

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.016

脓毒症休克患者血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平 及其对预后的预测价值*

张倩倩,王成立,李 刚

三二〇一医院重症医学科,陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨脓毒症休克患者血清自噬相关蛋白 1(ULK1)、1-磷酸鞘氨醇受体 2(S1PR2)及蛋白酶 3(PRTN3)水平,及其对预后的预测价值。**方法** 选取 2023 年 8 月至 2024 年 8 月该院收治的 123 例脓毒症休克患者作为脓毒症休克组,另选取同期在该院进行体检且健康的 123 例志愿者作为对照组。收集脓毒症休克患者入院时基线资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平。对脓毒症休克患者进行为期 12 个月的随访,并根据随访结果,将其分为死亡组和生存组。采用 Pearson 相关分析脓毒症休克患者平均动脉压(MAP)与血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症休克患者死亡的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线对脓毒症休克患者血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合对脓毒症休克患者死亡的预测效能。**结果** 脓毒症休克组患者血清 ULK1 水平显著低于对照组($P<0.05$),血清 S1PR2、PRTN3 水平显著高于对照组($P<0.05$)。死亡组 38 例,生存组 85 例。与生存组相比,死亡组血清 ULK1 水平显著降低($P<0.05$),血清 S1PR2、PRTN3 水平及急性生理学与慢性健康状况评价 II 评分和序贯器官衰竭评估评分均显著升高($P<0.05$)。死亡组和生存组 MAP、合并器官损伤比例、机械通气比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,脓毒症休克患者 MAP 与血清 ULK1 水平呈显著正相关($r=0.528, P<0.001$),与血清 S1PR2、PRTN3 水平均呈显著负相关($r=-0.564, -0.602$, 均 $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ULK1 水平升高是脓毒症休克患者死亡的独立保护因素($P<0.05$),血清 S1PR2、PRTN3 水平升高是脓毒症休克患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合预测脓毒症休克患者死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.783、0.776、0.853、0.921,三者联合预测脓毒症休克患者死亡的 AUC 明显大于血清 ULK1($Z=3.351, P<0.05$)、S1PR2($Z=3.663, P<0.05$)、PRTN3($Z=2.173, P<0.05$)单独预测的 AUC。**结论** 脓毒症休克患者血清 ULK1 水平降低,血清 S1PR2、PRTN3 水平升高,三者联合检测可提高对脓毒症休克患者死亡的预测效能。

关键词:脓毒症休克; 自噬相关蛋白 1; 1-磷酸鞘氨醇受体 2; 蛋白酶 3; 预后

中图法分类号:R459.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)15-2117-07

Levels of serum ULK1, S1PR2 and PRTN3 in patients with septic shock and their predictive value for prognosis*

Zhang Qianqian, Wang Chengli, Li Gang

Department of Critical Care Medicine, 3201 Hospital, Hanzhong,
Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To explore the serum levels of unc-51 like autophagy activating kinase 1 (ULK1), sphingosine 1-phosphate receptor 2 (S1PR2) and protease 3 (PRTN3) in patients with septic shock and their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 123 patients with septic shock admitted to the hospital from August 2023 to August 2024 were selected as the septic shock group, additionally, 123 healthy volunteers who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as the control group. Baseline data of patients with septic shock were collected upon admission. The levels of serum ULK1, S1PR2 and PRTN3 in all study subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The patients with septic shock were followed up for 12 months, and they were divided into a death group and a survival group according to the follow-up results. Pearson correlation analysis was performed to analyze the relation-

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2022JQ-957)。

作者简介:张倩倩,女,主治医师,主要从事重症急性胰腺炎、重症肺炎、ARDS、脓毒症、急性农药中毒、蜂蛰伤等方向的研究。

引用格式:张倩倩,王成立,李刚.脓毒症休克患者血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平及其对预后的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23

ship between the mean arterial pressure (MAP) of patients with septic shock and the serum levels of ULK1, S1PR2 and PRTN3. Multivariate Logistic regression analysis was adopted to identify independent risk factors for death in patients with septic shock. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to predict the efficacy of serum ULK1, S1PR2 and PRTN3 alone and in combination of the three indicators for death in patients with septic shock. **Results** The level of serum ULK1 in the septic shock group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the levels of S1PR2 and PRTN3 were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were 38 cases in the death group and 85 cases in the survival group. Compared with the survival group, the level of serum ULK1 in the death group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of serum S1PR2 and PRTN3, as well as the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and Sequential Organ Failure Assessment score, were significantly increased ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in mean arterial pressure (MAP), the proportion of patients with combined organ injury and the proportion of patients receiving mechanical ventilation between the death group and the survival group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated serum ULK1 level was an independent protective factor for the death of patients with septic shock ($P < 0.05$), while elevated serum S1PR2 and PRTN3 levels were independent risk factors for the death of patients with septic shock ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between MAP and the level of serum ULK1 in patients with septic shock ($r = 0.528, P < 0.001$), and significant negative correlations between MAP and the levels of serum S1PR2 and PRTN3 ($r = -0.564, -0.602$, both $P < 0.001$). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUCs) for predicting the death of patients with septic shock by serum ULK1, S1PR2, PRTN3 alone and their combination were 0.783, 0.776, 0.853 and 0.921 respectively. The AUC of the combined prediction of the three indicators for the death of patients with septic shock was significantly larger than those of the individual predictions by serum ULK1 ($Z = 3.351, P < 0.05$), S1PR2 ($Z = 3.663, P < 0.05$) and PRTN3 ($Z = 2.173, P < 0.05$). **Conclusion** The level of ULK1 is low in the serum of patients with septic shock, while the levels of S1PR2 and PRTN3 are high. The combined examination of the three indicators may improve the predictive efficacy for death of patients with septic shock.

Key words: septic shock; unc-51 like autophagy activating kinase 1; sphingosine 1-phosphate receptor 2; protease 3; prognosis

脓毒症休克是一种严重的败血症, 以与感染紧密相关的急性循环衰竭为典型特征, 也是烧伤和外伤可能引发的严重并发症^[1-2]。在欧洲和北美地区, 脓毒症休克病死率为 40%~60%, 而在中国, 该病的病死率甚至更高, 尽管近年来随着医疗技术的发展, 脓毒症休克的病死率有所下降, 但由于脓毒症病患者的不断增加, 总体死亡人数仍继续增加^[3-4]。脓毒症休克仍然是临床上的一种重大并发症, 约 10% 的脓毒症患者会进展为脓毒症休克, 即使经过规范的液体复苏、抗感染及器官功能支持治疗, 仍有近半数患者因病情进展或各类并发症而死亡, 给医疗系统与患者家庭带来沉重的负担^[5-7]。因此, 寻找与脓毒症休克预后有关的生物学标志物有重要的临床意义。相关研究发现, N-乙酰转移酶 10 (NAT10) 在脓毒症小鼠的中性粒细胞中呈显著下调状态, NAT10 的靶标是自噬相关蛋白 1 (ULK1), ULK1 的缺失增强了干扰素基因刺激因子-干扰素调节因子 3 (STING-IRF3) 信号通路的激活, 进而促进中性粒细胞中诱导焦亡的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的升高, 这一发现表明 ULK1 在脓毒症中性粒细胞焦亡

中的作用机制^[8]。有研究发现, 1-磷酸鞘氨醇受体 2 (S1PR2) 信号通路通过调节 caspase-11 依赖的巨噬细胞焦亡来影响脓毒症的发生、发展, S1PR2 缺失可改善大肠埃希菌脓毒症的结局, 减少巨噬细胞焦亡, 革兰阴性菌脓毒症患者单核细胞中 caspase-4 与 S1PR2 的表达水平相关^[9-10]。还有研究发现, 脓毒症患者血浆中蛋白酶 3 (PRTN3) 和人白细胞弹性蛋白酶 (HLE) 的蛋白和 mRNA 水平均显著升高, 外源性 PRTN3 和 HLE 均可增加人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 单层的荧光素异硫氰酸酯-葡聚糖通透性, 进而导致血管功能障碍和内皮通透性增加^[11-12]。然而, 目前关于血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 与脓毒症休克患者预后之间关系的研究较为少见, 基于此, 本研究拟通过检测脓毒症休克患者血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平, 分析其对患者预后的预测价值, 以期对脓毒症休克的临床研究提供新的理论支持与实践参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 8 月至 2024 年 8 月本院收治的 123 例脓毒症休克患者作为脓毒症休克组。

纳入标准:(1)符合脓毒症休克的相关标准^[13];(2)年龄>50 岁。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并自身免疫系统性疾病;(3)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能异常;(4)合并传染性疾病。另选取同期在本院进行体检且健康的 123 例志愿者作为对照组。脓毒症休克组男 65 例,女 58 例;年龄 62~85 岁,平均(73.60±8.90)岁;体质量指数(BMI)19~24 kg/m²,平均(21.49±2.42)kg/m²;感染部位:呼吸系统 47 例,消化系统 37 例,血液系统 23 例,泌尿系统 10 例,其他 6 例;基础疾病:合并高血压 36 例,合并冠心病 20 例,合并糖尿病 18 例。对照组男 70 例,女 53 例;年龄 62~85 岁,平均(73.70±8.90)岁;BMI 18~25 kg/m²,平均(21.55±2.62)kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会审批[审批号:(2023)-019]。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平检测 脓毒症休克患者于入院当天、健康志愿者于体检当天采集外周静脉血 5 mL,在室温下静置 25 min 后,4 500 r/min(离心半径:10 cm)离心 20 min,分离血清,分装为 2 份(每份 500 μL)后置于一80 ℃超低温冰箱中保存待测,避免反复冻融(冻融次数≤1 次)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ULK1、S1PR2 及 PRTN3 水平,试剂盒货号、生产厂家及关键验证参数如下:ULK1 ELISA 试剂盒(南京赛戈巍生物科技有限公司,货号:62009)检测限为 1.23 pg/mL,批内变异系数(CV)为 3.2%~5.8%,批间 CV 为 4.5%~7.1%;S1PR2 ELISA 试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,货号:JK161199)检测限为 0.98 pg/mL,批内 CV 为 2.8%~5.1%,批间 CV 为 3.9%~6.5%;PRTN3 ELISA 试剂盒(上海钰博生物科技有限公司,货号:PRTN3)检测限为 1.56 pg/mL,批内 CV 为 3.5%~6.2%,批间 CV 为 4.8%~7.5%。所有试验步骤严格按照对应试剂盒说明书进行操作,实验过程中设置空白孔、标准品孔及复孔(每组样本设 3 个复孔)。

1.2.2 基线收集资料 收集所有脓毒症休克患者入院当天心率、收缩压、舒张压、白细胞计数、血小板计数、血肌酐、血尿素氮、平均动脉压(MAP)、合并基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病)、合并器官损伤(参照文献[13]中的器官功能障碍诊断标准,对循环、呼吸、肾、肝、凝血、神经 6 个器官系统的功能状态进行评估)、机械通气情况及急性生理学与慢性健康状况评价Ⅱ(APACHEⅡ)评分和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[14]等基线资料。

1.2.3 预后评估 采用电话与门诊复查相结合的方式对脓毒症休克组患者进行为期 12 个月的随访。随

访起始时间为患者入院当日,随访终点设定为 2025 年 8 月或患者死亡,持续追踪并记录患者随访阶段的生存情况。根据随访结果将患者分为生存组和死亡组。生存组:脓毒症休克患者入院后存活时间>28 d,且至随访终点仍存活,或随访期间存活时间超 28 d 且因非研究相关原因失访;死亡组:早期死亡(入院后 28 d 内死亡)及晚期死亡(>28 d)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件与 R 软件进行统计学处理与分析。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。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症休克患者死亡的影响因素。通过 Pearson 相关分析 MAP 与血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合水平的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 对脓毒症休克患者死亡的预测效能,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平比较 脓毒症休克组血清 ULK1 水平显著低于对照组,血清 S1PR2、PRTN3 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	ULK1	S1PR2	PRTN3
脓毒症休克组	123	27.75±3.09	33.78±3.95	16.67±1.94
对照组	123	35.58±4.16	25.47±3.16	11.08±2.09
<i>t</i>		-16.758	18.219	21.741
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 生存组和死亡组血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平比较 随访结果显示,死亡组 38 例(早期死亡 3 例,晚期死亡 35 例),生存组 85 例。与生存组相比,死亡组血清 ULK1 水平显著降低,S1PR2、PRTN3 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 生存组和死亡组血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	ULK1	S1PR2	PRTN3
死亡组	38	25.65±3.05	36.48±4.16	18.69±2.15
生存组	85	28.69±3.11	32.57±3.85	15.77±1.85
<i>t</i>		-5.039	5.076	7.687
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 生存组和死亡组基线资料比较 生存组与死亡组性别、年龄、BMI、感染部位、合并基础疾病、心率、收缩压、舒张压、白细胞计数、血小板计数及血肌酐、

血尿素氮水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$); 比例、APACHE II 评分、SOFA 评分比较,差异均有统
死亡组和生存组 MAP、合并器官损伤比例、机械通气 计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 生存组和死亡组基线资料比较[n/n 或 $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	感染部位(呼吸系统/消化系统/ 血液系统/泌尿系统/其他)	合并高血压	合并冠心病	合并糖尿病
死亡组	38	20/45	73.64±8.96	21.52±2.41	11/10/8/5/4	13(34.21)	9(23.68)	6(15.79)
生存组	85	18/40	73.58±8.87	21.48±2.43	36/27/15/5/2	23(27.06)	11(12.94)	12(14.12)
<i>t</i>		0.001	0.035	0.085	6.963	0.649	2.226	0.059
<i>P</i>		0.975	0.972	0.933	0.138	0.421	0.136	0.808

组别	<i>n</i>	心率 (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	MAP (mmHg)	合并器官损伤(个) (1~2/≥3)	机械通气	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)
死亡组	38	88.69±11.74	108.16±14.36	62.87±7.96	66.74±7.19	10/28	28(73.68)	10.65±2.84
生存组	85	84.62±12.08	111.85±15.09	64.08±7.29	75.19±8.29	54/31	34(40.00)	10.42±2.66
<i>t</i>		1.741	−1.272	−0.827	−5.433	14.571	11.919	0.434
<i>P</i>		0.084	0.206	0.410	<0.001	<0.001	0.001	0.665

组别	<i>n</i>	血小板计数(×10 ⁹ /L)	血肌酐(μmol/L)	血尿素氮(mmol/L)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
死亡组	38	175.85±20.46	144.25±22.96	10.20±2.96	26.35±3.28	15.62±4.36
生存组	85	182.41±21.63	135.87±22.18	9.85±1.29	11.24±2.15	5.83±2.06
<i>t</i>		−1.580	1.915	0.916	30.374	16.952
<i>P</i>		0.117	0.058	0.362	<0.001	<0.001

2.4 脓毒症休克患者 MAP 与血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,脓毒症休克患者 MAP 与血清 ULK1 水平呈显著正相关($r=0.528, P<0.001$),与血清 S1PR2、PRTN3 水平均呈显著负相关($r=-0.564、-0.602$,均 $P<0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析脓毒症休克患者死亡的影响因素 以脓症患者预后结局(生存=0,死亡=1)为因变量,将 2.2、2.3 中 $P<0.05$ 的指标[血清 ULK1(以原值输入)、血清 S1PR2(以原值输入)、血清 PRTN3(以原值输入)、MAP(以原值输入)、合并

器官损伤(1~2=0,≥3=1)、机械通气(无=0,有=1)、APACHE II 评分(以原值输入)、SOFA 评分(以原值输入)]作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 ULK1 水平升高为脓毒症休克患者死亡的独立保护因素($P<0.05$),血清 S1PR2、PRTN3 水平升高是脓毒症休克患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。为进一步评估血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独成模的效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 的简化模型,结果显示,血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平仍与脓毒症休克患者死亡有关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症休克患者死亡的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
模型 1						
ULK1	−0.426	0.152	7.842	0.653	0.485~0.879	0.005
S1PR2	0.518	0.164	9.973	1.678	1.217~2.312	0.002
PRTN3	0.624	0.181	11.935	1.866	1.309~2.659	<0.001
MAP	−0.280	0.211	1.757	0.756	0.500~1.143	0.185
合并器官损伤	0.499	0.285	3.065	1.647	0.942~2.879	0.080
创机械通气	1.138	0.652	3.047	3.121	0.870~11.202	0.081
APACHE II 评分	0.791	0.487	2.639	2.206	0.849~5.730	0.104
SOFA 评分	0.950	0.598	2.524	2.586	0.801~8.349	0.112
常数项	−1.370	0.211	42.184	0.254	—	<0.001

续表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症休克患者死亡的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
常数项	0.950	0.598	2.524	2.586	0.801~8.349	0.112
模型 2	-1.370	0.211	42.184	—	—	<0.001
ULK1	-0.461	0.147	9.846	0.631	0.474~0.840	0.002
S1PR2	0.543	0.158	11.794	1.721	1.264~2.342	0.001
PRTN3	0.657	0.175	14.107	1.929	1.369~2.715	<0.001
常数项	-1.872	0.396	22.341	0.154	—	<0.001

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

2.6 血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合对脓毒症休克死亡的预测价值 根据 2.5 多因素 Logistic 回归分析结果,拟合血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 联合诊断脓毒症休克患者死亡的概率模型: $\text{Logit}(P) = -1.872 - 0.461X_{\text{ULK1}} + 0.543X_{\text{S1PR2}} + 0.657X_{\text{PRTN3}}$ 。以脓毒症休克患者预后情况(死亡=1, 生存=0)为状态变量,以血清 ULK1、S1PR2、PRTN3

单独及三者联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合预测脓毒症休克患者死亡的 AUC 分别为 0.783、0.776、0.853、0.921,三者联合预测脓毒症休克患者死亡的 AUC 明显大于血清 ULK1($Z=3.351, P<0.05$)、S1PR2($Z=3.663, P<0.05$)、PRTN3($Z=2.173, P<0.05$)单独预测的 AUC。见表 5、图 1。

表 5 血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合对脓毒症休克死亡的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
ULK1	0.783	0.699~0.852	28.10 ng/mL	78.90	64.70	0.436	<0.001
S1PR2	0.776	0.692~0.846	36.18 ng/mL	68.40	78.80	0.472	<0.001
PRTN3	0.853	0.777~0.910	17.15 ng/mL	73.70	80.00	0.537	<0.001
三者联合	0.921	0.859~0.962	—	89.50	85.90	0.754	<0.001

注:—表示无数据。

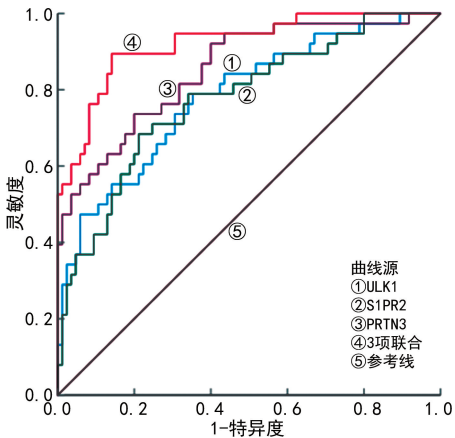


图 1 血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 单独及三者联合预测脓毒症休克死亡的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症休克是重症医学领域内致死率极高的危急病症,其发病机制十分复杂,涉及免疫功能紊乱、血管内皮受损及细胞代谢异常三者之间的相互作用^[15-16]。本研究着重分析血清中 ULK1、S1PR2、PRTN3 这 3 种分子的表达情况,并结合患者的临床检测指标与最终预后结果展开深入分析。

研究表明,ULK1 是自噬的关键启动因子,在银屑病病变皮肤的表皮中,ULK1 及其在 Ser556 位

点的磷酸化明显降低,选择性 ULK1 抑制剂 SBI0206965 局部应用可显著减轻咪喹莫特诱导的银屑病样皮炎的表皮增生、中性粒细胞浸润和银屑病相关标志物的转录,表明 ULK1 抑制可能是治疗银屑病的一种靶向治疗策略^[17]。在脓毒症模型中,ULK1 介导的细胞自噬可通过清除受损细胞器、抑制过度炎症反应来维持细胞稳态,而 ULK1 表达下调则会导致自噬流受阻,进而加重免疫细胞凋亡与促炎因子释放,加剧脓毒症休克的病理进程^[18-19]。另有研究发现,ULK1 可通过降低 NLRP3 水平,抑制肺泡巨噬细胞的免疫反应,从而减轻急性肺损伤;而 TRAF3 会通过泛素化作用抑制 ULK1,间接激活 NLRP3 炎症小体并加重病情^[20]。在本研究中,脓毒症休克组患者血清 ULK1 水平显著低于对照组,表明 ULK1 水平与脓毒症休克的发生有关;进一步对比生存组和死亡组发现,死亡组患者血清 ULK1 水平明显低于生存组,表示 ULK1 水平可以作为检测脓毒症患者预后的生物学指标。

有研究发现,HUVECs 中的 S1PR2 在内毒素血症期间对血管通透性和血管炎症的诱导起着关键作用,S1PR2 可通过激活蛋白激酶信号通路及 Rho 激酶核因子- κ B(NF- κ B)信号通路来介导内皮炎症反应,是内皮细胞促炎表型的关键调节因子,可作为血管疾病

的新型治疗靶点^[21-22]。有研究发现,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)可剂量和时间依赖性地增加 HUVECs 中 S1PR2 的水平,S1P/S1PR2 信号通路会影响 TNF- α 、IL-10 等炎症因子的水平,加重 HUVECs 中的炎症反应,而载脂蛋白 A-I(apoA-I)/清道夫受体 B 类成员 I(SR-BI)可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路负调节 S1P/S1PR2 介导的炎症反应^[23]。在脓毒症小鼠模型中,抑制 S1PR2 水平可显著降低血清 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子水平,减轻肺、肾等重要脏器的损伤程度,提高小鼠存活率^[24]。S1PR2 会通过激活 Rho/ROCK、CDC42 等信号通路破坏内皮细胞间黏附连接,增加血脑屏障通透性,抑制 S1PR2 信号可增强血脑屏障功能,减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎严重程度^[25]。本研究发现,脓毒症休克组患者血清 S1PR2 水平明显高于对照组,死亡组患者血清 S1PR2 水平明显高于生存组,提示 S1PR2 水平参与脓毒症休克的发生,且高水平 S1PR2 与脓毒症休克患者预后密切相关。

通过全基因组关联分析(GWAS)发现,PRTN3 基因上游的单核苷酸多态性(rs62132293, G 等位基因)与抗蛋白酶 3 抗体(PR3-ANCA)阳性疾病的复发风险显著相关,对 401 例 ANCA 相关血管炎患者和 130 例健康对照者的分析结果显示,携带该变异患者的白细胞中 PRTN3 表达水平显著升高^[26]。在使用 LPS 诱导的败血症和急性肺损伤(ALI)模型中,对比野生型(WT)和 PRTN3 敲除(PRTN3^{-/-})小鼠,研究表明,PRTN3 缺乏显著提高了脓毒症小鼠的存活率,减轻了 ALI 的病理变化,并上调了肺组织中的铁凋亡标志物(SLC7A11, GPX4),说明 PRTN3 通过调节嗜中性粒细胞嗜性脂肪吞噬作用,加剧了与脓毒症相关的炎症反应和 ALI 的发展^[27-28]。在本研究中,脓毒症休克组血清 PRTN3 水平显著高于对照组,表明 PRTN3 水平与脓毒症休克的发生有关;与生存组相比,死亡组患者血清 PRTN3 水平显著升高,进一步提示 PRTN3 水平可以反映脓毒症休克患者的预后情况。

有研究发现,合并原发性高血压的脓症患者入院 24 h 内 MAP 与 30 d 病死率的有关^[29]。一项基础实验证实,用重组脱氧核糖核酸酶降解中性粒细胞胞外诱捕网并结合抗菌药物治疗,能减轻脓毒症导致的器官损伤并提高小鼠存活率^[30]。有研究发现,经倾向评分匹配后发现,初始采用无创通气患者的生存率更高,住院死亡风险降低 24%,且亚组分析显示,无恶性肿瘤、序贯器官衰竭评估评分较低及氧合指数较高的患者,采用初始无创通气的生存获益更显著^[31]。在本研究中,死亡组和生存组 MAP、合并器官损伤比例、机械通气比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且与生存组相比,死亡组 APACHE II 评分、SOFA 评分均显著升高($P < 0.05$),与前人研究结果基本

一致^[15]。

本研究 Pearson 相关分析结果显示,MAP 与血清 ULK1 水平呈显著正相关($P < 0.05$),与 S1PR2、PRTN3 水平均呈显著负相关($P < 0.05$),均与 S1PR2、PRTN3 水平均呈显著正相关($P < 0.05$),提示血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 水平与患者的循环功能紧密相关。相较于分别检测血清中 ULK1、S1PR2、PRTN3 的水平,将这 3 种指标进行联合检测时,其预测脓毒症休克患者预后不良的 AUC 显著提升,这一结果表明,采用多指标联合检测的方式,可有效增强对脓毒症休克患者死亡的预测效能,提高预测结果的准确性。

本研究也存在诸多局限性:(1)本研究为单中心研究,入组患者均来自本院,病例选择可能存在偏倚,未来需开展多中心、前瞻性队列研究验证结果的可靠性。(2)本研究样本量相对有限,且未根据患者年龄、基础疾病、感染病原体类型进行亚组分析。(3)本研究未纳入乳酸、降钙素原等临床常用的脓毒症预后评估指标进行联合分析,无法明确血清 ULK1、S1PR2、PRTN3 与传统标志物相比是否具有额外预测效能,后续研究需补充相关指标并构建联合预测模型。

综上所述,脓毒症休克患者血清 ULK1 水平降低,血清 S1PR2、PRTN3 水平升高,三者联合检测可能提高对脓毒症休克患者死亡的预测效能。但受限于本研究的样本量规模,研究结果的代表性可能不足,后续将通过扩大样本量,进一步深入开展相关工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 张倩倩:数据收集、实验检测、统计分析及文章撰写;王成立:病例整理与文稿修订;李刚:课题设计、整体指导与论文审阅。

参考文献

- [1] 谭睿,杨鹏磊,王晶,等.载脂蛋白 A-I 联合血清淀粉样蛋白 A 判断脓毒症及脓毒症休克患者的病情及预后价值[J].中华急诊医学杂志,2024,33(5):643-650.
- [2] 卢华苹,郑琦.颌面颈部多间隙感染合并颈深部脓肿伴脓毒性休克 1 例[J].中华急诊医学杂志,2025,34(9):1275-1277.
- [3] Monneret G, Lafon T, Gossez M, et al. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1023 cases[J]. Intensive Care Med, 2025, 51(10):1820-1832.
- [4] 孙杨,胥亚,高雯.降钙素原动态变化水平与脓毒症患者病情严重程度的相关性分析[J].当代医学,2025,31(4):97-101.
- [5] 董立鹏,武新慧,赵聪聪,等.不同种类液体复苏对早期脓毒症和脓毒性休克患者多糖包被的影响及临床意义:一项单中心、前瞻性、随机对照试验[J].中华危重病急救医学,2025,37(3):237-244.

- [6] 仲可琢,刘涵,杨洋,等.核因子 E2 相关因子 2 及其相关通路在脓毒症急性肺损伤中作用的研究进展[J].中华危重病急救医学,2025,37(11):1067-1073.
- [7] Negm E M, Ali H T, Nofal H A, et al. Correction to: impact of low-dose ketamine infusion on intracranial pressure and hemodynamics in septic shock patients[J]. *Neurocrit Care*, 2026, 44(2):743.
- [8] Kawazoe Y, Miyamoto K, Miyagawa N, et al. Polymyxin B hemoperfusion for patients with septic shock requiring high-dose norepinephrine: a multicenter prospective cohort study[J]. *Crit Care Explor*, 2025, 7(10):e1320.
- [9] Zhang H, Chen Z Y, Zhou J A, et al. NAT10 regulates neutrophil pyroptosis in sepsis via acetylating ULK1 RNA and activating STING pathway[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1):916.
- [10] 侯金超. S1PR2 在脓毒症致急性肺损伤发生发展中的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [11] Song F, Hou J C, Chen Z C, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 signaling promotes caspase-11-dependent macrophage pyroptosis and worsens *Escherichia coli* sepsis outcome[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2):311-320.
- [12] Patterson E K, Gillio-Meina C, Martin C M, et al. Proteinase 3 contributes to endothelial dysfunction in an experimental model of sepsis[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246(21):2338-2345.
- [13] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [14] 中华医学会急诊医学分会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2021 版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(3):263-280.
- [15] 刘向龙,陈剑明,杨玲,等.血清 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克预后评估中的价值分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(3):374-378.
- [16] 李晓宁,刘懿,林婷,等. T 细胞活化谱对脓毒症患者病原菌类型的鉴别效果[J]. 中国医刊, 2024, 59(2):191-195.
- [17] Qiu X N, Zheng L, Liu X T, et al. ULK1 inhibition as a targeted therapeutic strategy for psoriasis by regulating keratinocytes and their crosstalk with neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:714274.
- [18] Kim M J, Bae S H, Ryu J C, et al. SESN2/sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8):1272-1291.
- [19] Steiner J L, Crowell K T, Kimball S R, et al. Disruption of REDD1 gene ameliorates sepsis-induced decrease in mTORC1 signaling but has divergent effects on proteolytic signaling in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(12):E981-E994.
- [20] Jiang L, Ye C L, Huang Y H, et al. Targeting the TRAF3-ULK1-NLRP3 regulatory axis to control alveolar macrophage pyroptosis in acute lung injury[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56(5):789-804.
- [21] Zhang G Q, Yang L, Kim G S, et al. Critical role of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) in acute vascular inflammation[J]. *Blood*, 2013, 122(3):443-455.
- [22] Wang Y Q, Aoki H, Yang J, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in bile-acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2017, 65(6):2005-2018.
- [23] Ren K, Lu Y J, Mo Z C, et al. ApoA-I/SR-BI modulates S1P/S1PR2-mediated inflammation through the PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs[J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(2):287-296.
- [24] He C, Larson-Casey J L. Targeting S1PR2 in sepsis, one fragmented mitochondrion at a time[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2025, 72(6):603-604.
- [25] Cruz-Orengo L, Daniels B P, Dorsey D, et al. Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female CNS autoimmunity susceptibility[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2571-2584.
- [26] Chen D P, Aiello C P, McCoy D, et al. PRTN3 variant correlates with increased autoantigen levels and relapse risk in PR3-ANCA versus MPO-ANCA disease[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4):e166107.
- [27] Zhang H, Wang Y, Wang S H, et al. Tangeretin alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage via Nrf2 signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1):11.
- [28] 赵红菲,刘欢,邵雅,等. 蛋白酶 3 在急性肺损伤相关的细胞铁死亡中的作用及机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(5):991-1002.
- [29] Jia X H, Zhang H Y, Sui W N, et al. Association between average mean arterial pressure and 30-day mortality in critically ill patients with sepsis and primary hypertension: a retrospective analysis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):20640.
- [30] Czaikoski P G, Mota J M, Nascimento D C, et al. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148142.
- [31] Lu Y X, Zhang J T, Zhang W L, et al. Impact of initial ventilation strategies on in-hospital mortality in sepsis patients: insights from the MIMIC-IV database[J]. *BMC Pulm Med*, 2025, 25(1):147.

(收稿日期:2025-11-07 修回日期:2026-02-11)

(编辑:熊欣然 陈晶)