP 患者并发 MI 的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能。结果 SP 组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于健康对照组($t/P=14.512/<0.001$ 、 $14.231/<0.001$); 危重 SP 亚组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于非危重 SP 亚组($t/P=4.334/<0.001$ 、 $4.363/<0.001$); SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平均与病情呈正相关($r/P=0.498/<0.001$ 、 $0.500/<0.001$); 与非 MI 亚组比较, MI 亚组心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、cGAMP、HtrA2 水平升高($t/P=3.444/0.001$ 、 $3.270/0.001$ 、 $5.926/<0.001$ 、 $6.310/<0.001$); cTnI 高、CK-MB 高、cGAMP 高、HtrA2 高为 SP 患者并发 MI 的独立危险因素[OR(95%CI) = 2.326(1.270~4.260)、1.117(1.002~1.246)、2.054(1.390~3.034)、1.263(1.116~1.429)]; 血清 cGAMP、HtrA2 水平单独及二者联合预测 SP 患者并发 MI 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.789、0.800、0.912, 二者联合预测 SP 患者并发 MI 的效能大于其各自单独预测($Z/P=3.484/0.001$ 、 $3.132/0.002$)。结论 SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平升高与病情加重及并发 MI 有关, 二者联合对 SP 患者并发 MI 有较高的预测效能。

【关键词】 重症肺炎; 环磷酸鸟苷-腺苷酸; 高温需求蛋白 A2; 心肌损伤; 预测价值

【中图分类号】 R563.1

【文献标识码】 A

Application value of combined serum cGAMP and HtrA2 detection in patients with severe pneumonia complicated by myocardial injury Zhao Liang^{*}, Ren Huihui, Yin Jianwei, Liu Zhonglei, Hao Yufang. ^{*} Intensive Care Unit (ICU), Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Yulin 719000, China

Funding program: Science and Technology Plan Project of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (2021SF-342)

Corresponding author: Hao Yufang, E-mail: hyf.5638@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the application value of combined detection of serum cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate (cGAMP) and high-temperature requirement protein A2 (HtrA2) levels in patients with severe pneumonia (SP) complicated by myocardial injury (MI). **Methods** A total of 102 patients with SP admitted to the Intensive Care Unit of Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2022 to January 2025 were prospectively selected as the SP group, and 102 healthy volunteers were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Serum cGAMP and HtrA2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. SP patients were divided into a critical SP subgroup (48 cases) and a non-critical SP subgroup (54 cases) according to disease severity. The correlation between serum cGAMP and HtrA2 levels and disease severity was analyzed by point-biserial correlation. SP patients were further divided into an MI subgroup and a non-MI subgroup based on whether MI occurred within 28 days after admission. Factors influencing MI in SP patients and the predictive efficacy of serum cGAMP and HtrA2 levels were analyzed. **Results**

Compared with the healthy control group, serum levels of cGAMP and HtrA2 were significantly increased in the SP group ($t = 14.512, 14.231$, both $P < 0.001$). Compared with the non-critical SP subgroup, serum levels of cGAMP and HtrA2 were significantly increased in the critical SP subgroup ($t = 4.334, 4.363$, both $P < 0.001$). Serum cGAMP and HtrA2 levels in SP patients were positively correlated with disease severity ($r = 0.498, 0.500$, both $P < 0.001$). The incidence of MI among the 102 SP patients was 50.98% (52/102). Compared with the non-MI subgroup, the MI subgroup had significantly higher levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cGAMP, and HtrA2 ($t = 3.444, 3.270, 5.926, 6.310$; $P = 0.001, 0.001, < 0.001, < 0.001$). Elevated cTnI, elevated CK-MB, elevated cGAMP, and elevated HtrA2 were independent risk factors for MI in SP patients [OR (95%CI) = 2.326 (1.270–4.260), 1.117 (1.002–1.246), 2.054 (1.390–3.034), 1.263 (1.116–1.429)]. The AUCs of serum cGAMP, HtrA2, and their combination in predicting MI in SP patients were 0.789, 0.800, and 0.912, respectively. The combined detection was superior to either marker alone ($Z = 3.484, 3.132$; $P = 0.001, 0.002$). **Conclusion** Elevated serum cGAMP and HtrA2 levels in SP patients are associated with increased disease severity and the occurrence of MI. Their combination demonstrates high predictive efficacy for MI.

【Key words】 Severe pneumonia; Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate; High-temperature requirement protein A2; Myocardial injury; Prediction value

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是肺炎进展加重的严重阶段,常导致多种器官功能损害^[1-2]。心肌损伤(myocardial injury, MI)是SP常见且严重的并发症之一,其死亡风险较未并发MI者增加47%^[3-4]。因此,及时预测SP并发MI尤为重要。炎症反应与细胞凋亡在肺炎并发MI中发挥重要作用^[5]。环磷酸鸟苷-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)作为一种DNA感受器,可通过激活干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)信号通路促进炎症反应,参与肺炎的发生发展^[6]。实验表明抑制cGAMP合酶(cGAMP synthase, cGAS)/STING信号通路可改善阿霉素诱导的大鼠心肌细胞损伤^[7]。高温需求蛋白A2(high temperature requirement protein A2, HtrA2)是一种丝氨酸蛋白酶,能通过调节线粒体质量促进细胞凋亡,参与肺炎的病理过程^[8]。李楠等^[9]报道,血清HtrA2水平升高与心肌梗死的发生及病情加重有关。然而,关于血清cGAMP、HtrA2水平联合检测在SP并发MI患者中的应用价值,目前尚缺乏相关报道。鉴于此,本研究拟对此进行分析,以期早期识别MI提供更多参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取2022年1月—2025年1月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治的SP患者102例为SP组,男63例,女39例;年龄25~78(59.15±7.86)岁;吸烟史41例,饮酒史23例;基础疾病:糖尿病19例,高血压36例;肺炎类型:社区获得性肺炎71例,医院获得性肺炎31例。根据病情程度(急性生理与慢性健康II评分)将SP患者分为危重SP亚组(>12分,48例)和非危重SP亚组(≤12分,

54例)^[10]。另按照1:1比例选取同期健康体检志愿者102例为健康对照组,男62例,女40例,年龄20~75(58.77±6.73)岁。2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(L20211209),受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄>18岁;②有完整的临床资料;③符合SP诊断标准^[10]。(2)排除标准:①血液系统疾病;②自动出院或放弃治疗;③恶性肿瘤患者;④先天性肺发育不良;⑤自身免疫性疾病;⑥合并慢性阻塞性肺疾病、肺结核、哮喘等其他肺疾病;⑦2周内使用过免疫抑制剂;⑧精神病患者;⑨妊娠及哺乳期妇女;⑩冠心病、心力衰竭、心脏瓣膜病、先天性心脏病等其他心脏疾病史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、烟酒嗜好、基础疾病、肺炎类型、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、降钙素原(PCT)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等资料。

1.3.2 血清cGAMP、HtrA2水平检测:于患者入院时和健康对照组体检时采集肘静脉血3ml,离心提取血清。采用酶联免疫吸附法检测cGAMP(南京卡米洛生物工程有限公司试剂盒,货号2H-KMLJh315225)、HtrA2(武汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号EH9254)水平。

1.3.3 MI评估及分组:MI定义为cTnI或CK-MB>第99个百分点的标准参考值上限,根据入院后28d内是否并发MI将SP患者分为MI亚组和非MI亚组^[11]。

1.4 统计学方法 选用SPSS 28.0软件统计分析数

据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^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;采用点二列相关分析血清cGAMP、HtrA2水平与病情的相关性;多因素Logistic回归分析SP患者并发MI的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清cGAMP、HtrA2水平对SP患者并发MI的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清cGAMP、HtrA2水平比较 SP组血清cGAMP、HtrA2水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 健康对照组与SP组血清cGAMP、HtrA2水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of serum cGAMP and HtrA2 levels between the healthy control group and the SP group

组别	例数	cGAMP($\mu\text{g/L}$)	HtrA2(ng/L)
健康对照组	102	2.24 $\pm$ 0.69	392.57 $\pm$ 184.91
SP组	102	5.33 $\pm$ 2.04	1 260.78 $\pm$ 587.75
t 值		14.512	14.231
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度SP患者血清cGAMP、HtrA2水平比较 危重SP亚组血清cGAMP、HtrA2水平高于非危重SP亚组($P<0.05$),见表2。点二列相关分析显示,SP患者血清cGAMP、HtrA2水平均与病情呈正相关($r/P=0.498/<0.001,0.500/<0.001$)。

表2 非危重SP亚组与危重SP亚组患者血清cGAMP、HtrA2水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum cGAMP and HtrA2 levels between the non-severe SP subgroup and the severe SP subgroup

组别	例数	cGAMP($\mu\text{g/L}$)	HtrA2(ng/L)
非危重SP亚组	54	4.62 $\pm$ 1.89	1 040.25 $\pm$ 547.37
危重SP亚组	48	6.19 $\pm$ 1.75	1 508.87 $\pm$ 534.56
t 值		4.334	4.363
P 值		<0.001	<0.001

2.3 非MI亚组与MI亚组SP患者临床资料及血清cGAMP、HtrA2水平比较 SP患者102例的MI并发率为50.98%(52/102)。MI亚组cTnI、CK-MB、cGAMP、HtrA2水平高于非MI亚组($P<0.01$),见表3。

2.4 多因素Logistic回归分析SP患者并发MI的影响因素 以SP患者并发MI为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 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

表3 非MI亚组与MI亚组SP患者临床资料及血清cGAMP、HtrA2水平比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and serum cGAMP and HtrA2 levels between the non-MI subgroup and the MI subgroup in SP patients

项目	非MI亚组 ($n=50$)	MI亚组 ($n=52$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	30(60.00)	33(63.46)	0.129	0.719
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.22 $\pm$ 5.52	60.04 $\pm$ 9.56	1.182	0.241
吸烟史[例(%)]	19(38.00)	22(42.31)	0.197	0.657
饮酒史[例(%)]	10(20.00)	13(25.00)	0.365	0.546
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	8(16.00)	11(21.15)	0.447	0.504
高血压	16(32.00)	20(38.46)	0.466	0.495
肺炎类型[例(%)]			1.894	0.169
社区获得性肺炎	38(76.00)	33(63.46)		
医院获得性肺炎	12(24.00)	19(36.54)		
WBC($\bar{x}\pm s\times 10^9/\text{L}$)	3.78 $\pm$ 1.01	3.46 $\pm$ 0.72	1.864	0.065
CRP($\bar{x}\pm s\mu\text{g/L}$)	141.05 $\pm$ 53.63	158.77 $\pm$ 58.43	1.594	0.114
SCr($\bar{x}\pm s\mu\text{mol/L}$)	86.86 $\pm$ 23.69	93.87 $\pm$ 23.10	1.513	0.133
BUN($\bar{x}\pm s\mu\text{mol/L}$)	11.11 $\pm$ 3.38	12.28 $\pm$ 3.01	1.842	0.068
PCT($\bar{x}\pm s\mu\text{g/L}$)	5.15 $\pm$ 1.95	6.03 $\pm$ 2.76	1.853	0.067
cTnI($\bar{x}\pm s\mu\text{g/L}$)	0.30 $\pm$ 0.11	0.39 $\pm$ 0.15	3.444	0.001
CK-MB($\bar{x}\pm s\text{U/L}$)	17.37 $\pm$ 5.51	21.36 $\pm$ 6.72	3.270	0.001
cGAMP($\bar{x}\pm s\mu\text{g/L}$)	4.34 $\pm$ 1.64	6.35 $\pm$ 1.78	5.926	<0.001
HtrA2($\bar{x}\pm s\text{ng/L}$)	942.48 $\pm$ 499.681	566.83 $\pm$ 499.41	6.310	<0.001

果显示:cTnI高、CK-MB高、cGAMP高、HtrA2高为SP患者并发MI的独立危险因素($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见表4。

表4 多因素Logistic回归分析SP患者并发MI的影响因素
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for MI in SP patients

变量	β 值	SE 值	Wald值	P 值	OR值	95%CI
常量	-13.244	2.682	24.385	<0.001	<0.001	-
cTnI高	0.844	0.309	7.471	0.006	2.326	1.270~4.260
CK-MB高	0.111	0.056	3.970	0.046	1.117	1.002~1.246
cGAMP高	0.720	0.199	13.050	<0.001	2.054	1.390~3.034
HtrA2高	0.233	0.063	13.649	<0.001	1.263	1.116~1.429

2.5 血清cGAMP、HtrA2水平对SP患者并发MI的预测效能 绘制血清cGAMP、HtrA2水平预测SP患者并发MI的ROC曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清cGAMP、HtrA2水平单独及二者联合预测SP患者并发MI的AUC分别为0.789、0.800、0.912,二者联合预测SP患者并发MI的效能大于其各自单独预测($Z/P=3.484/0.001,3.132/0.002$),见表5、图1。

表 5 血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能
Tab.5 Predictive performance of combined serum cGAMP and HtrA2 levels for MI in SP patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
cGAMP	5.90 $\mu\text{g/L}$	0.789	0.697~0.864	0.808	0.640	0.448
HtrA2	1 287.02 ng/L	0.800	0.709~0.873	0.904	0.600	0.504
二者联合		0.912	0.839~0.959	0.827	0.880	0.707

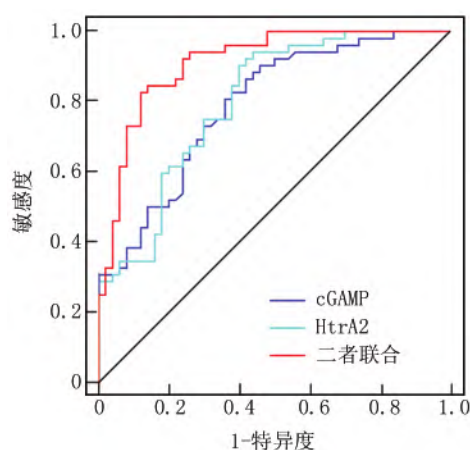


图 1 血清 cGAMP、HtrA2 水平预测 SP 患者并发 MI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum cGAMP and HtrA2 levels for predicting MI in SP patients

3 讨 论

SP 过程中大量炎症因子释放及持续低氧血症会加重全身炎症反应,并直接作用于心脏诱发 MI,不仅会加重呼吸循环衰竭,还会进一步加剧多器官功能损伤,显著降低 SP 患者预后质量^[12-13]。本研究中 SP 患者 MI 并发率为 50.98%,这与于立新等^[3]报道的 61.32%接近,也提示 SP 患者 MI 风险较高。传统 MI 标志物 cTnI、CK-MB 虽然已被广泛作为 MI 的重要评估指标,但它们多在心肌损伤明显发生后才出现升高,难以及时反映心肌早期损伤,容易延误诊治。因此寻找新的血清学标志物,对早期预测 SP 患者并发 MI 风险和改善预后具有重要的临床意义。

炎症反应和细胞凋亡是肺炎并发 MI 的核心机制,SP 进程中大量炎症细胞聚集在心脏,能释放多种炎症介质导致心肌细胞结构和功能损伤,同时炎症反应可激活多条凋亡信号通路诱导心肌细胞凋亡,炎症反应与凋亡相互作用促进 MI 的发生发展^[5]。cGAMP 是一种环二核苷酸信号分子,当机体感染病原体或发生组织损伤引起细胞内出现内外源性 DNA 时,cGAS 可识别胞质 DNA,催化合成以三磷酸腺苷和三磷酸鸟

苷为底物的 cGAMP,在内质网上结合 STING 形成 cGAS/cGAMP/STING(cGAS/STING) 信号通路,进而激活下游多条炎症信号通路,促进炎症反应发展^[14]。既往研究表明,新型冠状病毒感染可通过细胞融合导致染色质 DNA 外泄至胞质,激活 cGAS 合成 cGAMP,进而激活 STING 信号通路,不仅能通过 I 型干扰素途径增强抗感染反应,还能促进多种炎症因子释放,放大肺部炎症反应^[15-16]。下调 cGAMP 抑制 cGAS/STING/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路,可改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤^[17]。同时抑制 cGAS/STING 信号通路能减轻心肌梗死后心肌炎症反应损伤,从而改善心功能^[18]。既往研究指出,血清 cGAMP 水平升高与心房颤动患者并发心力衰竭相关^[19],但关于血清 cGAMP 水平对 SP 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,SP 患者血清 cGAMP 水平升高,且随着病情加重而进一步升高,与并发 MI 风险增加相关。SP 进程中感染和组织损伤导致细胞质 DNA 增加,激活 cGAS 合成大量 cGAMP,因此 SP 患者血清 cGAMP 水平升高。cGAMP 升高可结合 STING 激活下游核因子- κB 信号通路,诱导大量炎症因子释放,增强肺部和心脏炎症性损伤,导致 SP 患者病情加重及 MI 风险增加^[20-21]。同时,STING 激活还可促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的组装,触发细胞焦亡信号,加剧心肌细胞损伤和功能障碍,导致 SP 患者并发 MI 风险进一步增加^[18,22]。

HtrA2 是由多种组织在细胞应激状态下表达的一种线粒体丝氨酸蛋白酶,其释放到胞质后能结合并裂解凋亡抑制因子或裂解细胞内底物,通过半胱天冬酶(Caspase)依赖或非依赖途径促进细胞凋亡^[8]。实验显示,HtrA2 在脂多糖诱导的大鼠肺炎中高表达,下调 HtrA2 能抑制细胞凋亡,从而改善肺损伤^[23]。心肌缺血/再灌注损伤模型中,HtrA2 高表达可增强 Caspase-3 和 Caspase-9 活性,促进心肌细胞凋亡,参与缺氧诱导的 MI^[24]。尽管有研究指出,血清 HtrA2 水平可作为急性心肌梗死的独立预测因子^[9],但关于血清 HtrA2 水平对 SP 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,SP 患者血清 HtrA2 水平升高,且随着病情加重而进一步升高,与并发 MI 风险增加相关。SP 进程中感染及组织应激导致线粒体 HtrA2 释放至胞质,继而进入血液导致 SP 患者血清 HtrA2 水平升高。一方面,HtrA2 升高能通过裂解凋亡抑制因子,激活 Caspase-3/9 凋亡信号传导;另一方面,HtrA2 升高能通过直接裂解关键底物,通过非 Caspase 途径引发程序性细胞死亡,两种凋亡途径相

互作用 加速肺血管细胞和心肌细胞凋亡 导致 SP 患者病情加重及并发 MI 风险增加^[24-25]。同时 细胞凋亡会使细胞内容物大量释放 激活周围免疫细胞 引发强烈炎症反应和氧化应激 进一步加剧心肌细胞损伤 最终导致 MI 的发生发展^[26-28]。

本研究 ROC 曲线显示 血清 cGAMP、HtrA2 水平及二者联合预测 SP 患者并发 MI 的 AUC 分别为 0.789、0.800、0.912 二者联合预测 SP 患者并发 MI 的效能大于血清 cGAMP、HtrA2 水平单独预测。这说明血清 cGAMP、HtrA2 水平有助于预测 SP 患者并发 MI 且血清 cGAMP、HtrA2 水平联合检测具备更高的预测效能 可能帮助临床医师更好地预测和干预 从而改善患者预后。

4 结 论

综上所述 血清 cGAMP、HtrA2 水平升高与 SP 患者病情加重及并发 MI 有关 二者联合预测 MI 的效能较高。但本研究为单中心、小样本研究 结果可能存在选择偏倚 同时本研究仅在入院时检测血清 cGAMP、HtrA2 水平 未能动态观察其随病情变化的趋势 此外 本研究主要为血清 cGAMP、HtrA2 水平与 SP 患者并发 MI 的相关性分析 尚不能明确因果关系。未来应开展多中心、大样本研究 并增加随访及动态监测 同时结合基础实验探讨其作用机制 以进一步验证本研究结果的稳定性和临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵亮: 设计研究方案 实施研究过程 论文撰写; 任慧惠: 提出研究思路 分析试验数据 论文审核; 尹建威: 实施研究过程 资料搜集整理 论文修改; 刘忠磊: 进行统计学分析; 郝昱芳: 实施研究过程 资料搜集整理

参考文献

- [1] Xie K , Guan S , Kong X , et al. Predictors of mortality in severe pneumonia patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev ,2024 ,13(1) : 210. DOI: 10.1186/s13643-024-02621-1.
- [2] 陈音 许平 国志玲 ,等. 老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 Gal-3、MICA、25(OH) D 水平及其对病情、预后的影响[J]. 疑难病杂志 ,2025 ,24(1) : 35-40. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2025.01.007.
- [3] 于立新 崔玉祥 龚萍 ,等. 超声心动图参数联合 cTnI 对重症肺炎患者心肌损伤的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志 ,2024 ,16(7) : 1341-1344 ,1349. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929. 2024. 07.036.
- [4] Wei D , Zhang L , Jin F , et al. Impact of early myocardial injury on patients with severe pneumonia [J]. Intern Emerg Med ,2024 ,19(8) : 2223-2232. DOI: 10.1007/s11739-024-03743-z.
- [5] Stotts C , Corrales-Medina VF , Rayner KJ. Pneumonia-induced inflammation , resolution and cardiovascular disease: Causes , conse-

- quences and clinical opportunities [J]. Circ Res ,2023 ,132(6) : 751-774. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321636.
- [6] Mou J , Chen Y , Zhu X , et al. Emerging role of the cGAS-STING pathway in cardiovascular diseases: Biologic function , mechanisms and targeted therapy [J]. Mol Med ,2025 ,31(1) : 218. DOI: 10.1186/s10020-025-01273-8.
- [7] 唐思琴 李亮 郭冰 ,等. 基于 cGAS-STING 轴探讨心康冲剂含药血清对 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中国中医药信息杂志 ,2025 ,32(11) : 99-105. DOI: 10.19879/j. cnki. 1005-5304.202412546.
- [8] Liu Q , Yan X , Yuan Y , et al. HTRA2/OMI-mediated mitochondrial quality control alters macrophage polarization affecting systemic chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci ,2024 ,25(3) : 1577. DOI: 10.3390/ijms25031577.
- [9] 李楠 佐拉木·买买提 熊英 ,等. 高温需求蛋白 A2 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的变化及临床意义[J]. 热带医学杂志 ,2019 ,19(1) : 68-71. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-3619.2019.01.017.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学 ,2016 ,36(2) : 97-107. DOI: 10.3969/j. issn.1002-1949.2016.02.001.
- [11] Zhang L , Li Y , Lv C , et al. Predictive value of arterial blood lactate/serum albumin ratio for myocardial injury in elderly patients with severe community-acquired pneumonia [J]. Medicine (Baltimore) ,2022 ,101(4) : e28739. DOI: 10.1097/MD.00000000000028739.
- [12] 高歌 王松 郭琳红. HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 联合检测在重症肺炎合并心肌损伤患者中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志 ,2023 ,15(6) : 934-938. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929. 2023. 06.008.
- [13] Grune J , Bajpai G , Ocak PT , et al. Virus-induced acute respiratory distress syndrome causes cardiomyopathy through eliciting inflammatory responses in the heart [J]. Circulation ,2024 ,150(1) : 49-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066433.
- [14] Patel DJ , Yu Y , Xie W. cGAMP-activated cGAS-STING signaling: Its bacterial origins and evolutionary adaptation by metazoans [J]. Nat Struct Mol Biol ,2023 ,30(3) : 245-260. DOI: 10.1038/s41594-023-00933-9.
- [15] Zhou Z , Zhang X , Lei X , et al. Sensing of cytoplasmic chromatin by cGAS activates innate immune response in SARS-CoV-2 infection [J]. Signal Transduct Target Ther ,2021 ,6(1) : 382. DOI: 10.1038/s41392-021-00800-3.
- [16] Liu N , Pang X , Zhang H , et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity [J]. Front Immunol ,2022 ,12: 814709. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814709.
- [17] Ning L , Wei W , Wenyang J , et al. Cytosolic DNA-STING-NLRP3 axis is involved in murine acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. Clin Transl Med ,2020 ,10(7) : e228. DOI: 10.1002/ctm2.228.
- [18] Tian M , Li F , Pei H. The cGAS-STING pathway: A new therapeutic target for ischemia-reperfusion injury in acute myocardial infarction? [J]. Biomedicines ,2024 ,12(8) : 1728. DOI: 10.3390/biomedicines12081728.

(下转 839 页)

- [13] Song Y , Zhao Y , Shu Y , et al. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study [J]. Front Endocrinol (Lausanne) , 2023 , 14: 1100453. DOI: 10. 3389/fendo. 2023.1100453.
- [14] Mandaglio-Collados D , Marín F , Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology , pathophysiology , diagnosis and treatment [J]. Med Clin (Barc) , 2023 , 161(8) : 344-350. DOI: 10. 1016/j.medcli.2023.06.005.
- [15] Frolova EG , Pluskota E , Krukovets I , et al. Thrombospondin-4 regulates vascular inflammation and atherogenesis [J]. Circ Res , 2010 , 107(11) : 1313-1325. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232371.
- [16] Lv L , Liang W , Ye M , et al. Thrombospondin-4 ablation reduces macrophage recruitment in adipose tissue and neointima and suppresses injury-induced restenosis in mice [J]. Atherosclerosis , 2016 , 247: 70-77. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.005.
- [17] Muppala S , Rahman MT , Krukovets I , et al. The P387 thrombospondin-4 variant promotes accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions [J]. FASEB J , 2020 , 34(9) : 11529-11545. DOI: 10.1096/fj.201901434RRRR.
- [18] Rahman MT , Muppala S , Wu J , et al. Effects of thrombospondin-4 on pro-inflammatory phenotype differentiation and apoptosis in macrophages [J]. Cell Death Dis , 2020 , 11(1) : 53. DOI: 10. 1038/s41419-020-2237-2.
- [19] 申宜梅 , 仲海峰 , 杨小华 , 等. PCX、NGAL、VCAM-1 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值研究 [J]. 国际泌尿系统杂志 , 2021 , 41(3) : 498-502. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20200727-00031.
- [20] Li X , Yao N , Zhang J , et al. MicroRNA-125b is involved in atherosclerosis obliterans in vitro by targeting podocalyxin [J]. Mol Med Rep , 2015 , 12(1) : 561-568. DOI: 10.3892/mmr.2015.3384.
- [21] Bai X , Zhang H , Li Z , et al. Platelet-derived extracellular vesicles encapsulate microRNA-34c-5p to ameliorate inflammatory response of coronary artery endothelial cells via PODXL-mediated P38 MAPK signaling pathway [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis , 2022 , 32(10) : 2424-2438. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.06.013.
- [22] Liang W , Chen J , Zheng H , et al. MiR-199a-5p-containing macrophage-derived extracellular vesicles inhibit SMARCA4 and alleviate atherosclerosis by reducing endothelial cell pyroptosis [J]. Cell Biol Toxicol , 2023 , 39 (3) : 591-605. DOI: 10. 1007/s10565-022-09732-2.
- [23] El-Ashmawy HM , Selim FO , Hosny TAM , et al. Association of serum podocalyxin levels with peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. J Diabetes Complications , 2019 , 33(7) : 495-499. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.003.
- [24] 王冠 , 赵亚男 , 程志新. 2 型糖尿病患者发生下肢动脉硬化闭塞症的危险因素分析 [J]. 中国医药 , 2023 , 18(6) : 855-859. DOI: 10. 3760/j.issn.1673-4777.2023.06.012.
- [25] Ye M , Qian X , Guo X , et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predict severity and prognosis of lower limb atherosclerosis obliterans [J]. Ann Vasc Surg , 2020 , 64: 221-227. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.005.

(收稿日期: 2025-04-25)

(上接 825 页)

- [19] Hailati J , Liu ZQ , Zhang YF , et al. Increased cyclic guanosine monophosphate and interleukin-1 β is activated by mitochondrial dysfunction and associated with heart failure in atrial fibrillation patients [J]. Cardiol Res , 2024 , 15 (2) : 108-116. DOI: 10. 14740/cr1613.
- [20] Messaoud-Nacer Y , Culerier E , Rose S , et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. Cell Death Dis , 2022 , 13(3) : 269. DOI: 10.1038/s41419-022-04664-5.
- [21] 李新宇 , 李铁军. cGAS-STING 信号通路在心脏相关疾病中的作用 [J]. 中南药学 , 2022 , 20(9) : 1996-1999. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.09.006.
- [22] Li H , Wang X , Luo X , et al. cGAS/STING/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis in hypertrophic cardiomyopathy radiotherapy [J]. Front Biosci (Landmark Ed) , 2025 , 30(3) : 26084. DOI: 10.31083/FBL26084.
- [23] Wang X. Inhibition of HtrA2 alleviates inflammatory response and cell apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute pneumonia in rats [J]. Mol Med Rep , 2020 , 22(4) : 3127-3134. DOI: 10.3892/mmr. 2020.11410.
- [24] Zi C , Zhu Y , Ma X , et al. BASP1/HTRA2 axis , targeted by miR-7a-5p , exerted a pro-apoptosis role in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Toxicol Appl Pharmacol , 2025 , 502: 117437. DOI: 10.1016/j.taap.2025.117437.
- [25] Zheng J , Long M , Qin Z , et al. Nicorandil inhibits cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function by suppressing the HtrA2/ XIAP/ PARP signaling after coronary microembolization in rats [J]. Pharmacol Res Perspect , 2021 , 9 (1) : e00699. DOI: 10. 1002/prp2.699.
- [26] 朱浩 , 姜剑松 , 顾维立 , 等. 支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者细胞免疫、炎性反应及肺功能的影响 [J]. 疑难病杂志 , 2024 , 23(2) : 149-153 , 159. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.005.
- [27] 王瑞莲 , 张琳 , 李敬婵. 淋巴细胞/单核细胞比值联合乳酸脱氢酶对重症肺炎支原体肺炎患儿发生心肌损伤的预测价值 [J]. 实用心脑血管病杂志 , 2025 , 33(11) : 59-62. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.250.
- [28] Liao X , Song X , Li J , et al. An injectable co-assembled hydrogel blocks reactive oxygen species and inflammation cycle resisting myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Biomater , 2022 , 149: 82-95. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.06.039.

(收稿日期: 2025-11-12)