

急性呼吸窘迫综合征新生儿微小 RNA-206 表达水平与炎症因子的相关性分析

张 宁, 王庆法, 丁宝栋, 窦金兰, 刘国志
(潍坊市益都中心医院新生儿科, 山东 潍坊 262500)

【摘要】目的 探讨急性呼吸窘迫综合征新生儿微小 RNA-206 (miR-206) 表达水平与血清降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平的相关性, 为临床治疗提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 9 月至 2021 年 9 月潍坊市益都中心医院收治的 73 例急性呼吸窘迫综合征新生儿的临床资料, 将其作为观察组, 并根据其病情轻重程度分为轻度组 (27 例)、中度组 (25 例)、重度组 (21 例); 另回顾性分析同期 48 例进行健康体检的新生儿的体检资料作为对照组。比较对照组、观察组研究对象及不同病情程度观察组患儿血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平; 并分析血浆 miR-206 表达水平与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 的相关性。**结果** 观察组研究对象血浆 miR-206 表达量低于对照组, 血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均高于对照组; 重度组患儿血浆 miR-206 水平低于中度组、轻度组, 且中度组均低于轻度组; 重度组患儿血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均高于中度组、轻度组, 且中度组均高于轻度组; 血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均呈负相关关系 (r 值 $=-0.415$ 、 -0.413 、 -0.478 、 -0.473 , 均 $P<0.05$)。**结论** 急性呼吸窘迫综合征新生儿 miR-206 表达量异常降低, 血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平异常升高, 且随病情进展变化显著, miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平存在一定关系。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿; 微小 RNA-206; 炎症因子; 相关性

【中图分类号】 R725.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.22.0091.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.22.030

新生儿急性呼吸窘迫综合征又称新生儿肺透明膜病, 是指新生儿出生后出现进行性呼吸困难、发绀、呻吟等急性呼吸窘迫症状, 病情随着病程延长呈进行性加重, 若不加以控制, 可导致呼吸衰竭, 对新生儿的生命安全造成严重威胁。微小 RNA-206 (miR-206) 是一种多功能 miRNA, 位于人类 6q12 染色体上, 对肺功能有一定调节作用。由于急性呼吸窘迫综合征新生儿存在肺损伤, 所以 miR-206 表达量下降, 且病情越严重, miR-206 表达量越低^[1]。新生儿急性呼吸窘迫综合征疾病进展与炎症反应有关, 主要表现为炎症因子大量释放会损伤肺组织。降钙素原 (PCT) 是降钙素的前肽物质, 在炎症、免疫相关性疾病等患者血清中含量很高; C-反应蛋白 (CRP) 是炎症反应标志物, 机体处在炎症反应状态时其水平迅速升高; 白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-17 (IL-17) 可趋化多种炎症物质的释放, 引起氧化应激损伤, 加重新生儿急性呼吸窘迫综合征。PCT、CRP、IL-6、IL-17 等炎症因子水平及 miR-206 表达量均可在一定程度上反映新生儿急性呼吸窘迫综合征病情^[2-3]。基于此, 本研究旨在分析急性呼吸窘迫综合征新生儿 miR-206 表达水平及与炎症因子的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 9 月至 2021 年 9 月潍坊市益都中心医院收治的 73 例急性呼吸窘迫综合征新生儿的临床资料, 将其作为观察组, 并根据其病情轻重程度^[4] 分为轻度组 [27 例, $200\text{ mmHg} (1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}) < \text{动脉血氧分压} (\text{PaO}_2) / \text{吸入气体中氧气的所占比例} (\text{FiO}_2) \leq 300\text{ mmHg}$]、中度组 (25 例, $100\text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200\text{ mmHg}$)、重度组 (21 例, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100\text{ mmHg}$); 另回顾性分析同期 48 例进行健康体检的新生儿的体检资料作为对照组。对照组中男、女新生儿均为 24 例; 出生时间 3~24 h, 平均 $(13.35 \pm 1.26)\text{ h}$; 体质量 $2.58 \sim 4.06\text{ kg}$, 平均 $(3.62 \pm 0.21)\text{ kg}$ 。观察组中男、女患儿分别为 38、35 例; 出生时间 4~24 h, 平均 $(13.36 \pm 1.25)\text{ h}$; 体质量 $2.52 \sim 4.10\text{ kg}$, 平均 $(3.66 \pm 0.24)\text{ kg}$ 。两组研究对象上述各项资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 观察组患儿符合《实用新生儿学》^[4] 中急性呼吸窘迫综合征的诊断标准; 发病时间 $\leq 24\text{ h}$; 所有研究对象临床资料齐全。排除标准: 先天性呼吸道畸形; 合并免疫性疾病; 肝脏、心脏、肾脏等重要脏器功能不全。潍坊

基金项目: 潍坊市卫生健康委员会科研项目 (编号: WFWSJK-2021-167)

作者简介: 张宁, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 儿科学。

市益都中心医院医学伦理委员会已详细审核本次研究是否符合规范，并批准开展。

1.2 检测方法 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 6 mL，取其中 3 mL 静脉血放入台式高速离心机（长沙综仪生物科技有限公司，型号：MH3180R）中离心 10 min，转速设置为 3 000 r/min，得到血清，其中 3 mL 血清使用酶联免疫吸附法测定血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平；取剩余 3 mL 静脉血，抗凝后以相同的离心条件取血浆，参考 Trizol 试剂盒说明书提取血浆中总 RNA，使用逆转录试剂盒将提取的 RNA 逆转录成 cDNA。将 U6 作为内参，上游：5'CTCGCTTCGGCAGCACA-3'，下游：5'AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'；miR-206，上游：5'CGTCAGAAGGAATGATGCACAG-3'，下游：5'-ACCTGCGTAGGTAGTTTCATGT-3'。使用荧光定量聚合酶链式反应法测定 miR-206 相对表达量，使用全自动实时荧光定量 PCR 仪（qRT-PCR）（山东莱恩德智能科技有限公司，型号：LD-PCR）进行扩增，反应条件：95℃ 10 s，59℃ 15 s，72℃ 33 s，重复 40 循环，在 72℃ 收集信号，采集荧光，用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-206 相对表达量。

1.3 观察指标 ①比较对照组、观察组研究对象血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平。②比较不同病情程度新生儿急性呼吸窘迫综合征患儿血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平。③对血浆 miR-206 表达水平与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 进行相关性分析。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析本研究所有数据，计量资料均使用 S-W 法检验证实服从正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较

采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK- q 检验；使用 Pearson 法分析血浆 miR-206 表达水平与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、观察组研究对象血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平比较 观察组研究对象血浆 miR-206 表达量低于对照组；观察组血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 不同病情程度患儿血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平比较 重度组患儿血浆 miR-206 水平低于中度组、轻度组，且中度组低于轻度组；重度组患儿血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均高于中度组、轻度组，且中度组均高于轻度组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 急性呼吸窘迫综合征患儿血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 的相关性 血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均呈负相关关系，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

3 讨论

新生儿急性呼吸窘迫综合征影响因素众多，脑损伤、感染、孕期糖尿病等都会增加新生儿急性呼吸窘迫综合征发生风险，且该病具有起病急、进展快的特点，是造成新生儿死亡的主要原因之一。如何对新生儿急性呼吸窘迫综合征进行及时有效的诊断和治疗，对于改善新生儿结局具有重要意义。

表 1 对照组、观察组研究对象血浆 miR-206 表达量及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	miR-206	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
对照组	48	1.31 \pm 0.22	0.23 \pm 0.07	2.36 \pm 0.36	10.65 \pm 1.12	6.72 \pm 1.46
观察组	73	0.63 \pm 0.15	2.76 \pm 0.21	25.65 \pm 2.54	25.53 \pm 2.21	20.35 \pm 3.52
t 值		20.227	80.481	63.024	43.107	25.400
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：PCT：降钙素原；CRP：C-反应蛋白；IL-6：白细胞介素-6；IL-17：白细胞介素-17。

表 2 不同病情程度患儿血浆 miR-206 及血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	miR-206	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
轻度组	27	0.93 \pm 0.21	2.34 \pm 0.13	22.13 \pm 1.45	22.25 \pm 2.55	18.63 \pm 2.45
中度组	25	0.64 \pm 0.15*	2.52 \pm 0.21*	25.65 \pm 2.35*	24.43 \pm 2.84*	20.54 \pm 2.56*
重度组	21	0.52 \pm 0.11**	2.93 \pm 0.23**	27.42 \pm 2.62**	26.52 \pm 3.26**	23.63 \pm 4.75**
F 值		39.687	57.684	38.232	13.203	13.576
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与轻度组比，* $P < 0.05$ ；与中度组比，** $P < 0.05$ 。

表 3 急性呼吸窘迫综合征患儿血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 的相关性

变量	PCT		CRP		IL-6		IL-17	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
血浆 miR-206	-0.415	<0.05	-0.413	<0.05	-0.478	<0.05	-0.473	<0.05

miR-206 已被证实属于抑癌因子，能够调节血管内皮生长因子的分泌表达，抑制新生血管生成，起到抑制癌细胞增殖的作用。有研究表明，miR-206 在炎症反应中也扮演着重要角色，miR-206 通过调控核因子信号传导，参与机体免疫应答和炎症反应，miR-206 在肺组织中广泛表达，能够抑制其下游相关靶基因突促小泡膜蛋白 2 的表达，延缓肺纤维化进程，阻断炎症反应^[5]。新生儿急性呼吸窘迫综合征是肺部急性炎症反应过程，肺泡里面的中性粒细胞聚集，大量炎症因子被释放，导致血液中炎症因子水平异常升高，引起局部剧烈炎症反应，肺泡毛细血管膜受到损伤，血管通透性增加，肺泡和肺间质发生水肿，最终导致急性低氧性呼吸衰竭，且炎症因子水平随病情进展而上升。PCT 是一种无激素活性的糖蛋白，是降钙素的前体肽，CRP 是一种急性时相反应蛋白，正常情况下人体内血液中 PCT、CRP 含量较低，当出现炎症反应时，肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 等因子能刺激巨噬细胞和单核细胞分泌大量 PCT、CRP，其水平显著增高，急性呼吸窘迫综合征 PCT、CRP 含量明显升高^[6-7]；IL-6 是促炎症因子，主要由内皮细胞、T 淋巴细胞及单核细胞生成，在感染、创伤、休克等刺激下，IL-6 表达异常上调，可促进 CRP 及补体表达，损伤细胞功能，同时可激活中性粒细胞，促进超氧化物及巨噬细胞分化及浸润，上调黏附因子表达，活化淋巴细胞，加剧机体炎症反应，急性呼吸窘迫综合征患儿 IL-6 水平异常升高^[8]；IL-17 是前炎症细胞因子，会刺激中性粒细胞增殖、成熟，还会激活巨噬细胞分泌粒细胞、前列腺素 E₂ 等，促进呼吸道炎症反应，IL-17 水平持续或反复升高会造成肺内上皮、内皮损伤，引起呼吸道的器质性改变，影响氧合功能，发展成急性呼吸窘迫综合征^[9]。本研究中，观察组研究对象血浆 miR-206 表达量低于对照组；观察组研究对象血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平高于对照组，且轻度、中度、重度组患儿血浆 miR-206 水平逐渐降低，血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均逐渐升高，表明急性呼吸窘迫综合征患儿体内血浆 miR-206 表达水平降低，且随着病情进展血浆 miR-206 表达降低，血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平升高。

新生儿急性呼吸窘迫综合征存在炎症反应，PCT、CRP、IL-6 等炎症因子过量分泌，加重病情，且炎症因子水平越高，炎症反应程度越剧烈。当血浆 miR-206 表达量下降时，其抗炎效果减退，无法有效控制机体炎症反应，会造

成气道黏液分泌过量，导致气道阻塞，加重患儿病情^[10]。本研究结果显示，血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平均呈负相关关系，表明血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平存在一定关系。

综上，急性呼吸窘迫综合征新生儿血浆 miR-206 表达量异常降低，血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平异常升高，且随病情进展水平变化显著，血浆 miR-206 表达量与血清 PCT、CRP、IL-6、IL-17 水平存在一定关系，可对相关指标进行监测为临床治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征提供参考依据。

参考文献

[1] 李开宇, 闫秀林, 赵志刚. 血清 lncRNA HOTAIR 和 miR-206 表达水平与急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的关系[J]. 广西医学, 2023, 45(9): 1009-1015, 1021.

[2] 耿新峰. 急性呼吸窘迫综合征患者血清生物标志物水平的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(19): 2792-2793, 2796.

[3] 姚远, 谢集建, 刘彩霞. 新生儿呼吸窘迫综合征血清 HMGB1、TGF- β_1 、BMP-7 水平及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 577-581.

[4] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 425-427.

[5] 周红, 徐庆雷, 马小波, 等. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎婴幼儿外周血单个核细胞 microRNA-206 表达水平的变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(22): 1709-1712.

[6] 贺孝良, 侯小霞. 急性呼吸窘迫综合征患儿血浆 D-二聚体及降钙素原的变化分析[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(9): 26-29.

[7] 王太伟, 许诚成, 王美堂, 等. 急性呼吸窘迫综合征严重程度与血小板及 C-反应蛋白水平的相关性研究[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(3): 265-269.

[8] 宋婷阁, 张鹏举, 耿彪, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征患者血清 miR-183-5p 的表达及与 IL- 1β 、IL-6 和 TNF- α 水平的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 55-57, 68.

[9] 钟春眉, 吕静, 张灵钰. 急性呼吸窘迫综合征患儿血清 IL-17、IL-35 及 IL-37 的检测水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1099-1102.

[10] 徐庆雷, 朱宝林, 马小波, 等. 哮喘患儿外周血单个核细胞 microRNA-206 表达及意义[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 105-108.