

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.029

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250408.1447.004\(2025-04-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250408.1447.004(2025-04-08))

SFRP5 表达水平与重症肺炎患者病情和预后的相关性研究

杨 晶,耿 莹,张美红,吴 斌[△]

(深圳大学附属华南医院呼吸与危重症医学科,广东深圳 511800)

[摘要] **目的** 探讨分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)表达水平与重症肺炎患者病情和预后的相关性。**方法** 选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月该院呼吸与危重症医学科收治的 168 例肺炎患者为研究对象,另选取同期在该院体检的 78 例健康者作为对照组,根据急性生理与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分将研究对象分为普通肺炎组(APACHE II 评分 <15 分, $n=82$)和重症肺炎组(APACHE II 评分 ≥ 15 分, $n=86$)。采集 3 组空腹 8~12 h 外周静脉血,离心提取外周血单个核细胞后,采用实时荧光定量 PCR 检测外周血单个核细胞中 SFRP5 mRNA 水平,以此作为 SFRP5 表达水平。采用 Pearson 相关分析重症肺炎患者 SFRP5 表达水平与炎症因子水平、肺功能指标、病情的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SFRP5 表达水平对重症肺炎患者预后的诊断效能。**结果** 3 组 WBC、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且重症肺炎组水平最高,对照组水平最低。3 组第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且重症肺炎组水平最低,对照组水平最高。重症肺炎组 SFRP5 表达水平(0.46 ± 0.13)最低,普通肺炎组(0.78 ± 0.15)水平次之,对照组水平(1.23 ± 0.22)最高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,重症肺炎患者 SFRP5 表达水平与 WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平、APACHE II 评分呈负相关($P<0.05$),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈正相关($P<0.05$)。SFRP5 表达水平对重症肺炎预后不良预测价值的曲线下面积(AUC)为 0.843 (95%CI:0.748~0.912),灵敏度为 68.18%,特异度为 89.06%。**结论** SFRP5 表达水平与重症肺炎患者的病情有关,且 SFRP5 可预测重症肺炎患者预后。

[关键词] 重症肺炎;分泌型卷曲相关蛋白 5;病情;预后;相关性**[中图法分类号]** R511**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1207-05

Correlation study between the expression level of SFRP5 and the condition and prognosis of patients with severe pneumonia

YANG Jing, GENG Ying, ZHANG Meihong, WU Bin[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, South China Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 511800, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the expression level of secreted curl associated protein 5 (SFRP5) and the condition and prognosis of patients with severe pneumonia. **Methods** A total of 168 patients with pneumonia admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of this hospital from June 2022 to June 2024 were selected as the research subjects, and 78 healthy individuals who underwent physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. According to the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, the patients were divided into the common pneumonia group (APACHE II score <15 , $n=82$) and the severe pneumonia group (APACHE II score ≥ 15 , $n=86$). Peripheral venous blood was collected from the three groups after fasting for 8 to 12 hours and peripheral blood mononuclear cells were extracted by centrifuging. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression level of SFRP5 mRNA in peripheral blood mononuclear cells, which was Used to determine the expression level of SFRP5. Pearson analysis was used to analyze the correlations between the expression level of SFRP5 and the levels of inflammatory factors, pulmonary function indices and the condition in patients with severe pneumonia. The receiver operating characteristic

[△] 通信作者, E-mail: wbltyte@126.com。

(ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of the expression level of SFRP5 for the prognosis of patients with severe pneumonia. **Results** There were also significant differences in the levels of WBC,C reactive protein (CRP),procalcitonin (PCT),interleukin (IL)-6,and IL-8 among the three groups ($P<0.05$), with the highest levels observed in the severe pneumonia group and the lowest in the control group. There were significant differences in the levels of forced expiratory volume in the first second (FEV_1),forced vital capacity (FVC),and FEV_1/FVC among the three groups ($P<0.05$),with the highest levels observed in the severe pneumonia group and the lowest in the control group. The expression level of SFRP5 in the severe pneumonia group was the lowest (0.46 ± 0.13),followed by the common pneumonia group (0.78 ± 0.15),and the control group was the highest level (1.23 ± 0.22),with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the expression level of SFRP5 in patients with severe pneumonia was negatively correlated with the levels of WBC,CRP,PCT,IL-6,IL-8,and the APACHE II score ($P<0.05$),and positively correlated with the levels of FEV_1 ,FVC,and FEV_1/FVC ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the expression level of SFRP5 for predicting poor prognosis in patients with severe pneumonia was 0.843 (95%CI:0.748–0.912),with a sensitivity of 68.18% and a specificity of 89.06%. **Conclusion** The expression level of SFRP5 is related to the condition of patients with severe pneumonia,and SFRP5 can predict the prognosis of patients with severe pneumonia.

[Key words] severe pneumonia;secretory crimp-associated protein 5;condition of the disease;prognosis;correlation

重症肺炎作为呼吸系统的严重疾病,其高发生率和死亡率高一直是全球公共卫生领域的重大挑战^[1-3],尽早评估对改善预后具有重要意义。急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)可用于临床评估重症患者病情及预后,其价值已被证实,但所需数据复杂^[4-5]。重症肺炎病理变化过程中伴随着大量的炎症因子释放,如白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-8等,这些因子会诱发微血管血栓形成^[6-7]。分泌型卷曲相关蛋白 5(secreted curl associated protein 5,SFRP5)作为 Wnt 信号通路的重要调节因子,近年来在多种炎症性疾病和肿瘤中的研究逐渐增多^[8-10],猜测 SFRP5 在重症肺炎的病理生理过程中可能扮演重要角色,因此,本研究旨在探讨 SFRP5 表达水平与重症肺炎患者病情和预后之间的关系,以期对重症肺炎病情评估、治疗策略优化及预后判断提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月本院呼吸与危重症医学科收治的 168 例肺炎患者为研究对象。纳入标准:(1)符合关于肺炎的诊断标准^[11];(2)影像检查排除活动性肺结核;(3)年龄 ≥ 18 周岁;(4)无免疫抑制剂长期治疗史患者。排除标准:(1)合并严重肝肾功能不全;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并血液系统、免疫系统严重疾病;(4)既往有器官移植史;(5)存在免疫抑制;(6)入院 24 h 死亡。另选取同期在本院体检的 78 例健康者作为对照组。根据 APACHE Ⅱ 评分将研

究对象分为普通肺炎组(APACHE Ⅱ 评分 <15 分, $n=82$)和重症肺炎组(APACHE Ⅱ 评分 ≥ 15 分, $n=86$)。普通肺炎组中男 48 例,女 34 例,年龄 18~70 岁,平均(59.25 ± 10.57)岁,吸烟史 42 例;重症肺炎组中男 52 例,女 34 例,年龄 18~70 岁,平均(58.97 ± 10.49)岁,吸烟史 40 例;对照组中男 48 例,女 30 例,年龄 18~70 岁,平均(58.15 ± 10.61)岁,吸烟史 38 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 炎症因子水平检测

采用全血细胞分析仪测定 WBC 水平,采用 ELISA 测定 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、IL-6、IL-8 水平。

1.2.2 肺功能检查

采用肺功能检查仪(北京麦邦光电仪器有限公司,MSA99 型)检测第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)、用力肺活量(forced vital capacity,FVC),计算 FEV_1/FVC 值。

1.2.3 SFRP5 表达水平检测

空腹 8~12 h 采集 4~5 mL 外周静脉血,置入乙二胺四乙酸抗凝管静置,采用医用离心机(湖南凯达科学仪器有限公司,LB-5000 型),在 3 000 r/min 转速下离心 10 min,将外周血单个核细胞分离后加入 Trizol(南京森贝伽生物科技有限公司),于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境保存。提取外周血单个核细胞的总 RNA,采用紫外分光光度计[安捷伦科技(中国)有限公司,Cary

3500 型]对总 RNA 的水平进行反转录操作,qPCR 引物由上海生工生物工程有限公司设计生产,SFRP5 引物序列:正向 5'-GAA AGT TGA TTG GAG CCC AGA A-3',反向 5'-GCC CGT CAG GTT GTC TAA CTG T-3'。内参基因 GADPH 引物序列:正向 5'-ACC CAG AAG ACT GTG GAT GG-3',反向 5'-TGC TGT AGC CAA ATT CGT TG-3'。反应体系参数设置:95 ℃ 120 s 1 个循环,95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s,共 40 个循环,采用实时荧光定量 PCR 仪(上海聚慕医疗器械有限公司,LightCycler 480 II 型)检测 SFRP5 mRNA 水平,以此作为 SFRP5 表达水平。

1.2.4 预后

所有患者参照指南标准予以抗感染、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱、呼吸支持、预防并发症等处理。预后良好定义为 28 d 内患者病情较入院时好转、相关症状改善或痊愈出院,预后不良则定义为病情恶化或患者死亡。

表 1 3 组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	重症肺炎组($n=86$)	普通肺炎组($n=82$)	对照组($n=78$)	F	P
WBC($\times 10^9/L$)	17.03 $\pm$ 2.70	15.15 $\pm$ 2.65	8.26 $\pm$ 2.35	258.470	<0.001
CRP(mg/L)	58.20 $\pm$ 11.06	25.26 $\pm$ 4.68	5.11 $\pm$ 1.02	1 175.342	<0.001
PCT(μ g/L)	20.71 $\pm$ 2.85	6.25 $\pm$ 1.54	0.33 $\pm$ 0.10	5 436.264	<0.001
IL-6(pg/mL)	72.64 $\pm$ 10.88	37.32 $\pm$ 10.25	4.25 $\pm$ 1.11	1 247.983	<0.001
IL-8(pg/mL)	59.17 $\pm$ 11.04	32.25 $\pm$ 8.44	3.25 $\pm$ 0.88	959.945	<0.001

表 2 3 组肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	重症肺炎组($n=86$)	普通肺炎组($n=82$)	对照组($n=78$)	F	P
FEV ₁ (L)	1.02 $\pm$ 0.29	1.71 $\pm$ 0.47	3.04 $\pm$ 0.32	630.652	<0.001
FVC(L)	2.27 $\pm$ 0.43	2.46 $\pm$ 0.91	3.01 $\pm$ 0.28	32.597	<0.001
FEV ₁ /FVC(%)	45.31 $\pm$ 10.57	52.26 $\pm$ 13.68	76.44 $\pm$ 3.25	497.064	<0.001

2.3 3 组 SFRP5 表达水平比较

3 组 SFRP5 表达水平比较,差异有统计学意义($F=409.500,P<0.05$),且重症肺炎组 SFRP5 表达水平(0.46 $\pm$ 0.13)最低,普通肺炎组(0.78 $\pm$ 0.15)水平次之,对照组水平(1.23 $\pm$ 0.22)最高。

2.4 SFRP5 表达水平与重症患者炎症因子、肺功能指标及病情的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,重症肺炎患者 SFRP5 表达水平与 WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平和 APACHE II 评分呈负相关($P<0.05$),与 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 呈正相关($P<0.05$),见表 3。

2.5 SFRP5 表达水平对重症肺炎患者预后的诊断价值分析

86 例重症肺炎患者中预后不良 22 例,预后良好 64 例。ROC 曲线结果显示,SFRP5 表达水平对重症

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 检验分析相关性,受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组炎症因子水平指标

3 组 WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且重症肺炎组水平最高,对照组水平最低,见表 1。

2.2 3 组肺功能指标比较

3 组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且重症肺炎组水平最低,对照组水平最高,见表 2。

肺炎预后不良预测价值的曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.843(95%CI:0.748~0.912),灵敏度为 68.18%,特异度为 89.06%,见图 1。

表 3 SFRP5 表达水平与重症患者炎症因子、肺功能指标及病情的相关性

项目	r	P
WBC	-0.335	<0.001
CRP	-0.322	<0.001
PCT	-0.745	<0.001
IL-6	-0.601	<0.001
IL-8	-0.285	<0.001
FEV ₁	0.642	<0.001
FVC	0.753	<0.001
FEV ₁ /FVC	0.712	<0.001
APACHE II 评分	-0.829	<0.001

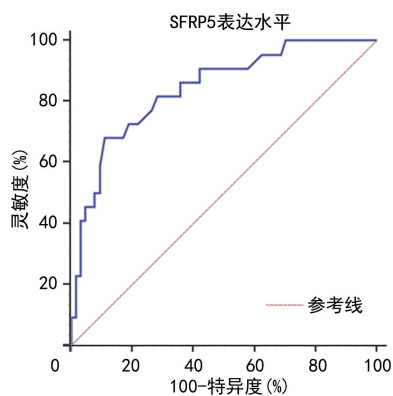


图1 ROC 曲线

3 讨论

重症肺炎可启动机体免疫应答,刺激炎症因子大量释放,造成器官功能损伤,可导致病情进展,产生不良预后^[12-14]。虽然已有成熟的诊断、治疗和管理策略,但仍有较高的死亡率,免疫炎症调节的病理生理机制也未得到充分的了解^[15-16]。因此,早期准确识别对改善重症肺炎预后具有重要意义。

在深入探讨生物信号通路时,SFRP5 介导的非钙通道与许多炎症性疾病的发病机制相关^[17-19]。有研究发现,与健康个体比较,脓毒症患者 SFRP5 表达水平降低,且与 WBC 水平的升高呈负相关^[20],提示 SFRP5 在抑制炎症反应过程中起一定的作用。MAHMOUD 等^[21]研究揭示了 SFRP5 在类风湿关节炎中的抗炎潜力,其通过有效抑制 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)的活化,从而减轻了炎症反应的程度,这一发现不仅拓宽了 SFRP5 的生物学功能,也为深入理解 SFRP5 在炎症调控中的复杂作用提供了重要线索。SFRP5 是分泌型卷曲蛋白家族的重要成员之一,是由白色脂肪组织分泌的新型抗炎型脂肪因子,主要分布于胰腺、肺、脂肪组织中^[22-24],在基因水平上存在一个富含半胱氨酸的结构域,该结构域与 Wnt 信号通路的卷曲蛋白的结构域高度同源,并可 Wnt 信号通路的卷曲蛋白竞争性结合 Wnt 配体,从而发挥对 Wnt 信号通路的抑制作用^[25-27]。作为 Wnt 信号通路的抑制剂,SFRP5 还可抑制非经典 Wnt 信号通路下游靶点 JUK-1 蛋白的活性,使促炎因子分泌量减少^[28-30],这可能是重症肺炎患者 SFRP5 表达水平降低的原因。

本研究发现,SFRP5 表达水平与炎症因子水平和 APACHE II 评分呈负相关,与肺功能指标呈正相关($P < 0.05$),说明 SFRP5 在抑制炎症反应和保护肺功能方面起一定作用,这与 SFRP5 在其他炎症性疾病中的研究^[31-33]结果一致,强调了 SFRP5 作为抗炎因子的重要性。此外,SFRP5 表达水平对重症肺炎预后不良预测价值的 ACU 为 0.843(95%CI:0.748~0.912),灵敏度为 68.18%,特异度为 89.06%,说明

SFRP5 在重症肺炎预后评估中存在潜在价值。因此,未来可探讨通过上调 SFRP5 表达来减轻重症肺炎患者的炎症反应程度和肺功能损伤,为治疗提供新的策略。

综上所述,SFRP5 表达水平与重症肺炎患者的病情有关,且 SFRP5 可预测重症肺炎患者预后。未来可深入探讨 SFRP5 在重症肺炎中的具体作用,为理解该疾病的发病机制提供新的依据。

参考文献

- [1] PAN J,BU W,GUO T,et al. Development and validation of an in-hospital mortality risk prediction model for patients with severe community-acquired pneumonia in the intensive care unit[J]. BMC Pulm Med,2023,23(1):303.
- [2] IZCOVICH A,RAGUSA M A,TORTOSA F,et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review[J]. PLoS One,2020,15(11): e0241955.
- [3] ZHANG L,XIAO Y,ZHANG G,et al. Identification of priority pathogens for aetiological diagnosis in adults with community-acquired pneumonia in China: a multicentre prospective study[J]. BMC Infect Dis,2023,23(1):231.
- [4] 贾明旺,廖广园,彭芳,等. CURB-65、PSI、APACHE II 评分在重症肺炎患者预后评估中的应用[J]. 广州医科大学学报,2019,47(1):50-53.
- [5] DODA P,KERAI S,CHAUHAN K,et al. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II and American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) scoring system in predicting postoperative mortality in patients undergoing emergency laparotomy: a retrospective study[J]. Indian J Anaesth,2024,68(3):231-237.
- [6] TIAN F,CHEN L P,YUAN G,et al. Differences of TNF- α ,IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by mycoplasma pneumoniae[J]. Technol Health Care,2020,28(6):711-719.
- [7] ZHANG Y,ZHENG W,NING H,et al. Interleukin-6 in blood and bronchoalveolar lavage fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia[J]. Front Pediatr,2022,10:

- 922143.
- [8] ZHOU W, YE C, LI L, et al. Adipocyte-derived SFRP5 inhibits breast cancer cells migration and invasion through Wnt and epithelial-mesenchymal transition signaling pathways[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(3): 347-360.
- [9] REN Y, ZHAO H, YIN C, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 873699.
- [10] ZHANG Y, RAN Y, KONG L, et al. Decreased SFRP5 correlated with excessive metabolic inflammation in polycystic ovary syndrome could be reversed by metformin: implication of its role in dysregulated metabolism[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 97.
- [11] 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.
- [12] 陈高瑛, 王红燕, 燕肖晗, 等. 血清相关炎症因子水平、氧化应激反应指标与重症肺炎患者 CPIS 评分的相关性研究[J]. *海南医学*, 2023, 34(18): 2585-2589.
- [13] CHEN S, ZHOU Z, WANG Y, et al. Machine learning-based identification of cuproptosis-related markers and immune infiltration in severe community-acquired pneumonia[J]. *Clin Respir J*, 2023, 17(7): 618-628.
- [14] TSAI D, CHIONG F, SECOMBE P, et al. Epidemiology and microbiology of severe community-acquired pneumonia in Central Australia: a retrospective study[J]. *Intern Med J*, 2022, 52(6): 1048-1056.
- [15] OLIVEIRA E SILVA P G, CERQUEIRA BATISTA FILHO L A, ISMAEL P F, et al. Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis, prognostic severity scales, and new therapeutic options [J]. *Medwave*, 2023, 23(11): e2719.
- [16] SUNGURLU S, BALK R A. The role of biomarkers in the diagnosis and management of pneumonia [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2024, 38(1): 35-49.
- [17] 饶敏, 吴祥, 卢中朝. 分泌型卷曲相关蛋白 5、CXC 趋化因子受体 4、8-异构前列腺素水平与支气管哮喘患儿气道炎症、气道重塑的关系[J]. *安徽医药*, 2022, 26(11): 2231-2236.
- [18] 黄芳, 李加雄, 刁振华, 等. 支气管哮喘患者血清 SFRP5 水平与气道炎症和肺功能的相关性分析[J]. *中国病案*, 2021, 22(11): 102-105.
- [19] 袁兴世. Sfrp4 通过抑制 Wnt 信号通路调控关节软骨发挥抗骨关节炎作用的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [20] HOHLSTEIN P, BROZAT J F, SCHULER J, et al. Secreted frizzled related protein 5 (SFRP5) serum levels are decreased in critical illness and sepsis and are associated with short-term mortality[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 313.
- [21] MAHMOUD D E, KAABACHI W, SASSI N, et al. SFRP5 enhances Wnt5a induced-inflammation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663683.
- [22] KELLY C J, CHU M, UNTARU R, et al. Association of circulating plasma secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) levels with cardiac function[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(7): 274.
- [23] SONG Y X, MA Y J, ZHANG K X. et al. Secreted frizzled-related protein 5: a promising therapeutic target for metabolic diseases via regulation of Wnt signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 15: 677: 70-76.
- [24] GAŹDZICKA J, ŚWIETEK A, HUDY D, et al. Concentration of secreted frizzled-related proteins (SFRPs) in non-small cell lung carcinoma subtypes: a preliminary study[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(11): 9968-9980.
- [25] TONG S, DU Y, JI Q, et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease [J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117338.
- [26] CHU D T, NGUYEN T L. Frizzled receptors and SFRP5 in lipid metabolism: current findings and potential applications [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2023, 194: 377-393.
- [27] SUN M, WANG W, MIN L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects AT-DC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 129.
- [28] CHOI Y S, HONG J G, LIM (下转第 1217 页)