

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.008

血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与重症肺炎并发 ARDS 患者病情及预后的关系*

严政威¹, 窦 燕^{1△}, 王惠萍², 姚 奇¹, 何 宁¹, 林凯玲¹, 黄 巍¹

第九〇九医院/厦门大学附属东南医院:1. 重症医学科;2. 血液内分泌科, 福建漳州 363000

摘 要:目的 探讨血清沉默调节蛋白 6(SIRT6)、死亡受体 5(DR5)、涎液化糖链抗原(KL-6)水平与重症肺炎并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者病情及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月在该院就诊的重症肺炎并发 ARDS 患者 100 例为 ARDS 组、重症肺炎患者 100 例为肺炎组,另选取同期在该院体检健康者 100 例为健康组。利用氧合指数评估重症肺炎并发 ARDS 患者严重程度,并将其分为轻度组、中度组、重度组。根据 28 d 随访结果,将重症肺炎并发 ARDS 患者分为生存组和死亡组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平,并分析其与重症肺炎并发 ARDS 患者严重程度之间的相关性。采用 Spearman 相关分析重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与 ARDS 严重程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SIRT6、DR5、KL-6 对重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的预测价值。**结果** 肺炎组、ARDS 组血清 SIRT6 水平低于健康组,血清 DR5、KL-6 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);ARDS 组血清 SIRT6 水平低于肺炎组,血清 DR5、KL-6 水平高于肺炎组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。氧合指数评估结果显示,100 例 ARDS 组患者中轻度组 24 例、中度组 30 例、重度组 46 例。中度组、重度组血清 SIRT6 水平低于轻度组,DR5、KL-6 水平高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重度组血清 SIRT6 水平低于中度组,DR5、KL-6 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6 水平与 ARDS 严重程度呈负相关($r_s = -0.782, P < 0.001$),而血清 DR5、KL-6 水平与 ARDS 严重程度呈正相关($r_s = 0.653, 0.610$, 均 $P < 0.001$)。随访 28 d 结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者有 63 例纳入生存组,37 例纳入死亡组。死亡组血清 SIRT6 水平低于生存组,血清 DR5、KL-6 水平高于生存组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SIRT6 水平升高是重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的保护因素($P < 0.05$),血清 DR5、KL-6 水平升高是重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 SIRT6、DR5、KL-6 联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的曲线下面积(AUC)大于各指标单独预测的 AUC($P < 0.05$)。**结论** 重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6 水平较低,血清 DR5、KL-6 水平较高,且血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与 ARDS 病情加重和患者死亡风险增加有关,血清 SIRT6、DR5、KL-6 联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的价值较高。

关键词:重症肺炎; 急性呼吸窘迫综合征; 沉默调节蛋白 6; 死亡受体 5; 涎液化糖链抗原; 病情; 预后

中图法分类号:R563.8;R563.1;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)02-0191-07

Study on the relationship between serum SIRT6, DR5, KL-6 levels and the condition and prognosis of patients with severe pneumonia complicated by ARDS*

YAN Zhengwei¹, DOU Yan^{1△}, WANG Huiping², YAO Qi¹, HE Ning¹, LIN Kailing¹, HUANG Wei¹

1. Intensive Care Unit; 2. Department of Hematology and Endocrinology, Dongnan Hospital Affiliated to Xiamen University/909 Hospital, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum silent information regulator 6 (SIRT6), death receptor 5 (DR5), Krebs von den lungen-6 (KL-6) levels and the condition and prognosis of patients with severe pneumonia complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 100 patients with severe pneumonia complicated by ARDS who were treated in the hospital were se-

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2023J011833)。

作者简介:严政威,男,主治医师,主要从事脓毒症诊治方向的研究。△ 通信作者,E-mail:u6jgc6@163.com。

引用格式:严政威,窦燕,王惠萍,等.血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与重症肺炎并发 ARDS 患者病情及预后的关系[J].检验医学与临床,2026,23(2):191-197.

lected as the ARDS group, 100 patients with severe pneumonia as the pneumonia group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period as the healthy group. The severity of patients with severe pneumonia complicated by ARDS was evaluated by the oxygenation index, and they were divided into the mild-degree group, the moderate-degree group and the severe-degree group. Based on the 28-day follow-up results, the patients with severe pneumonia complicated by ARDS were divided into the survival group and the death group. The serum levels of SIRT6, DR5 and KL-6 in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum levels of SIRT6, DR5 and KL-6 and the severity of ARDS. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of serum SIRT6, DR5 and KL-6 for death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS. **Results** The serum SIRT6 level in the pneumonia group and the ARDS group was lower than that in the healthy group, while the serum DR5 and KL-6 levels were higher than those in the healthy group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). The serum SIRT6 level in the ARDS group was lower than that in the pneumonia group, and the serum DR5 and KL-6 levels were higher than those in the pneumonia group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of oxygenation index evaluation showed that among the 100 patients in the ARDS group, there were 24 cases in the mild-degree group, 30 cases in the moderate-degree group, and 46 cases in the severe-degree group. The serum SIRT6 levels in the moderate-degree group and severe-degree group were lower than that in the mild-degree group, and the DR5 and KL-6 levels were higher than those in the mild-degree group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum SIRT6 level in the severe-degree group was lower than that in the moderate-degree group, and the DR5 and KL-6 levels were higher than those in the moderate-degree group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of Spearman correlation analysis showed that the serum SIRT6 level in patients with severe pneumonia complicated by ARDS was negatively correlated with the severity of ARDS ($r_s = -0.782, P < 0.001$), while the serum DR5 and KL-6 levels were positively correlated with the severity of ARDS ($r_s = 0.653, 0.610$, both $P < 0.001$). The 28-day follow-up results showed that 63 patients with severe pneumonia complicated by ARDS were included in the survival group, and 37 were included in the death group. The serum SIRT6 level in the death group was lower than that in the survival group, and the serum DR5 and KL-6 levels were higher than those in the survival group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum SIRT6 level was a protective factor for death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS ($P < 0.05$), while increased serum DR5 and KL-6 levels were risk factors for death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined prediction of death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS by serum SIRT6, DR5 and KL-6 was larger than that of each indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with severe pneumonia complicated by ARDS, the serum SIRT6 level is low, while the serum DR5 and KL-6 levels are high, and the serum levels of SIRT6, DR5 and KL-6 are related to the aggravation of ARDS and an increased risk of patient death. The combined prediction of death in patients with severe pneumonia complicated by ARDS by serum SIRT6, DR5 and KL-6 has a high value.

Key words: severe pneumonia; acute respiratory distress syndrome; silent information regulator 6; death receptor 5; krebs von den lungen-6; disease condition; prognosis

重症肺炎作为社区获得性肺炎和医院获得性肺炎的严重阶段,与高病死率以及肺部和肺外并发症相关^[1]。全球每年约 40% 的患者会因重症肺炎进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),ARDS 是一种急性呼吸系统疾病,临床表现为肺水肿和严重低氧血症^[2-3]。重症肺炎并发 ARDS 可快速引起多器官功能障碍,导

致患者死亡,病死率为 30%~40%,部分研究中甚至可高达 60% 以上^[4-5]。目前,临床主要依赖氧合指数评估 ARDS 病情,但该指标仅能反映呼吸功能状态,难以早期预测疾病进展和预后^[6]。近年来,生物标志物在重症疾病中的诊断和预后价值受到广泛关注。理想的生物标志物应能早期识别高危患者、评估病情

严重程度并预测预后,为临床干预提供依据^[7]。沉默调节蛋白 6(SIRT6)被认为是一种长寿蛋白,通过调节靶蛋白活性参与调节基因组稳定性、代谢、炎症、细胞衰老、心血管疾病以及癌症等多种生物过程,有益于细胞寿命^[8]。据研究报道,SIRT6 在脂多糖诱导 ARDS 小鼠中表达降低,这会加剧肺上皮细胞紧密连接蛋白丢失,促进细胞凋亡和炎症,并抑制细胞自噬,增加肺部病原体蛋白和坏死细胞器,然而,利用 SIRT6 激动剂则可改善这些病理变化^[9]。此外,SIRT6 通过抑制急性肺损伤模型中的 ACE2/STAT3/PIM1 通路活性,显著减轻肺组织炎症浸润和细胞凋亡^[10]。死亡受体 5(DR5)的 C 端含有死亡结构域,能触发细胞凋亡,导致 DNA 片段化和凋亡小体形成^[11]。已有研究发现,DR5 通过结合促凋亡蛋白来诱导气道上皮细胞凋亡,从而促进肺部损伤和肺部疾病^[12]。已知涎液化糖链抗原(KL-6)与肺泡损伤有关,主要由受损或再生的肺泡 II 型肺细胞产生,血清 KL-6 被认为是肺上皮细胞损伤的生物标志物^[13]。尽管 SIRT6、DR5、KL-6 在肺部疾病中的作用已被部分揭示,但三者联合检测在重症肺炎并发 ARDS 患者中的临床价值尚未明确。因此,本研究通过分析重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平,探讨其与患者病情及预后的关系,以期为提高患者生存率提供临床依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月在本院就诊的重症肺炎并发 ARDS 患者 100 例为 ARDS 组、重症肺炎患者 100 例为肺炎组。纳入标准:(1)初次患病;(2)符合重症肺炎或重症肺炎并发 ARDS 的相关诊断标准^[14-15];(3)年龄 18~80 岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他肺部疾病者;(2)合并肺部或其他器官肿瘤者;(3)合并因外部创伤、烧伤等其他原因导致的 ARDS 者;(4)合并心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病者;(5)合并血液系统或免疫系统疾病者。脱落标准:随访依从性差,中途退出或转院而脱离研究者。另选取同期在本院体检的健康者 100 例为健康组。健康组纳入标准:18~80 岁。健康组排除标准:(1)合并肺部疾病;(2)合并心脑血管疾病;(3)合并血液系统或免疫系统疾病。ARDS 组中男 66 例,女 34 例;年龄 42~67 岁,平均(53.39±7.35)岁;社区获得性肺炎 79 例,医院获得性肺炎 21 例;舒张压(71.28±8.64)mmHg,收缩压(121.96±14.56)mmHg;基础疾病:高血压 31 例,糖尿病 23 例,高脂血症 34 例;有吸烟史 44 例;有饮酒史 24 例。肺炎组中男 61 例,女 39 例;年龄 41~65 岁,平均(52.63±7.18)岁;社区获得性肺炎 73 例,医院获得性肺炎 27 例;基础疾病:高血压 29 例,糖尿病 25 例,高脂血症 31 例;有吸烟史 40 例;有饮酒史 26

例。健康组中男 68 例,女 32 例;年龄 43~66 岁,平均(54.18±7.62)岁;有吸烟史 42 例;有饮酒史 22 例。健康组、肺炎组、ARDS 组性别、年龄、有吸烟史占比、有饮酒史占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会审批(审批号:2022 年伦审第 065 号)。所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ARDS 病情评估 利用氧合指数评估重症肺炎并发 ARDS 患者入组时严重程度^[15],若 235 mm-Hg<氧合指数≤315 mmHg 则纳入轻度组,148 mm-Hg<氧合指数≤235 mmHg 则纳入中度组,氧合指数≤148 mmHg 则纳入重度组。

1.2.2 生化指标检测 健康组于体检时、肺炎组和 ARDS 组于入院次日抽取清晨空腹肘静脉血 4 mL。部分静脉血以 3 000 r/min 离心 10 min(半径为 10 cm)后,分离血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平,SIRT6 ELISA 试剂盒(型号:JL15088)购自上海江莱生物科技有限公司,DR5 ELISA 试剂盒(型号:ab46013)与 KL-6 ELISA 试剂盒(型号:ab287163)均购自艾博抗(上海)贸易有限公司。ARDS 组抽取的部分静脉血置于抗凝管中,利用全自动生化分析仪检测白细胞计数(WBC)以及血红蛋白(Hb)、清蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)水平。

1.2.3 随访 从 ARDS 组患者入院当天起算,随访 28 d,通过门诊或电话记录患者生存或死亡情况,若患者生存则纳入生存组,若患者死亡则纳入死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 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,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与 ARDS 严重程度的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SIRT6、DR5、KL-6 对重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组、肺炎组、ARDS 组血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平比较 肺炎组、ARDS 组血清 SIRT6 水平低于健康组,血清 DR5、KL-6 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ARDS 组血清 SIRT6 水平低于肺炎组,血清 DR5、KL-6 水平高于肺炎组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度组、中度组、重度组血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平比较 氧合指数评估结果显示,100 例 ARDS 组

患者中轻度组 24 例、中度组 30 例、重度组 46 例。中度组、重度组血清 SIRT6 水平低于轻度组,DR5、KL-6 水平高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度组血清 SIRT6 水平低于中度组,DR5、KL-6 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 健康组、肺炎组、ARDS 组血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	SIRT6(ng/mL)	DR5(pg/mL)	KL-6(pg/mL)
健康组	100	8.67±1.04	87.26±15.07	176.36±28.45
肺炎组	100	7.19±1.01 [*]	108.53±15.68 [*]	217.72±29.16 [*]
ARDS 组	100	5.38±0.96 ^{*#}	134.11±16.46 ^{*#}	262.06±30.66 ^{*#}
<i>F</i>		269.418	221.917	211.967
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组相比,^{*} $P<0.05$;与肺炎组相比,[#] $P<0.05$ 。

2.3 重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与 ARDS 严重程度的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者血清

SIRT6 水平与 ARDS 严重程度呈负相关($r_s=-0.782,P<0.001$),而血清 DR5、KL-6 水平与 ARDS 严重程度呈正相关($r_s=0.653、0.610$,均 $P<0.001$)。

表 2 轻度组、中度组、重度组血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	SIRT6(ng/mL)	DR5(pg/mL)	KL-6(pg/mL)
轻度组	24	6.92±1.02	112.16±14.49	228.08±26.38
中度组	30	5.45±0.97 [*]	133.30±15.08 [*]	252.41±29.44 [*]
重度组	46	4.53±0.94 ^{*#}	146.08±16.25 ^{*#}	286.08±31.12 ^{*#}
<i>F</i>		48.139	37.819	32.657
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^{*} $P<0.05$;与中度组相比,[#] $P<0.05$ 。

2.4 不同随访结局重症肺炎并发 ARDS 患者临床资料比较 随访 28 d 结果显示,重症肺炎并发 ARDS 患者有 63 例纳入生存组,37 例纳入死亡组。死亡组血清 SIRT6 水平低于生存组,DR5、KL-6 水平高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同随访结局重症肺炎并发 ARDS 患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]								
组别	<i>n</i>	年龄	性别		肺炎类型		舒张压(mmHg)	
			男	女	社区获得性肺炎	医院获得性肺炎		
生存组	63	52.94±7.22	41(65.08)	22(34.92)	49(77.78)	14(22.22)	72.45±10.08	
死亡组	37	54.16±7.56	25(67.57)	12(32.43)	30(81.08)	7(18.92)	69.29±9.77	
<i>t/χ²</i>		−0.802	0.064		0.153		1.531	
<i>P</i>		0.425	0.800		0.695		0.129	

组别	<i>n</i>	基础疾病			吸烟史		收缩压(mmHg)	饮酒史	
		高血压	糖尿病	高脂血症	有	无		有	无
生存组	63	19(30.16)	14(22.22)	21(33.33)	26(41.27)	37(58.73)	121.85±14.64	13(20.63)	50(79.37)
死亡组	37	12(32.43)	9(24.32)	13(35.14)	18(48.65)	19(51.35)	122.14±14.32	11(29.73)	26(70.27)
<i>t/χ²</i>		0.847			0.515		−0.096		1.057
<i>P</i>		0.838			0.473		0.923		0.304

组别	<i>n</i>	WBC	Hb	Alb	BUN	SIRT6	DR5	KL-6
		(×10 ⁹ /L)	(g/L)	(g/L)	(mmol/L)	(ng/mL)	(pg/mL)	(pg/mL)
生存组	63	11.97±1.55	97.38±11.45	23.06±2.71	10.78±1.25	6.03±1.02	124.33±15.26	244.76±29.51
死亡组	37	12.43±1.73	101.54±13.62	22.15±2.58	11.06±1.49	4.28±0.85	150.76±18.49	291.53±32.62
<i>t/χ²</i>		−1.372	−1.634	1.651	−1.006	8.791	−7.724	−7.358
<i>P</i>		0.173	0.105	0.102	0.317	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的影响因素 以重症肺炎并发 ARDS 患者生存结局(生存=0,死亡=1)为因变量,以血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平作为自变量(均以原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 SIRT6 水平升高是重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的保护因素($P<0.05$),血清 DR5、KL-6 水平升高是重

症肺炎并发 ARDS 患者死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 SIRT6、DR5、KL-6 单独及三者联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的价值 以重症肺炎并发 ARDS 患者的生存结局(生存=0,死亡=1)为状态变量,血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 SIRT6、DR5、KL-

6 单独及三者联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的 AUC 分别为 0.789、0.796、0.764、0.907,三者联合预测的 AUC 明显大于各指标单独预测($Z_{\text{三者联合-SIRT6}} = 2.350, P_{\text{三者联合-SIRT6}} = 0.019; Z_{\text{三者联合-DR5}} = 2.636, P_{\text{三者联合-DR5}} = 0.008; Z_{\text{三者联合-KL-6}} = 2.6822, P_{\text{三者联合-KL-6}} = 0.005$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
SIRT6	-2.254	0.415	29.494	<0.001	0.105	0.047	0.237
DR5	1.080	0.284	14.473	<0.001	2.946	1.688	5.140
KL-6	1.063	0.309	11.842	0.001	2.896	1.580	5.307
常数项	-1.585	0.166	91.139	<0.001	0.205	—	—

注:—表示无数据。

表 5 血清 SIRT6、DR5、KL-6 单独及三者联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
SIRT6	5.289 ng/mL	0.789	0.698~0.880	<0.001	72.97	76.19	0.492
DR5	131.561 pg/mL	0.796	0.711~0.882	<0.001	75.68	73.02	0.503
KL-6	271.079 pg/mL	0.764	0.665~0.863	<0.001	75.68	74.60	0.503
三者联合	—	0.907	0.850~0.964	<0.001	91.89	71.43	0.633

注:—表示无数据。

3 讨 论

肺炎和重症肺炎作为重大公共卫生问题,可累及全年龄段人群,是全球第 4 大死因^[16]。肺炎与 ARDS 常形成恶性循环,重症肺炎时病原体感染引发的过度炎症反应是 ARDS 的核心诱因,而 ARDS 发生后肺组织免疫防御屏障受损、肺泡微生物群稳态失衡,又会进一步加剧肺部感染和炎症浸润,形成病情进展的正反馈环路^[17]。因此,重症肺炎并发 ARDS 作为临床呼吸系统急危重症的典型代表,其病情进展迅速、治疗难度大、预后极差,急需开发针对性防治策略,以降低患者死亡风险。本研究通过对重症肺炎并发 ARDS 患者血清标志物检测及随访,证实了血清 SIRT6、DR5、KL-6 水平与疾病严重程度及预后密切相关,且三者联合检测可显著提升对患者死亡的预测效能,为临床诊疗提供重要的生物学参考。

SIRT6 作为一种关键的去乙酰化酶,其首要功能是调节细胞衰老和寿命。其次,在许多研究中,SIRT6 缺乏与代谢性疾病、炎症性疾病、心血管疾病等人类疾病的发生和发展有关^[18]。炎症反应是 ARDS 发病机制的核心,及时、有效促进炎症消退和去除炎症细胞对于 ARDS 恢复至关重要。在炎症反应过程中,SIRT6 的抗炎活性主要得益于对肿瘤坏死因子- α 和核因子- κ B 的调节,通过抑制这 2 个靶基因及其下游促炎性细胞因子的表达而抑制各种炎症反应,骨关节炎症状减轻便是有力佐证^[19]。在炎症性疾病状态下,SIRT6 水平明显下降,以慢性阻塞性肺疾病为例,该病以呼吸道和肺实质损伤以及肺气肿为主要特征,有

研究揭示,慢性阻塞性肺疾病患者 SIRT6 水平下降,且 SIRT6 还具备诱导自噬和抗氧化应激能力,通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路削弱氧化应激对肺细胞的损伤,延缓肺细胞衰老,减少肺细胞纤维化和死亡^[20]。在本研究中,血清 SIRT6 水平在重症肺炎和重症肺炎并发 ARDS 患者中均明显降低,提示外源病原体感染可能导致 SIRT6 水平降低,从而减弱对肺细胞的保护功能,诱导肺细胞进一步损伤。本研究结果显示,血清 SIRT6 水平在不同 ARDS 严重程度以及在不同生存结局患者中存在差异,且血清 SIRT6 水平升高是重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的保护因素。这与 SONG 等^[21]的研究结果相似,均提示 SIRT6 参与 ARDS 病理过程。SIRT6 下调可能导致对炎症通路和促炎性细胞因子以及氧化应激的抑制作用减弱,进而增加肺上皮细胞凋亡水平,诱导肺损伤逐渐加重,最终影响患者生存。这一机制在脂多糖诱导的小鼠 ARDS 模型中已得到验证,与野生型小鼠相比,SIRT6 敲除小鼠的肺组织炎症浸润和肺水肿程度明显加重^[22]。

DR5 是肿瘤坏死因子受体超家族成员,可与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)结合并传递凋亡和促炎信号。因此,TRAIL 是 DR5 的激动剂,二者表达趋势一致。TRAIL 在肺部疾病中起重要作用,HUA 等^[23]研究发现,社区获得性肺炎患者入院时血清 TRAIL 水平增加,且 TRAIL 水平与社区获得性肺炎患者的严重程度评分呈正相关。较高的 TRAIL 水

平显著增加了患者入住 ICU、接受机械通气、住院时间延长甚至住院期间死亡的风险,TRAIL 可作为预测社区获得性肺炎患者严重程度和不良预后的潜在生物标志物。研究表明,ARDS 患者血清和 BALF 中 DR5 水平升高,死亡患者血清 DR5 水平高于存活患者,血清 DR5 与危重疾病评分呈正相关,与血清 DR5 显示出预测 ARDS 患者死亡的潜力,可能与肺泡上皮细胞凋亡相关^[24]。然而,血清 DR5 与重症肺炎并发 ARDS 的关系尚不清楚。ARDS 的发生可作为重症肺炎患者病情进展及危重度升级的重要标志,需与未并发 ARDS 的重症肺炎患者区分管理。本研究对比发现,ARDS 组血清 DR5 水平高于肺炎组,中度组、重度组血清 DR5 水平高于轻度组,重度组血清 DR5 水平高于中度组。表明 DR5 水平上调不利于肺细胞存活和肺功能稳态,其诱导的强烈炎症反应和凋亡水平可能促进肺细胞死亡和病情加重。本研究结果显示,血清 DR5 每增加 1 pg/mL,患者死亡风险就增加 1.946 倍,结合 ROC 曲线分析结果可知,血清 DR5 水平对重症肺炎并发 ARDS 患者死亡具有一定的价值。

KL-6 是一种在黏膜上皮细胞表达的跨膜蛋白,FRIX 等^[25]研究发现,新型冠状病毒感染患者血清 KL-6 水平高于健康受试者,推测呼吸道上皮病变引起肺泡毛细血管渗漏,导致血清 KL-6 水平升高,从而诱导肺纤维化。研究发现,KL-6 的调节作用并非是新型冠状病毒感染独有的,ARDS 中也可观察到血清 KL-6 水平上调^[26]。这与本研究结果一致,另外,本研究还发现血清 KL-6 水平与 ARDS 严重程度加重有关,可能是 ARDS 病情标志物。本研究发现 KL-6 水平升高可增加患者的死亡风险。分析原因可能为,在重症肺炎并发 ARDS 病理条件下,以中性粒细胞为代表的免疫细胞损伤并穿过肺泡上皮细胞,促进 KL-6 释放,并通过激活炎症反应和氧化应激诱导肺纤维化,逐渐降低肺通气功能,最终导致患者死亡^[27]。在另一项 ARDS 患者的预后研究中,死亡患者血清 KL-6 水平明显高于幸存患者,被证实是 ARDS 患者诊断后 28 d 内存存率差的重要预测因子^[28]。本研究进一步发现,血清 SIRT6、DR5、KL-6 联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的 AUC 大于各指标单独预测的 AUC,对评估重症肺炎并发 ARDS 患者预后具有重要意义,提示临床应重视血清 SIRT6、DR5 以及 KL-6 水平,监测其水平变化有助于预测预后,从而采取相应的治疗措施以降低死亡风险。

综上所述,重症肺炎并发 ARDS 患者血清 SIRT6 水平降低,血清 DR5、KL-6 水平升高,血清 SIRT6、DR5、KL-6 异常变化与 ARDS 病情进展及死亡风险有关,血清 SIRT6、DR5、KL-6 联合预测重症肺炎并发 ARDS 患者死亡的临床价值较高,有望为后续诊疗方案优化和预后改善提供帮助。重症肺炎及 ARDS

是威胁人类健康和生命的重要疾病,但本研究纳入病例较少,研究结果的准确度和临床普适性可能受到局限,且本研究未设计基础实验,未来将扩大样本量,进一步探讨血清 SIRT6、DR5、KL-6 的调控机制,提升本研究结果的科学性、准确度和临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 严政威、窦燕:研究设计、数据收集及论文撰写;王惠萍、姚奇:实验操作及数据整理;何宁、林凯玲:统计学分析及结果验证;黄巍:质量控制及论文定稿。

参考文献

- [1] WANG S, TANG J, TAN Y, et al. Prevalence of atypical pathogens in patients with severe pneumonia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(4): 66-81.
- [2] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [3] SUN H, GAO W, CHEN R, et al. CircRNAs in BALF exosomes and plasma as diagnostic biomarkers in patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13(3): 119-125.
- [4] 吴嘉荔, 肖红科, 李雪, 等. 序贯器官衰竭评分对重症肺炎 ARDS 患者预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(9): 1057-1062.
- [5] ZHANG W, XIAO H, TONG X, et al. Study on the clinical characteristics, treatment, and outcome influencing factors of severe pneumonia complicated with ARDS[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(45): 40-46.
- [6] WU S H, KOR C T, CHI S H, et al. Categorizing acute respiratory distress syndrome with different severities by oxygen saturation index [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 14(1): 37-46.
- [7] BENDIB I, BELDI-FERCHIOU A, SCHLEMMER F, et al. Alveolar compartmentalization of inflammatory and immune cell biomarkers in pneumonia-related ARDS[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 23-30.
- [8] GUO Z, LI P, GE J, et al. SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(6): 1787-1822.
- [9] LIU H, WANG S, GONG L, et al. SIRT6 ameliorates LPS-induced apoptosis and tight junction injury in ARDS through the ERK1/2 path-

- way and autophagy[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20 (5): 581-594.
- [10] YANG J, CHEN X. SIRT6 attenuates LPS-induced inflammation and apoptosis of lung epithelial cells in acute lung injury through ACE2/STAT3/PIM1 signaling[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(3): 809-815.
- [11] GUERRACHE A, MICHEAU O. TNF-related apoptosis-inducing ligand; non-apoptotic signaling[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 521-532.
- [12] SHI Q, HU B, YANG C, et al. ATF3 promotes arsenic-induced apoptosis and oppositely regulates DR5 and Bcl-xL expression in human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 42-53.
- [13] D'ALESSANDRO M, BERGANTINI L, CAM-ELI P, et al. Serial KL-6 measurements in COVID-19 patients[J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(6): 1541-1545.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 北京急诊医学学会. 急诊成人社区获得性肺炎临床实践指南(2024 年版)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2025, 34(3): 300-317.
- [15] 中国研究型医院学会危重医学专委会, 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心. 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(10): 1304-1318.
- [16] LIU Y N, ZHANG Y F, XU Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020; a national surveillance study[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4 (5): 330-339.
- [17] LONG M E, MALLAMPALLI R K, HOROW-ITZ J C. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(10): 747-769.
- [18] LIU G, CHEN H, LIU H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1089-1137.
- [19] JI M L, JIANG H, LI Z, et al. Sirt6 attenuates chondrocyte senescence and osteoarthritis progression[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 76-88.
- [20] ZHANG X Y, LI W, ZHANG J R, et al. Roles of sirtuin family members in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1): 66-74.
- [21] SONG Y, YANG J, SUN H, et al. Serum levels of sirtuin 6 are associated with severe community acquired pneumonia in children: an observational study[J]. *Cir Cir*, 2022, 90 (5): 632-637.
- [22] LIU H, WANG S, GONG L, et al. SIRT6 ameliorates LPS-induced apoptosis and tight junction injury in ARDS through the ERK1/2 pathway and autophagy[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20 (5): 581-594.
- [23] HUA D X, MA K S, CHENG J Y, et al. Serum TRAIL predicts severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study [J]. *Intern Emerg Med*. 2022, 17(8): 2279-2290.
- [24] QIN J, WANG H, LYU Z, et al. Elevated soluble death receptor 5 can predict poor prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16 (7): 823-832.
- [25] FRIX A N, SCHONEVELD L, LADANG A, et al. Could KL-6 levels in COVID-19 help to predict lung disease[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 309-318.
- [26] PIAZZA O, SCARPATI G, BOCCIA G, et al. KL-6 in ARDS and COVID-19 patients [J]. *Transl Med UniSa*, 2022, 24(2): 12-15.
- [27] LI X, ZHANG T, LV W, et al. Intratracheal administration of polystyrene microplastics induces pulmonary fibrosis by activating oxidative stress and Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 232(1): 113-123.
- [28] HAN L, WANG S, MA J, et al. Expression and significance of serum KL-6 in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(12): 6988-6995.

(收稿日期: 2025-02-19 修回日期: 2025-08-01)

(编辑: 李菲菲 陈秋莲)