

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.014

论著 · 临床

血清 PDK4、CHIT1 对新生儿早发型败血症预后的评估价值

李倩, 马彩艳, 李琳琳, 卫敏超, 盖建芳



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2022023)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院/山西省妇幼保健院新生儿重症监护病房

通信作者: 盖建芳, E-mail: gejianfang73@sohu.com

【摘要】目的 研究早发型败血症(EOS)患儿血清丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)、几丁质酶1(CHIT1)表达水平及其对EOS的预后评估价值。**方法** 选取2021年2月—2024年2月山西省儿童医院新生儿重症监护病房(NICU)诊治的EOS新生儿114例为EOS组,根据预后情况分为预后不良亚组($n=31$)和预后良好亚组($n=83$),以同期医院分娩的健康新生儿100例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清PDK4、CHIT1水平;Pearson相关分析血清PDK4、CHIT1水平与EOS患儿炎性指标的相关性;多因素Logistic回归分析影响EOS患儿预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PDK4、CHIT1水平对EOS预后的评估价值。**结果** EOS组患儿血清PDK4、CHIT1水平高于健康对照组($t/P=44.576/<0.001, 38.771/<0.001$);预后不良亚组EOS患儿呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克比例及血清降钙素原、PDK4、CHIT1水平均高于预后良好亚组($t/P=42.970/<0.001, 14.742/<0.001, 15.754/<0.001, 10.229/<0.001, 20.405/<0.001, 12.158/<0.001$);血清PDK4、CHIT1水平与白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原呈正相关(PDK4: $r/P=0.667/<0.001, 0.702/<0.001, 0.723/<0.001$, CHIT1: $r/P=0.766/<0.001, 0.669/<0.001, 0.758/<0.001$);降钙素原高、呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克及血清PDK4、CHIT1水平高是影响EOS患儿不良预后的危险因素[OR(95%CI)=1.594(1.252~2.028)、1.465(1.214~1.769)、1.384(1.088~1.761)、1.323(1.124~1.557)、1.589(1.258~2.006)、1.733(1.249~2.404)];血清PDK4、CHIT1及二者联合预测EOS患儿不良预后的曲线下面积(AUC)分别为0.836、0.825、0.926,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=4.560/<0.001, 4.563/<0.001$)。**结论** EOS患儿血清PDK4、CHIT1水平升高,两者与患儿病情程度有关,两项联合对EOS患儿的预后具有较高的评估效能。

【关键词】 早发型败血症;丙酮酸脱氢酶激酶4;几丁质酶1;预后;新生儿**【中图分类号】** R722.13⁺1**【文献标识码】** A

The prognostic evaluation value of serum PDK4 and CHIT1 in neonatal early-onset sepsis Li Qian, Ma Caiyan, Li Linlin, Wei Minchao, Ge Jianfang. NICU, Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital), Shanxi, Taiyuan 030000, China

Funding program: Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2022023)

Corresponding author: Ge Jianfang, E-mail: gejianfang73@sohu.com

【Abstract】 Objective To study the expression levels of serum pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) and chitinase 1 (CHIT1) in neonatal early-onset sepsis (EOS), and to analyze their prognostic value for EOS. **Methods** From February 2021 to February 2024, 114 EOS children diagnosed and treated in NICU of Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital) were selected as EOS group. According to the prognosis, they were divided into poor prognosis subgroup ($n=31$) and good prognosis subgroup ($n=83$), and 100 healthy newborns in the same period were selected as healthy control group. Serum PDK4 and CHIT1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PDK4, CHIT1 and clinical parameters in children with EOS; Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of EOS children; The receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum PDK4 and CHIT1 in the evaluation of EOS. **Results** The serum levels of PDK4 and CHIT1 in EOS group were higher than those in healthy control group ($t=44.576, 38.771$, all $P<0.001$). The levels of procalcitonin, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, shock, serum PDK4 and CHIT1 in

EOS children in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ($t = 10.229, 42.970, 14.742, 15.754, 20.405, 12.158$, all $P < 0.001$). Serum PDK4 and CHIT1 were positively correlated with white blood cell count, C-reactive protein and procalcitonin ($r = 0.667, 0.702, 0.723, 0.766, 0.669, 0.758$, all $P < 0.001$). Procalcitonin, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, shock, serum PDK4 and CHIT1 were risk factors for poor prognosis in children with EOS [OR (95% CI) = 1.594 (1.252–2.028), 1.465 (1.214–1.769), 1.384 (1.088–1.761), 1.323 (1.124–1.557), 1.589 (1.258–2.006), 1.733 (1.249–2.404)]. The AUC of serum PDK4, CHIT1 and the combination of the two in predicting the poor prognosis of EOS children were 0.836, 0.825 and 0.926, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ($Z = 4.560, 4.563, P < 0.001$). **Conclusion** The levels of serum PDK4 and CHIT1 in children with EOS are increased, which are related to the severity of the disease. The combination of the two has a high evaluation efficiency for the prognosis of children with EOS.

【Key words】 Early onset sepsis; Acetoacetate dehydrogenase kinase 4; Chitinase 1; Prognosis; Newborns

新生儿早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 是新生儿期病原微生物进入血液循环引起的全身性感染^[1]。EOS 病情变化快, 病死率高, 可达 11% ~ 19%^[2]。寻找与 EOS 患儿预后的相关因素, 对于病情的评估及治疗方案的选择至关重要。丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 是 PDK 蛋白激酶家族的成员, 参与葡萄糖、糖皮质激素、胰岛素等的代谢调节^[3]。研究表明, PDK4 的表达升高导致丙酮酸脱氢酶复合物的失活, 引起线粒体功能障碍, 导致脓毒症、糖尿病等疾病的发生^[4]。几丁质酶 1 (chitinase 1, CHIT1) 是一种壳三糖苷酶, 在含甲壳质病原体的降解中发挥作用^[5]。研究显示, 肠道细菌感染后 CHIT1 表达升高, 维持肠道黏膜免疫及黏膜屏障的完整性^[6]。但目前 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平及其在预后评估的价值尚不清楚。本研究通过检测新生儿 EOS 血清 PDK4、CHIT1 水平, 分析两者的预后评估意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2024 年 2 月山西省儿童医院新生儿重症监护病房 (NICU) 诊治的 EOS 患儿 114 例为 EOS 组, 男 62 例, 女 52 例; 胎龄 171 ~ 240 (209.69 ± 13.34) d; 出生体质量 1.12 ~ 2.31 (1.58 ± 0.47) kg; 新生儿湿肺 22 例, 新生儿低血糖 31 例, 非感染性腹泻 28 例, 轻度高胆红素血症 19 例。选取同期医院无感染临床表现并且血液非特异性检查和血培养证实为非感染性疾病新生儿 100 例为健康对照组, 男 48 例, 女 52 例; 胎龄 181 ~ 236 (212.61 ± 11.36) d; 出生体质量 1.15 ~ 2.40 (1.62 ± 0.58) kg。2 组性别、胎龄、出生体质量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20210113), 新生儿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发病日龄均 < 3 d; ②EOS 的诊断符合《新生儿败血症诊断及治疗专

家共识 (2019 年版)》标准^[7]; ③新生儿和母亲的临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并遗传代谢性疾病、先天畸形、免疫缺陷、染色体异常、重度窒息疾病者; ②入院前接受过激素或抗生素治疗; ③新生儿监护人拒绝参加该项研究。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: (1) 新生儿资料: 性别、胎龄、出生体质量、有无围产期窒息、实验室检查 (白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原)、紫绀、发热、机械通气时间、病理性黄疸、呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、脑出血及休克等; (2) 新生儿母亲资料: 分娩方式、羊水污染情况、胎膜早破、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等资料。

1.3.2 血清 PDK4、CHIT1 水平检测: EOS 组新生儿均在入院开始治疗前及健康对照组体检时采集股动脉血 2 ml, 置于不含抗凝剂的真空采血管内, 室温自然凝固 30 min, 离心留取上清液待测。PDK4 ELISA 试剂盒购自上海艾连达生物科技有限公司 (货号: ALD24828), CHIT1 ELISA 试剂盒购自上海抚生实业有限公司 (货号: A102485), 操作流程严格按照说明书执行。酶标仪购自宝特公司 (美国) (型号: ELX800), 测定标准品及待测样品 OD 值, 根据标准曲线计算血清 PDK4、CHIT1 水平。

1.3.3 预后评估及分组: 根据患儿出院时情况评估预后, 预后不良定义为住院期间患儿死亡或放弃治疗自动出院 3 d 内死亡, 出现支气管肺发育不良、肠穿孔、遗留神经系统后遗症、频繁抽搐、肌张力异常、肢体活动障碍等症状体征, 脑脊液检查无好转, 各种并发症无好转^[8]。根据不同预后将患儿分为预后良好亚组 83 例和预后不良亚组 31 例。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件分析数据。正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示,

组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析血清 PDK4、CHIT1 水平与 EOS 患儿炎性指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 EOS 患儿预后的因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 PDK4、CHIT1 水平对 EOS 预后的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PDK4、CHIT1 水平比较 EOS 组患儿血清 PDK4、CHIT1 水平分别为 (68.24±12.37) ng/L、(218.24±42.60) ng/L, 高于健康对照组 (12.24±2.32) ng/L、(51.28±6.64) ng/L, 差异均有统计学意义 ($t/P = 44.576 / < 0.001, 38.771 / < 0.001$)。

2.2 不同预后 EOS 患儿临床资料比较 预后不良亚组 EOS 患儿呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克比例及血清降钙素原、PDK4、CHIT1 水平均高于预后良好亚组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.3 血清 PDK4、CHIT1 水平与炎性指标的相关性 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平分别与白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原呈正相关 (PDK4: $r/P = 0.667 / < 0.001, 0.702 / < 0.001, 0.723 / < 0.001$; CHIT1: $r/P = 0.766 / < 0.001, 0.669 / < 0.001, 0.758 / < 0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 EOS 患儿预后的因

素 以 EOS 患儿预后不良为因变量(赋值: 是为“1”, 否为“0”), 以呼吸窘迫综合征(1=有, 0=无)、坏死性小肠结肠炎(1=有, 0=无)、休克(1=有, 0=无)、降钙素原(原值录入)、PDK4(原值录入)、CHIT1(原值录入) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克及血清降钙素原、PDK4、CHIT1 水平高是影响 EOS 患儿不良预后的危险因素, 见表 2。

表 2 影响 EOS 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of children with EOS

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
呼吸窘迫综合征	0.382	0.096	15.834	<0.001	1.465	1.214~1.769
坏死性小肠结肠炎	0.325	0.123	6.982	<0.001	1.384	1.088~1.761
休克	0.280	0.083	11.380	<0.001	1.323	1.124~1.557
降钙素原高	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252~2.028
PDK4 高	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258~2.006
CHIT1 高	0.550	0.167	10.847	<0.001	1.733	1.249~2.404

2.5 血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后的价值 绘制血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC),

表 1 不同预后 EOS 患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of EOS patients with different prognoses

项目	预后良好亚组 (n=83)	预后不良亚组 (n=31)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	44(53.01)	18(58.06)	0.074	0.786
胎龄($\bar{x} \pm s, d$)	209.47±12.12	210.27±14.61	0.296	0.768
出生体质量($\bar{x} \pm s, kg$)	1.59±0.50	1.55±0.41	0.398	0.691
剖宫产[例(%)]	43(51.81)	17(54.84)	0.491	0.483
胎膜早破[例(%)]	22(26.51)	11(35.48)	2.443	0.119
羊水粪染[例(%)]	20(24.10)	11(35.48)	2.920	0.087
妊娠期糖尿病[例(%)]	17(20.48)	8(25.81)	1.252	0.263
妊娠期高血压[例(%)]	14(16.87)	6(19.35)	0.565	0.452
宫内窘迫[例(%)]	10(12.05)	5(16.13)	0.649	0.421
紫绀[例(%)]	29(34.94)	15(48.39)	3.449	0.063
发热[例(%)]	5(6.02)	3(9.68)	2.030	0.154
病理性黄疸[例(%)]	39(46.99)	15(48.39)	0.032	0.857
呼吸窘迫综合征[例(%)]	9(10.84)	15(48.39)	42.970	<0.001
坏死性小肠结肠炎[例(%)]	11(13.25)	11(35.48)	14.742	<0.001
脑出血[例(%)]	22(26.51)	10(32.26)	0.671	0.413
休克[例(%)]	3(3.61)	6(19.35)	15.754	<0.001
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	12.64±3.13	13.21±3.26	0.856	0.394
血小板计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	254.21±30.19	250.54±28.66	0.585	0.560
C 反应蛋白($\bar{x} \pm s, mg/L$)	19.69±6.54	21.30±6.08	1.191	0.236
降钙素原($\bar{x} \pm s, ng/L$)	5.61±1.14	8.20±1.36	10.229	<0.001
PDK4($\bar{x} \pm s, ng/L$)	54.78±10.33	104.28±14.29	20.405	<0.001
CHIT1($\bar{x} \pm s, ng/L$)	188.65±40.91	297.46±46.63	12.158	<0.001

结果显示:血清 PDK4、CHIT1 及二者联合预测 EOS 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.825、0.926,二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P = 4.560 / < 0.001$ 、 $4.563 / < 0.001$),见表 3、图 1。

表 3 血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后的价值

Tab.3 The value of serum PDK4 and CHIT1 levels in evaluating adverse prognosis of children with EOS

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PDK4	91.24 ng/L	0.836	0.791~0.878	0.707	0.864	0.571
CHIT1	284.17 ng/L	0.825	0.811~0.876	0.729	0.857	0.586
二者联合		0.926	0.884~0.967	0.824	0.798	0.622

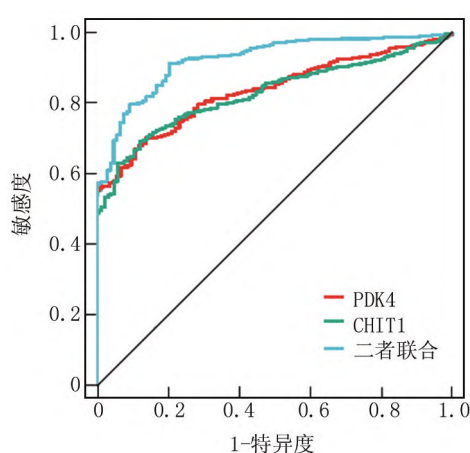


图 1 血清 PDK4、CHIT1 评估 EOS 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum PDK4 and CHIT1 for evaluating poor prognosis in children with EOS

3 讨论

新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,其发病率高,起病隐匿,病情变化快,可快速发展为感染性休克及多脏器功能衰竭。近年来新生儿诊治中心的医疗水平取得较大的发展,EOS 患儿的预后已有明显改善,尽管高危新生儿的存活率增加,EOS 的发生率和病死率仍不容乐观。EOS 主要以产前或产时感染为主,早产、低出生体质量、围生期窒息、机械通气等因素均是导致 EOS 患儿死亡的高危因素^[9]。寻找能够准确评估 EOS 预后的危险因素,有利于疾病早期诊治及病情评估,进而及时采取相应的治疗以降低其危害。

PDK4 是最常见的丙酮酸脱氢酶同工酶,广泛表达于骨骼肌、肝脏等组织中,参与细胞中葡萄糖到脂肪酸氧化的代谢调节过程。研究表明,脓毒症患者肌细胞中 PDK4 的表达显著升高,引起葡萄糖正常的氧化磷酸化过程失调,加重机体内毒素血症诱导的肌肉蛋

白损失^[10]。本研究中,EOS 组患儿血清 PDK4 明显升高,与既往学者报道的结果一致^[11],但该研究纳入患儿例数较少,结果可能存在偏倚,本研究在较大样本量基础上进一步证实 EOS 患儿血清 PDK4 水平升高。EOS 患儿血清 PDK4 的表达上调与细菌脂多糖对肌细胞的刺激有关。实验研究表明,败血症时细菌脂多糖能够激活 C2C12 肌细胞中 c-Jun 氨基末端激酶,引起 PDK4 mRNA 和蛋白质表达水平上调,葡萄糖代谢改变,乳酸产生显著增加^[12]。本研究中,EOS 患儿血清 PDK4 水平与炎症指标呈正相关,提示血清 PDK4 的升高能够反映机体炎症反应感染的程度。分析其原因,PDK4 的过表达能够促进细胞活性氧的产生,激活凋亡信号调节激酶 1/P38 通路,导致肿瘤坏死因子 α 等促炎性细胞因子的产生,促进脑组织氧化应激损伤及神经元凋亡,导致蛛网膜下腔出血及神经功能障碍的发生^[13]。本研究中,血清 PDK4 水平升高是影响 EOS 患儿不良预后的危险因素,既往临床研究也发现,血清 PDK4 升高的 EOS 患儿总体生存预后较差,是潜在的 EOS 预后评估的非侵袭性血清标志物^[11]。分析原因,PDK4 的表达上调能够加重 EOS 患儿心、肺等器官组织的损伤程度,导致患儿不良预后。有学者在脓毒症诱导的大鼠肺损伤模型中发现,大鼠肺组织中 ASC9 能够结合 miR-195-5p,上调 PDK4 的表达,使抗凋亡相关分子 Bcl-2 和 Bad 表达降低,促进气道上皮细胞的凋亡,导致脓毒症诱导的肺损伤的发生^[14]。另有学者报道,败血症时脂多糖能够通过上调 PDK4 的表达,促进细胞中乳酸堆积,细胞内脂质积累和钙超载,造成线粒体电子传递链能力降低及线粒体功能障碍,引起 H9C2 心肌细胞收缩功能障碍^[15]。有学者利用瑞芬太尼对脓毒症大鼠模型进行治疗,发现其能够抑制心脏和肾脏组织中 PDK4 蛋白的表达,减轻组织氧化应激损伤,抑制组织中肿瘤坏死因子 α 、白介素-6 等促炎性细胞因子的释放,改善机体的能量代谢,保护脓毒症时脂多糖等引起的组织器官损伤^[16]。

CHIT1 是糖基水解酶家族成员,由活化的巨噬细胞产生、分泌及储存,调节机体固有免疫、组织重建等生理病理学过程,在感染性疾病、糖尿病及炎性肠病等疾病中发挥重要作用^[17]。本研究中,EOS 患儿血清 CHIT1 水平升高,与既往学者研究报道一致^[11],提示 CHIT1 参与 EOS 疾病的发生。分析其原因,败血症时机体促炎性细胞因子如干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 和脂多糖等能够激活人单核细胞/巨噬细胞,上调巨噬细胞中 CHIT1 mRNA 的转录及蛋白表达,导致患者血清 CHIT1 的表达升高^[18]。本研究中,EOS 患儿血清

CHIT1 与白细胞数目、C 反应蛋白及降钙素原呈正相关,与既往学者在动物实验中发现的干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 等促炎性细胞因子能够诱导 CHIT1 表达的结果相似^[18],本研究在临床血清样本中进一步证实 CHIT1 与炎性指标的相关性,提示血清 CHIT1 有助于反映 EOS 患儿机体炎性反应程度。研究表明,败血症时病原相关分子模式能够结合中性粒细胞和巨噬细胞表面的 Toll 样受体,导致 CHIT1 的释放增加,促进干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的释放,加重肺组织的炎性反应损伤,同时 CHIT1 与转化生长因子 β 相互作用,激活成纤维细胞表面的转化生长因子- β 受体 1 和 2,导致组织过度纤维化和组织重塑^[19-20]。本研究中,血清 CHIT1 水平升高是 EOS 患儿不良预后的独立危险因素,提示血清 CHIT1 水平有助于评估 EOS 患儿的预后。研究表明,CHIT1 能够通过上调小胶质细胞中组蛋白脱乙酰酶 3 的表达,激活神经核因子 κ B 信号通路,抗炎因子(Arg-1、白介素-10、CD206)表达降低,而促炎因子(肿瘤坏死因子- α 、诱导型一氧化氮合酶、白介素-1 β)升高,加重患儿脑组织炎性反应,导致认知障碍的发生^[21-23]。此外,败血症时极化的巨噬细胞中 CHIT1 高度表达,其能够增强转化生长因子 β_1 受体的表达和信号传导,促进了白介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 和基质金属蛋白酶-9 的释放,加重肺组织炎性损伤,导致肺功能障碍的发生,增加患者死亡风险^[24-26]。本研究中,血清 PDK4、CHIT1 联合对 EOS 不良预后评估的 AUC 大于两指标单独应用,表明检测 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平对评估其预后具有一定预示作用,临床医生针对血清 PDK4、CHIT1 升高的 EOS 患儿需加强监护、及时采取干预,改善预后。

4 结 论

综上所述,EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平升高,两者与患儿病情程度有关,两项联合对 EOS 患儿的预后具有较高的评估效能。医护人员应重视 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平,密切观察患儿病情变化,早期采取相应措施,降低 EOS 预后不良的发生率。但本研究属于单中心研究,样本量有限,试验结果还需要大样本和多中心的深入研究和论证。此外,本研究未能监测 EOS 组新生儿血清 PDK4、CHIT1 的动态变化,在后续研究中可进一步完善。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李倩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马彩艳:实施研究过程,资料搜集整理;李琳琳:实施研究过程,资料搜集

整理,论文修改;卫敏超:进行统计学分析;盖建芳:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis[J]. *Neoreviews*, 2022,23(11):756-770. DOI: 10.1542/neo.23-10-e756.
- [2] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021,21(1):49-60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769.
- [3] Kim MJ, Sinam IS, Siddique Z, et al. The link between mitochondrial dysfunction and sarcopenia: An update focusing on the role of pyruvate dehydrogenase kinase 4[J]. *Diabetes Metab J*, 2023,47(2):153-163. DOI: 10.4093/dmj.2022.0305.
- [4] Jeon JH, Thoudam T, Choi EJ, et al. Loss of metabolic flexibility as a result of overexpression of pyruvate dehydrogenase kinases in muscle, liver and the immune system: Therapeutic targets in metabolic diseases[J]. *J Diabetes Investig*, 2021,12(1):21-31. DOI: 10.1111/jdi.13345.
- [5] 阿布都黑力力·买买提艾力,王健,艾克热木江·艾尔肯,等.血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024,23(5):595-598. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.017.
- [6] Holen MM, Vaaje-Kolstad G, Kent MP, et al. Gene family expansion and functional diversification of chitinase and chitin synthase genes in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. *Bethesda*, 2023, 13(6):69-78. DOI: 10.1093/g3journal/jkad069.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019,57(4):252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [8] 陈永照,钟丽花,杨辉,等.血清乳酸和正五聚蛋白 3 及单核细胞趋化蛋白 1 联合检测对新生儿早发型败血症诊断及预后评估的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(8):1215-1219. DOI:10.11816/cn.ni.2022-210938.
- [9] 方巧巧,王艳芬,李林科.早发型新生儿败血症危险因素及炎症指标分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022,33(7):13-18. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2022.07.003.
- [10] Pin F, Novinger LJ, Huot JR, et al. PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia[J]. *FASEB J*, 2019,33(6):7778-7790. DOI: 10.1096/fj.201802799R.
- [11] Zhang Y, Li J, Qi H, et al. Mechanisms of PALLD, PRKCH, AKAP12, PDK4, and CHIT1 proteins in serum diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Clin Lab*, 2022,68(11):917-926. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.210917.
- [12] Park H, Jeoung NH. Inflammation increases pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) expression via the Jun N-Terminal Kinase (JNK) pathway in C2C12 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016,469(4):1049-1054. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.113.
- [13] Gao X, Gao YY, Yan HY, et al. PDK4 decrease neuronal apoptosis via inhibiting ROS-ASK1/P38 pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022,36(7-9):505-524. DOI: 10.1089/ars.2021.0083.
- [14] Wang HR, Guo XY, Liu XY, et al. Down-regulation of lncRNA

- CASC9 aggravates sepsis-induced acute lung injury by regulating miR-195-5p/PDK4 axis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6):559-568. DOI: 10.1007/s00011-020-01316-2.
- [15] Chen T, Xie Q, Tan B, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 protects cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage by reducing lactate accumulation[J]. *Inflammation*, 2024, 47(4):1356-1370. DOI: 10.1007/s10753-024-01981-z.
- [16] Yang MX, Wu ZZ, Liao XY, et al. Remifentanyl reduces multiple organ and energy metabolism disturbances in a rat sepsis model[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(1):6402-6411. DOI: 10.26402/jpp.2022.1.08.
- [17] 程广杰, 苑平, 吴芬. miR-152、CHIT1、SAA 在 2 型糖尿病微血管并发症患者中的表达及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19):2664-2666, 2671. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.019.
- [18] Adzic-Vukicevic T, Stosic M, Surac Z, et al. Impact of serum chitinase activity on tuberculosis treatment response: Single center study from Serbia[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1):385-396. DOI: 10.1186/s12890-024-03196-2.
- [19] Choi YJ, Han H, Lee JH, et al. Particulate matter(10)-induced airway inflammation and fibrosis can be regulated by chitinase-1 suppression[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):85-93. DOI: 10.1186/s12931-023-02392-8.
- [20] 曾雅丽, 黄鹏, 刁诗光, 等. 降钙素原 C 反应蛋白及血小板计数在鉴别早产儿晚发型败血症病原菌中的参考意义[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(7):768-772. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.17.
- [21] Yu X, Yu W, Wu L, et al. Chitrosidase attenuates brain inflammation via HDAC3/NF-kappaB pathway in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neurosci Res*, 2021, 172(9):73-79. DOI: 10.1016/j.neures.2021.05.014.
- [22] 刘延霞, 麦菁芸, 林则彬, 等. 新生儿脓毒血症血清 miR-141、miR-181a 水平及对病情严重程度的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):499-504. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.011.
- [23] 陈果, 李存桂, 石延岭. 血清降钙素原与新生儿败血症炎症因子及心功能损伤相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(1):101-102. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.01.38.
- [24] Tanwar N, Hasija Y. Explicate molecular landscape of combined pulmonary fibrosis and emphysema through explainable artificial intelligence: A comprehensive analysis of ILD and COPD interactions using RNA from whole lung homogenates[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2024, 62(8):2557-2570. DOI: 10.1007/s11517-024-03099-8.
- [25] 姚彦莉. 早产儿脐血 AAG、IL-6、TNF- α 水平对早发型败血症的预测价值[J]. *河北医药*, 2023, 45(8):1170-1173. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.010.
- [26] 吴小妮. 胎膜早破新生儿脐血维生素 D、降钙素原、C 反应蛋白水平及新生儿早发型败血症的关系分析[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(12):22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.12.006.
- (收稿日期:2025-01-17)

(上接 710 页)

- [21] Zhang J, Gu Y, Sun W, et al. Tetrahydrocurcumin protects against GSK3 β /PTEN/PI3K/Akt-mediated neuroinflammatory responses and microglial polarization following traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9):7026-7036. DOI: 10.1007/s12035-024-04034-6.
- [22] Johnson AM, Jose S, Palakkott AR, et al. Pharmacological inhibition of PTEN rescues dopaminergic neurons by attenuating apoptotic and neuroinflammatory signaling events[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(3):462-475. DOI: 10.1007/s11481-023-10077-8.
- [23] 王晨, 夏征, 王光安, 等. 番茄红素对脑缺血再灌注大鼠海马神经元 PTEN-PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2023, 58(3):415-418. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2023.03.053.
- [24] Rastogi M, Singh SK. Modulation of type-I interferon response by hsa-miR-374b-5p during Japanese encephalitis virus infection in human microglial cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:291. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00291.
- [25] Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Chandipura virus dysregulates the expression of hsa-miR-21-5p to activate NF- κ B in human microglial cells[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1):52. DOI: 10.1186/s12929-021-00748-0.
- [26] 郑惠心, 孙嵩, 陈玉雯, 等. 病毒性脑炎患儿血清 RANTES、Eotaxin 表达水平及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(5):461-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.004.
- [27] 贺巧峰, 苏乐, 吴婷婷. 血清 PCT、CRP 及 NSE 检测在小儿急性脑膜炎诊疗过程中的应用价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(22):3428-3430, 3434. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.22.016.
- [28] 赵孟, 姜艳. MiR-132 调节 PTEN/Akt/Foxo3 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经元凋亡的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(12):1411-1415, 1423. DOI: 10.13350/j.cjpb.231209.
- (收稿日期:2025-01-19)