

· 论 著 ·

# 脐血趋化因子 RANTES、CXCL12、CXCR4 与新生儿败血症炎症反应和转归的关系分析\*

贾盼强, 刘晓红, 徐俊芳, 马利敏, 司鑫, 冯娇娇, 翟淑芬<sup>△</sup>

邯郸市中心医院新生儿科, 河北邯郸 056000

**摘要:**目的 分析脐血趋化因子正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)、C-X-C 型趋化因子配体 12 (CXCL12)、C-X-C 型趋化因子受体 4(CXCR4)与新生儿败血症炎症反应和转归的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治新生儿败血症患儿 242 例作为研究对象,根据新生儿危重病例评分将患儿分为非危重组(101 例)、危重组(79 例)和极危重组(62 例);另根据预后转归情况将研究对象分为预后良好组和预后不良组。检测各组脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 及炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ ]水平。Pearson 相关性分析新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 与炎症因子的相关性,多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的价值。结果 极危重组脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平高于危重组和非危重组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 水平与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  均呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,极危重、早发型败血症、高 RANTES、高 CXCL12、高 CXCR4 是新生儿败血症预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.814、0.763,3 项联合预测 AUC 为 0.914,高于单独预测。结论 新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 水平增高与炎症反应、病情加重和预后不良有关,联合 RANTES、CXCL12、CXCR4 可预测新生儿败血症预后不良的风险。

**关键词:**新生儿败血症; 正常 T 细胞表达和分泌因子; C-X-C 型趋化因子配体 12; C-X-C 型趋化因子受体 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.003

中图法分类号:R722.131

文章编号:1673-4130(2025)04-0398-06

文献标志码:A

## Analysis of the relationship between umbilical cord blood chemokines RANTES, CXCL12, CXCR4 and neonatal septicemia inflammatory response and outcome\*

JIA Panqiang, LIU Xiaohong, XU Junfang, MA Limin, SI Xin, FENG Jiaojiao, ZHAI Shufen<sup>△</sup>

Department of Neonatology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between umbilical cord blood chemokines regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12), C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) and neonatal septicemia inflammatory response and outcome. **Methods** A total of 242 children with neonatal septicemia admitted to a hospital from January 2020 to January 2024 were selected as the study subjects, and were divided into non-critical group (101 cases), critical group (79 cases) and extremely critical group (62 cases) according to neonatal critical case score. According to the prognosis, the subjects were divided into good prognosis group and bad prognosis group. The levels of RANTES, CXCL12, CXCR4 and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6, IL-1 $\beta$ ] in umbilical cord blood of each group were detected. The correlation between RANTES, CXCL12, CXCR4 and inflammatory factors in umbilical cord blood of neonatal septicemia was analyzed by Pearson correlation, and the influencing factors of poor prognosis of neonatal septicemia were analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of umbilical cord blood RANTES, CXCL12 and CXCR4 in predicting the poor prognosis of neonatal septicemia. **Results** The levels of RANTES, CXCL12, CXCR4, CRP, IL-6 and IL-1 $\beta$  in umbilical cord blood of extremely critical group were higher

\* 基金项目:河北省重点研发计划卫生健康创新专项(20376790D)。

作者简介:贾盼强,男,主治医师,主要从事新生儿疾病方向研究。△ 通信作者, E-mail: shufenzhai@126.com。

than those of critical group and non-critical group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of RANTES, CXCL12 and CXCR4 in umbilical cord blood of neonatal septicemia were positively correlated with CRP, IL-6 and IL-1 $\beta$  ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that extremely severe, early-onset septicemia, high RANTES, high CXCL12 and high CXCR4 were risk factors for poor prognosis of neonatal septicemia ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of umbilical cord blood RANTES, CXCL12 and CXCR4 in predicting poor prognosis of neonatal septicemia were 0.810, 0.814 and 0.763, respectively, and the AUC of three indicators combined prediction was 0.914, which was higher than that of single prediction. **Conclusion** The increased levels of RANTES, CXCL12 and CXCR4 in umbilical cord blood of neonatal septicemia are associated with inflammation, aggravation and poor prognosis, and the combination of RANTES, CXCL12 and CXCR4 can predict the risk of poor prognosis of neonatal septicemia.

**Key words:** neonatal septicemia; regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; C-X-C motif chemokine ligand 12; C-X-C motif chemokine receptor 4

败血症是新生儿常见的感染性疾病之一, 尽管近年来围产技术和管理得到了较大进步, 但败血症仍然是导致新生儿神经认知后遗症和死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。败血症被认为是感染与全身炎症反应相关的结果, 炎症反应产生多种炎症介质, 导致全身多脏器功能障碍, 加剧病情进展<sup>[1]</sup>。趋化因子是一类由细胞分泌的小细胞因子, 可诱导反应细胞定向趋化, 导致炎症反应, 在感染和炎症过程中具有重要作用, 研究证实血清炎症因子水平增加和败血症患儿院内死亡有关<sup>[2]</sup>。正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES) 属于 CC 趋化因子家族成员, 可激活中性粒细胞、记忆 T 细胞等, 介导炎症反应<sup>[3]</sup>。有研究报道, 与健康新生儿相比, 发生早期感染新生儿血清 RANTES 水平明显增高<sup>[4]</sup>。C-X-C 型趋化因子配体 12 (CXCL12) 属于 G 蛋白偶联受体超家族的成员, 可参与组织细胞稳态、免疫监视和炎症反应, CXCL12 在败血症模型中升高, 并与急性肾损伤有关<sup>[5-6]</sup>。C-X-C 型趋化因子受体 4 (CXCR4) 是 CXCL12 的配体, 与 CXCL12 结合后触发多种信号通路, 参与细胞迁移、免疫细胞的稳态和炎症反应等, CXCR4 在败血症相关急性肺损伤中表达上调, 并与不良预后有关<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在探讨脐血趋化因子 RANTES、CXCL12、CXCR4 在新生儿败血症炎症反应和转归的关系, 以期为其临床病情和预后评估提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月本院收治新生儿败血症患儿 242 例作为研究对象, 其中男 144 例, 女 98 例。出生日龄 2~11 d, 平均 (7.33 ± 2.16) d; 胎龄 34~41 周, 平均 (37.34 ± 4.71) 周; 出生体重 1.80~3.52 kg, 平均 (2.98 ± 0.73) kg; 败血症类型: 早发型 120 例, 晚发型 122 例; 分娩方式: 阴道分娩 85 例, 剖宫产 157 例; 感染部位: 消化系统 73 例、呼吸系统 61 例、血液系统 55 例、泌尿系统 43 例、其

他 10 例。研究对象中, 低体重 48 例、早产 50 例、合并化脓性脑膜炎 64 例、合并新生儿坏死性小肠结肠炎 63 例、黄疸 48 例。纳入标准: (1) 符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)》<sup>[9]</sup> 诊断标准; (2) 病原学培养阳性。排除标准: (1) 先天性畸形、遗传综合征; (2) 弓形虫病、风疹巨细胞病毒、单纯疱疹、人类免疫缺陷病毒感染; (3) 严重窒息; (4) 入院前接受过抗菌药物治疗的新生儿。本研究已经获得本院伦理委员会批准 (编号: 201910-017), 患儿家属签知情同意书。

**1.2 RANTES、CXCL12、CXCR4 和炎症因子检测** 胎儿娩出后留取脐血标本 5 mL 送检验科完善实验室检查。血标本处理: 血标本置于干燥试管中, 室温下静置后取上层液离心 (3 000 r/min, 半径 10 cm, 时间 5 min) 获得上清液, -80 °C 保存备检。采用 ARISTO 特定蛋白分析仪 (深圳国赛特生物技术有限公司) 应用散射比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 采用酶联免疫吸附试验检测脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$  水平, RANTES 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司, CXCL12 试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司, CXCR4 试剂盒购自上海抚生实业有限公司, CRP 试剂盒购自上海科顺生物科技有限公司, IL-6 试剂盒购自上海一研生物科技有限公司, IL-1 $\beta$  试剂盒购自本生 (天津) 健康科技有限公司。仪器均采用 PerkinElmer EnVision 多功能酶标仪 (英国珀金埃尔默公司)。

**1.3 病情程度评估** 采用新生儿危重病例评分 (NCIS) 评估研究对象病情严重程度, 该评分包含心率、收缩压、呼吸、氧分压、pH 值、钠等 11 项内容, NCIS > 90 分为非危重, NCIS 70~90 分为危重, NCIS < 70 分为极危重。根据 NCIS 将研究对象分为非危重组 (101 例)、危重组 (79 例) 和极危重组 (62 例)。

**1.4 临床资料收集** 收集研究对象胎龄、出生日龄、

性别、出生体重、分娩方式、感染部位、败血症类型、病情程度、是否为低体重儿、是否早产、是否合并化脓性脑膜炎、是否合并新生儿坏死性小肠结肠炎，是否黄疸。

**1.5 预后转归分组** 所有患儿入院后根据药敏试验选择敏感抗菌药物治疗，并给予纠正电解质、酸碱失衡等治疗，统计 30 d 内治疗后预后转归情况，根据预后转归情况将研究对象分为预后良好组和预后不良组。病情好转及无后遗症视为预后良好，预后不良则包括死亡、伴有脑积水、休克、肠穿孔等不良后遗症<sup>[10]</sup>。

**1.6 质量控制** (1) 严格按事先拟定的纳入/排除标准对新生儿败血症患儿进行筛选。(2) 脐血由实验室专业技术人员采集，冷冻保存的标本需完全融化、复温、混合均匀后方可使用。(3) RANTES、CXCL12、CXCR4 和炎症因子的检测均严格按照试剂盒说明书进行。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数

据分析，服从正态分布的连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示，并使用 student-*t* 检验或单因素方差分析(ANOVA)进行比较。分类变量以例数和百分率表示，并使用  $\chi^2$  检验进行比较。采用 Pearson 相关性分析新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 与炎症因子的相关性，多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的价值。检验水准  $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 不同病情新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、炎症因子水平比较** 极危重组脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平高于危重组和非危重组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；危重组脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平高于非危重组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 不同病情新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4、炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	RANTES( $\mu\text{g/mL}$ )	CXCL12( $\text{ng/mL}$ )	CXCR4( $\text{pg/mL}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )	IL-6( $\text{pg/mL}$ )	IL-1 $\beta$ ( $\text{pg/mL}$ )
极危重组	62	4.59 $\pm$ 0.77	1.92 $\pm$ 0.32	1.62 $\pm$ 0.26	29.65 $\pm$ 6.38	32.65 $\pm$ 6.09	92.65 $\pm$ 13.57
危重组	79	3.96 $\pm$ 0.42	1.71 $\pm$ 0.26	1.40 $\pm$ 0.23	23.05 $\pm$ 5.17	23.51 $\pm$ 5.43	81.35 $\pm$ 8.43
非危重组	101	3.02 $\pm$ 0.38	1.43 $\pm$ 0.19	1.16 $\pm$ 0.18	18.44 $\pm$ 4.31	18.24 $\pm$ 4.27	72.43 $\pm$ 6.29
<i>F</i>		49.573	81.679	72.108	86.413	72.834	69.731
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 与炎症因子的相关性** 新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 水平与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 与炎症反应指标的相关性

指标	RANTES		CXCL12		CXCR4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CRP	0.436	<0.001	0.512	<0.001	0.500	<0.001
IL-6	0.509	<0.001	0.493	<0.001	0.463	<0.001
IL-1 $\beta$	0.486	<0.001	0.356	0.002	0.389	0.001

**2.3 影响新生儿败血症预后不良的因素分析** 预后不良组患儿共 84 例(死亡 15 例、脑积水 24 例、休克

25 例、肠穿孔 20 例)。单因素分析结果显示：新生儿败血症预后不良与胎龄、出生日龄、性别、出生体重、分娩方式、感染部位、低体重、早产、合并化脓性脑膜炎、合并新生儿坏死性小肠结肠炎、黄疸无关( $P>0.05$ )，而与败血症类型、病情程度、RANTES、CXCL12、CXCR4、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  水平有关( $P<0.05$ )。见表 3。以败血症类型(赋值：0=晚发型败血症，1=早发型败血症)、病情严重程度(赋值：0=非危重+危重，1=极危重)、RANTES、CXCL12、CXCR4、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  为自变量，以新生儿败血症预后情况为因变量(赋值：0=预后良好，1=预后不良)，构建多因素 Logistic 回归方程，最终极危重、早发型败血症、高 RANTES、高 CXCL12、高 CXCR4 是新生儿败血症预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 影响新生儿败血症预后不良的单因素分析( $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ )

因素	预后不良组( $n=84$ )	预后良好组( $n=158$ )	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
胎龄(周)	37.13 $\pm$ 1.65	37.45 $\pm$ 1.77	1.370	0.172
出生日龄(d)	7.21 $\pm$ 2.72	7.39 $\pm$ 2.39	0.531	0.596
性别			0.956	0.328
男	50(59.52)	94(59.49)		

续表 3 影响新生儿败血症预后不良的单因素分析 $[\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

因素	预后不良组( $n=84$ )	预后良好组( $n=158$ )	$t/\chi^2$	$P$
女	34(40.48)	64(40.51)		
出生体重(kg)	2.93±0.63	3.01±0.70	0.876	0.382
分娩方式			0.983	0.322
阴道分娩	26(30.95)	59(37.34)		
剖宫产	58(69.05)	99(62.66)		
感染部位			1.359	0.181
消化系统	24(28.57)	49(31.01)		
呼吸系统	20(23.81)	41(25.95)		
血液系统	19(22.62)	36(22.79)		
泌尿系统	16(19.05)	27(17.09)		
其他	5(5.95)	5(3.16)		
败血症类型			6.373	0.012
早发型败血症	51(60.71)	69(43.67)		
晚发型败血症	33(39.29)	89(56.33)		
病情程度			38.925	<0.001
极危重	41(48.81)	21(13.29)		
危重	24(28.57)	55(34.81)		
非危重	19(22.62)	82(51.90)		
低体重	21(25.00)	27(17.09)	1.883	0.170
早产	18(21.43)	32(20.25)	0.014	0.906
合并化脓性脑膜炎	24(28.57)	40(25.32)	0.299	0.585
合并新生儿坏死性小肠结肠炎	26(30.95)	37(23.42)	1.617	0.204
黄疸	19(22.62)	29(18.35)	0.627	0.428
RANTES( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	4.63±0.42	3.23±0.37	26.720	<0.001
CXCL12( $\text{ng}/\text{mL}$ )	1.96±0.23	1.47±0.20	17.209	<0.001
CXCR4( $\text{pg}/\text{mL}$ )	1.67±0.18	1.20±0.15	21.618	<0.001
CRP( $\text{mg}/\text{L}$ )	30.23±5.89	18.89±4.56	16.598	<0.001
IL-6( $\text{pg}/\text{mL}$ )	33.47±5.68	18.43±4.61	22.250	<0.001
IL-1 $\beta$ ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	94.56±10.16	73.06±6.84	19.554	<0.001

表 4 影响新生儿败血症预后不良的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	$P$
常数	13.265	3.985	11.080	—	<0.001
病情程度	1.352	0.426	10.072	3.865(1.677~8.908)	<0.001
败血症类型	1.023	0.332	9.494	2.781(1.451~5.332)	<0.001
RANTES	0.843	0.295	8.166	2.323(1.303~4.142)	<0.001
CXCL12	0.732	0.263	7.746	2.079(1.242~3.482)	0.001
CXCR4	0.662	0.238	7.736	1.938(1.216~3.091)	0.002

注：—表示无数据。

2.4 脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的价值 ROC 曲线分析结果显示，

脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.814、0.763,3 项联合预测 AUC 为 0.914,高于单独预测。见表 5、图 1。

表 5 脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
RANTES	0.810(0.778~0.840)	4.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$	82.76	79.58	0.623
CXCL12	0.814(0.782~0.843)	1.73 $\text{ng}/\text{mL}$	78.45	81.85	0.603
CXCR4	0.763(0.728~0.795)	1.51 $\text{pg}/\text{mL}$	79.31	79.21	0.585
3 项联合	0.914(0.890~0.935)	—	95.69	78.45	0.741

注：—表示无数据。

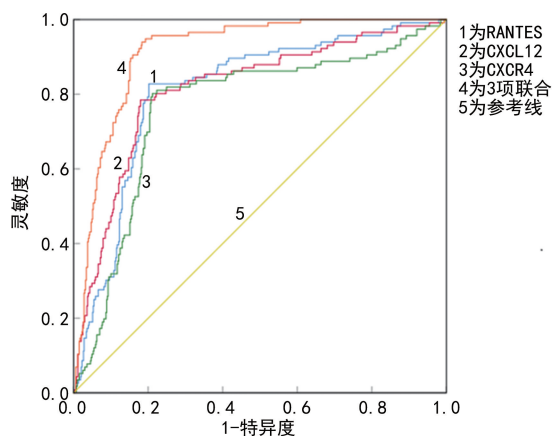


图 1 脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 预测新生儿败血症预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

败血症是由细菌、真菌和病毒等病原微生物感染引起的全身性炎症反应综合征,新生儿由于体质较弱,免疫系统发育不完善,更易发生感染和败血症,严重者可导致休克甚至死亡。在疾病发展过程中,及时判断疾病转归不良风险并进行有针对性的干预是延缓疾病发展的有效手段之一,因此探索可预测新生儿败血症进展及预后转归的生物标志物具有重要的临床意义<sup>[1]</sup>。败血症感染后前哨免疫细胞通过一些病原体识别受体识别病原体相关的分子模式,刺激炎症介质的释放,包括细胞因子和趋化因子,诱导全身炎症反应<sup>[2]</sup>。趋化因子是一类细胞因子,具有招募白细胞到病原体入侵部位的能力,白细胞迁移到感染部位后浸润并释放大量炎症因子,加剧全身炎症反应和器官损伤,促使败血症的进展<sup>[2]</sup>。因此探讨趋化因子在新生儿败血症预后转归的作用具有重要价值。

RANTES 也被称为趋化因子配体 5 (CCL5),作为 T 细胞的激活剂,可促进 T 淋巴细胞向辅助性 T 细胞 1 极化<sup>[4]</sup>。RANTES 还可与配体 CC 趋化因子受体 5 (CCR5) 结合激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,促进巨噬细胞迁移诱发组织炎症<sup>[11]</sup>。RANTES 与败血症也存在密切关系,在败血症儿童中可检测到 RANTES 水平显著升高,且 RANTES 可用于区分败血症和其他传染病<sup>[12]</sup>。本研究结果发现, RANTES 与新生儿败血症病情和炎症反应有关,极危重组脐血 RANTES 水平高于危重组和非危重组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明 RANTES 可能参与新生儿败血症病情进展过程。相关性分析显示 RANTES 水平与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  呈正相关,说明 RANTES 可能诱导新生儿败血症炎症介质释放和全身炎症反应,原因为 RANTES 与配体 CCR5 结合后上调 CCR5 的表达,促使 CCR5<sup>+</sup> 细胞被募集到病变周围区域,诱导炎症因子大量释放,放大炎症反应<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,高 RANTES 是新生儿败血症预后不良的危险因素 ( $P < 0.05$ )。分析原因为 RANTES 可能促进败血症诱导的中性粒细胞积聚,导致全身炎症反应和多器官损伤,增加预后不良风险<sup>[14]</sup>。

CXCL12 是一种促炎因子,广泛表达于肝、肺、骨髓、淋巴结等人体各种组织中,通过与 CXCR4 高亲和力结合发挥促进趋化、黏附和迁移的作用,可激活免疫细胞并将其驱使到炎症部位诱导炎症反应<sup>[5]</sup>。研究报道,新生儿败血症血清 CXCL12 水平治疗后 48~72 h 内下降, CXCL12 可作为新生儿败血症诊断的标志物<sup>[15]</sup>。本研究结果发现,极危重组脐血 CXCL12 水平高于危重组和非危重组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 CXCL12 也可能促使新生儿败血症病情加重。败血症期间 CXCL12 可通过促使骨髓中粒细胞的释放显著增加血液中性粒细胞数量,中性粒细胞在 CXCL12 驱使下迁移至感染部位,释放炎症因子,进一步加重败血症病情进展<sup>[16]</sup>。本研究相关性分析也显示 CXCL12 水平与 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  呈正相关,说明 CXCL12 增高可加剧新生儿败血症全身炎症反应;高 CXCL12 是新生儿败血症预后不良的危险因素 ( $P < 0.05$ ),推测 CXCL12 可能通过 CXCL12/CXCR4 轴激活核转录因子- $\kappa$ B 和细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 信号通路,促使炎症和细胞凋亡,从而最终导致预后不良的发生<sup>[16]</sup>。

CXCR4 是一种趋化因子受体,广泛存在于神经干细胞、干细胞、CD34<sup>+</sup> 造血祖细胞、白细胞等多种细胞中,通过特异性与 CXCL12 结合将细胞驱使到骨髓,并在 T 细胞信号传导和免疫突触的形成中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。研究报道,肺炎支原体感染患儿 CXCR4 水平显著增高,与感染严重程度有关<sup>[17]</sup>。败血症患者血浆中的 CXCR4 表达水平高于健康对照组, CXCR4 被认为是败血症的标志物<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,高水平 CXCR4 与败血症病情加重有关,表明 CXCR4 增多可能促使新生儿败血症病情加重。分析原因为 CXCR4 可通过中性粒细胞的糖酵解代谢途径促使其形成中性粒细胞胞外陷阱,诱导败血症多脏器损伤和病情加剧<sup>[19]</sup>。相关性分析中显示 CXCR4 与炎症因子水平呈正相关,表明 CXCR4 通过加剧全身炎症反应,促使败血症恶性进展;高水平 CXCR4 是新生儿败血症预后不良的危险因素,分析原因为 CXCR4 还可促使败血症期间 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞衰竭,导致免疫功能障碍,增加败血症病死率<sup>[20]</sup>。

ROC 曲线分析结果显示,脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 均可预测新生儿败血症预后,并且 3 项联合预测时效能更高,说明脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 可作为新生儿败血症预后的标志物。本研究

结果也显示极危重、早发型败血症与新生儿败血症预后也有关,分析原因为病情越重预后不良风险越大,早发型败血症病情险恶、发展快,极危重患儿比例高,因而预后不良风险也较高<sup>[21]</sup>。

综上所述,新生儿败血症患儿脐血 RANTES、CXCL12、CXCR4 水平随着病情加重而增高,与炎症因子水平呈正相关,高 RANTES、高 CXCL12、高 CXCR4 是新生儿败血症预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),联合 RANTES、CXCL12、CXCR4 可预测新生儿败血症预后不良风险。

## 参考文献

- [1] MOLLOY E J, BEARER C F. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 267-269.
- [2] 邢静,王艳飞,闫慧娟,等. 脓毒症患儿血清趋化因子与炎症因子及预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(6): 809-814.
- [3] SHUKLA R V, MODY H, GUPTE S C, et al. Regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted (CCL5) in platelet concentrate: role of mode of preparation and duration of storage[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2021, 15(2): 189-194.
- [4] 周学梅,史亮,邹辉,等. 血清趋化因子 RANTES 对新生儿早期感染诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15): 2376-2380.
- [5] GARCÍA-CUESTA E M, SANTIAGO C A, VALLEJO-DÍAZ J, et al. The role of the CXCL12/CXCR4/ACKR3 axis in autoimmune diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10(1): 585.
- [6] DING G, AN J, LI L. MicroRNA-103a-3p enhances sepsis-induced acute kidney injury via targeting CXCL12[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10288-10298.
- [7] BIANCHI M E, MEZZAPELLE R. The Chemokine receptor CXCR4 in cell proliferation and tissue regeneration[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 2109.
- [8] 左扬松,周素芹,王丽莉,等. 脓毒症相关急性肺损伤患者趋化因子受体 4、可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1 检测价值探讨[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(6): 84-86.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.
- [10] 吴雨晴. 乳酸清除率联合凝血功能检测对新生儿败血症危重程度及预后评估的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2023.
- [11] FICHNA M, ŻURAWEK M, BUDNY B, et al. Elevated serum RANTES chemokine levels in autoimmune Addison disease[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(4): 216-221.
- [12] FRIMONG A, OWUSU E D A, AMPONSAH J A, et al. Cytokines as potential biomarkers for differential diagnosis of sepsis and other non-septic disease conditions[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12(1): 901433.
- [13] CHIEN H C, CHAN P C, TU C C, et al. Importance of PLC-dependent PI3K/AKT and AMPK signaling in RANTES/CCR5 mediated macrophage chemotaxis[J]. *Chin J Physiol*, 2018, 61(5): 266-279.
- [14] HWAIZ R, RAHMAN M, SYK I, et al. Rac1-dependent secretion of platelet-derived CCL5 regulates neutrophil recruitment via activation of alveolar macrophages in septic lung injury[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(5): 975-984.
- [15] JANSSENS R, STRUYF S, PROOST P. The unique structural and functional features of CXCL12[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 299-311.
- [16] CALÌ B, DEYGAS M, MUNARI F, et al. Atypical CXCL12 signaling enhances neutrophil migration by modulating nuclear deformability[J]. *Sci Signal*, 2022, 15(761): eabk2552.
- [17] 陈金妮,林秋玉,冯乃超,等. 中性粒细胞 CD162、CXCR2、CXCR4 表达与小儿肺炎支原体感染的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(9): 1397-1400.
- [18] ZHANG W, CHIHADÉ D B, XIE J, et al. Preexisting malignancy abrogates the beneficial effects of CXCR4 blockade during sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(3): 485-495.
- [19] 陈景燕,黄斌,冯淑娟. 脓症患者血浆趋化因子受体 4 水平及临床意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(11): 1267-1269.
- [20] LIU D, XIAO M, ZHOU J, et al. PFKFB3 promotes sepsis-induced acute lung injury by enhancing NET formation by CXCR4hi neutrophils[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123(23): 110737.
- [21] RAMONELL K M, ZHANG W, HADLEY A, et al. CXCR4 blockade decreases CD4<sup>+</sup> T cell exhaustion and improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188882.

(收稿日期:2024-06-12 修回日期:2024-09-22)