

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 004

论著 · 临床

血清 miR-216a、ANGPTL4 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征病情严重程度和预后的关系

姜梨梨, 付杰, 郑爱华, 刘军

基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2019b054)

作者单位: 236800 安徽省亳州市人民医院儿科

通信作者: 刘军, E-mail: bzliujun157@163.com

【摘要】 目的 分析血清微小 RNA-216a(miR-216a)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4) 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 病情严重程度和预后的关系。方法 选取 2019 年 7 月—2022 年 3 月亳州市人民医院新生儿重症监护室收治的 ARDS 新生儿 160 例为 ARDS 组, 根据氧指数(OI) 分为轻度亚组 62 例、中度亚组 53 例、重度亚组 45 例, 根据预后情况分为预后良好亚组 103 例和预后不良亚组 57 例, 另选取同期医院健康新生儿 36 例作为健康对照组。比较各组血清 miR-216a、ANGPTL4 水平, Spearman 相关系数分析 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平与 OI 的相关性, 多因素 Logistic 回归分析 ARDS 新生儿预后不良的影响因素, 受试者工作特征曲线(ROC) 分析血清 miR-216a、ANGPTL4 水平对 ARDS 新生儿预后不良的预测价值。结果 ARDS 组血清 miR-216a 水平低于健康对照组, 而 ANGPTL4 水平高于健康对照组($t/U=21.964, 9.242, P$ 均 <0.001)。轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清 miR-216a 水平依次降低, ANGPTL4 水平依次升高($F/H=55.257, 85.768, P$ 均 <0.001)。Spearman 相关系数分析显示, ARDS 新生儿血清 miR-216a 水平与 OI 呈负相关, ANGPTL4 水平与 OI 呈正相关($r_s = -0.635, 0.693, P$ 均 <0.001)。多因素 Logistic 回归分析显示, 胎龄延长、Apgar 评分增加及血清 miR-216a 升高为 ARDS 新生儿预后不良的独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.855(0.761 \sim 0.960), 0.685(0.495 \sim 0.947), 0.864(0.784 \sim 0.952)$] 机械通气时间延长、OI 升高及血清 ANGPTL4 升高为其独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.289(1.063 \sim 1.562), 1.891(1.190 \sim 3.004), 1.314(1.152 \sim 1.498)$]。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-216a、ANGPTL4 及二者联合预测 ARDS 新生儿预后不良的曲线下面积分别为 0.796、0.792、0.902, 二者联合预测价值高于各自单独预测($Z/P=3.818/ <0.001, 3.484/0.001$)。结论 ARDS 新生儿血清 miR-216a 水平降低、ANGPTL4 水平升高, 且与病情加重和预后不良密切相关, 可作为 ARDS 新生儿预后不良的辅助预测指标。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 微小 RNA-216a; 血管生成素样蛋白 4; 病情; 预后; 新生儿**【中图分类号】** R725.6 **【文献标识码】** A

The relationship between serum miR-216a, ANGPTL4 levels and the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome Jiang Lili, Fu Jie, Zheng Aihua, Liu Jun. Department of Pediatrics, Bozhou People's Hospital, Anhui Province, Bozhou 236800, China

Corresponding author: Liu Jun, E-mail: bzliujun157@163.com

Funding program: Scientific Research Project of Anhui Health Commission (AHWJ2019b054)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum microRNA-216a(miR-216a), angiotensin like protein 4(ANGPTL4) levels and the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Methods** One hundred and sixty ARDS neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Bozhou People's Hospital from July 2019 to March 2022 were selected as the ARDS group. According to the oxygen index(OI), they were divided into 62 mild subgroups, 53 moderate subgroups, and 45 severe subgroups. According to the prognosis, they were divided into 103 good subgroups and 57 poor subgroups. In addition, 36 healthy neonates in the same period were selected as the healthy control group. The levels of serum miR-216a and ANGPTL4 in each group were compared. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum miR-216a, ANGPTL4 and OI in ARDS neonates. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in ARDS neonates. Subjects' work characteristic curve(ROC) was used to analyze the predictive value of serum miR-216a and ANGPTL4 levels for poor prognosis in ARDS neonates. **Re-**

results The serum miR-216a level in the ARDS group was lower than that in the healthy control group, while the serum AngPTL4 level was higher than that in the healthy control group ($t/U=21.964, 9.242, P<0.001$). The level of serum miR-216a in mild, moderate and severe subgroups decreased in turn, and the level of ANGPTL4 increased in turn ($F/H=55.257, 85.768, P<0.001$). Spearman correlation coefficient analysis showed that the serum miR-216a level of ARDS neonates was negatively correlated with OI, and the ANGPTL4 level was positively correlated with OI ($r_s = -0.635, 0.693, P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that prolonged gestational age, increased Apgar score and increased serum miR-216a were independent protective factors for poor prognosis of ARDS neonates [OR(95% CI) = 0.855(0.761 - 0.960), 0.685(0.495 - 0.947), 0.864(0.784 - 0.952)], prolonged mechanical ventilation time, increased OI and increased serum ANGPTL4 were independent risk factors [OR(95% CI) = 1.289(1.063 - 1.562), 1.891(1.190 - 3.004), 1.314(1.152 - 1.498)]. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum miR-216a, ANGPTL4 and their combination to predict the poor prognosis of ARDS neonates were 0.796, 0.792 and 0.902 respectively, and their combined predictive value was higher than that of their individual prediction ($Z/P=3.818/ < 0.001, 3.484/0.001$). **Conclusion** The lower serum miR-216a level and the higher ANGPTL4 level in ARDS neonates are closely related to the aggravation of the disease and poor prognosis, which can be used as an auxiliary predictor of poor prognosis in ARDS neonates.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; MicroRNA-216a; Angiotensin-like 4; Condition; Prognosis; Neonatal

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由肺泡表面活性剂的原发性或继发性减少引起的一种以气体交换异常和急性低氧性呼吸衰竭为特征的呼吸系统疾病,进展快、预后差,严重威胁新生儿生命安全,病死率 9.6%~15.2%^[1-2]。研究表明,失控性炎症反应介导的弥漫性肺泡损伤、肺通透性增加等参与 ARDS 发生发展^[3]。微小 RNA(microRNA, miRNA)参与多种细胞因子转录调控,在炎症反应中扮演重要角色^[4]。miR-216a 是一种高度保守的 miRNA, 研究报道 miR-216a 能通过增加内皮细胞通透性参与急性胰腺炎并发急性肺损伤^[5]。血管生成素样蛋白 4(angiotensin like 4, ANGPTL4)是一种血管生成刺激因子,在空气污染诱导的小鼠肺损伤中,ANGPTL4 表达上调与小鼠肺部炎症反应、肺泡数量减少和肺功能损伤有关^[6]。然而,关于 miR-216a、ANGPTL4 在人类 ARDS 中的临床意义尚无研究报道,现分析 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平与病情严重程度及预后的关系,以确定 miR-216a、ANGPTL4 是否可以作为 ARDS 新生儿预后的生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2022 年 3 月亳州市人民医院新生儿重症监护室(NICU)收治的 ARDS 新生儿 160 例为 ARDS 组,男 106 例,女 54 例,日龄 3~17(9.96±2.71) d;胎龄 25~41(36.61±3.72) 周;分娩方式:阴道分娩 77 例,剖宫产 83 例;出生体质量 1.98~3.71(2.65±0.51) kg;ARDS 病因:误吸 36 例,脓毒症 61 例,肺炎 36 例,胎粪吸入 15 例,其他原因 12

例;出生后 5 min 时 Apgar 评分:4~10 [8.00(7.00, 9.00)] 分;机械通气时间:1~15 [7.00(5.00, 9.00)] d。另选取同期健康新生儿 36 例为健康对照组,男 23 例,女 13 例,日龄 1~20(10.03±1.98) d;分娩方式:阴道分娩 20 例,剖宫产 16 例;出生体质量 2.15~4.41(2.83±0.79) kg。2 组新生儿性别、日龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(2019 毫伦字 0154),受试儿家属或监护人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符合 2017 年国际性多中心多学科协作组“新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒标准”^[7] 诊断标准;②发病(明确或可疑临床损伤出现后)时间≤7 d。(2) 排除标准:①先天性疾病;②膈疝、肺发育不良、肺腺瘤样畸形等遗传性缺陷;③脑性过度换气;④恶性肿瘤;⑤严重肝肾功能障碍;⑥资料不全。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 miR-216a、ANGPTL4 水平检测: 收集 ARDS 新生儿入 NICU 后 6 h 内、健康新生儿入组时股静脉血 3 ml,离心留取血清分置 2 份,保存于 -80℃ 冰箱中待测。一份血清标本用于 qPCR,Trizol 试剂盒(武汉科昊佳生物科技有限公司)提取血清总 RNA,纯度、浓度合格后反转录试剂盒(日本 TaKaRa Bio 公司)逆转录合成 cDNA,根据 SYBR Green qPCR Mix 试剂盒(南京欧凯生物科技有限公司)进行 PCR 扩增:miR-216a 上游引物:5'-TAATCTCAGCTGGCAACTGTGA-3',下游引物:5'-TCACAGTTGCCAGCTGAGATTA-3';以 U6 为内参;反应条件:95℃ 预变性 90 s、95℃ 变性 30 s、

63℃退火 30 s、72℃延伸 15 s 循环 40 次后采用 2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-216a 表达量。另一份血清标本采用 ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)检测 ANGPTL4 水平。

1.3.2 病情和预后分组: ARDS 新生儿入 NICU 后首次机械通气时计算氧指数(oxygenation index ,OI) = 吸入氧浓度 × 平均气道压 × 100/动脉血氧分压,参考“新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒标准”^[7]将 ARDS 新生儿分为轻度亚组 62 例(OI 4 ~ <8)、中度亚组 53 例(OI 8 ~ <16)、重度亚组 45 例(OI ≥16)。所有 ARDS 新生儿均参考文献[8]接受机械通气、高频振荡通气、肺表面活性物质替代、体外膜肺氧合等治疗,根据病情危重放弃治疗、转院、死亡或痊愈出院分为预后良好亚组 103 例和预后不良亚组 57 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)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,组间比较采用 *t* 或 *F* 检验,偏态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示,组间比较采用 *U* 或 *H* 检验,事后多重比较均行 Bonferroni 校正; Spearman 相关系数分析 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平与 OI 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 ARDS 新生儿预后不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-216a、ANGPTL4 水平对 ARDS 新生儿预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Hanley & McNeil 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-216a、ANGPTL4 水平比较 ARDS 组血清 miR-216a 水平低于健康对照组(1.95 ± 0.32 vs. 3.84 ± 0.49),而 ANGPTL4 水平高于健康对照组[472.84(201.47, 743.10) μg/L vs. 61.70(52.89, 87.69) μg/L](*t/U* = 21.964, 9.242, *P* 均 < 0.001)。

2.2 不同病情严重程度 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平比较 轻度亚组、中度亚组、重度亚组新生儿血清 miR-216a 水平依次降低,而 ANGPTL4 水平依次升高(*P* 均 < 0.01),见表 1。

2.3 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平与 OI 的相关性 160 例 ARDS 新生儿 OI 为 4.23 ~ 23.50 [9.91(6.60, 16.49)], Spearman 相关系数分析显示, ARDS 新生儿血清 miR-216a 与 OI 水平呈负相关(*r*_s = -0.635, *P* < 0.001),血清 ANGPTL4 水平与 OI 呈正相关(*r*_s = 0.693, *P* < 0.001)。

2.4 不同预后 ARDS 新生儿的临床/病理特征比较 预后不良亚组患儿胎龄、出生体质量、Apgar 评分及血

表 1 不同病情严重程度 ARDS 新生儿血清 miR-216a、ANGPTL4 水平比较

Tab.1 Comparison of serum miR-216a and ANGPTL4 levels in neonates with ARDS of different severity

组别	例数	miR-216a ($\bar{x} \pm s$)	ANGPTL4 [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)] μg/L]
轻度亚组	62	2.20 ± 0.27	198.40(163.90, 378.70)
中度亚组	53	1.88 ± 0.23	475.25(323.13, 676.24)
重度亚组	45	1.70 ± 0.23	946.17(705.25, 1265.49)
<i>F/H</i> 值		55.257	85.768
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注: miR-216a. 微小 RNA-216a; ANGPTL4. 血管生成素样蛋白 4

清 miR-216a 水平低于预后良好亚组,机械通气时间、OI 及血清 ANGPTL4 水平高于预后良好亚组(*P* < 0.01) 2 亚组患儿性别、日龄、ARDS 病因、剖宫产比例比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.5 ARDS 新生儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以预后情况(不良为“1”,良好为“0”)为因变量,以胎龄、出生体质量、Apgar 评分、机械通气时间、OI、miR-216a、ANGPTL4 为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄延长、Apgar 评分增加及血清 miR-216a 升高为 ARDS 新生儿预后不良的独立保护因素,机械通气时间延长、OI 升高及血清 ANGPTL4 升高为其独立危险因素(*P* < 0.05),见表 3。

2.6 血清 miR-216a、ANGPTL4 水平预测 ARDS 新生儿预后不良的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 miR-216a、ANGPTL4 及二者联合预测 ARDS 新生儿预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.792、0.902,二者联合预测价值较单独预测高(*Z* = 3.818、3.484, *P* 均 < 0.001),见表 4、图 1。

表 4 血清 miR-216a、ANGPTL4 水平单独与联合预测 ARDS 新生儿预后不良的价值

Tab.4 The value of serum miR-216a and ANGPTL4 levels alone and jointly in predicting the poor prognosis of newborns with ARDS

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-216a	1.70	0.796	0.725 ~ 0.856	0.491	0.961	0.452
ANGPTL4	864.91 μg/L	0.792	0.721 ~ 0.852	0.474	0.951	0.425
二者联合	—	0.902	0.845 ~ 0.943	0.947	0.680	0.627

3 讨论

ARDS 是临床常见的危重症,不同于儿童和成人的 ARDS 以肺容积减少,肺顺应性降低,通气/血流比值失常为主要病理特征,新生儿 ARDS 以广泛性肺泡

表 2 不同预后 ARDS 新生儿临床/病理特征比较

Tab. 2 Comparison of clinical/pathological characteristics of ARDS neonates with different prognosis

项 目	预后良好亚组 (n = 103)	预后不良亚组 (n = 57)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值	
性别(男/女)	65/38	41/16	1.278	0.258	
胎龄($\bar{x} \pm s$,周)	36.75 \pm 3.18	34.98 \pm 3.86	2.942	0.004	
分娩方式[例(%)]	阴道分娩	22(38.60)	3.220	0.073	
	剖宫产	48(46.60)			35(61.40)
日龄($\bar{x} \pm s$,d)	9.83 \pm 2.86	10.18 \pm 2.41	0.761	0.448	
出生体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	2.73 \pm 0.36	2.51 \pm 0.43	3.334	0.001	
ARDS 病因[例(%)]	误吸	24(23.30)	0.433	0.980	
	脓毒症	38(36.89)			23(40.35)
	肺炎	24(23.30)			12(21.05)
	胎粪吸入	9(8.74)			6(10.53)
	其他原因	8(7.77)			4(7.02)
Apgar 评分(分)*	8.00(8.00,9.00)	7.00(6.00,9.00)	3.280	0.001	
机械通气时间(d)*	7.00(4.00,8.00)	8.00(7.00,10.00)	4.113	<0.001	
OI*	7.17(5.92,11.25)	16.50(10.28,19.75)	7.224	<0.001	
miR-216a($\bar{x} \pm s$)	2.08 \pm 0.29	1.74 \pm 0.27	7.339	<0.001	
ANGPTL4($\mu\text{g/L}$)*	339.09(178.92,624.30)	743.91(422.69,1200.15)	6.112	<0.001	

注:OI.氧指数;miR-216a.微小 RNA-216a;ANGPTL4.血管生成素样蛋白 4;* 为 $M(Q_1, Q_3)$

表 3 ARDS 新生儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of bad prognosis of ARDS newborn

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
胎龄延长	-0.157	0.059	4.069	0.044	0.855	0.761 ~ 0.960
出生体质量增加	-0.135	0.079	2.918	0.088	0.874	0.749 ~ 1.020
Apgar 评分增加	-0.378	0.165	5.240	0.022	0.685	0.495 ~ 0.947
机械通气时间延长	0.254	0.098	6.685	0.010	1.289	1.063 ~ 1.562
OI 升高	0.637	0.236	16.557	<0.001	1.891	1.190 ~ 3.004
miR-216a 升高	-0.147	0.050	17.428	<0.001	0.864	0.784 ~ 0.952
ANGPTL4 升高	0.273	0.067	13.070	<0.001	1.314	1.152 ~ 1.498

注:OI.氧指数;miR-216a.微小 RNA-216a;ANGPTL4.血管生成素样蛋白 4

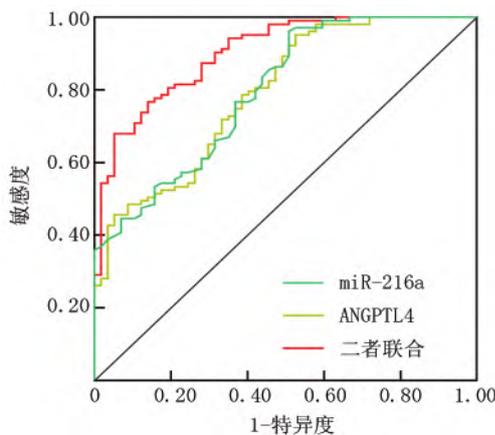


图 1 血清 miR-216a、ANGPTL4 水平单独与联合预测 ARDS 新生儿预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-216a and ANGPTL4 levels alone and jointly predicting poor prognosis of ARDS neonates

萎陷和嗜伊红透明膜形成为主要病理特征,且新生儿 ARDS 具备免疫功能低下、支气管肺发育不良易感性、

肺生物学和成熟度差等差异和胎粪吸入综合征、呛奶、新生儿窒息、坏死性小肠结肠炎等独特触发因素^[9]。尽管 2017 年世界上首次将新生儿 ARDS 与儿童和成人 ARDS 分离,并开发了独立的“蒙特勒标准”^[7],但新生儿 ARDS 仍然缺乏特异性的治疗方式,病死率较高^[10-12]。研究表明,各种病因能直接或间接通过炎症反应损伤肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,同时黏附于受损血管内皮的中性粒细胞能迁移至肺泡腔和肺间质,进一步促进炎症介质释放,引起失控性炎症反应,加重肺泡损伤和肺血管通透性,恶化肺功能^[3]。

miRNA 是一类长度为 18 ~ 25 个核苷酸的小分子,通过与 mRNA 的 3'-非翻译区互补配对调控基因表达,在 ARDS 发生发展中发挥重要作用^[13-15]。miR-216a 定位于人染色体 2p16.1,是先天和适应性免疫反应的调节剂,多项研究报道 miR-216a 在炎症反应相关疾病中异常表达,如 Liu 等^[16] 研究报道,miR-216a 在支气管肺炎中表达下调,能通过下调转化生长因子 β

受体 2 抑制转化生长因子 β_1 信号传导减轻脂多糖诱导的支气管上皮细胞炎性反应。贾磊等^[17] 研究报道, miR-216a 在表皮葡萄球菌感染致腹膜透析相关腹膜炎中表达下调,能靶向高迁移率族蛋白 B1 抑制腹膜炎性反应。上述研究表明,miR-216a 在多种疾病中具有抗炎作用。且近年一项细胞实验也显示,miR-216a 高表达可能通过抑制炎性反应改善肺内皮细胞通透性^[5]。本研究中观察到 ARDS 新生儿血清 miR-216a 表达下调,提示 miR-216a 可能参与 ARDS 发生。“蒙特勒标准”认为氧合指数易受呼吸机压力参数影响,且在高频振荡通气下不能有效获得呼气终末正压,因此推荐使用 OI 量化评估新生儿 ARDS 严重程度,OI 越高反映 ARDS 新生儿低氧血症和呼吸窘迫症状越严重^[7]。本研究结果显示,ARDS 新生儿血清 miR-216a 水平随着病情加重而降低,其水平升高为 ARDS 新生儿预后不良的独立保护因素,说明 miR-216a 水平与新生儿 ARDS 病情严重程度和预后密切相关,分析与 miR-216a 能通过抗炎作用抑制肺部炎性反应发展,减轻肺泡损伤和肺血管通透性有关,miR-216a 水平越高肺功能越好,因此预后不良风险降低,其机制可能与 miR-216a 能抑制相关信号通路传导有关。Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路是参与 ARDS 的重要促炎信号通路^[18-19]。Kong 等^[20] 通过脂多糖诱导急性肺损伤发现,miR-216a 能通过降低 JAK2/STAT3 和 NF- κ B 磷酸化信号,抑制 JAK2/STAT3 和 NF- κ B 信号传导减轻肺部炎性反应损伤。

ANGPTL 是一类结构与血管生成素相似的分泌蛋白家族,ANGPTL4 主要由肝脏和脂肪表达,能通过抑制脂蛋白脂肪酶调节脂代谢,在代谢相关疾病中发挥重要作用^[21]。近年研究发现,ANGPTL 不仅参与脂代谢调节,还具有调节炎性反应和血管通透性等作用,敲低 ANGPTL4 通过抑制 NF- κ B 信号通路抑制促炎细胞因子表达,上调 ANGPTL4 能通过增强炎性反应导致血管内皮通透性增加^[22-23]。在肺损伤研究模型中发现,ANGPTL4 在无菌性急性肺损伤过程中被大量激活和转录,参与肺部炎性反应和肺泡损伤^[24]。另一项肺炎球菌性肺炎研究中,外源性给予 ANGPTL4 抗体治疗能减轻肺炎球菌性肺炎的肺水肿和肺损伤^[25]。上述研究表明,ANGPTL4 在肺损伤中发挥重要作用。本研究结果显示,ARDS 新生儿血清 ANGPTL4 水平升高,提示 ANGPTL4 可能参与 ARDS 发生,可能与 ARDS 发生后 ANGPTL4 被激活和转录有关。进一步分析发现,ARDS 新生儿血清 ANGPTL4 随着病情加重

而升高,是 ARDS 新生儿预后不良的独立危险因素,说明血清 ANGPTL4 水平与新生儿 ARDS 病情严重程度及预后密切相关,分析与 ANGPTL4 能通过激活 NF- κ B 信号通路参与肺部炎性反应和增加肺血管通透性有关。Guo 等^[26] 通过脂多糖诱导急性肺损伤发现,沉默 ANGPTL4 能靶向沉默信息调节因子 2 相关酶 1 抑制 NF- κ B 信号激活,改善肺部炎性反应和肺通透性。本研究结果还显示,胎龄延长、Apgar 评分增加为 ARDS 新生儿预后不良的独立保护因素,机械通气时间延长、OI 升高为独立危险因素,分析是胎龄越长的 ARDS 新生儿肺部发育更成熟,Apgar 评分越高反映 ARDS 新生儿供氧状况更好,因此预后更好,而机械通气时间越长和 OI 越高反映 ARDS 新生儿病情越危重,因此预后越差。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 miR-216a、ANGPTL4 水平单独预测 ARDS 新生儿预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.792,均不足 0.80,而二者联合预测 ARDS 新生儿预后不良的 AUC 增加至 0.902,说明血清 miR-216a、ANGPTL4 水平均能作为 ARDS 新生儿预后不良的辅助预测指标,且联合检测血清 miR-216a、ANGPTL4 水平对 ARDS 新生儿预后不良的辅助预测价值更高。

综上所述,ARDS 新生儿血清 miR-216a 水平降低,ANGPTL4 水平升高,二者与 ARDS 新生儿病情严重程度及预后密切相关,可作为 ARDS 新生儿预后评估的生物标志物。但本研究样本量较少,还需多中心大样本研究进一步证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姜梨梨:设计研究方案,实施研究过程,收集整理资料,论文撰写;付杰:课题设计,监督研究过程,进行统计学分析,论文修改;郑爱华、刘军:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

- 参考文献
- [1] 郭静雨,陈龙,史源.基于“蒙特勒标准”的新生儿急性呼吸窘迫综合征的单中心回顾性研究[J].中国当代儿科杂志,2020,22(12):1267-1272. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007027.
 - [2] Guo JY, Chen L, Shi Y. A single-center retrospective study of neonatal acute respiratory distress syndrome based on the Montreux definition[J]. Chin J Contemp Pediatr 2020, 22(12):1267-1272. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007027.
 - [3] 张永芳,于新桥,廖建华,等.鄂西南地区新生儿急性呼吸窘迫综合征临床流行病学调查[J].中国当代儿科杂志,2020,22(9):942-947. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003271.
 - [4] Zhang YF, Yu XQ, Liao JH, et al. A clinical epidemiological investigation of neonatal acute respiratory distress syndrome in southwest Hubei, China[J]. Chin J Contemp Pediatr 2020, 22(9):942-947. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003271.
 - [5] Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute respiratory distress syndrome: Etiology, pathogenesis, and summary on management[J]. J

- Intensive Care Med , 2020 , 35 (8) : 723-737. DOI: 10.1177/0885066619855021.
- [4] 叶瑞贤,薛如君,梁景耀,等. microRNA 在炎症性皮肤病中作用的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 178-182. DOI: 10.35541/cjd.20190864.
- Ye RX, Xue RJ, Liang JY, et al. Role of microRNAs in inflammatory skin diseases [J]. J Clin Oncol, 2021, 54(2): 178-182. DOI: 10.35541/cjd.20190864.
- [5] 朱惠云,宋英晓,孔祥毓,等. 微小 RNA-216a 在急性胰腺炎并发肺损伤患者中的表达水平及其对内皮细胞通透性的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200701-00104.
- Zhu HY, Song YX, Kong XY, et al. MiR-216a expression in acute pancreatitis patients with lung injury and its effect on the permeability of endothelial cell [J]. Chin J Pancreatol, 2020, 20(4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20200701-00104.
- [6] de Barros Mendes Lopes T, Groth EE, Veras M, et al. Pre-and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM 2.5 decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life [J]. Environ Pollut, 2018, 10(241): 511-520. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.05.055.
- [7] De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(8): 657-666. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30214-X.
- [8] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(19): 1456-1458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.19.004.
- Chinese Medical Doctor Association Neonatologist Branch. “Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome” Montreux Criteria (2017 Edition) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(19): 1456-1458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.19.004.
- [9] 亚太卫生健康协会儿科医学分会, 亚太卫生健康协会儿科医学分会重症超声医学专业委员会, 世界重症超声联盟中国联盟, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征超声诊断与分度专家共识 [J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(7): 545-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.07.001.
- The Society of Pediatrics, Asia-Pacific Health Association, The Division of Critical Ultrasound, Society of Pediatrics, Asia-Pacific Health Association, The World Interactive Network Focused On Critical Ultrasound China Branch, et al. Expert consensus on ultrasound diagnosis and gradation of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Pediatric Emergency in China Medicine, 2021, 28(7): 545-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.07.001.
- [10] 徐慈,李亚茜,项涛,等. 血浆 FGF23 及 Ang2 水平预测急性呼吸窘迫综合征患者并发急性肾损伤的价值分析 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.010.
- Xu C, Li YQ, Xiang T, et al. Analysis of the value of plasma FGF23 and Ang2 levels in predicting acute kidney injury in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.010.
- [11] 唐勇,刘川. 连续性血液净化联合抗菌药物治疗急性呼吸窘迫综合征并肺部感染的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(10): 89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.016.
- Tang Y, Liu C. Clinical Efficacy of Continuous Blood Purification Combined with Anti-bacterial Agents in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome with Pulmonary Infection [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(10): 89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.016.
- [12] De Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory distress syndrome: Prospective, multicenter, international cohort study [J]. Pediatr Crit Care Med, 2022, 23(7): 524-534. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002961.
- [13] 宋然,祁红辉,李雪,等. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 KL-6、sTM 水平与病情及预后的关系研究 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 670-675. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.006.
- Song R, Qi HH, Li X, et al. Study on the relationship between serum KL-6 and sTM levels and the condition and prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(7): 670-675. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.006.
- [14] 孙博睿,张文美,朱光发. microRNA 在 ALI/ARDS 发病机制中调节作用的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(6): 451-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20200731-00677.
- Sun BR, Zhang WM, Zhu GF. Research progress of microRNA regulation in the pathogenesis of ALI/ARDS [J]. Int J Respir, 2021, 41(6): 451-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20200731-00677.
- [15] 苏莹,刘洋,刘敏. 极低及超低出生体重新生儿重度支气管肺发育不良的危险因素分析 [J]. 中国医药, 2020, 15(9): 1368-1372. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.09.010.
- Su Y, Liu Y, Liu M. Risk factors of severe bronchopulmonary dysplasia in very low and extremely low birth weight infants [J]. China Medicine, 2020, 15(9): 1368-1372. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.09.010.
- [16] Liu S, Li J, Hu L. MiR-216a-5p alleviates LPS-induced inflammation in the human bronchial epithelial cell by inhibition of TGF- β_1 signaling via down-regulating TGFBR2 [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2021, 49(5): 64-71. DOI: 10.15586/aei.v49i5.458.
- [17] 贾磊,刘冰,李卫光. miR-216a-5p 在 HMGB1 介导的表皮葡萄球菌感染致腹膜透析相关腹膜炎中的作用 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1028-1034. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20218421.
- Jia L, Liu B, Li WG. The role of miR-216a-5p in HMGB1-mediated peritoneal dialysis-associated peritonitis induced by Staphylococcus epidermidis infection [J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(11): 1028-1034. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20218421.
- [18] Wang X, Yang B, Li Y, et al. AKR1C1 alleviates LPS-induced ALI in mice by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(6): 833. DOI: 10.3892/mmr.2021.12473.
- [19] Tung YT, Wei CH, Yen CC, et al. Aspirin attenuates hyperoxia-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) by suppressing pulmonary inflammation via the NF- κ B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 17(12): 793107. DOI: 10.3389/fphar.2021.793107. (下转 1146 页)

- with Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease 2021 ,29(10) : 86-91. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 222.
- [14] 盛美玲,汪群智.慢性阻塞性肺疾病急性加重风险高危与低危患者呼吸道微生态系统差异分析[J].临床肺科杂志,2020,25(12):1787-1790. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 12. 002. Sheng ML, Wang QZ. Analysis of respiratory microecosystem differences in patients at high risk of acute aggravation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Sciences 2020 25(12) : 1787-1790. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 12. 002.
- [15] 王睿姍,陈毅斐.重症肺炎机械通气患者上呼吸道微生态差异性分析及死亡危险因素分析[J].临床军医杂志,2020,48(3):340-341,344. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2020. 03. 37. Wang RS, Chen YF. Analysis of microecological differences of upper respiratory tract and death risk factors in mechanically ventilated patients with severe pneumonia[J]. Journal of Clinical Military Medicine 2020 ,48(3) : 340-341,344. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2020. 03. 37.
- [16] Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract[J]. Nat Rev Microbiol 2021 ,19(7) : 425-441. DOI: 10. 1038/s41579-021-00542-7.
- [17] 彭纯颖,陆国平.儿童呼吸机相关性肺炎的下呼吸道微生态研究进展[J].中国小儿急救医学,2020,27(1):55-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 01. 012. Peng CY, Lu GP. Progress in the microecology of the lower respiratory tract of ventilator-associated pneumonia in children[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine 2020 ,27(1) : 55-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 01. 012.
- [18] 李冰玉,肖纯凌,李新鸣,等.沈阳市夏冬季慢性阻塞性肺疾病患者上呼吸道微生态状况[J].中国微生态学杂志,2019,31(3):269-272. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 201903005. Li BY, Xiao CL, Li XM, et al. Microecological status of the upper respiratory tract in patients with chronic obstructive pulmonary disease in summer and winter in Shenyang[J]. The Chinese Journal of Microecology, 2019 ,31(3) : 269-272. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 201903005.
- [19] 汪亚南,曹玲.呼吸道微生态及其与呼吸道疾病关系的研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(3):231-233. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20200815-01347.
- [20] 王辉,叶彩虹,马焕丽,等.吸烟介导的 COPD 呼吸道微生态失调对 Treg/Th17 失衡的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):437-440,444. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-6929. 2021. 03. 026.
- [21] 孙僮,高建华.呼吸道微生态与新生儿疾病关系的研究进展[J].中国小儿急救医学,2020,27(9):688-692. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 09. 012.
- [22] Hage R, Gautschi F, Steinack C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) clinical features and management[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021 ,16: 167-177. DOI: 10. 2147/COPD. S286360.
- [23] Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, et al. Progression in the management of non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung diseases , where are we now and where we would like to be[J]. J Clin Med , 2021 ,10(6) : 1330. DOI: 10. 3390/jcm10061330.
- [24] Redente EF, Black BP, Backos DS, et al. Persistent , progressive pulmonary fibrosis and epithelial remodeling in mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol , 2021 ,64(6) : 669-676. DOI: 10. 1165/rcmb. 2020-0542MA.
- [25] Luppi F, Kalluri M, Faverio P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management[J]. Respir Res 2021 ,22(1) : 109. DOI: 10. 1186/s12931-021-01711-4.
- [26] Yao C, Guan X, Carraro G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med , 2021 , 203 (6) : 707-717. DOI: 10. 1164/rccm. 202004-1274OC.
- [27] Valenzi E, Tabib T, Papazoglou A, et al. Disparate interferon signaling and shared aberrant basaloid cells in single-cell profiling of idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. Front Immunol 2021 ,12(7) : 59-61. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 595811. eCollection 2021.

(收稿日期: 2022 - 07 - 20)

(上接 1140 页)

- [20] Kong F, Sun Y, Song W, et al. MiR-216a alleviates LPS-induced acute lung injury via regulating JAK2/STAT3 and NF- κ B signaling [J]. Hum Cell 2020 ,33(1) : 67-78. DOI: 10. 1007/s13577-019-00289-7.
- [21] Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis[J]. Curr Opin Hematol 2020 27(3):206-213. DOI: 10. 1097/MOH. 0000000000000580.
- [22] Qin L, Zhang R, Yang S, et al. Knockdown of ANGPTL-4 inhibits inflammatory response and extracellular matrix accumulation in glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019 ,47(1) : 3368-3373. DOI: 10. 1080/21691401. 2019. 1649274.
- [23] Lu Q, Lu P, Chen W, et al. ANGPTL-4 induces diabetic retinal inflammation by activating Profilin-1 [J]. Exp Eye Res, 2018 ,166: 140-150. DOI: 10. 1016/j. exer. 2017. 10. 009.
- [24] Hung CF, Holton S, Chow YH, et al. Pericyte-like cells undergo transcriptional reprogramming and distinct functional adaptations in acute lung injury [J]. FASEB J, 2021 ,35(4) : e21323. DOI: 10. 1096/fj. 201903192RR.
- [25] Li L, Foo BJW, Kwok KW, et al. Antibody treatment against angiotensin-like 4 reduces pulmonary edema and injury in secondary pneumococcal pneumonia[J]. mBio 2019 ,10(3) : e02469-18. DOI: 10. 1128/mBio. 02469-18.
- [26] Guo L, Li S, Zhao Y, et al. Silencing angiotensin-like protein 4 (ANGPTL4) protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulating SIRT1 /NF- κ B pathway [J]. J Cell Physiol , 2015 230(10) : 2390-2402. DOI: 10. 1002/jcp. 24969.

(收稿日期: 2022 - 06 - 25)