

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.003

脓毒症专题

血清 METTL14、RIPK1 与脓毒症并发 ARDS 患者病情程度及预后的相关性研究

马育红, 杨红年, 尚丫茹, 尹桃, 杨东, 陈梦飞



基金项目: 宁夏回族自治区医疗卫生科技计划项目(2021-NW-097)

作者单位: 750002 银川, 宁夏回族自治区人民医院急诊科

通信作者: 杨红年, E-mail: yhn_0606@ qq.com

【摘要】目的 分析血清甲基转移酶样蛋白 14 (METTL14)、受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征 (S-ARDS) 患者病情程度及预后的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2024 年 8 月宁夏回族自治区人民医院急诊科收治的 S-ARDS 患者 182 例 (S-ARDS 组) 和 1:1 比例同期医院健康体检志愿者 182 例 (健康对照组)。S-ARDS 患者根据病情程度 (氧合指数) 分为轻度 S-ARDS 亚组 (48 例)、中度 S-ARDS 亚组 (66 例)、重度 S-ARDS 亚组 (68 例); 根据 28 d 预后结果分为死亡亚组 (61 例)、存活亚组 (121 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 METTL14、RIPK1 水平; 通过 Pearson 相关分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数的相关性; 多因素 Logistic 回归、ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者预后的关系、预测价值及临床获益。**结果** S-ARDS 组血清 METTL14、RIPK1 水平高于健康对照组 ($t/P=20.742/<0.001, 17.877/<0.001$); 轻度、中度、重度 S-ARDS 亚组血清 METTL14、RIPK1 水平依次升高 ($F/P=310.610/<0.001, 362.391/<0.001$), 二者与氧合指数呈正相关 ($r/P=0.723/<0.001, 0.742/<0.001$); 182 例 S-ARDS 患者 28 d 病死率为 33.52% (61/182), 机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、METTL14 高、RIPK1 高为 S-ARDS 患者死亡的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=7.438(1.980\sim 27.944), 1.416(1.100\sim 1.821), 1.207(1.098\sim 1.327), 1.513(1.177\sim 1.946), 2.336(1.635\sim 3.336)$], 氧合指数高为 S-ARDS 患者死亡的独立保护因素 [$OR(95\% CI)=0.976(0.965\sim 0.988)$]; 血清 METTL14、RIPK1 水平单独及二者联合预测 S-ARDS 患者死亡的曲线下面积为 0.771、0.780、0.867, 二者联合的 AUC 更大 ($Z/P=3.397/0.001, 3.198/0.001$); 在 0.20~0.95 阈值范围内, 血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于单独预测。**结论** 血清 METTL14、RIPK1 水平升高与 S-ARDS 患者病情加重和死亡密切相关, 二者联合对 S-ARDS 患者病死的预测价值和净获益率较高。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 甲基转移酶样蛋白 14; 受体相互作用蛋白激酶 1; 病情程度; 预后**【中图分类号】** R631; R563.8 **【文献标识码】** A

Correlation between serum METTL14, RIPK1, and the severity and prognosis of patients with sepsis-associated ARDS

Ma Yuhong, Yang Hongnian, Shang Yuru, Yin Tao, Yang Dong, Chen Mengfei. Department of Emergency, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Ningxia, Yinchuan 750002, China

Funding program: Ningxia Hui Autonomous Region Medical and Health Technology Plan Project (2021-NW-097)

Corresponding author: Yang Hongnian, E-mail: yhn_0606@ qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between serum methyltransferase-like protein 14 (METTL14), receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) levels, disease severity, and prognosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (S-ARDS). **Methods** A total of 182 S-ARDS patients admitted to the Emergency Department of Ningxia People's Hospital from January 2021 to August 2024 were selected as the S-ARDS group, along with 182 healthy volunteers matched at a 1:1 ratio as the healthy control group. According to the severity of the disease (oxygenation index) and 28-day prognosis, S-ARDS patients were further divided into mild S-ARDS group (48 cases), moderate S-ARDS group (66 cases), severe S-ARDS group (68 cases), survival group, and death group. Serum METTL14 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum METTL14, RIPK1 levels, and the oxygenation index of S-ARDS patients was analyzed using Pearson correlation analysis. Multivariate logistic regression, receiver operating characteristic (ROC) curve, and decision curve analysis (DCA) were used to assess the relationship, predictive value, and clinical benefit of serum METTL14 and RIPK1 levels for the prognosis of S-ARDS patients. **Results** Serum METTL14 and RIPK1 levels in the S-ARDS group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=20.742/<0.001, 17.877/<0.001$). Ser-

um METTL14 and RIPK1 levels increased gradually with the severity of S-ARDS in the mild, moderate, and severe S-ARDS groups ($F/P=310.610/<0.001,362.391/<0.001$), and both were positively correlated with the oxygenation index ($r/P=0.723/<0.001,0.742/<0.001$). The 28-day mortality rate of 182 S-ARDS patients was 33.52% (61/182). Oxygenation index was an independent protective factor for mortality in S-ARDS patients, while mechanical ventilation time, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, METTL14, and RIPK1 were independent risk factors [$OR(95\% CI)=7.438(1.980-27.944),1.416(1.100-1.821),1.207(1.098-1.327),1.513(1.177-1.946),2.336(1.635-3.336),0.976(0.965-0.988)$]. The AUC of serum METTL14, RIPK1, and their combination in predicting mortality in S-ARDS patients was 0.771, 0.780, and 0.867, respectively, with a significantly larger AUC in the combined prediction model ($Z/P=3.397/<0.001,3.198/<0.001$). DCA showed that the combined prediction of METTL14 and RIPK1 had higher net benefit rates than the individual indicators within the threshold probability range of 0.20–0.95. **Conclusion** Elevated serum METTL14 and RIPK1 levels are closely associated with disease severity and mortality in S-ARDS patients. The combined prediction model based on serum METTL14 and RIPK1 levels provides higher predictive value and net clinical benefit for S-ARDS patient mortality.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Methyltransferase-like protein 14; Receptor-interacting protein kinase 1; Disease severity; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是脓毒症常见的器官损害,脓毒症并发 ARDS (sepsis complicated with ARDS, S-ARDS) 患者病死率可达 40%^[1-3]。S-ARDS 过程中炎症反应、氧化应激和细胞死亡等发挥重要作用^[4]。甲基转移酶样蛋白 14 (methyltransferase 14, METTL14) 是 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 甲基化的关键催化亚基,能通过调控多种蛋白表达而促进炎症反应、氧化应激和细胞凋亡^[5]。Li 等^[6]实验报道, METTL14 在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤中高表达,且与肺组织病变加重有关。受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能通过释放危险信号分子激活炎症反应和细胞死亡信号通路。Wu 等^[7]通过微阵列分析发现, RIPK1 是 ARDS 小鼠的差异表达基因之一。然而,关于血清 METTL14、RIPK1 与 S-ARDS 患者病情程度及预后的相关性鲜见报道,基于此本研究拟分析如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 8 月宁夏回族自治区人民医院急诊科收治的 S-ARDS 患者 182 例为 S-ARDS 组,男 101 例、女 81 例,年龄 20~81 (58.00±9.13) 岁;感染部位:泌尿系统 16 例,神经系统 14 例,消化系统 12 例,血液系统 58 例,呼吸系统 73 例,其他 9 例;冠心病 22 例,高血压 67 例,糖尿病 42 例;吸烟史 81 例,饮酒史 67 例;氧合指数 51.35~300.00 (150.15±74.45) mmHg。根据病情程度 (氧合指数) 将患者分为轻度 S-ARDS 亚组 (氧合指数 >200~300 mmHg, 48 例)、中度 S-ARDS 亚组 (氧合指数 >100~200 mmHg, 66 例)、重度 S-ARDS 亚组 (氧合指数 ≤100 mmHg, 68 例)^[8];根据 28 d 预后分为死亡亚

组 61 例和存活亚组 121 例。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检志愿者 182 例为健康对照组,男 98 例、女 84 例,年龄 75~120 (57.56±8.22) 岁。2 组性别和年龄差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20201102),受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①入住监护室时间 ≥48 h;②临床资料完整;③脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[9] 标准;④ S-ARDS 符合《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》^[10] 标准;⑤年龄 >18 岁。(2) 排除标准:①血液系统疾病;②先天性肺发育不良;③恶性肿瘤;④肺结核、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等其他肺疾病;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥合并肝损伤、心肌损伤、肾损伤等其他器官损伤;⑦精神病患者;⑧自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;⑨自动出院或放弃治疗。

1.3 观测指标与方法 血清 METTL14、RIPK1 水平检测:采集 S-ARDS 患者入院 6 h 内和健康志愿者体检时静脉血 4 ml,离心后留取上清,采用酶联免疫吸附法检测血清 METTL14 (科邦兴业北京科技有限公司试剂盒,货号:JL20676)、RIPK1 (上海钦诚生物科技有限公司试剂盒,货号:QC-RIPK1-Hu) 水平。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件和 RStudio 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数的相关性;多因素 Logistic 回归、受试者工作特征 (ROC) 曲线和 DCA 曲线分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者预后的关系、预

测价值及临床获益。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者血清 METTL14、RIPK1 水平比较

S-ARDS 组血清 METTL14、RIPK1 水平高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组及 S-ARDS 组血清 METTL14、RIPK1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum METTL14 and RIPK1 levels between healthy control group and S-ARDS group

组别	例数	METTL14 ($\mu\text{g/L}$)	RIPK1 (mg/L)
健康对照组	182	6.41 \pm 1.80	2.98 \pm 0.45
S-ARDS 组	182	12.02 \pm 3.10	6.18 \pm 2.37
t 值		20.742	17.877
P 值		<0.001	<0.001

2.2 3 亚组 S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平比较 轻度、中度、重度 S-ARDS 亚组血清 METTL14、RIPK1 水平依次升高 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数相关分析 Pearson 相关分析显示, 血清

METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数均呈负相关 ($r_s = -0.723, -0.742, P$ 均 < 0.001)。

表 2 不同病情程度 S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum METTL14 and RIPK1 levels in S-ARDS patients with different degrees of illness

组别	例数	METTL14 ($\mu\text{g/L}$)	RIPK1 (mg/L)
轻度 S-ARDS 亚组	48	8.03 \pm 2.42	3.06 \pm 1.11
中度 S-ARDS 亚组	66	11.13 \pm 1.48	5.47 \pm 1.18
重度 S-ARDS 亚组	68	14.60 \pm 1.81	8.22 \pm 1.54
F 值		310.610	362.391
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后 S-ARDS 患者临床资料比较 S-ARDS 患者 182 例 28 d 病死率为 33.52% (61/182)。与存活亚组比较, 死亡亚组氧合指数降低、机械通气时间 ≥ 3 d 比例升高、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分升高、急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分升高、METTL14 升高、RIPK1 升高 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 不同预后 S-ARDS 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of S-ARDS patients with different prognosis

项目		存活亚组 ($n = 121$)	死亡亚组 ($n = 61$)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	64 (50.41)	37 (60.66)	0.990	0.320
	女	57 (47.11)	24 (39.34)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		57.61 \pm 9.06	58.75 \pm 9.29	0.796	0.427
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)		109.48 \pm 6.46	110.69 \pm 7.23	1.145	0.254
呼吸频率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)		27.48 \pm 5.34	28.44 \pm 4.90	1.180	0.239
氧合指数 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		172.23 \pm 75.39	106.36 \pm 49.22	7.074	<0.001
感染部位 [例 (%)]	泌尿系统	12 (9.92)	4 (6.56)	3.532	0.619
	神经系统	10 (8.26)	4 (6.56)		
	消化系统	8 (6.61)	4 (6.56)		
	血液系统	41 (33.88)	17 (27.87)		
	呼吸系统	43 (35.54)	30 (49.18)		
	其他	7 (5.79)	2 (3.28)		
吸烟史 [例 (%)]		51 (42.15)	30 (49.18)	0.812	0.368
饮酒史 [例 (%)]		42 (34.71)	25 (40.98)	0.686	0.408
基础疾病 [例 (%)]	冠心病	12 (9.92)	10 (16.39)	1.601	0.206
	高血压	43 (35.54)	24 (39.34)	0.253	0.615
	糖尿病	24 (19.83)	18 (29.51)	2.138	0.144
入住监护室时间 ($\bar{x} \pm s$, d)		6.37 \pm 2.32	7.10 \pm 3.11	1.773	0.078
机械通气时间 [例 (%)]	≥ 3 d	37 (30.58)	34 (55.74)	10.789	0.001
	< 3 d	84 (69.42)	27 (44.26)		
SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		10.50 \pm 2.96	12.61 \pm 2.24	5.347	<0.001
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		19.76 \pm 7.60	26.59 \pm 9.19	5.328	<0.001
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		13.84 \pm 6.34	14.49 \pm 4.56	0.797	0.475
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s, g/L$)		106.32 \pm 28.33	103.15 \pm 32.74	0.676	0.500
C 反应蛋白 ($\bar{x} \pm s, mg/L$)		106.58 \pm 28.69	116.37 \pm 35.26	1.876	0.063
血小板计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		194.70 \pm 114.09	167.73 \pm 57.68	1.736	0.084
尿酸 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)		408.36 \pm 142.58	413.37 \pm 174.68	0.194	0.847
血肌酐 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)		83.61 \pm 28.62	87.71 \pm 21.19	1.093	0.276
降钙素原 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		9.07 \pm 5.03	10.76 \pm 5.70	1.957	0.053
METTL14 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		11.03 \pm 2.86	14.00 \pm 2.57	6.856	<0.001
RIPK1 ($\bar{x} \pm s, mg/L$)		5.39 \pm 2.09	7.75 \pm 2.12	7.163	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者预后不良的影响因素 以 S-ARDS 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:氧合指数高为 S-ARDS 患者死亡的独立保护因素 ($P < 0.01$),机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、METTL14 高、RIPK1 高为独立危险因素 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in S-ARDS patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-17.509	3.588	23.816	<0.001	-	-
氧合指数高	-0.024	0.006	16.517	<0.001	0.976	0.965~0.988
机械通气时间 ≥ 3 d	2.007	0.675	8.830	0.003	7.438	1.980~27.944
SOFA 评分高	0.348	0.129	7.316	0.007	1.416	1.100~1.821
APACHE II 评分高	0.188	0.048	15.256	<0.001	1.207	1.098~1.327
METTL14 高	0.414	0.128	10.429	0.001	1.513	1.177~1.946
RIPK1 高	0.848	0.182	21.749	<0.001	2.336	1.635~3.336

2.6 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者预后的价值分析 绘制血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者不良预后价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 METTL14、RIPK1 水平及二者联合预测 S-ARDS 患者不良预后的 AUC 分别为 0.771、0.780、0.867,二者联合预测优于单独预测 ($Z = 3.397, 3.198, P$ 均 = 0.001),见表 5 及图 1。

DCA 曲线显示,在 0.20~0.95 阈值范围内,血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于血清 METTL14、RIPK1 水平单独预测,见图 2。

表 5 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者预后不良的价值分析

Tab.5 Value analysis of serum METTL14 and RIPK1 levels in predicting poor prognosis of S-ARDS patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
METTL14	13.82 $\mu\text{g/L}$	0.771	0.703~0.830	0.574	0.826	0.400
RIPK1	7.52 mg/L	0.780	0.713~0.838	0.557	0.868	0.425
二者联合		0.867	0.809~0.913	0.623	0.942	0.565

3 讨论

ARDS 是脓毒症患者常见且致命的并发症之一,由于肺脏暴露于外界环境、接触面积大、免疫活性强,

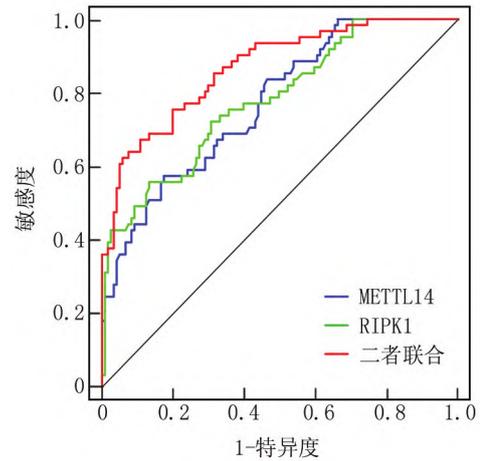


图 1 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in S-ARDS patients based on serum METTL14 and RIPK1 levels

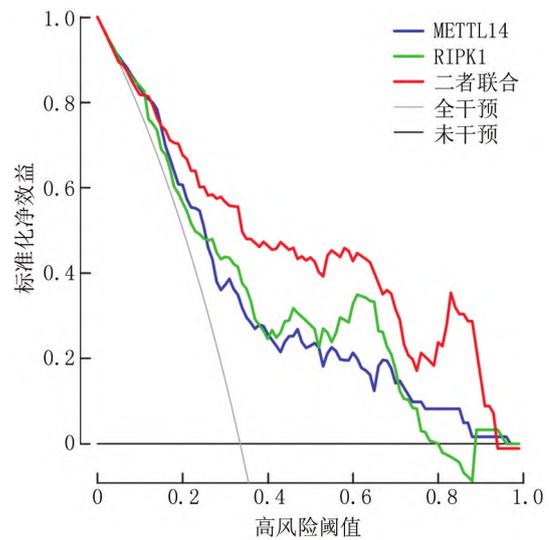


图 2 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者死亡的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve for predicting death in S-ARDS patients based on serum METTL14 and RIPK1 levels

成为了脓毒症过程中最易受损的靶器官^[11]。肺毛细血管内皮和肺泡上皮通透性增加是 ARDS 的典型病理生理改变,可引起肺表面活性物质减少、肺泡萎陷、肺泡水肿,进而引起肺通气/血流比例失调和严重低氧血症,这些病理变化可显著增加呼吸功能衰竭和多脏器衰竭的风险,严重威胁 S-ARDS 患者生命^[12]。目前,临床对于 ARDS 患者病情和预后评估主要通过氧合指数、相关评分系统进行,但前者受到通气策略的影响,评分系统则依赖于多项临床数据,受到个体差异和评估时机的影响^[13-14]。因此,亟需找到更加简便、准确

的血液生物标志物来评估患者的预后。

脓毒症过程中免疫炎症反应失衡引发的失控性炎症反应、活性氧增加和细胞死亡信号激活,能加剧肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,从而促进 S-ARDS 的发生发展^[10]。m6A 甲基化修饰是哺乳动物最广泛的 RNA 修饰方式,参与调节炎症反应、细胞增殖、细胞迁移、氧化应激、细胞凋亡等诸多病理生理过程^[12]。METTL14 是 m6A 甲基转移酶复合物的核心酶之一,能与 METTL3 组成 m6A 甲基化核心催化复合物,通过增强 METTL3 甲基转移酶活性来催化 m6A 甲基化修饰,从而参与多种病理生理过程^[15]。既往研究表明, METTL14 是脓毒症中的 m6A 甲基化修饰关键调节因子^[16]。在脂多糖诱导的 ARDS 小鼠模型中, METTL14 高表达,并能在 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) mRNA 上添加 m6A 修饰,并借助胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 增强 NLRP3 mRNA 的稳定性,激活 NLRP3 炎症小体,加剧 ARDS 的炎症反应^[17]。另一项研究中发现 S-ARDS 患者血液 METTL14 mRNA 高表达,在体外实验中 METTL14 也能以胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 依赖性方式增强前列腺六段跨膜上皮抗原 1 (six-segment transmembrane epithelial antigen of prostate 1, STEAP1) mRNA 的 m6A 修饰,进一步促进炎症因子和凋亡基因的表达,从而加重肺损伤^[18]。本研究发现, S-ARDS 患者血清 METTL14 水平显著升高,与上述研究结果一致,且 METTL14 水平随着患者病情程度加重而升高,每升高 1 $\mu\text{g/L}$, 患者死亡风险增加 51.3%。其潜在机制可能包括以下几个方面: METTL14 通过结合 METTL3 添加 m6A 修饰,增强 NLRP3 和 STEAP1 mRNA 的稳定性,分别促进炎症小体的激活和细胞凋亡,加剧肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,导致 S-ARDS 患者病情加重和死亡风险增加^[17-18]; METTL14 能通过 m6A 修饰增强长链非编码 RNA THRIL 和 Y 染色体性别决定区盒转录因子 6 的 mRNA 稳定性,加剧肺部炎症反应、氧化应激和凋亡,进一步促进肺泡上皮细胞和内皮细胞的损伤,最终加剧 S-ARDS 患者的病情,并增加死亡风险^[19-20]。

RIPK1 是一种由多种组织和细胞表达的信号分子,作为复合物 I 的核心支架, RIPK1 通过与肿瘤坏死因子- α 超家族受体相互作用,激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路,促使炎症反应加剧;同时,它还参与复合物 II 的形成,能结合 RIPK3 激活混合谱系激酶结构域样蛋白,进而触发细胞凋亡、坏死性凋亡

和焦亡^[21]。阻断 RIPK1/Z-DNA 结合蛋白 1 能抑制半胱氨酸蛋白酶-1 依赖性焦亡和炎症反应,改善小鼠呼吸机诱导的肺损伤^[22]。在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中, RIPK1 的高表达与肺部炎症反应、细胞死亡的发生密切相关^[23]。下调 RIPK1 能抑制 NF- κB 信号通路激活,减少脂多糖诱导的小鼠肺部中性粒细胞和单核细胞浸润,改善肺血管内皮炎症反应和屏障功能障碍^[24]。本研究发现, S-ARDS 患者血清 RIPK1 水平显著升高,与既往 Wu 等^[7]报道 RIPK1 为 ARDS 的差异表达基因结果相符合。并且血清 RIPK1 水平与患者病情加重及死亡风险密切相关,每升高 1 mg/L , 患者死亡风险增加 133.6%。其潜在机制可能为:首先, RIPK1 通过激活 NF- κB 信号通路,增强炎症细胞因子的释放,加剧炎症反应^[22];其次, RIPK1 升高能结合 RIPK3 触发细胞凋亡、坏死性凋亡和焦亡,导致肺泡上皮细胞和内皮细胞的损伤,进一步加重肺损伤及功能障碍,最终导致患者死亡风险增加^[22-23]。Zhang 等^[25]通过设计针对 RIPK1 的苯并噻唑衍生物发现,选择性抑制 RIPK1 不仅能改善小鼠全身性炎症反应综合征和坏死性凋亡,还能减轻肺水肿和病理损伤,从而提高其生存率。

本研究还发现,氧合指数、机械通气时间、SOFA 评分、APACHE II 评分与 S-ARDS 患者预后相关。考虑原因,氧合指数高反映患者气体交换功能较好,肺损伤程度更轻,因此预后更好;机械通气时间延长和 SOFA 评分、APACHE II 评分增加预示患者病情复杂,器官衰竭程度更严重^[26]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 METTL14、RIPK1 水平单独与联合预测 S-ARDS 患者死亡的曲线下面积为 0.771、0.780、0.867,二者联合预测 AUC 更大。这表明二者联合预测具有更高的准确性,能更有效地识别 S-ARDS 患者的死亡风险,提供更准确的预后评估。DCA 曲线显示,在 0.20~0.95 阈值范围内,血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于单独预测,说明二者联合检测能显著提高患者获益,有助于更好地指导临床医师治疗。

4 结 论

综上所述, S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平升高,且与病情加重和死亡密切相关,可能成为新型预后评估标志物。但 METTL14、RIPK1 作用机制尚不明确,且本研究样本量较少。还需多中心前瞻性研究验证,并深入探索 METTL14、RIPK1 的潜在机制,以提高临床应用的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马育红:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,分析试验数据;杨红年:实施研究过程,论文审核,论文修改;尚丫茹、陈梦飞:资料搜集整理;尹桃、杨东:进行统计学分析

参考文献

[1] 彭佐州, 杨子建, 石晓卉. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 中国临床研究, 2024, 37(11): 1659-1664. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.11.003.

[2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.

[3] 黄絮. 中国大陆地区 MICU/RICU 中 ARDS 发病率和预后的多中心前瞻观察性研究[D]. 北京: 中国医学科学院, 2021.

[4] Zhang J, Yan W, Dong Y, et al. Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: A narrative review[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(8): 5457-5476. DOI: 10.21037/jtd-24-1191.

[5] Li L, Zhang X, Chen Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosome-derived mir-335-5p alleviated lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the m6A level of ITGB4 gene [J]. Curr Med Chem, 2024, 31(33): 5448-5467. DOI: 10.2174/0109298673273833231220062213.

[6] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6A mRNA methyltransferase structures [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(13): 7239-7255. DOI: 10.1093/nar/gkab378.

[7] Wu X, Ma C, Ma Q, et al. Microarray profiling and co-expression network analysis of LncRNAs and mRNAs in acute respiratory distress syndrome mouse model [J]. Pathogens, 2022, 11(5): 532. DOI: 10.3390/pathogens11050532.

[8] 张勇, 李伟宏, 程志鹏, 等. 受体相互作用蛋白激酶 1 调节癌症进展和免疫反应的研究现状 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2024, 44(6): 788-794. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.06.015.

[9] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.

[10] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会, 《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3): 400-408. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.

[11] 任梦涵, 秦海东, 沈华. 脓毒症患者肺损伤治疗靶点研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(1): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.01.021.

[12] 李待兮, 张孝斌, 朱子锐, 等. 急性呼吸窘迫综合征的亚型与精准治疗 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(6): 560-566. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231126-00341.

[13] 袁法伟, 刘栋. 序贯器官衰竭评分、血清超敏 C 反应蛋白及 D 二聚体与脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关分析 [J]. 中国综合临床, 2024, 40(3): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230619-000221.

[14] 韩虎, 袁军, 李建国. 血管外肺水指数结合血乳酸清除率、APACHE II 评分对 ARDS 患者近期预后不良的预测价值 [J]. 重庆医学, 2023, 52(3): 321-325, 332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.001.

[15] Dou X, Huang L, Xiao Y, et al. METTL14 is a chromatin regulator independent of its RNA N6-methyladenosine methyltransferase activity [J]. Protein Cell, 2023, 14(9): 683-697. DOI: 10.1093/procel/pwad009.

[16] Zhu L, Zhang H, Zhang X, et al. RNA m6A methylation regulators in sepsis [J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(9): 2165-2180. DOI: 10.1007/s11010-023-04841-w.

[17] Cao F, Chen G, Xu Y, et al. METTL14 contributes to acute lung injury by stabilizing NLRP3 expression in an IGF2BP2-dependent manner [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 43. DOI: 10.1038/s41419-023-06407-6.

[18] Lai J, Yu S, Li X, et al. METTL14/IGF2BP2-mediated m6A modification of STEAP1 aggravates acute lung injury induced by sepsis [J]. Shock, 2025, 63(2): 217-225. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002456.

[19] Shi Q, Li Z, Dong Y, et al. LncRNA THRIL, transcriptionally activated by AP-1 and stabilized by METTL14-mediated m6A modification, accelerates LPS-evoked acute injury in alveolar epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123(10): 110740. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110740.

[20] Chen Y, Gu Y, Gao Z. Baicalin alleviates LPS-induced cytotoxicity in acute lung injury through mediating METTL14/SOX6 axis [J]. Shock, 2024, 11(11): 21. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002518.

[21] Liu X, Tang AL, Cheng J, et al. RIPK1 in the inflammatory response and sepsis: Recent advances, drug discovery and beyond [J]. Front Immunol, 2023, 14(13): 1332633. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1332633.

[22] Shao RG, Xie QW, Pan LH, et al. Necrostatin-1 attenuates Caspase-1-dependent pyroptosis induced by the RIPK1/ZBP1 pathway in ventilator-induced lung injury [J]. Cytokine, 2022, 157: 155950. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155950.

[23] Liu X, Li Y, Zhang W, et al. Inhibition of cIAP1/2 reduces RIPK1 phosphorylation in pulmonary endothelial cells and alleviate sepsis-induced lung injury and inflammatory response [J]. Immunol Res, 2024, 72(5): 1198. DOI: 10.1007/s12026-024-09502-8.

[24] Yang T, Xiang CG, Wang XH, et al. RIPK1 inhibitor ameliorates pulmonary injury by modulating the function of neutrophils and vascular endothelial cells [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 152. DOI: 10.1038/s41420-024-01921-8.

[25] Zhang X, Han Q, Hou R, et al. Targeting receptor-interacting protein kinase 1 by novel benzothiazole derivatives: Treatment of acute lung injury through the necroptosis pathway [J]. J Med Chem, 2023, 66(7): 5261-5278. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00197.

[26] 李振翻, 魏长青, 甄国栋, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 S1P、Wnt5a 变化及其临床意义 [J/OL]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2024, 17(4): 293-300. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2024.04.004.

(收稿日期: 2025-01-16)