

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.007

呼吸系统疾病专题

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

陈音,许平,国志玲,段伟伟,何赛飞



基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题项目(2022-203)

作者单位: 150080 哈尔滨,北大荒集团总医院重症医学科(陈音、许平、国志玲、段伟伟),肿瘤科(何赛飞)

通信作者: 陈音, E-mail: ygjoc99@163.com

【摘要】目的 探讨老年重症肺炎(SP)合并呼吸衰竭(RF)患者血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、主要组织相容性复合体 I 相关分子 A(MICA)、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平及其对病情、预后的影响。方法 选取 2022 年 8 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院重症医学科收治的老年 SP 患者 342 例为研究对象,根据是否合并 RF 将患者分为 RF 组 171 例和非 RF 组 171 例。根据急性生理学及慢性健康状况评分 II(APACHE II)将老年 SP 合并 RF 患者分为低危亚组 41 例、中危亚组 77 例、高危亚组 53 例;根据随访 28 d 预后情况将老年 SP 合并 RF 患者分为死亡亚组 51 例和生存亚组 120 例。采用 ELISA 法检测血清 Gal-3、MICA 水平,采用高效液相色谱—串联质谱法(LC-MS/MS)检测血清 25(OH)D 水平;采用 Spearman 法分析血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值。结果 RF 组血清 Gal-3、MICA 水平高于非 RF 组,血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组($t/P=12.674/ <0.001$, $20.954/ <0.001$, $22.872/ <0.001$);伴随病情加重,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平逐渐升高,血清 25(OH)D 水平逐渐降低($F/P=41.512/ <0.001$, $221.162/ <0.001$, $165.574/ <0.001$);Spearman 相关性分析显示,老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度与血清 Gal-3、MICA 水平呈正相关($r=0.682$, 0.726 , P 均 <0.001),与血清 25(OH)D 水平呈负相关($r=-0.733$, $P<0.001$);随访 28 d,171 例老年 SP 合并 RF 患者死亡发生率为 29.82% (51/171)。死亡亚组氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、血清 25(OH)D 水平低于生存亚组,机械通气时间、APACHE II 评分、血清 Gal-3、MICA 水平高于生存亚组($t/P=2.392/0.018$, $13.242/ <0.001$, $2.235/0.027$, $10.805/ <0.001$, $7.852/ <0.001$, $16.923/ <0.001$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,机械通气时间长、APACHE II 评分高、Gal-3 高、MICA 高为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的独立危险因素[$OR(95\% CI)=2.518(1.385 \sim 4.578)$ 、 $3.157(1.849 \sim 5.391)$ 、 $3.264(1.863 \sim 5.717)$ 、 $4.116(2.025 \sim 8.368)$], $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高、25(OH)D 高为独立保护因素[$OR(95\% CI)=0.549(0.346 \sim 0.870)$ 、 $0.426(0.272 \sim 0.667)$];血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平及三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.855、0.850、0.835、0.968,三者联合的 AUC 大于血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平单独预测($Z=3.600$, 3.652 , 4.001 , P 均 <0.001)。结论 老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平升高,25(OH)D 水平降低,三者水平与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度密切相关,三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的价值较高。

【关键词】 重症肺炎;呼吸衰竭;半乳糖凝集素-3;主要组织相容性复合体 I 相关分子 A;25-羟维生素 D;病情程度;预后预测;老年人

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

The levels of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D in elderly patients with severe pneumonia complicated by respiratory failure and their impacts on the disease condition and prognosis

Chen Yin*, Xu Ping, Guo Zhiling, Duan Weiwei, He Saifei. * Department of Intensive Care Medicine Beidahuang Group General Hospital, Heilongjiang, Harbin 150080, China

Funding program: Heilongjiang Provincial Health and Family Planning Commission Scientific Research Project (2022-203)

Corresponding author: Chen Yin, E-mail: ygjoc99@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum galectin-3 (Gal-3), major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA), and 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] in elderly patients with severe pneumonia (SP) complicated by respiratory failure (RF), and their impacts on the disease condition and prognosis. Methods Three hundred and forty-two cases of elderly SP patients admitted to the Department of Intensive Care Medicine of Beidahuang Group General Hos-

pital from August 2022 to July 2024 were selected for the study, and the patients were categorized into 171 cases in the RF group and 171 cases in the non-RF group according to whether or not they were combined with RF. According to the Acute Physiology and Chronic Health Status Score II (APACHE II), the elderly SP patients with RF were divided into 41 cases in the low-risk subgroup, 77 cases in the medium-risk subgroup, and 53 cases in the high-risk subgroup; and according to the prognosis of the 28-d follow-up, the elderly SP patients with RF were divided into 51 cases in the death subgroup and 120 cases in the survival subgroup. Serum Gal-3 and MICA levels were measured by ELISA, and serum 25(OH)D levels were measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); the correlation between serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels and the degree of the disease was analyzed by the Spearman's method; the factors influencing the prognosis of death of the elderly patients with SP and RF were analyzed by multifactorial logistic analysis; the factors influencing the prognosis of death of the elderly patients with SP and RF were analyzed by multifactorial logistic analysis. The influencing factors of prognostic death in patients; the predictive value of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels on prognostic death in elderly SP combined with RF patients was evaluated by subject work characteristics (ROC) curves. **Results** Serum Gal-3 and MICA levels were higher in the RF group than in the non-RF group, and serum 25(OH)D levels were lower than in the non-RF group ($t/P = 12.674/ < 0.001$, $20.954/ < 0.001$, $22.872/ < 0.001$); along with the aggravation of the disease, the levels of serum Gal-3 and MICA in the elderly patients with SP combined with RF were gradually increased, and serum 25(OH)D levels gradually decreased ($F/P = 41.512/ < 0.001$, $221.162/ < 0.001$, $165.574/ < 0.001$); Spearman's correlation analysis showed a positive correlation between the severity of the disease in elderly SP combined with RF patients and the serum Gal-3 and MICA levels ($r = 0.682, 0.726$, both $P < 0.001$) and negatively correlated with serum 25(OH)D levels ($r = -0.733$, $P < 0.001$); at 28 d of follow-up, the incidence of prognostic death in 171 elderly SP combined with RF patients was 29.82% (51/171). The oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and serum 25(OH)D levels were lower in the death subgroup than in the survival subgroup, and the mechanical ventilation time, APACHE II score, serum Gal-3, and MICA levels were higher than those in the survival subgroup ($t/P = 2.392/0.018$, $13.242/ < 0.001$, $2.235/0.027$, $10.805/ < 0.001$, $7.852/ < 0.001$, $16.923/ < 0.001$); and the results of multifactorial logistic regression analysis showed that prolonged mechanical ventilation, high APACHE II score, high Gal-3, and high MICA were the independent risk factors for prognostic mortality in elderly patients with SP combined with RF [OR(95% CI) = 2.518(1.385 – 4.578), 3.157(1.849 – 5.391), 3.264(1.863 – 5.717), and 4.116(2.025 – 8.368)], and high $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and high 25(OH)D were independent protective factors [OR(95% CI) = 0.549(0.346 – 0.870), 0.426(0.272 – 0.667)]; the area under the curve (AUC) of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels and the combination of the three for predicting prognostic death in elderly patients with SP combined with RF were 0.855, 0.850, 0.835, and 0.968, respectively, and the AUC of the combination of the three was greater than that of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels alone AUC predicted by serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels alone ($Z = 3.600, 3.652, 4.001$, all $P = 0.000$). **Conclusion** Serum Gal-3 and MICA were up-regulated and 25(OH)D was down-regulated in elderly SP combined with RF patients, and the expression levels of the three were closely correlated with the severity of the disease in elderly SP combined with RF patients, and the value of the combination of the three in predicting the prognosis of death in elderly SP combined with RF patients was high.

【Key words】 Severe pneumonia; Respiratory failure; Galectin-3; Major histocompatibility complex class I-related chain A; 25-hydroxy vitamin D; Disease condition; Prognosis; Elderly

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由细菌、病毒或真菌引起的严重呼吸系统感染疾病,与呼吸衰竭(respiratory failure, RF)密切相关,其高病死率对老年群体的健康构成重大威胁^[1]。RF是由于肺部气体交换功能严重受损,造成体内氧气不足和二氧化碳潴留,可导致多器官功能障碍,是SP常见死亡原因之一^[2]。由于老年SP合并RF患者病情发展迅速、基础病史及个体免疫力存在差异,导致其治疗效果及预后较差,病死率较高^[3]。因此,寻找与老年SP合并RF患者病情及预后相关的血清标志物对于早期干预、有效治疗以及提高患者的生存率和生活质量至关重要。半乳糖凝

集素-3(galectin-3, Gal-3)是半乳糖凝集素家族的一种多功能蛋白,作为重要的黏附分子,在炎症反应、纤维化过程中扮演重要角色,可作为预测静脉动脉体外膜肺氧合患者病死率的重要指标^[4]。主要组织相容性复合体I相关分子A(major histocompatibility complex class I-related chain A, MICA)是应激诱导产生的细胞表面糖蛋白,其基因多态性被发现与感染疾病等多种疾病的风险和预后相关^[5]。25-羟维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]由维生素D-25羟化酶催化,是反映人体维生素D营养状况的重要指标,25(OH)D缺乏被发现与心血管疾病风险增加有关^[6]。

目前关于 Gal-3、MICA、25(OH)D 在老年 SP 合并 RF 患者中的表达水平及其对病情、预后的关系尚未有研究报道,因此,本研究旨在对 Gal-3、MICA、25(OH)D 在老年 SP 合并 RF 患者中的表达水平及其对病情、预后的评估价值进行探讨分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 8 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院重症医学科收治的老年 SP 患者 342 例为研究对象,根据是否合并 RF 将患者分为 RF 组 171 例和非 RF 组 171 例。RF 组:男 88 例,女 83 例;年龄 60~78(68.96±5.36)岁;吸烟史 80 例。非 RF 组:男 85 例,女 86 例;年龄 60~80(69.21±5.24)岁;吸烟史 85 例。2 组性别、年龄、吸烟史比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY2022-002049),患者或家属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 SP 诊断标准^[7];②符合 RF 诊断标准^[8];③接受随访、病历完整;④年龄≥60 岁。(2)排除标准:①患有其他肺部及呼吸系统疾病史;②其他原因导致的 RF;③造血功能异常;④其他脏器受损或衰竭;⑤合并其他感染性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平检测:于患者入组当日采集外周静脉血 8 ml,离心留取血清后-80℃冰箱保存待测。采用 ELISA 法检测血清 Gal-3、MICA 水平,试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司(货号:CB10389-Hu、CB11827-Hu);高效液相色谱—串联质谱法(LC-MS/MS)(赛默飞,型号:TSQ Altis Triple Quadrupole MS)检测血清 25(OH)D 水平,试剂盒购自硕世生物(货号:MS52023BE00101-100T),严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 病情程度评估:根据 APACHE II 评分^[9]评估老年 SP 合并 RF 患者病情程度,APACHE II 评分主要包括急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分 3 部分,APACHE II 评分总分范围为 0~71 分,分数越高表示患者病情越严重,病死率越高。根据 APACHE II 评分结果,将老年 SP 合并 RF 患者分为低危亚组($n=41, 0\sim10$ 分)、中危亚组($n=77, 11\sim20$ 分)、高危亚组($n=53, >20$ 分)。

1.3.3 随访及分组:老年 SP 合并 RF 患者入院后进行 28 d 的预后随访,以患者死亡作为随访终点。根据随访结果,将老年 SP 合并 RF 患者分为死亡亚组 51 例和生存亚组 120 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;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,多组间比较采用 F 检验;采用 Spearman 法分析血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情严重程度的相关性;多因素 Logistic 分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较 RF 组血清 Gal-3、MICA 水平高于非 RF 组,血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组($P<0.01$),见表 1。

表 1 非 RF 组与 RF 组老年 SP 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels between non RF and RF elderly SP patients

组别	例数	Gal-3 ($\mu\text{g/L}$)	MICA (ng/L)	25(OH)D (nmol/L)
非 RF 组	171	4.13±1.05	14.85±3.14	43.27±5.31
RF 组	171	5.78±1.34	23.33±4.26	31.45±4.18
t 值		12.674	20.954	22.872
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较 伴随病情加重,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平逐渐升高,血清 25(OH)D 水平逐渐降低($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同病情老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum Gal-3, MICA, and 25(OH)D levels in elderly patients with SP and RF of different medical conditions

组别	例数	Gal-3 ($\mu\text{g/L}$)	MICA (ng/L)	25(OH)D (nmol/L)
低危亚组	41	4.56±1.01	17.24±2.21	40.34±5.14
中危亚组	77	5.78±1.14	23.25±2.67	31.65±4.32
高危亚组	53	6.72±1.23	28.17±2.45	24.28±3.26
F 值		41.512	221.162	165.574
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平与病情严重程度的相关性 Spearman 相关性分析显示,老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度与血清 Gal-3、MICA 水平呈

正相关($r = 0.682, 0.726, P$ 均 < 0.001), 与血清 25 (OH)D 水平呈负相关($r = -0.733, P < 0.001$)。

2.4 不同预后老年 SP 合并 RF 患者临床/病理特征比较 随访 28 d, 171 例老年 SP 合并 RF 患者死亡发生率为 29.82% (51/171)。2 亚组性别、年龄、吸烟史、血小板计数 (PLT)、血肌酐 (SCr) 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 死亡亚组氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、血清 25 (OH)D 水平低于生存亚组, 机械通气时间、APACHE II 评分、血清 Gal-3、MICA 水平高于生存亚组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 分析老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的影响因素 以老年 SP 合并 RF 患者预后生存状态为因变量 (生存 = 0, 死亡 = 1), 将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 机械通气时间长、APACHE II 评分高、Gal-3 高、MICA 高为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的独立危险因素, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高、25 (OH)D 高为独立保护因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 影响老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 4 Results of multivariate Logistic regression analysis on prognostic death in elderly SP patients with RF

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
机械通气时间长	0.923	0.305	9.167	0.002	2.518	1.385 ~ 4.578
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高	-0.600	0.235	6.511	0.011	0.549	0.346 ~ 0.870
APACHE II 评分高	1.150	0.273	17.733	<0.001	3.157	1.849 ~ 5.391
Gal-3 高	1.183	0.286	17.108	<0.001	3.264	1.863 ~ 5.717
MICA 高	1.414	0.362	15.276	<0.001	4.116	2.025 ~ 8.368
25 (OH)D 高	-0.853	0.229	13.885	<0.001	0.426	0.272 ~ 0.667

2.6 血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值 绘制血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平单独与联合预测老年 SP 合并

RF 患者预后死亡的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平及三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 分别为 0.855、0.850、0.835、0.968, 三者联合的 AUC 大于血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平单独预测 ($Z = 3.600, 3.652, 4.001, P$ 均 < 0.001), 见表 5、图 1。

表 5 血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平对老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的预测价值

Tab. 5 Predictive Value of Serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels for prognostic death in elderly SP patients with RF

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Gal-3	5.98 $\mu\text{g/L}$	0.855	0.797 ~ 0.912	0.843	0.692	0.535
MICA	28.30 ng/L	0.850	0.791 ~ 0.909	0.804	0.683	0.487
25 (OH)D	32.26 nmol/L	0.835	0.775 ~ 0.896	0.824	0.700	0.524
三者联合		0.968	0.945 ~ 0.992	0.961	0.883	0.844

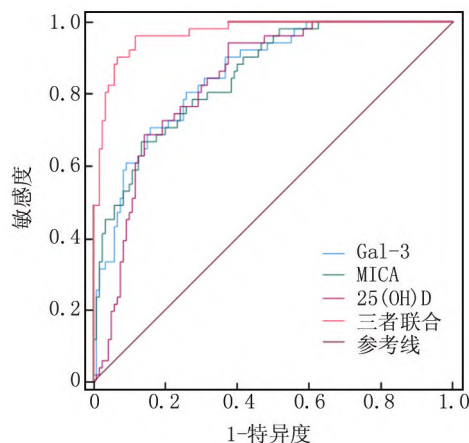


图 1 血清 Gal-3、MICA、25 (OH)D 水平预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Gal-3, MICA, and 25 (OH) D levels predicting prognosis and mortality in elderly SP combined with RF patients

表 3 不同预后老年 SP 合并 RF 患者临床/病理特征比较
Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics of elderly SP patients with RF and different prognoses

项 目	生存亚组 ($n = 120$)	死亡亚组 ($n = 51$)	t/χ^2 值	P 值
男性 [例 (%)]	61 (69.32)	27 (30.68)	0.064	0.801
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.89 ± 5.36	69.14 ± 5.22	0.281	0.779
吸烟史 [例 (%)]	57 (71.25)	23 (28.75)	0.083	0.773
PLT ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	104.25 ± 15.76	102.34 ± 14.62	0.740	0.460
SCr ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	170.31 ± 21.58	172.12 ± 21.89	0.500	0.618
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	8.65 ± 2.64	9.66 ± 2.85	2.235	0.027
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	142.36 ± 15.69	136.24 ± 14.36	2.392	0.018
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	27.38 ± 3.15	33.14 ± 3.28	10.805	<0.001
Gal-3 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	5.27 ± 1.20	6.98 ± 1.52	7.852	<0.001
MICA ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	20.38 ± 3.12	30.27 ± 4.26	16.923	<0.001
25 (OH)D ($\bar{x} \pm s, \text{nmol/L}$)	34.50 ± 5.05	24.28 ± 3.37	13.242	<0.001

3 讨论

老年 SP 合并 RF 与肺部和肺外并发症密切相关, 2020 年中国的一项流行病学调查显示, 在 COVID-19 疫情期间, 患有 SP 合并 RF 的老年患者, 其出现肺部并发症风险显著升高^[10]。老年 SP 合并 RF 患者的临床治疗方式主要为抗生素、高压氧舱氧疗、呼吸支持和对症治疗, 但由于老年群体个体差异较大, 多数患者治疗效果较差, 预后病死率较高, 因此, 及时有效评估老年 SP 合并 RF 患者病情发展, 采取有效干预措施及时治疗, 对于提高老年 SP 合并 RF 患者预后效果, 降低死亡风险至关重要^[11]。

Gal-3 是一种分子量约 35 kDa 的 β -半乳糖苷结合蛋白, 由位于 14 号染色体上的 LGALS3 基因编码, 作为一种有效的炎性反应蛋白, Gal-3 不仅有助于炎性反应的启动和放大, 与急性和慢性炎性反应疾病密切相关, 还是肺部纤维化的关键驱动因素^[12]。Nikitopoulou 等^[13]研究发现 COVID-19 重症肺炎患者血清 Gal-3 蛋白水平显著高于 COVID-19 中度肺炎患者, 其高浓度与病情严重程度、较差的预后及病死率增加密切相关。本研究中 Gal-3 在 RF 组患者血清中的水平高于非 RF 组患者, 与 Nikitopoulou 等揭示的 Gal-3 表达上调结果呈现一致性, 表明 Gal-3 表达水平升高是老年 SP 患者发生 RF 的原因之一。Gajovic 等^[14]研究发现, 危重组肺炎患者血清 Gal-3、炎性因子 TNF- α 水平及 Gal-3⁺T 细胞百分比等显著升高, 且 Gal-3 与 TNF- α 呈显著正相关。在本研究中, Gal-3 在低危、中危、高危亚组患者血清中的表达水平依次升高, 与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈正相关, 提示 Gal-3 表达水平与病情严重程度密切相关, 推测 Gal-3 可以通过刺激中性粒细胞和其他促炎细胞的迁移和浸润以及向感染部位产生大量不同的促炎细胞因子来增强炎性反应^[15]。此外, 死亡亚组 Gal-3 水平高于生存亚组, 为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的危险因素, 提示患者预后死亡与 Gal-3 高表达水平有关。综合以上结果, 推测老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3 表达水平升高与患者体内的炎性反应状态、肺活量、气体交换异常及肺组织纤维化加剧密切相关, 从而影响患者预后。

MICA 属于 MHC I 类链相关蛋白家族, 肿瘤、病毒感染和炎性反应会促进 MICA 的表达, 从而触发淋巴细胞的激活以进行免疫反应, 以杀死病毒感染的细胞或肿瘤细胞^[16]。Farzad 等^[17]研究发现, COVID-19 患者的血清 MICA 水平显著高于健康人, 较高的血清 MICA 水平与 COVID-19 患者发生 RF 有关, 可作为 COVID-19 患者临床严重程度的生物标志物。

Gutiérrez-Bautista 等^[18]研究发现 MICA * A9 等位基因与病毒感染类疾病密切相关, MICA 等位基因的存在可能增强自然杀伤(NK)细胞的细胞毒性, MICA * A9 等位基因可能是 SARS-CoV-2 感染和症状性疾病的危险因素。本研究结果显示, RF 组患者血清 MICA 表达水平高于非 RF 组患者, 表明 MICA 水平升高促进 RF 发生。MICA 在低危、中危、高危亚组患者血清中表达水平依次升高, 与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈正相关, 提示 MICA 高表达是老年 SP 合并 RF 患者病情恶化的原因之一。死亡亚组 MICA 水平高于生存亚组, 为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的危险因素, 提示 MICA 高表达加重患者病情, 诱发死亡。综合以上结果, 推测 MICA 水平的升高与肺炎感染过程中, 病原体入侵引发的炎性反应导致体内炎性因子释放及老年患者 NK 细胞和 T 细胞功能减弱, 导致体内异常细胞清除能力下降有关^[17, 19-20]。

25(OH)D 是维生素 D 代谢的主要中间产物, 25(OH)D 的不足或缺乏与病毒性呼吸道感染个体肺部促炎细胞因子水平升高和抗病毒活性降低有关^[21]。Li 等^[22]研究发现血清 25(OH)D 浓度与呼吸道感染呈负相关。25(OH)D 刺激先天免疫, 有助于减少促炎细胞因子 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、IL-17 和干扰素 γ , 还通过抗菌肽表现出抗病毒作用, 在儿童呼吸道感染和 COVID-19 中发挥重要的免疫调节作用^[23-24]。此外, Qiu 等^[25]研究发现 COVID-19 感染死者组患者 25(OH)D 水平显著低于危重症组, 与炎性因子 IL-5 表达呈负相关, 为 COVID-19 疾病严重程度的独立危险因素, 可作为识别 COVID-19 死亡风险的预测因素。本研究结果显示, RF 组患者血清 25(OH)D 水平低于非 RF 组患者, 提示 25(OH)D 水平降低与 RF 发生有关。25(OH)D 在低危、中危、高危亚组患者血清中水平依次降低, 与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度呈负相关, 提示 25(OH)D 可减缓患者病情进展。死亡亚组 25(OH)D 水平低于生存亚组, 为老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的保护因素, 提示高水平 25(OH)D 可降低老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的风险。综合以上结果, 推测 25(OH)D 水平下降与老年 SP 合并 RF 患者体内的炎性反应显著增强有关, 炎性反应环境会干扰维生素 D 的生物转化和利用, 导致 25(OH)D 在血液中的浓度下降^[25]。

ROC 曲线分析结果表明, Gal-3、MICA、25(OH)D 预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 分别为 0.855、0.850、0.835, 三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的 AUC 为 0.968, 三者联合预测老年 SP

合并 RF 患者预后死亡的 AUC 大于 Gal-3、MICA、25 (OH)D 单独预测的 AUC,提示三者联合预测患者死亡预后的价值较高,具有一定的临床参考价值。

综上所述,老年 SP 合并 RF 患者血清 Gal-3、MICA 水平升高,25 (OH)D 水平下降,三者水平与老年 SP 合并 RF 患者病情严重程度密切相关,三者联合预测老年 SP 合并 RF 患者预后死亡的价值较高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈音:提出研究思路,设计研究方案,论文撰写;许平、国志玲:实施研究过程,进行统计学分析;段伟伟、何赛飞:数据收集,分析整理,论文审核

参考文献

- [1] Luo A, Liu Y. The effect of low-molecular-weight heparin combined with amikacin on the coagulation function and bacterial clearance in the treatment of patients with severe senile pneumonia[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(1): 172-176. DOI: 10.12669/pjms.39.1.6627.
- [2] 吴亚光, 刘静, 陈乐乐, 等. qSOFA 评分联合氧合指数对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情严重程度及预后的评估的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(10): 1038-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.10.008.
- [3] 李薇, 王丹. 血清血管生成素 2 和颗粒蛋白前体与老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者预后的关系[J]. *中国药物经济学*, 2024, 19(6): 88-91, 101. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2024.06.018.
- [4] Zhu J, Guo D, Liu L, et al. Serum galectin-3 predicts mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation patients[J]. *Cardiol Res Pract*, 2023, 2023(1): 3917156-391763. DOI: 10.1155/2023/3917156.
- [5] Verhaar ER, Knoflook A, Pishesha N, et al. MICA-specific nanobodies for diagnosis and immunotherapy of MICA tumors[J]. *Front Immunol*, 2024, 15(1): 1368586-1368594. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1368586.
- [6] Chen CW, Han YY, Hwang JS, et al. Association between adequate serum 25 (OH)D levels and atherogenic dyslipidemia in young adults[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(5): 524-539. DOI: 10.5551/jat.64523.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [8] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 135-136.
- [9] 谢小兵, 高云, 刘凯, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对呼吸机相关性肺炎病情严重程度及预后的评估价值[J]. *河北医学*, 2020, 26(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.003.
- [10] Zhang JJ, Dong X, Liu GH, et al. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(1): 90-107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5.
- [11] 李露, 邓雅雪, 陈佑桐, 等. 老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清白蛋白、白细胞介素-6、右心室 Tei 指数对病情严重程度和预后的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(14): 1494-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.14.010.
- [12] Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9232-9249. DOI: 10.3390/ijms21239232.
- [13] Nikitopoulou I, Vassiliou AG, Athanasiou N, et al. Increased levels of galectin-3 in critical COVID-19[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15833-15843. DOI: 10.3390/ijms242115833.
- [14] Gajovic N, Markovic SS, Jurisevic M, et al. Galectin-3 as an important prognostic marker for COVID-19 severity[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1460-1471. DOI: 10.1038/s41598-023-28797-5.
- [15] Díaz-Alvarez L, Ortega E. The many roles of galectin-3, a multifaceted molecule, in innate immune responses against pathogens[J]. *Mediat Inflamm*, 2017, 2017(1): 9247574-9247583. DOI: 10.1155/2017/9247574.
- [16] Wang CM, Tan KP, Jan WY, et al. MICA *019 allele and soluble MICA as biomarkers for ankylosing spondylitis in Taiwanese[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 564-577. DOI: 10.3390/jpm11060564.
- [17] Farzad F, Yaghoubi N, Jabbari-Azad F, et al. Prognostic value of serum MICA levels as a marker of severity in COVID-19 patients[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(6): 1856-1866. DOI: 10.1080/08820139.2022.2069035.
- [18] Gutiérrez-Bautista JF, Martínez-Chamorro A, Rodríguez-Nicolas A, et al. Major histocompatibility complex class I chain-related α (MICA) STR polymorphisms in COVID-19 patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6979-6989. DOI: 10.3390/ijms23136979.
- [19] Iwaszko M, Swierkot J, Dratwa M, et al. Association of MICA-129Met/Val polymorphism with clinical outcome of anti-TNF therapy and MICA serum levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(6): 760-769. DOI: 10.1038/s41397-020-0164-3.
- [20] 金炯, 邵振华, 何梅, 等. 老年重症肺炎并发 ARDS 患者血清 miR-27a、FOXO3 与疾病严重程度及预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(3): 302-307, 322. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.009.
- [21] Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections[J]. *Rev Med Virol*, 2017, 27(1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.1909.
- [22] Li B, Liu B, Bao W, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory infection among United States adults[J]. *J Nutr*, 2023, 153(1): 260-267. DOI: 10.1016/j.tjnut.2022.10.006.
- [23] 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.
- [24] Nicolae M, Mihai CM, Chisnoiu T, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in respiratory tract infections and COVID-19 in children[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3430-3453.
- [25] Qiu Y, Bao W, Tian X, et al. Vitamin D status in hospitalized COVID-19 patients is associated with disease severity and IL-5 production[J]. *Virol J*, 2023, 20(1): 212-222. DOI: 10.1186/s12985-023-02165-1.

(收稿日期: 2024-09-18)