

• 呼吸系统疾病实验室研究专题 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 03. 024

活动性肺结核患者血清 miR-708、miR-99a 水平及临床意义*

刘红¹, 徐瑞芳¹, 洪伟俊²

上海市闵行区中心医院: 1. 感染科; 2. 呼吸内科, 上海 201199

摘要:目的 探讨活动性肺结核(APTB)患者血清微小核糖核酸-708(miR-708)、微小核糖核酸-99a(miR-99a)水平及临床意义。方法 选取2020年6月至2021年6月该院收治的APTB患者94例作为APTB组,另选取同期于该院体检中心进行体检的健康志愿者94例作为对照组。根据APTB患者病情严重程度分为轻度组、中度组、重度组。根据预后结果分为预后不良组、预后良好组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清miR-708、miR-99a的相对表达量。采用Spearman相关分析miR-708、miR-99a水平与疾病严重程度的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-708、miR-99a单独及联合检测对APTB预后的评估价值。结果 APTB组血清miR-708、miR-99a水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重度组纳入31例,中度组纳入30例,轻度组纳入33例。轻度组血清miR-708、miR-99a水平均高于中度组与重度组,且中度组血清miR-708、miR-99a水平均高于重度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman相关分析结果显示,miR-708、miR-99a水平与疾病严重程度均呈负相关($r_s = -0.687, P < 0.05; r_s = -0.523, P < 0.05$)。预后良好组纳入60例,预后不良组纳入34例。预后不良组血清miR-708、miR-99a水平均明显低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清miR-708对APTB预后评估的曲线下面积(AUC)为0.883,血清miR-99a对APTB预后评估的AUC为0.909,二者联合检测的AUC为0.957,与miR-708、miR-99a单独检测比较,二者联合检测的AUC更大($Z = 6.601, 10.832, P < 0.001$)。结论 APTB患者血清miR-708、miR-99a水平降低,二者与APTB患者病情严重程度及预后有关,可以作为APTB预后评估的辅助生物学标志物。

关键词:活动性肺结核; 微小核糖核酸-708; 微小核糖核酸-99a; 预后

中图分类号:R521;R445

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)03-0410-05

Serum levels and clinical significance of miR-708 and miR-99a in patients with active pulmonary tuberculosis*

LIU Hong¹, XU Ruifang¹, HONG Weijun²

1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Minhang District, Shanghai 201199, China

Abstract: Objective To investigate the levels and clinical significance of serum microRNA-708 (miR-708) and microRNA-99a (miR-99a) in patients with active pulmonary tuberculosis (APTB). **Methods** A total of 94 APTB patients admitted to the hospital from June 2020 to June 2021 were selected as the APTB group, and 94 healthy volunteers who underwent physical examination in the physical examination center of the hospital during the same period were selected as the control group. According to the severity of APTB, the patients were divided into mild group, moderate group and severe group. According to the prognosis results, the patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. The relative expression levels of serum miR-708 and miR-99a were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Spearman correlation was used to analyze the relationship between the levels of miR-708 and miR-99a and the severity of the disease. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum miR-708, miR-99a alone and combined detection in evaluating the prognosis of APTB. **Results** The serum levels of miR-708 and miR-99a in the APTB group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Thirty-one patients were included in the severe group, thirty patients in the moderate group, and thirty-three patients in the mild group. The serum levels of miR-708

* 基金项目:上海市浦东新区卫生系统学科建设项目(PWZxk2022-24)。

作者简介:刘红,女,主治医师,主要从事肺结核方面的研究。

and miR-99a in the mild group were higher than those in the moderate group and the severe group, and the serum levels of miR-708 and miR-99a in the moderate group were higher than those in the severe group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of miR-708 and miR-99a were negatively correlated with the severity of the disease ($r_s = -0.687, P < 0.05, r_s = -0.523, P < 0.05$). There were 60 patients in the good prognosis group and 34 patients in the poor prognosis group. The levels of serum miR-708 and miR-99a in the poor prognosis group were significantly lower than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-708 for prognosis evaluation of APTB was 0.883, the AUC of serum miR-99a for prognosis evaluation of APTB was 0.909, and the AUC of combined detection of the two was 0.957. Compared with miR-708 and miR-99a alone, the AUC of the combined detection of the two was greater ($Z = 6.601, 10.832, P < 0.001$). **Conclusion** The serum levels of miR-708 and miR-99a are decreased in APTB patients, which are related to the severity and prognosis of APTB patients, and can be used as auxiliary biomarkers for the prognosis evaluation of APTB.

Key words: active pulmonary tuberculosis; microRNA-708; microRNA-99a; prognosis

活动性肺结核 (APT) 是全球最常见的传染病之一, 巨噬细胞是宿主对抗结核病的主要防御机制参与者^[1]。在感染者无法控制初始肺部感染或免疫系统减弱的情况下, 结核分枝杆菌可能导致肺结核或肺外结核^[2]。但只有 10% 的感染者表现出 APT, 这表明宿主免疫防御和遗传因素在防止结核分枝杆菌感染中具有重要作用^[3]。APT 有一定传染性, 严重威胁患者的生命健康^[4]。APT 的发病机制较复杂, 目前研究认为 APT 的发生与免疫系统功能失调相关。因此, 寻找与 APT 相关的观测指标对于患者病情及预后评估有重要价值。微小核糖核酸 (miRNA) 是小的非编码 RNA, 其在转录、RNA 加工和翻译过程中调节靶基因表达, 进而在细胞免疫中发挥重要作用^[5]。有研究表明, 一些 miRNA 与调节巨噬细胞对细菌病原体的免疫反应有关, miR-708 参与调节多种生理过程, 在 APT 患者血清中 miR-708 高表达能够诱导单核巨噬细胞的凋亡, 从而减少肺部炎症及结核分枝杆菌的扩散过程^[6]。miR-708 在类风湿关节炎患者滑膜组织中呈低表达, 能够抑制细胞的增殖及诱导细胞凋亡^[7]。miR-99a 作为多种癌症中众所周知的肿瘤抑制因子, 已被证明可影响巨噬细胞的 M1 表型极化, 并参与脂肪组织炎症调节^[8]。miR-99a 水平在急性呼吸窘迫综合征患者血清中下调, 其能够预测急性呼吸窘迫综合征的发生^[9]。但目前有关 miR-708、miR-99a 在 APT 患者预后方面的研究较少见。基于此, 本研究探讨了 miR-708、miR-99a 在 APT 患者血清中的变化情况, 旨在为 APT 诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月本院收治的 APT 患者 94 例作为 APT 组, 其中男 52

例, 女 42 例; 年龄 54~71 岁, 平均 (62.10 ± 6.42) 岁; 平均体质指数 (BMI) 为 (22.10 ± 2.30) kg/m²; 有饮酒史 20 例; 有吸烟史 40 例。另选取同期于本院体检中心进行体检的健康志愿者 94 例作为对照组, 其中男 54 例, 女 40 例, 年龄 55~70 岁, 平均 (62.11 ± 6.30) 岁; 平均 BMI 为 (22.13 ± 2.28) kg/m²; 有饮酒史 18 例; 有吸烟史 42 例。两组性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。根据 APT 患者严重程度^[10], 将 APT 组分为轻度组 (肺部病灶数量 < 3 个), 中度组 (肺部病灶数量 3~<5 个), 重度组 (肺部病灶数量为 5~6 个)。纳入标准: (1) APT 患者符合《肺结核诊断和治疗指南》^[11] 中有关 APT 的诊断标准; (2) 经过胸部 CT 检查确诊为 APT; (3) 初次患病。排除标准: (1) 合并其他慢性疾病的患者; (2) 合并其他部位结核疾病的患者; (3) 精神异常无法进行正常交流的患者; (4) 伴恶性肿瘤患者; (5) 合并免疫性疾病的患者; (6) 其他呼吸性疾病的患者。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准 (院字 2020-0416)。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 收集所有 APT 患者入院次日清晨和健康志愿者体检当天空腹静脉血 5 mL, 以 4 000 r/m 的速度离心 15 min, 离心半径为 10 cm, 取上清液, 置于 -80 °C 冰箱中保存待用。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 血清 miR-708、miR-99a 的相对表达量 取血清样本, 加入 1 mL Trizol 试剂 (美国 Invitrogen 公司) 提取总 RNA, 使用反转录试剂盒 (含 gDNA 去除, 诺唯赞生物科技有限公司) 反转录为 cDNA, 采用 qRT-PCR 对

miR-708、miR-99a 进行扩增,使用 2×Hieff® Robust PCR Master Mix (翌圣生物科技股份有限公司)进行 qRT-PCR。20 μL 反应体系:cDNA 1 μL,上下引物 (10 pmol/μL)各 1 μL,2×Hieff® Robust PCR Master Mix 10 μL,ddH₂O 7 μL。反应条件为:95 °C 10

s;95 °C 5 s,58 °C 20 s,72 °C 20 s,45 个循环。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。所有引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。采用 2^{-ΔΔCt} 法分析 miR-708、miR-99a 的表达水平。

表 1 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-708	GGCGCGCAAGGAGCTTACAATC	GTGCAGGGTCCGAGGTAT
miR-99a	TGGAGTTGGGGGTTTCTGTGA	TTCAGTGCACAGGTTCAAGC
U6	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT

1.2.3 预后 经过 2 个月强化治疗以及 4 个月巩固治疗后,对患者进行门诊复诊,进行痰涂片检测,痰涂片为阳性且 APTB 症状未好转即为预后不良组;痰涂片为阴性且 APTB 症状消失即为预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 miR-708、miR-99a 水平与疾病严重程度的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-708、miR-99a 单独及联合检测对 APTB 预后的评估价值,检验水准取 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 APTB 组、对照组血清 miR-708、miR-99a 水平比较 APTB 组血清 miR-708、miR-99a 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 APTB 组、对照组 miR-708、miR-99a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-708	miR-99a
APTB 组	94	0.89±0.12	0.86±0.12
对照组	94	1.01±0.11	1.04±0.11
<i>t</i>		-7.147	-10.720
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 轻度组、中度组、重度组血清 miR-708、miR-99a 水平比较 重度组纳入 31 例,中度组纳入 30 例,轻度组纳入 33 例。轻度组血清 miR-708、miR-99a 水平均高于中度组和重度组,且中度组血清 miR-708、miR-99a 水平均高于重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 miR-708、miR-99a 水平与疾病严重程度的相关性 Spearman 相关性分析结果显示,miR-708、miR-99a 水平与疾病严重程度均呈负相关($r_s = -0.687$,

$P<0.05$; $r_s = -0.523$, $P<0.05$)。

表 3 轻度组、中度组、重度组血清 miR-708、miR-99a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-708	miR-99a
轻度组	33	0.95±0.10	0.94±0.11
中度组	30	0.88±0.14*	0.85±0.12*
重度组	31	0.83±0.12*#	0.78±0.13*#
<i>F</i>		8.031	14.304
<i>P</i>		0.001	<0.001

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

2.4 预后良好组与预后不良组血清 miR-708、miR-99a 水平比较 预后良好组纳入 60 例,预后不良组纳入 34 例。预后不良组血清 miR-708、miR-99a 水平均明显低于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后患者血清 miR-708、miR-99a 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-708	miR-99a
预后良好组	60	0.98±0.10	0.95±0.11
预后不良组	34	0.74±0.15	0.70±0.14
<i>t</i>		9.290	9.576
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-708、miR-99a 单独及联合检测对 APTB 预后的评估价值 以 APTB 预后是否良好为状态变量(1=预后不良,0=预后良好),以 miR-708、miR-99a 水平为检验变量进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 miR-708 对 APTB 预后评估的曲线下面积(AUC)为 0.883,灵敏度为 84.30%,特异度为 91.70%,血清 miR-99a 对 APTB 预后评估的 AUC 为 0.909,灵敏度为 85.30%,特异度为 88.30%;二者联合检测的 AUC 为 0.957,灵敏度为 94.10%,特异度为 88.30%,与 miR-708、miR-99a 单独检测比较,

二者联合检测的 AUC 更大 ($Z = 6.601, 10.832, P < 0.001$)。见表 5。

表 5 血清 miR-708、miR-99a 单独及联合检测对 APTB 预后的评估价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
miR-708	0.883(0.840~0.928)	0.868	84.30	91.70	0.760	<0.05
miR-99a	0.909(0.850~0.969)	0.815	85.30	88.30	0.736	<0.05
miR-708+miR-99a	0.957(0.917~0.998)	—	94.10	88.30	0.824	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨论

APTB 属于迟发型免疫性疾病,机体内结核分枝杆菌感染能够特异地激活免疫细胞,产生大量炎症因子^[12]。由于 APTB 病灶处于活动期,能够使机体释放大量的结核分枝杆菌,病毒活性较强,有严重传染性,且威胁 APTB 患者的生命健康^[13]。因此,寻找与 APTB 有关的无创生物学指标,对于患者病情及预后评估有重要的价值。

miR-708 是一种与免疫性疾病有关的因子^[14]。miR-708 能够通过靶向核胞浆转运蛋白 α -4(KPNA4) 调节炎症因子表达,从而影响巨噬细胞的生成^[15]。miR-708 可通过靶向调控 I κ B 激酶 β (IKK β) 通路,强烈抑制炎症反应^[16]。本研究结果显示,APTB 组血清 miR-708 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。miR-708 参与 APTB 的发生过程,推测其可能通过影响炎症反应从而参加 APTB 的发生,与既往研究结果类似^[16]。轻度组血清 miR-708 水平高于中度组,且中度组血清 miR-708 水平高于重度组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,miR-708 水平与疾病严重程度呈负相关 ($r_s = -0.687, P < 0.05$),提示 miR-708 水平能够反映 APTB 患者的病情严重程度,进一步表明其水平变化可以监测 APTB 的发展过程。预后不良组血清 miR-708 水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 miR-708 能够反映 APTB 患者的预后状况,有望成为评估 APTB 患者预后状况的生物学标志物。miR-708 还被证明可靶向核因子 κ -B 激酶亚基 β 的 NF- κ B 激活剂抑制剂,该抑制剂与典型的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 信号传导密切相关,此外,miR-708 还通过靶向 TNF- α 和 IL-6 的锌指 E-box 结合同源盒 1 上调来减少酒精诱导的肝脏炎症^[17]。

MiR-99a 是一种与癌症、局灶性脑缺血再灌注损伤等疾病相关的 miRNA,可干扰细胞增殖、凋亡和炎症过程^[8]。有研究表明细菌脂多糖,一种广为人知的促炎性细胞因子,抑制 miR-99a 的表达^[18]。已被证明 miR-99a 可以抑制巨噬细胞的 M1 表型极化,并参与脂肪组织炎症和胰岛素敏感性的调节,尽管 miR-99a 在自身免疫性疾病中的潜在作用尚不清楚,但 miR-

99a 在自身免疫性疾病类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的炎症性病变中表达降低^[19]。miR-99a 在体外促进调节性 T 淋巴细胞分化^[20]。本研究结果显示,APTB 组血清 miR-99a 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明 miR-99a 参与 APTB 的发展进程,有可能是由于其影响炎症反应进而参与 APTB 的发生,与既往研究结果基本一致^[18]。轻度组血清 miR-99a 水平高于中度组,且中度组血清 miR-99a 水平高于重度组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,miR-99a 水平与疾病严重程度均呈负相关 ($r_s = -0.523, P < 0.05$)。进一步提示 miR-99a 能够成为监控 APTB 病情严重程度的生物学指标。预后不良组血清 miR-99a 水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明 miR-99a 影响 APTB 患者预后,其能够成为预后相关的标志物。

本研究进一步通过 ROC 曲线分析结果显示,miR-708、miR-99a 联合对 APTB 预后评估的 AUC 显著高于二者单独检测,表明联合检测更有利于提高 APTB 的预后评估效能,二者可作为 APTB 预后评估的辅助生物标志物且联合检测能弥补单一指标的不足。

综上所述,APTB 患者血清中 miR-708、miR-99a 水平降低,二者与 APTB 患者病情严重程度以及预后状况有关,可以作为 APTB 预后评估的生物学标志物,有较高的预测价值。但本次研究的样本量有限,后期将扩大样本量深入探究 APTB 的有关机制。

参考文献

- [1] 肖朗,刘慧敏,胡清亮. 活动性肺结核患者巨噬细胞相关细胞因子与外周血单个核细胞中沉默信息调节因子 1 和叉头框蛋白 O3 水平的相关性[J]. 中国热带医学, 2022, 22(12): 1179-1183.
- [2] 肖筱,陈静,饶立歆,等. 大学生肺结核患者密切接触者结核分枝杆菌潜伏感染检测方法研究[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2021, 2(4): 311-316.
- [3] 胡晓光,陈灿灿,张亚男,等. 机体抗结核分枝杆菌感染的主要免疫细胞及其作用机制[J]. 结核病与肺部健康杂

志, 2020, 1(2): 71-77.

- [4] 刘懿, 谢炎红, 郑如添, 等. T2DM 伴活动性肺结核患者肺部感染的病原学特征及 CD64、S100A9 检测的诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(2): 229-232.
- [5] 贾丹, 曹伟丽, 黄立娟. microRNA 调节血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(3): 341-345.
- [6] LIANG S, MA J, GONG H, et al. Immune regulation and emerging roles of noncoding RNAs in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 987018.
- [7] 范文强, 马玲, 吴洁, 等. miR-708-5p 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡、炎症因子分泌和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 705-710.
- [8] 张玮, 陈罗泉, 叶治国, 等. miR-99a 对乳腺癌细胞侵袭和迁移的负向调控机制研究[J]. 浙江医学, 2016, 38(5): 317-321.
- [9] NAJAFIPOUR R, MOHAMMADI D, ESTAKI Z, et al. Screening for differentially expressed microRNAs in BALF and blood samples of infected COVID-19 ARDS patients by small RNA deep sequencing[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(11): e24672.
- [10] 张秀军, 陶晓东, 孙金军. 血小板/淋巴细胞比值与肺结核病情严重程度的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(6): 708-710.
- [11] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.
- [12] 林楚娟, 梁艳明. 联合检测 T-SPOT. TB, TB-IgG 对诊断活动性肺结核的意义[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2022, 3(4): 218-220.

- [13] 陈秋景, 覃勇民, 罗文昭. 2 型糖尿病合并活动性肺结核患者糖化血红蛋白与结核分枝杆菌及利福平耐药检测的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 767-768.
- [14] MONTELEONE N J, LUTZ C S. miR-708-5p enhances erlotinib/paclitaxel efficacy and overcomes chemoresistance in lung cancer cells[J]. Oncotarget, 2020, 11(51): 4699-4721.
- [15] MONTELEONE N J, LUTZ C S. miR-708-5p: a microRNA with emerging roles in cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 71292-71316.
- [16] 王端步. MALAT1 通过 miR-199b/IKK β /NF- κ B 信号通路调节小胶质细胞的炎症反应[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [17] MONTELEONE N J, LUTZ C S. miR-708 negatively regulates TNF α /IL-1 β signaling by suppressing NF- κ B and arachidonic acid pathways[J]. Mediators Inflamm, 2021, 5(2): 5595520-5595529.
- [18] HU Y, ZHU Q, TANG L L. MiR-99a antitumor activity in human breast cancer cells through targeting of mTOR expression[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92099.
- [19] GU Y T, ZHOU H, YU H S, et al. miR-99a regulates CD4⁺ T cell differentiation and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by mTOR-mediated glycolysis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 26(1): 1173-1185.
- [20] 李佳莹, 刘叻. miR-99a 对类风湿性关节炎及 TH 17/Treg 细胞的影响[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 539-543.

(收稿日期: 2024-05-22 修回日期: 2024-10-15)

(上接第 409 页)

- [11] HU Q H, HAO C P, TANG S J. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): BSR20200830.
- [12] BOS L D J, WARE L B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- [13] JAMES A J, NORDLUND B, KONRADSEN J R, et al. YKL-40 is a proposed biomarker of inflammation and remodelling elevated in children with bronchopulmonary dysplasia compared to asthma[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(2): 641-642.
- [14] SUN X N, NAKAJIMA E, NORBRUN C, et al. Chitinase 3 like 1 contributes to the development of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension[J]. JCI Insight, 2022, 7(18): e159578.
- [15] 杨庆羚, 白小燕, 刘诗兰, 等. 血清 YKL-40 预测呼吸机相关性肺炎患者 28 d 病死率的价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 330-334.
- [16] STELETOU E, METALLINO D, MARGELI A, et al.

Serum YKL-40 as a potential biomarker for sepsis in term neonates—a pilot study[J]. CHILDREN-BASEL, 2023, 10(5): 772.

- [17] FAN Y H, YE Z M, TANG Y. Serum HMGB1 and soluble urokinase plasminogen activator receptor levels aid diagnosis and prognosis prediction of sepsis with acute respiratory distress syndrome[J]. Biomark Med, 2023, 17(4): 231-239.
- [18] YANG K, FAN M, WANG X H, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 133-146.
- [19] 叶云虹, 王念, 聂诗雨, 等. NLRP3 炎症小体、高迁移率族蛋白 B1 与内皮细胞特异性分子-1 诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的临床价值[J]. 中国医刊, 2022, 57(5): 512-516.
- [20] DENG C, ZHAO L, YANG Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3): 520-528.

(收稿日期: 2024-07-15 修回日期: 2024-12-08)