doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.034

早产儿急性呼吸窘迫综合征血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与炎症反应和预后的关系研究 *

王鑫鑫 童 玲 张 舒 尹晓光 王慧琴△

（安徽省妇幼保健院新生儿科 安徽 合肥 230001）

摘要 目的：探讨不同病情严重程度早产儿急性呼吸窘迫综合征（ARDS）血清 1,25- 二羟维生素 D_3（1,25-$(OH)_2D_3$）、颗粒体蛋白前体（PGRN）、沉默信息调节因子 2 相关酶 1（SIRT1）、C1q/ 肿瘤坏死因子相关蛋白 3（CTRP3）的变化，分析其与炎症反应和预后的关系。**方法：**选择 2018 年 10 月至 2019 年 12 月安徽省妇幼保健院收治的 ARDS 早产儿 100 例作为 ARDS 组，另选取同期在我院出生的健康新生儿 60 例作为对照组。根据《" 新生儿急性呼吸窘迫综合征 " 蒙特勒标准（2017 年版）》的病情判定标准将 ARDS 早产儿分为轻度组（n=40）、中度组（n=32）、重度组（n=28），比较不同病情严重程度 ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3、炎症反应指标肿瘤坏死子因子 -α（TNF-α）、白细胞介素 -6（IL-6）、白细胞介素 -1β（IL-1β）水平变化，采用 Pearson 法分析 ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 与炎症反应指标的相关性。另根据 ARDS 组患儿预后情况分为预后良好组（n=65）和预后不良组（n=35），采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响 ARDS 早产儿预后不良的危险因素。**结果：**ARDS 组血清 1,25-$(OH)_2D_3$、SIRT1、CTRP3、PGRN 水平明显低于对照组（$P<0.05$），ARDS 组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平明显高于对照组（$P<0.05$）。不同病情严重程度 ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3、炎症反应指标比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平呈负相关（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，低出生体重、肺表面活性物质（PS）使用次数≥ 3 次、出现低白蛋白血症是影响 ARDS 早产儿预后不良的危险因素（$P<0.05$），血清 1,25-$(OH)_2D_3$（较高）、PGRN（较高）、SIRT1（较高）、CTRP3（较高）是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素（$P<0.05$）。**结论：**血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 可能参与 ARDS 早产儿的炎症反应过程，与 ARDS 早产儿的病情进展及预后密切相关，检测血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 有助于评估 ARDS 早产儿的预后。

关键词：急性呼吸窘迫综合征；早产儿；1,25-$(OH)_2D_3$；PGRN；SIRT1；CTRP3；炎症反应；预后

中图分类号：R715.6；R722 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2023）06-1169-06

Relationship Study between the Levels of Serum 1,25-$(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and Inflammatory Response and Prognosis in Premature Infants with Acute Respiratory Distress Syndrome*

WANG Xin-xin, TONG Ling, ZHANG Shu, YIN Xiao-guang, WANG Hui-qin△

(Department of Neonatology, Anhui Maternal and Child Health Hospital, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25- $(OH)_2D_3$), progranulin (PGRN), silencing information regulation factor 2-related enzyme 1 (SIRT1), C1q/tumor necrosis factor related protein 3 (CTRP3) in premature infants with acute respiratory distress syndrome (ARDS) of different severity, and to analyze its relationship with inflammatory response and prognosis. **Methods:** 100 ARDS premature infants who were admitted to our hospital from October 2018 to December 2019 were selected as the ARDS group, and 60 healthy newborns born in our hospital during the same period were selected as the control group. According to the disease assessment criteria of MONTREux Criteria for Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (2017 edition), ARDS premature infants were divided into mild group (n=40), moderate group (n=32) and severe group (n=28). The levels of serum 1,25- $(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3, inflammatory response indexes tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1β (IL-1β) in ARDS premature infants with different severity of disease were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between serum 1,25- $(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and inflammatory response indexes in ARDS premature infants. In addition, according to the prognosis of ARDS group, the infants were divided into good prognosis group (n=65) and poor prognosis group (n=35). Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors affecting the poor prognosis of ARDS premature infants. **Results:** The levels of serum 1,25- $(OH)_2D_3$, SIRT1, CTRP3 and PGRN in the ARDS group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of serum TNF-α, IL-6 and IL-1β in the ARDS group were significantly higher

* 基金项目：安徽省临床重点专科建设项目（201730）

作者简介：王鑫鑫（1983-），男，本科，主治医师，研究方向：新生儿疾病，E-mail: wangxinxin19830904@163.com

△ 通讯作者：王慧琴（1963-），女，本科，主任医师，研究方向：新生儿疾病，E-mail: wanghuiqin19630904@163.com

（收稿日期：2022-07-27 接受日期：2022-08-23）

than those in the control group (P<0.05). There were statistically significant differences in serum 1,25- $(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and inflammatory response indexes in ARDS premature infants with different severity of disease (P<0.05). The levels of serum 1,25-$(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1 and CTRP3 were negatively correlated with the levels of TNF-α, IL-6 and IL-1β in ARDS preterm infants (P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that low birth weight, lung surfactant (PS) use times ≥ 3 times and hypoalbuminemia occured were the risk factors for poor prognosis of ARDS premature infants (P<0.05). Serum 1,25- $(OH)_2D_3$ (higher), PGRN (higher), SIRT1 (higher), CTRP3 (higher) were protective factors for poor prognosis of ARDS premature infants (P<0.05). **Conclusion:** Serum 1,25- $(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1 and CTRP3 may participate in the inflammatory reaction process of ARDS premature infants and are closely related to the disease progression and prognosis of ARDS premature infants. Detection of serum 1,25-$(OH)_2D_3$, PGRN, SIRT1 and CTRP3 is helpful to evaluate the prognosis of ARDS premature infants.

Key words: Acute respiratory distress syndrome; Premature infants;1,25- $(OH)_2D_3$; PGRN; SIRT1; CTRP3; Inflammatory response; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R715.6; R722 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)06-1169-06

前言

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是新生儿重症监护室常见危重症,是指由肺内原因和 / 或肺外原因引起的广泛急性炎症性肺损伤导致的肺气体交换障碍及肺力学异常，造成的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭[1,2]。ARDS 早产儿以顽固性低氧血症为显著临床特征,起病急、进展迅速,且具有较高致残率,是导致新生儿死亡的主要原因[3,4]。因此,及时准确评 ARDS 早产儿其病情严重程度,探讨影响其预后不良的危险因素,对降低其病死率和改善预后至关重要。据研究发现,肺泡上皮细胞凋亡以及肺组织炎症反应是 ARDS 发生、发展的重要病理生理机制[5]。1,25- 二羟维生素 D3(1,25-$(OH)_2D_3$)是维生素 D_3 的重要活性形式之一,在促进肺表面活性物质合成以及肺发育成熟中发挥重要作用,且研究证实其能够抑制脂多糖诱导的急性炎症反应[6]。颗粒体蛋白前体(PGRN)是体内一种自分泌抗炎蛋白,由上皮细胞和巨噬细胞分泌,参与调控机体炎症反应和细胞凋亡等病理过程[7]。沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)是一种表达在单核细胞以及中性粒细胞细胞膜表面的新型炎症激发受体，SIRT1 可通过减少炎性因子的产生以及减轻炎性因子作用后细胞的病理损伤这两种途径调控机体炎症反应[8]。C1q/ 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)是一种新型脂肪因子,参与了调控物质代谢、炎症反应等多项病理或生理过程[9]。本研究通过探讨不同病情严重程度早产儿 ARDS 血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 的变化及与炎症反应和预后的关系，旨在为临床早产儿 ARDS 的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽省妇幼保健院于 2018 年 10 月 ~2019 年 12 月期间收治的 100 例 ARDS 早产儿作为 ARDS 组，本研究经安徽省妇幼保健院伦理委员会批准。男 57 例,女 43 例;胎龄 28~35 周,平均胎龄(31.52±3.16)周;日龄 1～7 d,平均日龄(4.62±1.23)d。纳入标准:① 符合《" 新生儿急性呼吸窘迫综合征 " 蒙特勒标准(2017 年版)》[10]的诊断标准;② 28 周≤ 胎龄≤ 35 周的早产儿;③ 临床病历资料完整。排除标准:① 出生时体重＜1 kg;② 由心力衰竭导致的 ARDS;③ 伴有自身免疫系统障碍或重度感染;④ 严重心、肝、肾功能不全患儿。另选取同期在我院出生的 60 例健康新生儿作为对照组,男 34 例,女 26 例,日龄 1～7 d,平均日龄(4.65±1.33)d。两组性别比例和日龄比较差异不显著(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断和病情判定标准

1.2.1 新生儿 ARDS 诊断标准 ① 起病情况:明确或可疑临床损伤后出现的急性发作(1 周内)的呼吸困难;② 排除新生儿暂时性呼吸增快、新生儿呼吸窘迫综合征或先天性畸形引起的呼吸困难;③ 肺部影像学表现为渗出或白肺,双侧弥散性不规则的透光度下降,且这些改变不能为其他原因所解释(如肺不张、呼吸窘迫综合征、局部积液或先天性畸形等);④ 肺水肿原因:先天性心脏病解释的肺水肿（如在无急性肺出血的情况下,则包括动脉导管未闭伴高肺血流)[10]。心脏超声可用于证实肺水肿原因;存在氧合障碍:氧合指数(OI)≥ 4。

1.2.2 病情判定标准 轻度 ARDS:4≤ OI<8;中度 ARDS:8≤ OI<16;重度 ARDS:OI≥ 16。

1.3 方法

1.3.1 血清 1,25- $(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 和炎症反应指标检测 抽取所有研究对象外周静脉血 3 mL,分离血清(离心时间:10 min,离心速率:3500 r/min),静置于 -80℃冰箱中待测。血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、白细胞介素 -6(IL-6)、白细胞介素 -1β(IL-1β)水平采用酶联免疫吸附试验测定法进行检测，检测仪器采用美国 Thermo Fisher Scientific 公司生产的 Varioskan LUX 全自动酶标仪。1,25-$(OH)_2D_3$、TNF-α、IL-6、IL-1β 试剂盒均购自北京利德曼生化股份有限公司,PGRN、SIRT1、CTRP3 试剂盒分别购自上海科博瑞生物科技有限公司、上海博尔森生物科技有限公司、上海初态生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

1.3.2 临床资料收集 记录 ARDS 早产儿的出生方式、性别、出生体重、胎龄、日龄、辅助通气方式、出生 Apgar 评分、呼吸急迫出现时间、肺表面活性物质(PS)使用次数、是否存在低白蛋白血症等资料。

1.4 预后评估

预后良好评估标准:患儿痊愈出院;预后不良评估标准:患儿病情危重放弃治疗、转院、死亡。

1.5 统计学方法

数据的统计分析采用 SPSS 23.0 软件进行。性别、出生方式、辅助通气方式等计数资料以 n(%)表示，采用 χ^2 检验，血清 PGRN、SIRT1、CTRP3 等计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较及多组间比较分别采用 t 检验、方差分析，多组间两两比较采用 LSD-t 检验，相关性分析采用 Pearson 法进行，预后不良的危险因素采用单因素和多因素 Logistic 回归模型进行分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 组与对照组血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 和炎症反应指标比较

ARDS 组血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平明显低于对照组($P<0.05$)，ARDS 组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平明显高于对照组($P<0.05$)，见表 1。

表 1 两组血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 和炎症反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum 1,25-(OH)$_2$D$_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and inflammatory response between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	1,25-(OH)$_2$D$_3$ (ng/mL)	PGRN(ng/mL)	SIRT1(ng/mL)	CTRP3 (ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-1β(ng/mL)
ARDS group	100	10.87±2.34	36.11±12.58	0.75±0.16	273.22±20.74	41.16±8.35	52.82±8.83	92.21±22.14
Control group	60	16.63±3.92	165.03±30.85	1.35±0.46	401.25±30.44	21.65±4.42	28.51±5.50	46.50±12.02
t		-11.649	-37.030	-11.917	-31.601	16.733	19.195	14.731
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同病情严重程度 ARDS 早产儿血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 和炎症反应指标比较

根据前文的病情判定标准，将 ARDS 早产儿分为轻度组(n=40)、中度组(n=32)、重度组(n=28)，三组血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平比较，重度组最低，且中度组低于轻度组($P<0.05$)；三组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平比较，重度组最高，且中度组高于轻度组($P<0.05$)，如表 2 所示。

表 2 三组血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 和炎症反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum 1,25-(OH)$_2$D$_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and inflammatory response indexes in the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	1,25-(OH)$_2$D$_3$ (ng/ml)	PGRN(ng/ml)	SIRT1(ng/mL)	CTRP3 (ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-1β(ng/mL)
Mild group	40	13.24±3.52	43.63±15.31	0.83±0.18	290.55±40.14	35.43±6.23	45.62±7.75	73.64±14.12
Moderate group	32	10.00±2.54^a	36.92±12.40^a	0.75±0.16^a	270.90±35.20^a	42.16±9.02^a	54.38±8.02^a	96.74±23.87^a
Severe group	28	8.47±1.54^{ab}	24.44±10.32^{ab}	0.62±0.15^{ab}	251.12±30.26^{ab}	48.19±10.25^{ab}	61.34±9.63^{ab}	113.56±26.58^{ab}
F		26.622	17.617	13.237	9.957	19.259	29.666	29.650
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with mild group, $^aP<0.05$. Compared with moderate group, $^bP<0.05$.

2.3 ARDS 早产儿血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与炎症反应指标的相关性分析

ARDS 早产儿血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平均呈负相关($P<0.05$)，如表 3 所示。

表 3 ARDS 早产儿血清 1,25-(OH)$_2$D$_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与炎症反应指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between the levels of serum 1,25-(OH)$_2$D$_3$, PGRN, SIRT1, CTRP3 and inflammatory response indexes in ARDS premature infants

Indexes	TNF-α		IL-6		IL-1β	
	r	*P*	*r*	*P*	*r*	*P*
1,25-(OH)$_2$D$_3$	-0.373	0.001	-0.391	0.000	-0.358	0.007
PGRN	-0.484	0.000	-0.432	0.000	-0.421	0.000
SIRT1	-0.361	0.004	-0.369	0.003	-0.378	0.000
CTRP3	-0.427	0.000	-0.426	0.000	-0.415	0.000

2.4 影响 ARDS 早产儿预后不良的单因素分析

根据预后情况将患儿分为预后良好组(n=65)和预后不良组(n=35),单因素分析结果显示,预后良好组与预后不良组性别、日龄、胎龄、出生方式、辅助通气方式、呼吸急迫出现时间比较差异无统计学意义(P>0.05);两组出生体重、Apgar 评分、低白蛋白血症、PS 使用次数、血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、CTRP3、SIRT1 水平比较有统计学差异(P<0.05),如表 4 所示。

表 4 影响 ARDS 早产儿预后不良的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of influencing poor prognosis of ARDS premature infants

Factors	Good prognosis group(n=65)	Poor prognosis group(n=35)	χ^2/t	P
Gender(n)			0.000	0.984
Male	37(56.92%)	20(57.14%)		
Female	28(43.08%)	15(42.86%)		
Days age(d)	4.53±1.09	4.79±1.33	-1.052	0.295
Gestational age(weeks)	31.30±3.68	31.93±3.72	0.814	0.418
Mode of birth			0.272	0.602
Cesarean section	46(70.77%)	23(65.71%)		
Vaginal delivery	19(29.23%)	12(34.29%)		
Birth weight(kg)	2.22±0.71	1.72±0.41	3.831	0.000
Apgar score(scores)	7.20±1.44	6.41±1.45	2.610	0.011
Auxiliary ventilation mode			2.974	0.085
Invasive	48(73.85%)	31(88.57%)		
Noninvasive	17(26.17%)	4(11.43%)		
PS uses times			7.945	0.005
<3 times	59(90.77%)	24(68.57%)		
≥ 3 times	6(9.23%)	11(31.43%)		
Hypoalbuminemia			8.458	0.004
Yes	8(12.31%)	13(37.14%)		
No	57(87.69%)	22(62.86%)		
1,25-$(OH)_2D_3$(ng/mL)	12.06±3.03	8.65±2.14	5.906	0.000
PGRN(ng/mL)	40.67±13.20	27.64±9.08	5.208	0.000
SIRT1(ng/mL)	0.80±0.25	0.65±0.16	3.209	0.002
CTRP3(ng/mL)	285.10±35.10	251.16±30.18	4.836	0.000

2.5 影响 ARDS 早产儿预后不良的多因素分析

将单因素分析中 P<0.05 的指标纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,低出生体重、PS 使用次数≥ 3 次、出现低白蛋白血症是影响 ARDS 早产儿预后不良的危险因素(P<0.05);血清 PGRN 水平(较高)、血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平(较高)、血清 SIRT1 水平(较高)、血清 CTRP3 水平(较高)是 ARDS 早产儿

表 5 影响 ARDS 早产儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis of ARDS premature infants

Variable	β	*SE*	*Wald* χ^2	95% *CI*	*P*	*OR*
Low birth weight	0.367	0.162	5.132	1.362~1.741	0.003	1.526
PS uses times ≥ 3 times	0.435	0.181	5.776	1.297~1.634	0.001	1.439
Hypoalbuminemia	0.397	0.196	4.103	1.368~1.774	0.006	1.461
1,25-$(OH)_2D_3$(higher)	-0.438	0.139	9.929	0.525~0.934	0.000	0.736
PGRN(higher)	-0.401	0.152	6.960	0.501~0.827	0.000	0.692
SIRT1(higher)	-0.429	0.191	5.045	0.493~0.775	0.004	0.684
CTRP3(higher)	-0.461	0.187	6.078	0.486~0.724	0.000	0.637

预后不良的保护因素(P<0.05),如表 5 所示。

3 讨论

ARDS 发病过程是一个弥散性肺损伤过程,患儿双侧肺组织可出现多个肺野的肺泡不规则炎性物质渗出[11,12]。早产儿 ARDS 是新生儿期常见危重症,存在胎粪吸入综合征、呛奶、新生儿窒息、坏死性小肠结肠炎等独特的触发因素,且由于早产儿器官组织发育不成熟,免疫功能、支气管肺发育不良易感性、肺生物学、成熟度低下等原因,导致早产儿 ARDS 预后往往比儿童和成人 ARDS 更差[12]。ARDS 的发病机制尚未完全阐释清楚,但据最近研究发现,肺局部炎性反应失控以及其介导的肺上皮细胞和内皮细胞损伤,引起肺血管通透性增加,肺表面活性物质降低是 ARDS 的主要发病机制[13]。肺内、肺外各种致病因素引起肺组织急性失控性炎症反应,导致肺泡毛细血管损伤,通透性增加,诱发肺水肿,进而导致新生儿出现进行性呼吸困难和低氧血症是 ARDS 主要的病理生理改变[13,14]。TNF-α、IL-6、IL-1β 是重要的促炎细胞因子,其水平的升高不仅可加重肺组织炎症反应,而且易诱导肺上皮细胞凋亡及活性氧产生,导致肺组织损伤,加剧肺水肿[15]。本研究结果发现,ARDS 组血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平明显高于对照组,提示 ARDS 早产儿机体存在炎性因子的过度释放,炎症反应加剧。

1,25- $(OH)_2D_3$ 是维生素 D3 在体内的重要活性形式之一,其通过与维生素 D 受体结合,发挥抑制炎症和抗氧化、调节机体免疫功能、提高机体对钙磷的吸收等多种生物学作用[16]。近年来研究发现,1,25- $(OH)_2D_3$ 在体内的缺乏更易导致反复呼吸道感染、支气管哮喘等疾病的出现[17,18]。本研究结果发现 ARDS 组血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 明显低于对照组,重度组 ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 最低,血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平(较高)是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素。1,25-$(OH)_2D_3$ 能够参与调节机体免疫应答,抑制巨噬细胞炎症反应。1,25-$(OH)_2D_3$ 还可抑制气道重塑,对高压氧导致的肺损伤有一定的修复作用,故较高的 1,25- $(OH)_2D_3$ 水平是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素[19]。PGRN 是一种多功能生长因子,由上皮细胞和巨噬细胞分泌,不仅能够在疾病炎症过程中发挥重要作用,还可参与神经退行性变、肿瘤进展、损伤修复等生理过程,已被证实在炎症性肠病、类风湿性关节炎等疾病抗炎过程中,通过不同的信号通路起到至关重要的作用[20,21]。本研究结果发现 ARDS 组血清 PGRN 明显低于对照组,重度组 ARDS 早产儿血清 PGRN 最低,血清 PGRN 水平(较高)是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素。推测 PGRN 可通过促进调节性 T 细胞分化,调控 IL-10 表达影响巨噬细胞的分化,阻断炎症因子诱导的气道中性粒细胞炎症和支气管高反应性,减轻肺部炎性反应,发挥肺保护作用[7]。SIRT1 是依赖烟酰腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶,广泛分布于人体各组织器官细胞,可通过对组蛋白和非组蛋白的去乙酰化作用,参与炎症反应、氧化应激、能量平衡、基因转录、细胞凋亡、细胞衰老等多种生理功能的调控[12]。研究发现,SIRT1 作为一种去乙酰化酶,能够通过去乙酰化 Toll 样受体 4/NF-κB 信号通路相关蛋白降低 NF-κB 转录,进而抑制 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症细胞因子表达,减轻支气管及肺部炎性反应,发挥肺保护作用[22,23]。本研究结果也发现 ARDS 组血清 SIRT1 明显低于对照组,重度组 ARDS 早产儿血清 SIRT1 最低,血清 SIRT1 水平(较高)是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素。CTRP3 由与脂联素结构类似的蛋白组成,是一种表达于机体多处组织的脂肪因子,作为一种分泌蛋白,其可抑制炎症因子释放、调节机体糖脂代谢、促进血管及内皮细胞新生,与心脏和糖脂代谢指标如高密度脂蛋白胆固醇、超敏 C- 反应蛋白、甘油三酯等具有相关性[24,25]。CTRP3 不仅可通过抑制 IL-6 和单核细胞趋化蛋白 -1 的分泌,进而抵抗其对肺泡上皮组织的浸润,还可通过增加脂联素分泌对炎症反应进行抵抗,对 ARDS 患者肺组织可能具有保护作用,CTRP3 水平下降往往提示患者预后不良[26,27]。本研究结果也证实了病情越重的 ARDS 早产儿血清 CTRP3 越低,血清 CTRP3 水平(较高)是 ARDS 早产儿预后不良的保护因素。

本研究结果还发现,ARDS 早产儿血清 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 水平与 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平呈负相关。提示 1,25-$(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 可能通过炎症反应途径参与早产儿 ARDS 的发生、发展[28-30]。

综上所述,1,25- $(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 可能参与早产儿 ARDS 的炎症反应过程,与 ARDS 发病、病情进展密切相关,血清 1,25- $(OH)_2D_3$、PGRN、SIRT1、CTRP3 是早产儿 ARDS 预后的影响因素。

参 考 文 献(References)

[1] 刘婵, 贺雨, 艾青, 等. 血浆 IL-6 与 IL-27 在鉴别早产儿急性呼吸窘迫综合征与呼吸窘迫综合征的初步研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(4): 428-432

[2] Chen P, Zhang Y, Li LY. Current perspectives for management of acute respiratory insufficiency in premature infants with acute respiratory syndrome[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 73-76

[3] Guo Y, Fan L. Bayesian network meta-analysis of the efficacy of 22 ventilation strategies in premature infants with respiratory distress syndrome[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(9): 1197-1216

[4] 陈前, 张恩胜, 芦庆花, 等. 血清 miR-34b-5p、miR-155 表达与早产儿急性呼吸窘迫综合征炎症因子和预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(5): 945-949

[5] 王娜, 王楠, 范旭芳, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征的发病机制及诊断治疗进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 572-574

[6] 代雯文, 妥亚军, 侯滨, 等. 1,25$(OH)_2D_3$ 联合 NF-κB p65siRNA 保护肺炎链球菌感染的肺泡上皮细胞损伤 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(23): 2838-2844

[7] 沈妙文, 杨月霞, 李娟, 等. 血清 miR-34b-5p 和颗粒体蛋白前体水平与急性呼吸窘迫综合征患儿病情严重程度和预后的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(6): 603-606

[8] Singh V, Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation [J]. Inflammation, 2020, 43(5): 1589-1598

[9] Moradi N, Fadaei R, Khamseh ME, et al. Serum levels of CTRP3 in diabetic nephropathy and its relationship with insulin resistance and kidney function[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215617

[10] 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

[11] Fernando SM, Ferreyro BL, Urner M, et al. Diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome [J]. CMAJ, 2021, 193(21): E761-E768

[12] 林勇, 束国防, 陈名霞, 等. MicroRNA-181a、SIRT1 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 65-71

[13] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(1): 31-39

[14] 邹远霞, 张家瑜, 周波, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征诊疗研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(3): 129-132

[15] 陈永宏, 余海燕, 向江琳, 等. 奥司他韦对成人急性重症病毒性肺炎患者 IL-1β、IL-6、TNF-α 及免疫功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(3): 307-310

[16] Yoshihara A, Kawasaki H, Masuno H, et al. Lithocholic Acid Amides as Potent Vitamin D Receptor Agonists [J]. Biomolecules, 2022, 12 (1): 130

[17] Balla M, Merugu GP, Konala VM, et al. Back to basics: review on vitamin D and respiratory viral infections including COVID-19 [J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2020, 10(6): 529-536

[18] 杨云, 焦德清, 周利. 血清 1,25- $(OH)_2D_3$ 和 MMP-9 对哮喘患儿病情发生发展的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 86-90

[19] 林蔷, 杨秀芳, 郑铠军, 等. 血清 1,25- 二羟维生素 D3 水平与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1635-1638

[20] Ding D, Li C, Zhao T, et al. LncRNA H19/miR-29b-3p/PGRN Axis Promoted Epithelial-Mesenchymal Transition of Colorectal Cancer Cells by Acting on Wnt Signaling[J]. Mol Cells, 2018, 41(5): 423-435

[21] Paushter DH, Du H, Feng T, et al. The lysosomal function of progranulin, a guardian against neurodegeneration [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1): 1-17

[22] Yu-Wung Yeh D, Wang JJ. Curcumin Attenuates Hemorrhagic Shock and Blood Replenish Resuscitation-induced Impairment of Pulmonary Barrier Function by Increasing SIRT1 and Reducing Malondialdehyde and TNF-α Contents and Neutrophil Infiltration in Lung in a Dose-Dependent Fashion [J]. Transplant Proc, 2020, 52(6): 1875-1879

[23] 刘俊彦, 吕学军, 赵维, 等. Sirt1 通过去乙酰化 NF-κB/p65 减轻小鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞脂多糖损伤[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39 (14): 1415-1421

[24] Schmid A, Vlacil AK, Schuett J, et al. Anti-Inflammatory Effects of C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 3 (CTRP3) in Endothelial Cells[J]. Cells, 2021, 10(8): 2146

[25] Lin J, Liu Q, Zhang H, et al. C1q/Tumor necrosis factor-related protein-3 protects macrophages against LPS-induced lipid accumulation, inflammation and phenotype transition via PPARγ and TLR4-mediated pathways[J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 82541-82557

[26] 邹成林, 方璟, 肖厚平, 等. 血清 CTRP3 对老年急性心力衰竭并发急性肾损伤患者的早期诊断与预后评估价值 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(4): 1-7

[27] 李霞, 陈艳洁, 刘泽民, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CCCK-18、CTRP3 水平变化及临床意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38 (8): 685-688

[28] 贝丹丹, 程雁, 王宁玲. 颗粒蛋白前体在小儿 ARDS 和重症肺炎中的价值研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(7): 795-798

[29] Liu Y, Guan H, Zhang JL, et al. Acute downregulation of miR-199a attenuates sepsis-induced acute lung injury by targeting SIRT1[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 14(4): C449-C455

[30] 李娜, 王美霞, 周晋萌, 等. 维生素 D 对脓毒性休克导致急性呼吸窘迫综合征患者的干预价值研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2020, 13(5): 321-327

(上接第 1178 页)

[27] 陈璐, 陈家应, 徐忠敏, 等. 中医冬病夏治社区防治慢性阻塞性肺疾病的菜单式服务方案疗效研究 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41 (10): 22-25

[28] 张淑艳, 张珍珍, 张晓珍, 等. 冬病夏治穴位贴敷治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效观察及护理 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(12): 2152-2155

[29] 毕蓉蓉, 张惠勇, 耿佩华, 等. 冬病夏治穴位疗法对慢性阻塞性肺疾病患者肺通气功能的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(3): 32-35