

• 论 著 •

新生儿急性呼吸窘迫综合征血清 miR-141-3p、KEAP1 表达及临床意义*

薛相丽, 李程程, 刘 梅, 唐朋伟

皖南医学院附属太和医院新生儿科, 安徽阜阳 236600

摘要:目的 探讨新生儿急性呼吸窘迫综合征(NARDS)血清微小 RNA-141-3p(miR-141-3p)、Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(KEAP1)表达及临床意义。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月该院收治的 NARDS 患儿 121 例(NARDS 组)和同期 65 例健康新生儿(对照组),NARDS 患儿根据病情严重程度分为轻度 NARDS 组($4 \leq$ 氧指数 <8 , 48 例),中度 NARDS 组($8 \leq$ 氧指数 <16 , 46 例),重度 NARDS 组(氧指数 ≥ 16 , 27 例),根据 28 d 预后分为死亡组(18 例)和存活组(103 例)。采用实时荧光定量聚合酶链反应和酶联免疫吸附试验检测血清 miR-141-3p、KEAP1 水平。通过 Pearson 相关系数分析 NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平的相关性, Spearman 相关系数分析 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平与氧指数的相关性, 绘制受试者工作特征曲线分析血清 miR-141-3p、KEAP1 水平对 NARDS 患儿死亡的预测效能。结果 NARDS 组血清 miR-141-3p 水平低于对照组, KEAP1 水平高于对照组($t=14.288, 12.596, P<0.001$)。miR-141-3p 与 KEAP1 在 3'-非翻译区 131~138 处存在结合位点。Pearson 相关系数分析结果显示, NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平呈负相关($r=-0.745, P<0.001$)。血清 miR-141-3p 水平在重度 NARDS 组、中度 NARDS 组、轻度 NARDS 组中依次升高, KEAP1 水平则依次降低($F=185.469, 113.126, P<0.001$)。Spearman 相关系数分析结果显示, NARDS 患儿氧指数与血清 miR-141-3p 水平呈负相关($r=-0.815, P<0.001$), 与血清 KEAP1 水平呈正相关($r=0.827, P<0.001$)。死亡组血清 miR-141-3p 水平低于存活组, KEAP1 水平高于存活组($t=4.213, 4.495, P<0.001$)。血清 miR-141-3p、KEAP1 水平联合预测 NARDS 患儿死亡的曲线下面积为 0.878(95%CI: 0.806~0.930), 大于血清 miR-141-3p、KEAP1 水平单独预测的 0.783(95%CI: 0.699~0.853)、0.786(95%CI: 0.702~0.855, $Z=2.963, 2.021, P<0.05$)。结论 NARDS 患儿血清 miR-141-3p 水平降低和 KEAP1 水平升高, 二者与病情加重和不良预后有关, 血清 miR-141-3p、KEAP1 水平联合对 NARDS 患儿死亡有较高的预测效能。

关键词: 新生儿急性呼吸窘迫综合征; 微小 RNA-141-3p; Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.007

中图法分类号: R722.1; R446.1

文章编号: 1673-4130(2025)07-0801-06

文献标志码: A

Serum miR-141-3p, KEAP1 expression and clinical significance in neonatal acute respiratory distress syndrome*

XUE Xiangli, LI Chengcheng, LIU Mei, TANG Pengwei

Department of Neonatology, Taihe Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Fuyang, Anhui 236600, China

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of serum microRNA-141-3p (miR-141-3p) and Kelch like epichlorohydrin associated protein 1 (KEAP1) in neonatal acute respiratory distress syndrome (NARDS). **Methods** A total of 121 children with NARDS admitted to the hospital from January 2022 to March 2024 (NARDS group) and 65 healthy neonates during the same period (control group) were selected. According to the degree of disease, the children with NARDS were divided into the mild NARDS group ($4 \leq$ oxygen index <8 , 48 cases), the moderate NARDS group ($8 \leq$ oxygen index <16 , 46 cases), the severe NARDS group (oxygen index ≥ 16 , 27 cases), and the children with NARDS were divided into the death group (18 cases) and the survival group (103 cases) according to the 28-day prognosis. Serum miR-141-3p and KEAP1 levels were detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction and enzyme-

* 基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2020b0116)。

作者简介: 薛相丽, 女, 主治医师, 主要从事危重症新生儿救治技术方向的研究。

linked immunosorbent assay. The correlation between serum miR-141-3p and KEAP1 levels in children with NARDS was analyzed by Pearson correlation coefficient. The correlation between serum miR-141-3p and KEAP1 levels and oxygen index in children with NARDS was analyzed by Spearman correlation coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive efficacy of serum miR-141-3p and KEAP1 levels on the death in children with NARDS. **Results** Serum miR-141-3p level in the NARDS group was lower than that in the control group, and KEAP1 level in the NARDS group was higher than that in the control group ($t=14.288, 12.596, P<0.001$). There was a binding site between miR-141-3p and KEAP1 at the 3'-untranslated region 131-138. Pearson correlation showed that serum miR-141-3p was negatively correlated with KEAP1 level in children with NARDS ($r=-0.745, P<0.001$). The levels of serum miR-141-3p increased sequentially in the severe NARDS group, moderate NARDS group, and mild NARDS group, while the level of KEAP1 decreased sequentially ($F=185.469, 113.126, P<0.001$). Spearman correlation coefficient showed that oxygen index in children with NARDS was negatively correlated with serum miR-141-3p level ($r=-0.815, P<0.001$) and positively correlated with serum KEAP1 level ($r=0.827, P<0.001$). Serum miR-141-3p level in the dead group was lower than that in the survival group, and KEAP1 level was higher than that in the surviving group ($t=4.213, 4.495, P<0.001$). The area under the curve of the combined prediction of serum miR-141-3p and KEAP1 levels for the death in children with NARDS was 0.878 (95%CI: 0.806-0.930), which was greater than 0.783 (95%CI: 0.699-0.853) and 0.786 (95%CI: 0.702-0.855) predicted by serum miR-141-3p and KEAP1 levels alone ($Z=2.963, 2.021, P<0.05$). **Conclusion** The serum miR-141-3p level is decreased and the KEAP1 level is increased in children with NARDS, which is associated with worsening of the disease and poor prognosis. The combination of serum miR-141-3p and KEAP1 levels has high predictive efficacy for death in children with NARDS.

Key words: neonatal acute respiratory distress syndrome; microRNA-141-3p; Kelch like epichlorohydrin associated protein 1; prognosis

新生儿急性呼吸窘迫综合征(NARDS)是一种在新生儿时期(日龄 1~28 d)因肺内或肺外多种致病原因引起肺泡表面活性物质原发性或继发性减少而导致的呼吸系统疾病^[1-2]。我国 NARDS 发病率为 1.44%,主要病因为肺炎、窒息和败血症,死亡率为 12.6%,严重威胁患儿生命健康^[3]。因此,及时对 NARDS 病情和预后进行评估十分重要。有研究表明,NARDS 过程中微小 RNA(miR)、炎症反应和氧化应激发挥着重要作用^[4-5]。LONG 等^[6]报道,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清 miR-141-3p 水平降低,该指标有助于 ARDS 的诊断。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(KEAP1)是一种转录因子,能通过激活核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)发挥抗氧化和抗炎作用^[7]。汤建华等^[8]报道,KEAP1 在急性肺损伤大鼠的肺组织中表达上调,并影响肺部氧化应激和炎症。但关于 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平与病情和预后的关系尚不清楚,基于此,本研究旨在分析 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月本院收治的 NARDS 患儿 121 例作为 NARDS 组,胎龄 37~42 周,平均(40.52±1.65)周;女 43 例,男 78 例;

日龄 1~28 d,平均(18.11±2.19)d;分娩方式:阴道分娩、剖宫产分别为 59 例、62 例;病因:肺炎、窒息、败血症、胎粪吸入、误吸、其他分别为 45 例、32 例、22 例、10 例、8 例、4 例;氧指数(平均气道压×吸入氧浓度×100/动脉血氧分压)4.02~22.24,平均 9.97(5.49,15.52)。根据氧指数将 NARDS 患儿分为轻度 NARDS 组(4≤氧指数<8,48 例),中度 NARDS 组(8≤氧指数<16,46 例),重度 NARDS 组(氧指数≥16,27 例)^[9]。纳入标准:(1)日龄 1~28 d;(2)信息完整;(3)符合《“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017 年版)》^[9]诊断标准。排除标准:(1)先天性心脏病、原发性肺泡表面活性物质缺乏;(2)新生儿肺发育不良、肺腺瘤样畸形等其他肺疾病;(3)自身免疫性疾病;(4)恶性肿瘤;(5)新生儿先天性膈疝、新生儿化脓性脑膜炎、新生儿缺氧缺血性脑病等其他新生儿疾病。另选取同期 65 例健康新生儿作为对照组,胎龄 37~42 周,平均(40.17±1.37)周;女 22 例,男 43 例;日龄 1~28 d,平均(18.36±2.54)d;分娩方式:阴道分娩、剖宫产分别为 36 例、29 例。两组胎龄、性别、日龄、分娩方式比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。所有新生儿家属或监护人自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-141-3p、KEAP1 水平检测 采集 NARDS 患儿确诊时和健康新生儿体检时 2 mL 股静脉血,1 500×g 离心 15 min 留存血清,部分血清加入 Triquick Reagent Total RNA Extractor(上海研谨生物科技有限公司,货号:J-SR1100-500)提取总 RNA,miRNA First Strand cDNA Synthesis Kit(上海钰博生物科技有限公司,货号:YB130911-25)逆转录合成 cDNA。使用 Applied Biosystems™ 2720 热循环仪(美国应用生物系统公司),并参考 2×SYBR Green 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)Mix(上海康朗生物科技有限公司,货号:KL183)说明书进行 qPCR 检测,以 U6 为内参,2^{-ΔΔCt} 法表示 miR-141-3p 水平。反应体系:2×SYBR Green qPCR Master Mix 10 μL,50×ROX Reference Dye 2 μL,正、反向引物各 0.4 μL,50×High Rox 4 μL,cDNA 0.5 μL,补加 ddH₂O 至 20 μL;反应程序:95℃ 10 min 1 次,95℃ 3 min 1 次,95℃ 10 s,60℃ 40 s 循环 40 次。miR-141-3p 正向引物 5'-ACACTCCAGCTGGGTAA-CACTGTCTGGTAA-3',反向引物 5'-CTCAACTG-GTGTCTGTCGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGCCA TCTTT-3';内参 U6 正向引物 5'-UCACCGGGU-GUAAAUCAGCUUG-3',反向引物 5'-TCAC-CGGGTGTAAATCAGCTTG-3'。使用温州科森生物科技有限公司提供的 KEAP1 酶联免疫吸附试验试剂(货号:KM096130)检测剩余血清 KEAP1 水平。

1.2.2 结合位点预测 通过 TargetScan 数据库、StarBase 数据库、miRWalk 数据库等预测 miR-141-3p 与 KEAP1 的结合位点。

1.3 预后分组 根据 NARDS 患儿入院后 28 d 预后分为死亡组(18 例)和存活组(103 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关系数分析 NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平的相关性;Spearman 相关系数分析 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平与氧指数的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-141-3p、KEAP1 水平对 NARDS 患儿死亡的预测效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较 与对照组比较,NARDS 组血清 miR-141-3p 水平降低(*P* < 0.05),KEAP1 水平升高(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平的相关性 数据库预测结果见图 1,miR-141-3p 与 KEAP1 在 3'-非翻译区 131~138 处存在结合位点。

NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平呈负相关(*r* = -0.745,*P* < 0.001)。

表 1 两组血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-141-3p	KEAP1(μg/L)
NARDS 组	121	0.86±0.13	3.19±0.56
对照组	65	1.23±0.19	2.46±0.23
<i>t</i>		14.288	12.596
<i>P</i>		<0.001	<0.001



图 1 miR-141-3p 与 KEAP1 的结合位点图

2.3 不同病情严重程度 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较 血清 miR-141-3p 水平在重度 NARDS 组、中度 NARDS 组、轻度 NARDS 组中依次升高(*P* < 0.05),KEAP1 水平则依次降低(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-141-3p	KEAP1(μg/L)
轻度 NARDS 组	48	0.98±0.08	2.64±0.27
中度 NARDS 组	46	0.83±0.05 ^a	3.47±0.40 ^a
重度 NARDS 组	27	0.68±0.07 ^{ab}	3.70±0.31 ^{ab}
<i>F</i>		185.469	113.126
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度 NARDS 组比较,^a*P* < 0.05;与中度 NARDS 组比较,^b*P* < 0.05。

2.4 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平与氧指数的相关性 NARDS 患儿氧指数与血清 miR-141-3p 水平呈负相关(*r* = -0.815,*P* < 0.001),与血清 KEAP1 水平呈正相关(*r* = 0.827,*P* < 0.001)。

2.5 不同预后 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较 与存活组比较,死亡组血清 miR-141-3p 水平降低(*P* < 0.05),KEAP1 水平升高(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 不同预后 NARDS 患儿血清 miR-141-3p、KEAP1 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-141-3p	KEAP1(μg/L)
死亡组	18	0.74±0.11	3.70±0.51
存活组	103	0.88±0.12	3.10±0.52
<i>t</i>		4.213	4.495
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 血清 miR-141-3p、KEAP1 水平对 NARDS 患儿死亡的预测效能 ROC 曲线结果显示,血清 miR-

141-3p、KEAP1 水平联合预测 NARDS 患儿死亡的曲线下面积(AUC)为 0.878,大于血清 miR-141-3p、KEAP1 水平单独预测的 0.783、0.786($Z=2.963$ 、 2.021 , $P=0.003$ 、 0.043)。见表 4、图 2。

表 4 血清 miR-141-3p、KEAP1 水平对 NARDS 患儿死亡的预测效能

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-141-3p	0.783	0.699~0.853	<0.001	0.82	88.89	66.02	0.549
KEAP1	0.786	0.702~0.855	<0.001	3.44 μg/L	100.00	49.51	0.495
二者联合	0.878	0.806~0.930	<0.001	—	88.89	79.61	0.685

注:—表示无数据。

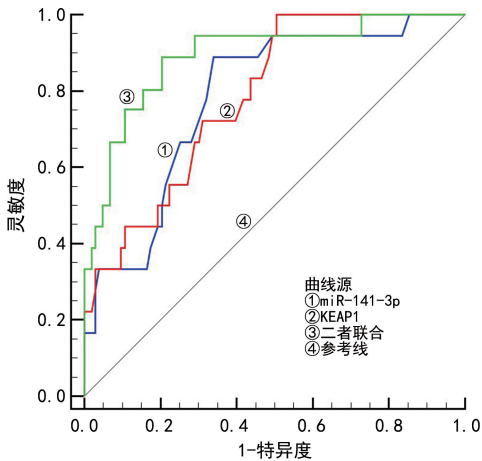


图 2 血清 miR-141-3p、KEAP1 水平预测 NARDS 患儿死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

ARDS 是一种严重急性肺损伤导致广泛炎症反应和肺功能障碍的疾病,不同于儿童和成人 ARDS 多由感染、创伤引发,新生儿由于肺发育不成熟、免疫系统不成熟、气道狭小、分泌物排除能力差等特点容易在感染、误吸、缺氧、窒息等因素影响下发生 ARDS,以肺泡表面活性物质缺乏(肺泡塌陷、肺顺应性下降)、肺泡-毛细血管屏障破坏(肺水肿、弥漫性肺泡损伤)为主要病理特征,若不及时救治可因多器官衰竭而死亡^[10-11]。尽管近年来肺泡表面活性物质替代疗法和呼吸支持取得一定进展,但由于缺乏特效治疗药物或措施,导致 NARDS 患儿预后仍然较差^[12-13]。寻找可靠的生物标志物评估 NARDS 患儿病情和预后,有望改善 NARDS 患儿治疗疗效和预后情况。

炎症反应和氧化应激是 NARDS 发生发展的关键病理机制,感染、误吸、缺氧、窒息等因素能引发局部或全身炎症反应,炎症细胞浸润肺组织并释放大量炎症介质,损伤肺泡-毛细血管屏障引起肺水肿和弥漫性肺泡损伤而导致 NARDS;同时,炎症反应能增加活性氧释放引起氧化应激,氧化应激也能加剧肺组织损伤而增强炎症反应,共同促进肺损伤,进而参与 NARDS 的发生发展^[14]。miR 作为非编码 RNA 分子,通过与靶基因的 3'非翻译区配对调节靶基因的翻译或降解,从而通过调控炎症反应、氧化应激等来参

与 NARDS^[4]。miR-141-3p 定位于染色体 12p13.31 处,在肺部炎症过程中发挥重要作用。如 miR-141-3p 在急性肺炎患者和脂多糖诱导的人肺成纤维细胞损伤模型中低表达,上调 miR-141-3p 表达能减轻肺成纤维细胞炎症和凋亡^[15]。YU 等^[16]报道,miR-141-3p 在脂多糖诱导的婴儿肺炎体外细胞模型中低表达,上调其表达能抑制其炎症反应和凋亡。张红等^[17]报道,上调 miR-141-3p 表达能抑制肺炎链球菌诱导肺泡上皮细胞炎症和凋亡,从而改善肺泡上皮细胞损伤。这些研究说明 miR-141-3p 在肺部炎症中发挥重要作用。且 LONG 等^[6]指出,血清 miR-141-3p 水平对 ARDS 具有一定诊断价值,且与患者肺纤维化密切相关。但关于血清 miR-141-3p 水平对 NARDS 患儿的临床意义尚不清楚。本研究中,NARDS 患儿血清 miR-141-3p 水平较健康新生儿降低,并随着病情加重而降低,且死亡患儿血清 miR-141-3p 水平进一步降低,这说明血清 miR-141-3p 低表达与 NARDS 患儿病情加重和预后不良密切相关。分析原因,miR-141-3p 低表达可导致 C-C 基序趋化因子配体 16 高表达,通过诱导单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞向肺组织迁移和浸润,释放炎症介质,加剧肺部炎症反应和细胞凋亡,促进肺水肿和肺泡塌陷,从而加重 NARDS 患儿病情,导致预后不良^[16,18]。同时,miR-141-3p 低表达可导致高迁移率族蛋白 1 高表达,通过结合受体激活核因子- κ B 信号通路,引起大量炎症因子释放而放大肺部炎症反应,加剧肺组织和结构损伤,进而导致 NARDS 患儿病情加重和预后不良^[19-20]。

KEAP1 是一种细胞质蛋白,在包括肝脏、肺、肾脏和心脏等多种脏器组织和细胞中均有表达,正常生理条件下 KEAP1 与 Nrf2 形成复合物位于细胞质中,在细胞质内结合使 Nrf2 不断泛素化丧失活性而处于不活跃状态,当细胞受到炎症、环境毒素、氧化应激等因素刺激时,可改变 KEAP1 构象而解除与 Nrf2 的结合,Nrf2 从 KEAP1 复合物中释放并转移到细胞核中,再通过结合抗氧化反应元件激活下游抗氧化酶和基因转录而发挥抗氧化和抗炎作用^[7]。王慧等^[21]报道,KEAP1 在正常大鼠肺组织中的蛋白和 mRNA 表达量明显降低,而在脓毒症诱导的急性肺损伤大鼠肺

组织中高表达,调节 KEAP1/Nrf2 信号通路能减轻肺部炎症和氧化应激,改善肺功能。李昭伦等^[22]报道,激活 KEAP1/Nrf2 信号通路,可以减轻脂多糖诱导的幼鼠肺部炎症,减少肺水肿和细胞铁死亡的发生。ZHOU 等^[23]也报道,KEAP1/Nrf2 信号通路能通过减轻氧化应激,减少细胞凋亡来改善小鼠急性肺损伤。这些研究表明,KEAP1 与肺损伤密切相关。故推测血清 KEAP1 水平可能影响 NARDS 患儿病情和预后。本研究中,NARDS 患儿血清 KEAP1 水平较健康新生儿升高,并随着病情加重而升高,且死亡患儿血清 KEAP1 水平进一步升高,这说明血清 KEAP1 高水平与 NARDS 患儿病情加重和预后不良密切相关。分析原因,KEAP1 在正常情况下通过与 Nrf2 结合,促进其降解而抑制 Nrf2 的活性,血清 KEAP1 高水平可能增强其对 Nrf2 的抑制作用,减少 Nrf2 的释放和激活,从而降低抗氧化酶和基因转录,破坏机体的抗氧化应激和抗炎能力,导致肺部组织结构损伤加重,进而加重 NARDS 患儿病情,导致预后不良^[24]。

本研究通过数据库预测发现,miR-141-3p 与 KEAP1 在 3'-非翻译区 131~138 处存在结合位点,且 NARDS 患儿血清 miR-141-3p 与 KEAP1 水平呈负相关。这提示 miR-141-3p 和 KEAP1 可能同时参与 NARDS 的发生发展过程。龙光文等^[25]也指出,过表达 miR-141-3p 能激活 KEAP1/Nrf2 信号通路,减轻 ARDS 大鼠肺部炎症、氧化应激和纤维化。ROC 曲线结果显示,血清 miR-141-3p、KEAP1 水平联合预测 NARDS 患儿死亡的 AUC 为 0.878,大于血清 miR-141-3p、KEAP1 单独预测的 0.783、0.786。这说明血清 miR-141-3p、KEAP1 水平有助于预测 NARDS 患儿的预后,而联合检测血清 miR-141-3p、KEAP1 水平可以进一步提升预测效能。

综上所述,血清 miR-141-3p 水平降低和 KEAP1 水平升高与 NARDS 患儿病情加重和不良预后密切相关,血清 miR-141-3p、KEAP1 水平联合预测 NARDS 患儿死亡的效能较高。但本研究为单中心、小样本研究,还需多中心、大样本研究验证结果的可靠性。

参考文献

- [1] 刘立婷,史源. 新生儿急性呼吸窘迫综合征诊断标准的演变及思考[J]. 解放军医学杂志,2024,49(3):245-251.
- [2] Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) Group on behalf of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Executive summary of the second international guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2)[J]. *Pediatr Crit Care Med*,2023,24(2):143-168.

- [3] CHEN L,LI J,SHI Y,et al. Chinese Neonatal ARDS (CHINARDS) Study Group. Clinical characteristics and outcomes in neonates with perinatal acute respiratory distress syndrome in China: a national, multicentre, cross-sectional study[J]. *EClinicalMedicine*,2022,55:101739.
- [4] 王晓丽,梅花,刘春枝. 微小 RNAs 与新生儿急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*,2019,22(7):495-499.
- [5] 高韩红,姜泓. 新生儿急性呼吸窘迫综合征研究进展[J]. *临床医学进展*,2023,13(10):16107-16112.
- [6] LONG G,ZHANG Q,YANG X,et al. Diagnostic and predictive significance of serum MiR-141-3p in acute respiratory distress syndrome patients with pulmonary fibrosis[J]. *Tohoku J Exp Med*,2024,262(3):157-162.
- [7] 冯志强,王腾飞,赵善江,等. Nrf2/Keap1-ARE 通路的生物学功能及其信号调控[J]. *中国畜牧兽医*,2022,49(1):81-90.
- [8] 汤建华,詹旭莉,冯平,等. 苹果多酚通过调控 Keap1/Nrf2 通路减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. *中国病理生理杂志*,2022,38(10):1840-1847.
- [9] 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.
- [10] 王梦莹,贺红岩,李美娇,等. 血清 ATX、HO-1 联合 SNAPPE-II 评分对新生儿急性呼吸窘迫综合征病情和预后的评估价值[J]. *临床肺科杂志*,2024,29(6):872-877.
- [11] 肖瑞坤,邓云森,蓝丽. 血清 miR-338-3p 联合肺部超声评分预测急性呼吸窘迫综合征新生儿的预后价值[J]. *生物医学工程与临床*,2024,28(1):81-86.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国新生儿肺表面活性物质临床应用专家共识(2021 版)[J]. *中华儿科杂志*,2021,59(8):627-632.
- [13] 茹喜芳,冯琪. 新生儿呼吸窘迫综合征的防治:欧洲共识指南 2022 版[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*,2023,38(3):191-192.
- [14] HUANG Q,LE Y,LI S,et al. Signaling pathways and potential therapeutic targets in acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. *Respir Res*,2024,25(1):30.
- [15] XIA L,ZHU G,HUANG H,et al. LncRNA small nucleolar RNA host gene 16 (SNHG16) silencing protects lipopolysaccharide (LPS)-induced cell injury in human lung fibroblasts WI-38 through acting as miR-141-3p sponge[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2021,85(5):1077-1087.
- [16] YU Y,WANG R,ZHANG H,et al. Circ_0044411 silencing protects infantile pneumonia from lipopolysaccharide-induced cell injury by sponging miR-141-3p to inhibit CCL16 expression[J]. *Int Immunopharmacol*,2023,114:109425.
- [17] 张红,丁亮,陈思. circSAMD4A 靶向 miR-141-3p 对肺泡上皮细胞损伤的作用和机制[J]. *中国细胞生物学学报*,2023,45(1):56-63.

(下转第 811 页)

• 论 著 •

2 188 例儿童呼吸道感染病原微生物类型与年龄、 季节关系的回顾性研究*

袁媛¹, 赛琴¹, 张光玲¹, 孙智月¹, 赵可心¹, 于鑫岩^{2△}

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六二医院儿科, 黑龙江哈尔滨 150080;
2. 北京儿童医院黑龙江医院重症医学科, 黑龙江哈尔滨 150000

摘要:**目的** 探究 2 188 例儿童呼吸道感染病原微生物类型与年龄、季节的关系。**方法** 选取 2023 年 6 月至 2024 年 5 月中国人民解放军联勤保障部队第九六二医院儿科收治的 2 188 例呼吸道感染患儿作为研究对象。采用靶向二代测序(tNGS)技术测定常见儿童呼吸道感染病原微生物,包括流感嗜血杆菌、鼻病毒、卡他莫拉菌、肺炎支原体、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、人副流感病毒、人呼吸道合胞病毒等 107 种病原微生物,分析哈尔滨市儿童呼吸道感染情况及流行病学特征。**结果** 2 188 例患儿中,病原微生物检测呈阳性占 98.5% (2 156/2 188),其中流感嗜血杆菌占比最高 33.5% (732/2 188),其次是鼻病毒占 25.0% (547/2 188)和卡他莫拉菌占 24.8% (543/2 188)。男性患儿的流感嗜血杆菌和人腺病毒阳性率高于女性患儿($P<0.05$),不同性别患儿其余病原微生物阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。除不同年龄段人腺病毒、甲型流感病毒阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,不同年龄段患儿其余病原微生物阳性率呼吸道感染病原微生物比较差异均有统计学意义($P<0.05$),学龄前患儿呼吸道感染病原微生物阳性率相对较高。不同季节咽峡炎链球菌、金黄色葡萄球菌阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),不同季节其余的病原微生物阳性率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。夏季流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、人类偏肺病毒、人副流感病毒、新型冠状病毒阳性率均最高($P<0.05$)。**结论** 2 188 例儿童呼吸道感染病原微生物以流感嗜血杆菌、鼻病毒、卡他莫拉菌等混合病原微生物感染为主,学龄前儿童属于易感群体,病原微生物的流行呈季节性,临床上应根据该特征制订有关防治措施,减少疾病发生。

关键词: 儿童; 呼吸道感染; 病原微生物; 年龄; 季节
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.008 **中图法分类号:**R446.5
文章编号:1673-4130(2025)07-0806-06 **文献标志码:**A

A retrospective study on the relationship between pathogenic microorganism types, age and season in 2 188 children with respiratory tract infections*

YUAN Yuan¹, SAI Qin¹, ZHANG Guangling¹, SUN Zhiyue¹, ZHAO Kexin¹, YU Xinyan^{2△}
1. Department of Pediatrics, 962 Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA, Harbin, Heilongjiang 150080, China; 2. Department of Intensive Care Medicine, Beijing Children's Hospital Heilongjiang Hospital, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Abstract:**Objective** To explore the relationship between pathogenic microorganism types, age and season in 2 188 children with respiratory tract infections. **Methods** A total of 2 188 children with respiratory tract infections admitted to the Department of Pediatrics, 962 Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA from June 2023 to May 2024 were selected as the study subjects. Targeted next generation sequencing (tNGS) technology was used to detect 107 common pathogenic microorganism in children with respiratory tract infections, including Haemophilus influenzae, rhinovirus, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, human parainfluenza virus, human respiratory syncytial virus, etc. The respiratory tract infection situation and epidemiological characteristics of children in Harbin were analyzed. **Results** Among 2 188 pediatric patients, 98.5% (2 156/2 188) tested positive for pathogenic microorganism, with Haemophilus influenzae accounting for the highest proportion of 33.5% (732/2 188), followed by rhinovirus of 25.0% (547/2 188) and Moraxella catarrhalis of 24.8% (543/2 188). The positive rates of Haemophilus influenzae and human adenovirus in male children were higher than those in female children ($P<$

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题(20230606010303);中国人民解放军联勤保障部队第九六二医院内科研项目(962L202403)。
作者简介:袁媛,女,副主任医师,主要从事胃肠道和呼吸道疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:ymm19730616@163.com。