

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246212

· 论 著 ·

## 大鼠脓毒症肺损伤与中性粒细胞载脂蛋白的相关性研究

郑 军<sup>1</sup>, 祝木建<sup>2</sup>, 李江东<sup>2</sup>, 余涵聪<sup>2</sup>, 施明栋<sup>2</sup>, 李 林<sup>2</sup>

(1. 新疆医科大学第六附属医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830002; 2. 新疆医科大学第六临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830017)

**[摘要]** **目的** 探究大鼠脓毒症肺损伤与中性粒细胞载脂蛋白(HNL)的相关性。**方法** 45 只大鼠按照随机方法分为对照组、sham 组及模型组, 模型组建立脓毒症肺损伤大鼠模型, sham 组开腹后仅游离盲肠后关腹, 不进行结扎和穿刺, 对照组为健康大鼠。使用试剂盒检测各组大鼠血清白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及 HNL; 血气分析仪检测氧合指数; 计算肺组织湿/干比; HE 染色观察肺组织病理形态, 计算肺损伤评分。**结果** 对照组及 sham 组 12、24、36 h 的 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、HNL 水平、氧合指数、肺组织湿/干比、肺损伤评分比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 与 sham 组相比, 模型组 12、24、36 h 的 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、HNL 水平、氧合指数、肺组织湿/干比、肺损伤评分均升高, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。对照组大鼠 12、24、36 h 肺组织结构正常, 且未见水肿, sham 组大鼠 12、24、36 h 肺组织仅有少量炎症细胞, 模型组大鼠 12、24、36 h 肺组织结构严重破坏, 肺泡萎陷, 炎症细胞严重浸润, 但随着时间延长病理改善。脓毒症肺损伤大鼠中, HNL 与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、肺部湿/干比、肺损伤评分呈现正相关性(均  $P < 0.05$ ), 与氧合指数呈现负相关性( $P < 0.05$ )。**结论** 脓毒症肺损伤大鼠中 HNL 显著升高, 炎症反应严重, 肺组织湿/干比、肺损伤加重, 氧合指数降低, 且 HNL 水平与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平、肺组织湿/干比、肺损伤呈正相关性, 与氧合指数呈负相关性。

**[关键词]** 脓毒症; 肺损伤; 中性粒细胞载脂蛋白; 炎症因子; 氧合指数; 病理形态; 动物试验; 大鼠

**[中图分类号]** R631

## Correlation between lung injury and human neutrophil lipocalin in rats with sepsis

ZHENG Jun<sup>1</sup>, ZHU Mu-jian<sup>2</sup>, LI Jiang-dong<sup>2</sup>, YU Han-cong<sup>2</sup>, SHI Ming-dong<sup>2</sup>, LI Lin<sup>2</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China; 2. The Sixth Clinical School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between lung injury and human neutrophil lipocalin (HNL) in rats with sepsis. **Methods** 45 rats were randomly divided into a control group, a sham group, and a model group. The model group was to construct a rat sepsis lung injury model, the sham group was to free cecum laparotomy and then close abdomen without ligation and puncture, and the control group was with healthy rats. Serum interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and HNL in each group of rats were detected with reagent kit. Oxygenation index was detected by blood gas analysis system. Lung wet/dry (W/D) ratio was calculated. Pathological morphology of lung tissue was observed by HE staining, and lung injury score was calculated. **Results** There were no significant differences in IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , HNL levels, oxygenation index, lung tissue wet/dry ratio, and lung injury score between the control group and the sham group at 12, 24 and 36 hours (all  $P > 0.05$ ). Compared with the sham group, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , HNL levels, oxygenation index, lung tissue wet/dry ratio,

[收稿日期] 2024-07-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960342); 新疆医科大学创新训练计划项目(S202210760160)

[作者简介] 郑军(1981-), 男(汉族), 新疆维吾尔自治区人, 副主任医师, 主要从事临床合理用药研究。

[通信作者] 郑军 E-mail: nbrz80@sina.com

and lung injury score in the model group increased at 12, 24 and 36 hours, with significant differences (all  $P < 0.05$ ). At 12, 24 and 36 hours, lung tissue structure of rats was normal in the control group, with no edema observed; there were only a few inflammatory cells in the lung tissue of rats from the sham group; while in the model group, lung tissue structure of rats was severely injured, pulmonary alveoli collapsed, and inflammatory cells were severely infiltrated, but pathology improved with time. In rats with sepsis and lung injury, HNL was positively correlated with IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , lung wet/dry ratio, and lung injury scores (all  $P < 0.05$ ), while negatively correlated with oxygenation index ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In rats with sepsis lung injury, HNL increases significantly, with severe inflammation and aggravation in lung tissue wet/dry ratio and lung injury, while oxygenation index decreases. HNL level is positively correlated with IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  levels, lung tissue wet/dry ratio and lung injury, but negatively correlates with oxygenation index.

**[Key words]** sepsis; lung injury; human neutrophil lipocalin; inflammatory factor; oxygenation index; pathological morphology; animal test; rat

脓毒症是重症患者死亡的首要原因,据最新全球疾病负担统计数据显示:每年新发约 5 000 万例脓毒症患者,其病死率高达 20%~40%,严重威胁患者生命安全<sup>[1]</sup>。脓毒症的发病基础是宿主免疫抗感染作用减弱,随着疾病进展可发生多系统炎症反应和多器官功能衰竭,甚至导致患者死亡<sup>[2]</sup>。临床上,肺部是脓毒症累及的器官之一,炎症和氧化应激在脓毒症所致的肺损伤中起关键作用,抑制过度产生的炎性反应及应激反应可显著改善肺功能和生存状态<sup>[3]</sup>。中性粒细胞载脂蛋白(human neutrophil lipocalin, HNL)是中性粒细胞的主要成分,HNL 含量的高低与炎症反应过程中的中性粒细胞数量相关,当发生急性细菌感染时,血液中 HNL 浓度可在 1~2 h 内明显升高并加重病情<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,HNL 水平上升可导致肺部炎症加重,可作为一种细菌感染标志物。脓症患者血清中 HNL 水平显著升高,且预后不良患者血清 HNL 水平较预后良好患者显著升高,因此,检测血清 HNL 水平可较好反映脓症患者预后情况<sup>[6]</sup>;但 HNL 与脓毒症肺损伤的关系还有待考量,故本研究通过建立脓毒症肺损伤动物模型,探究 HNL 与该疾病发生发展的关系。

## 1 材料与方法

1.1 试验动物 无特定病原体(specific pathogen free, SPF)等级(Sprague Dawley)成年 45 只雄性大鼠,体重(230 $\pm$ 20)g,鼠龄 3~4 周,购自南京卡文斯生物技术有限公司,动物许可证号:SYXK(宁)2022-0007。在温度 23~25 $^{\circ}$ C,湿度 50%~60%环境下自由进食及饮水。符合动物伦理委员会审批。

1.2 主要试剂与仪器 戊巴比妥钠(上海新亚药业

有限公司,国药准字 H31021725);磷酸盐缓冲液、0.25%胰酶(HyClone 公司,货号:SH30256.01、SH30042.01);苏木精-伊红试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:G1120);白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  抗体(Abcam 公司,货号:ab9722、ab208113、ab286149);HNL 试剂盒(上海梵态生物科技有限公司,货号:FT-PC20691);GAPDH 兔多克隆抗体(赛默飞世尔科技有限公司,货号:PA1-16777);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(碧云天生物科技有限公司,货号 A0208);HBS-1096A 酶标仪(上海研卉生物科技有限公司);TDZ4-WS 低速台式离心机(湖南湘瑞生物科技有限公司);IX71 型倒置拍照显微镜(上海赖氏电子科技有限公司);DYCP-31E 电泳仪(北京六一生物科技有限公司)。

1.3 分组、脓毒症肺损伤动物建模 45 只大鼠按照随机数字方法分为对照组、sham 组及模型组,均 15 只。模型组依据文献<sup>[7]</sup>建立脓毒症肺损伤模型。大鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,仰卧位固定后将其腹部毛发脱去并消毒,腹中切口约 2 cm,进行盲肠尾部和回盲瓣中间结扎和穿刺,并对其进行轻微按压,将肠腔内物挤至腹腔位置后进行伤口缝合处理。sham 组开腹后仅游离盲肠后关腹,不进行结扎和穿刺。造模后大鼠出现竖毛、腹胀和腹腔积液现象,皮毛杂乱无光泽,眼角出现血性分泌物等表现,则表明造模成功。模型组大鼠均建模成功。建模成功后 36 h 时模型组感染死亡 3 只,剩余 12 只。

1.4 血清炎症因子水平及 HNL 水平检测 建模成功后的 12、24、36 h,抽取尾部静脉血 2 mL,分两次收取。静脉血放入试管,置入离心机以 3 000 r/min 离心 15 min,取血清于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存后均严格按

照 ELISA 试剂盒说明书相关规范进行,ELISA 法检测大鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α、HNL 含量。

1.5 氧合指数 建模成功后 12、24、36 h,抽取胸主动脉血 3 mL,立即采取血气分析,观察动脉血氧分压 (partial pressure of arterial blood oxygen, PaO<sub>2</sub>) 值,依据吸入气中的氧浓度分数 (fraction of inspiration O<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>) 计算氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)。

1.6 肺组织湿/干比 建模成功后 12、24、36 h,处死大鼠取右肺组织,采用电子天平称湿重,后放入 80℃ 电热干燥箱中烤 18 h,称干重,计算湿/干比,肺组织湿/干比 = (湿重 - 干重) / 干重 × 100%。

1.7 HE 染色及病理评分 建模成功后 12、24、36 h,取肺组织甲醛固定 24 h 后,常规脱水,石蜡包埋后,采用 5 μm 厚度切片。将切片置于二甲苯中脱蜡,乙醇脱水 (70% → 80% → 90% → 95%),自来水冲洗后,苏木精染色,1% 的盐酸 - 乙醇分化,水洗蓝化,1% 的伊红复染,乙醇透水,二甲苯透明及中性树脂封片,显微镜观察病理形态。参照 NishinaK 的评分标准。0 分:最轻微损伤;1 分:轻微损伤;2 分:中度损伤;3 分:重度损伤;4 分:最严重损伤。总分作

为肺组织的病理评分。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素方差分析;两组间对比采用配对样本 LSD-*t* 检验;不同时间计量资料比较采用重复测量方差分析;采用 *Pearson* 分析相关性;以  $P \leq 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较 组间比较:对照组及 sham 组的 12、24、36 h 的 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ );与对照组及 sham 组相比,模型组 12、24、36 h 的 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平升高,差异均有统计学意义 (*F* 值分别为 41.720、116.300、25.480,均  $P < 0.05$ )。时间比较:模型组随着时间的延长,IL-6、IL-1β、TNF-α 水平逐渐降低,差异均有统计学意义 (*F* 值分别为 3.576、16.100、4.877,均  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组大鼠 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

Table 1 Comparison of IL-6, IL-1β and TNF-α levels in rats of each group ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	IL-6			IL-1β			TNF-α		
	12 h	24 h	36 h	12 h	24 h	36 h	12 h	24 h	36 h
模型组	126.34 ± 12.26*#	107.28 ± 10.26*#a	102.55 ± 12.16*#ab	225.90 ± 23.09*#	201.17 ± 19.66*#a	190.04 ± 21.16*#ab	39.64 ± 4.10*#	34.36 ± 3.80*#a	30.39 ± 4.11*#ab
sham 组	87.02 ± 7.12	88.39 ± 9.02	86.14 ± 7.54	145.02 ± 20.66	143.96 ± 18.17	142.20 ± 18.99	28.25 ± 4.08	27.60 ± 2.66	26.88 ± 2.47
对照组	85.25 ± 6.23	84.02 ± 8.20	84.13 ± 7.10	142.36 ± 18.20	144.10 ± 17.44	144.59 ± 18.26	27.34 ± 3.61	26.11 ± 2.96	26.29 ± 2.60

注: \* 表示与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); # 表示与 sham 组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); a 表示与同组 12 h 比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); b 表示与同组 24 h 比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2 各组大鼠 HNL 水平比较 对照组及 sham 组的 12、24、36 h 的 HNL 水平比较,差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ );与对照组及 sham 组比较,模型组 12、24、36 h 的 HNL 水平升高 (均  $P < 0.001$ );模型组组内比较,与 12 h 相比,24、36 h 的 HNL 水平降低 (均  $P < 0.05$ ),但 24 h 与 36 h 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

2.3 各组大鼠肺部湿/干比比较 对照组及 sham 组的 12、24、36 h 的肺部湿/干比比较,差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ );与对照组及 sham 组相比,模型组 12、24、36 h 的肺部湿/干比均升高 (均  $P < 0.05$ );模型组组内比较,与 12 h 相比,24、36 h 的肺部湿/干比降低 (均  $P < 0.05$ ),但 24 h 与 36 h 比较差异无

统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 各组大鼠 HNL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

Table 2 Comparison of HNL levels in rats of each group ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	12 h	24 h	36 h
模型组	45.38 ± 3.77*#	41.28 ± 3.14*#a	40.55 ± 4.03*#a
sham 组	10.84 ± 1.58	11.39 ± 1.02	11.14 ± 1.54
对照组	10.31 ± 1.32	10.02 ± 1.20	10.13 ± 1.10

注: \* 表示与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); # 表示与 sham 组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); a 表示与同组 12 h 比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 3 各组大鼠肺部湿/干比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of lung wet/dry ratio in rats of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	12 h	24 h	36 h
模型组	6.08 ± 0.59*#	5.48 ± 0.61*#a	5.40 ± 0.56*#a
sham 组	4.04 ± 0.42	4.11 ± 0.38	4.07 ± 0.42
对照组	3.80 ± 0.36	3.79 ± 0.41	3.75 ± 0.35

注: \*表示与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); #表示与 sham 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); a 表示与同组 12 h 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.4 各组大鼠氧合指数比较 对照组及 sham 组的 12、24、36 h 的氧合指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与对照组及 sham 组比较,模型组 12、24、36 h 的氧合指数均降低(均  $P < 0.05$ );模型组组内比较,与 12 h 相比,24、36 h 的氧合指数均升高(均  $P < 0.05$ ),但 24 h 与 36 h 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 各组大鼠氧合指数比较( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

Table 4 Comparison of oxygenation index of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	12 h	24 h	36 h
模型组	175 ± 16*#	186 ± 31*#a	193 ± 25*#
sham 组	314 ± 26	315 ± 29	317 ± 28
对照组	316 ± 19	318 ± 22	319 ± 26

注: \*表示与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); #表示与 sham 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); a 表示与 12 h 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.5 各组大鼠肺组织病理形态及肺组织损伤评分比较 对照组及 sham 组的肺组织损伤评分均为 0 分。模型组 12、24、36 h 的肺组织损伤评分分别为(2.82 ± 0.37)、(2.24 ± 0.30)、(1.89 ± 0.27)分,模拟组与对照组、sham 组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。与 12 h 比较,24 h 肺组织损伤评分降低( $P < 0.05$ ),与 24 h 比较,36 h 的肺组织损伤评分降低( $P < 0.05$ )。HE 染色显示:对照组大鼠 12、24、36 h 肺组织结构正常,且未见水肿,sham 组大鼠 12、24、36 h 肺组织仅有少量炎症细胞,模型组大鼠 12、24、36 h 肺组织结构严重破坏,肺泡萎陷,炎症细胞严重浸润,但随着时间的延长病理改善,见图 1。

2.6 脓毒症肺损伤大鼠 HNL 与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、肺部湿/干比、氧合指数、肺损伤评分相关性

分析 脓毒症肺损伤大鼠中,HNL 与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、肺部湿/干比、肺损伤评分呈现正相关性(均  $P < 0.05$ ),与氧合指数呈现负相关性( $P < 0.05$ ),见表 5。

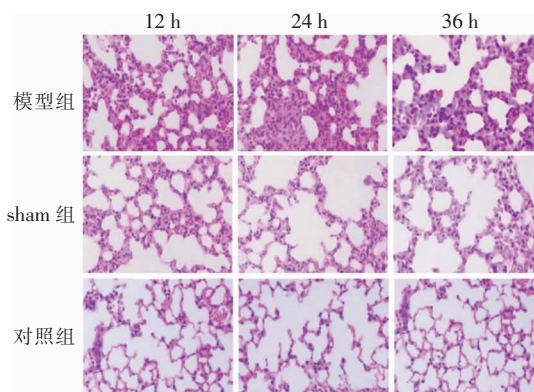


图 1 各组大鼠肺组织病理形态比较(200×)

Figure 1 Comparison of pathological morphology of lung tissue of rats in each group (200×)

表 5 脓毒症肺损伤大鼠 HNL 与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、肺部湿/干比、氧合指数、肺损伤评分相关性分析

Table 5 Correlation of HNL with IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , lung wet/dry ratio, oxygenation index, and lung injury score in rats with lung injury and sepsis

	HNL	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	肺部湿/干比	氧合指数	肺损伤评分
<i>r</i>		0.308	0.296	0.415	0.328	-0.334	0.514
<i>P</i>		0.035	0.030	0.011	0.022	0.019	0.001

### 3 讨论

脓毒症引起的肺损伤是一种常见的并发症,严重影响患者预后<sup>[8]</sup>。中性粒细胞是循环中最丰富的免疫细胞,在宿主防御细菌感染中起着至关重要的作用。然而,在脓毒症期间,过度的中性粒细胞激活,浸润肺部可加剧肺损伤。HNL 是一种主要由活化的中性粒细胞释放的小分泌蛋白,参与炎症反应,包括脓毒症<sup>[9]</sup>。在本研究中,旨在探讨 HNL 与脓毒症诱导的大鼠肺损伤的相关性,有助于深入了解其潜在机制,并有可能为治疗疾病找到新的治疗靶点。

本研究结果显示,脓毒症肺损伤大鼠中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  显著升高,在 12 h 表达最高,24 h 及 36 h 时逐渐降低。在脓毒症诱发的多器官损伤中,肺部是最受累的器官,肺部是巨噬细胞较集中的器

官,而巨噬细胞是炎症细胞因子的主要来源之一,检测炎症因子可较好反映肺组织炎症反应程度<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,IL-6 是一种多功能细胞因子,能够促进炎症反应的发生,并参与免疫细胞的活化和增殖,在脓毒症肺损伤中,IL-6 的浓度明显升高,与肺损伤的程度呈正相关。脓毒症患者的 IL-1 $\beta$  水平也明显升高,IL-1 $\beta$  通过激活炎性细胞和表达细胞黏附分子,进一步加快肺组织破坏<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  是炎症反应中最具代表性的细胞因子之一,能够诱导其他炎症介质的产生,并参与炎症细胞的活化和迁移<sup>[13]</sup>。本研究认为在脓毒症肺损伤中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平升高与机体促炎因子及抗炎因子失衡,使肺损伤加重相关。IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  在脓毒症肺损伤中 12 h 时达到最高水平,后逐渐降低,可能与随着疾病进展机体免疫细胞会对这些炎症介质进行主动清除,以恢复免疫平衡和减轻炎症反应,进而降低上述炎症因子水平有关。

本研究发现,脓毒症肺损伤大鼠中 HNL 水平升高、肺部湿/干比、肺损伤增加的同时氧合指数有所降低,说明在脓毒症肺损伤疾病发展过程中 HNL 水平升高,肺损伤加重,并可影响呼吸功能。HNL 是人体重要的载体蛋白超家族成员,常规状态下表达极低,而当机体受到感染后迅速升高,升高时间优于 C 反应蛋白等常规炎症指标,并在感染控制后表达下降<sup>[14-15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明,在肺源性脓毒症患者中 HNL 水平显著升高,中性粒细胞的活化可加重肺上皮细胞损伤,同时疾病发展过程中细菌体裂解产物可提高巨噬细胞活性,也升高 HNL 的表达。另有研究<sup>[17-18]</sup>表明,在慢性阻塞性肺疾病患者中 HNL 表达升高,认为是疾病发展过程中机体中性粒细胞激活,进而加快 HNL 进一步释放,并加重疾病进展。本研究认为脓毒症肺损伤大鼠在 12 h 时, HNL 表达最高,而在 24 h 和 36 h 时逐渐降低,可能在疾病早期引起了中性粒细胞的活化,导致 HNL 的表达升高,随着时间的推移,炎症反应可能逐渐减弱,导致 HNL 的水平下降。脓毒症发生发展过程中导致炎症介质的释放,如细胞因子、趋化因子等,这些炎症介质可以引起肺血管通透性增加和肺泡水肿,从而导致肺部湿/干比升高<sup>[19]</sup>。同时,脓毒症发生时导致细菌或病毒产生的毒素释放进入血液,血管扩张血压下降,继而出现肺组织缺血缺氧,损伤肺功能,导致氧合指数下降<sup>[20]</sup>。本研究结果显示: Pearson 相关性分析发现,脓毒症肺损伤大鼠中, HNL 与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、肺部湿/干比、肺损伤

评分呈现正相关性,与氧合指数呈现负相关性,说明 HNL 可参与脓毒症肺损伤大鼠炎症反应、肺损伤及呼吸功能。本研究认为 HNL 是中性粒细胞活化的标志物,而 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是炎症介质, HNL 激活可引起炎症反应,升高 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平进一步导致肺部湿/干比上升,肺损伤加重。另外,脓毒症肺损伤中 HNL 升高会导致肺泡通气 and 血液灌注不匹配,中性粒细胞的活化可能还会导致血管内皮功能障碍和微血栓形成,进一步加重氧合指数的下降。

综上所述,脓毒症肺损伤大鼠中 HNL 显著升高,炎症反应严重且肺组织湿/干比升高、肺损伤加重,氧合指数降低。且 HNL 水平与 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平、肺部湿/干比、肺损伤呈正相关性,与氧合指数呈负相关性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Criteria for pediatric sepsis – a systematic review and Meta-analysis by the pediatric sepsis definition taskforce[J]. Crit Care Med, 2022, 50(1): 21–36.
- [2] Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and Meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(3): 383–400.
- [3] 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.  
Ruan BL, Shao M, Han XJ. Study on the expression levels and clinical value of serum CCL25 and PARK7 in patients with acute lung injury secondary to sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 90–94, 117.
- [4] 陈翠竹, 马寅舰. 血清 HNL、ANC 对腹腔细菌感染的鉴别价值研究[J]. 中外医学研究, 2023, 21(29): 64–67.  
Chen CZ, Ma YJ. Study on value of serum HNL and ANC in the differential diagnosis of intra-abdominal bacterial infection [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2023, 21(29): 64–67.
- [5] 李丹, 郑裕鹏, 邱玉杏, 等. HNL、ANXA1 mRNA 表达水平与 COPD 合并肺部感染病原菌分布及药物敏感性的关系[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(10): 1233–1236.  
Li D, Zheng YP, Qiu YX, et al. Relationship between the HNL, ANXA1 and the pathogenic bacteria distribution of COPD combined with pulmonary infection and drug sensitivity [J]. Journal of Tropical Medicine, 2019, 19(10): 1233–

- 1236.
- [6] Saleh NY, Abo El Fotoh WMM, El-Hawy MA. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic marker in pediatric sepsis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(6): e245 - e252.
- [7] 黄立搜, 楼黎明, 王世强, 等. 脓毒症大鼠急性肺损伤机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2015, 25(10): 918 - 920.  
Huang LS, Lou LM, Wang SQ, et al. Mechanism of acute pulmonary injury in rats with sepsis[J]. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2015, 25(10): 918 - 920.
- [8] 盛磊, 周杰诗, 韩旭, 等. ACT001 通过 STAT 1/CHTA/MHC-II 通路发挥抗炎抗氧化活性治疗脓毒症引起的急性肺损伤[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(12): 2231 - 2239.  
Sheng L, Zhou JS, Han X, et al. ACT001 exerts anti-inflammatory and antioxidative activity to alleviate sepsis-induced acute lung injury through STAT1/CHTA/MHC-II pathway[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2023, 39(12): 2231 - 2239.
- [9] 郑军, 郗晓婧, 西任古丽·孜能. HNL 在脓症患者抗生素使用时机中的应用分析[J]. *医学综述*, 2021, 27(12): 2468 - 2472.  
Zheng J, Xi XJ, Xiren Guli·ZN. Analysis of application of HNL in antibiotic use timing in sepsis patients[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(12): 2468 - 2472.
- [10] Gao JW, Zhang AQ, Pan W, et al. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118843.
- [11] 李国新, 窦静, 房颖, 等. 他汀类药物联合痰热清注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤疗效及对外周血 HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(16): 1781 - 1786.  
Li GX, Dou J, Fang Y, et al. Effect of statins combined with tanreqing injection on sepsis complicated with acute lung injury and its effect on HMGB1, IL-6, IL-17 and IL-33 in peripheral blood[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2021, 30(16): 1781 - 1786.
- [12] Gharamti AA, Samara O, Monzon A, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cytokine*, 2022, 158: 156006.
- [13] Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R237.
- [14] 汪雪. 血清 NLR、HNL、IL-6 对社区获得性肺炎严重程度及预后的评估价值研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.  
Wang X. A clinical study on the value of serum NLR, HNL and IL-6 in assessing the severity and prognosis of community-acquired pneumonia[D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- [15] 程巧林, 王丹虹, 卢田甜, 等. 感染性疾病早产儿血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、IL-12、HNL 水平变化及其临床意义[J]. *海南医学*, 2023, 34(18): 2691 - 2695.
- Cheng QL, Wang DH, Lu TT, et al. Changes of serum 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, interleukin-12, and human neutrophil lipocalin levels in preterm infants with infectious diseases and their clinical significance[J]. *Hainan Medical Journal*, 2023, 34(18): 2691 - 2695.
- [16] 郑军, 西任古丽·孜能, 刘斌, 等. 中性粒细胞载脂蛋白、降钙素原和白细胞介素-6 水平在老年肺源性脓症患者中的表达及临床意义[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(4): 801 - 804.  
Zheng J, Xiren Guli·ZN, Liu B, et al. The expression and clinical significance of HNL, PCT and IL-6 in elderly patients with pulmonary sepsis[J]. *Geriatrics & Health Care*, 2021, 27(4): 801 - 804.
- [17] 江雁琼. RDW、HNL 和 CRP 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(16): 2740 - 2743.  
Jiang YQ. Expressions of RDW, HNL and CRP in COPD patients and their significance[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2018, 34(16): 2740 - 2743.
- [18] 黄志卫, 陆玲. HNL、PCT、CRP 及膜联蛋白 A1 对 COPD 合并呼吸系统感染的诊断价值[J]. *山东医药*, 2017, 57(6): 51 - 53.  
Huang ZW, Lu L. Diagnostic value of HNL, PCT, CRP and annexin A1 in COPD complicated with respiratory system infection[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 57(6): 51 - 53.
- [19] 李应辉, 刘盛兰, 范铮, 等. 钙感受受体介导的 NLRP3 炎症小体信号通路在脓毒症急性肺损伤患者中的作用机制[J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2023, 56(5): 37 - 42.  
Li YH, Liu SL, Fan Z, et al. Mechanism of calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome signaling pathway in patients with sepsis and acute lung injury[J]. *Journal of Nankai University(Natural Science)*, 2023, 56(5): 37 - 42.
- [20] 赵向辉, 吴亚光, 陈乐乐, 等. 感染性休克应用快速器官衰竭评分、氧合指数对疾病程度及预后的评估分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2023, 25(4): 459 - 460, 469.  
Zhao XH, Wu YG, Chen LL, et al. Evaluation of disease severity and prognosis of septic shock by rapid organ failure score and oxygenation index[J]. *Chinese Journal of Health Care and Medicine*, 2023, 25(4): 459 - 460, 469.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**郑军, 祝木建, 李江东, 等. 大鼠脓毒症肺损伤与中性粒细胞载脂蛋白的相关性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(11): 1344 - 1349. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20246212.

**Cite this article as:** ZHENG Jun, ZHU Mu-jian, LI Jiang-dong, et al. Correlation between lung injury and human neutrophil lipocalin in rats with sepsis[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(11): 1344 - 1349. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20246212.