

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.011  
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0065-07

临床研究·论著

## MicroRNA-181a、SIRT1水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性\*

林勇<sup>1</sup>, 束国防<sup>2</sup>, 陈名霞<sup>3</sup>, 孙晓玄<sup>1</sup>, 陆爱珍<sup>4</sup>

(1. 东南大学附属中大医院江北院区 儿科, 江苏 南京 210044; 2. 东南大学附属中大医院检验科, 江苏 南京 210003; 3. 东南大学附属中大医院江北院区 检验科, 江苏 南京 210044; 4. 复旦大学附属儿科医院 呼吸科, 上海 201102)

**摘要:** **目的** 分析新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)血清microRNA-181a(miR-181a)、沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)水平变化,探讨二者与其病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取2017年10月—2021年7月东南大学附属中大医院江北院区收治的162例ARDS患儿为ARDS组,根据氧合指数分为轻度组60例、中度组53例、重度组49例;根据预后情况分为预后不良组68例和预后良好组94例。另选取同期64名健康新生儿为对照组。实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清miR-181a mRNA相对表达量,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清SIRT1、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。Pearson/Spearman相关性分析ARDS患儿血清miR-181a、SIRT1水平与氧合指数、炎症因子的相关性。ROC曲线分析血清miR-181a、SIRT1水平单独及联合对ARDS患儿预后不良的评估价值。**结果** ARDS组血清miR-181a mRNA相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均高于对照组( $P < 0.05$ );SIRT1水平低于对照组( $P < 0.05$ )。重度组和中度组患儿血清miR-181a mRNA相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平高于轻度组,且重度组血清miR-181a mRNA相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平高于中度组( $P < 0.05$ );而重度组和中度组患儿血清SIRT1水平低于轻度组,且重度组血清SIRT1水平低于中度组( $P < 0.05$ )。相关性分析显示,ARDS患儿血清miR-181a与SIRT1水平呈负相关( $r_s = -0.788, P < 0.05$ ),与氧合指数、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平呈正相关( $r = 0.780, 0.833, 0.776$ 和 $0.804$ ,均 $P < 0.05$ );SIRT1与氧合指数、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平呈负相关( $r_s/r = -0.836, -0.716, -0.691$ 和 $-0.754$ ,均 $P < 0.05$ )。预后不良组血清miR-181a mRNA相对表达量高于预后良好组,SIRT1水平低于预后良好组( $P < 0.05$ )。ROC曲线结果显示,miR-181a评估ARDS患儿预后不良的最佳截断值为1.59,敏感性为80.88%(95% CI: 0.717, 0.857),特异性为70.21%(95% CI: 0.652, 0.757);SIRT1评估ARDS患儿预后不良的最佳截断值为0.70 ng/ml,敏感性为76.47%(95% CI: 0.712, 0.796),特异性为87.23%(95% CI: 0.832, 0.917)。两者联合评估ARDS患儿预后不良的敏感性为85.29%(95% CI: 0.788, 0.902),特异性为81.91%(95% CI: 0.774, 0.886)。**结论** 新生儿ARDS血清miR-181a、SIRT1水平与ARDS患儿病情严重程度及预后密切相关,可作为新生儿ARDS预后评估指标。

**关键词:** 急性呼吸窘迫综合征;新生儿;炎症;microRNA-181a;沉默信息调节因子2相关酶1;病情严重程度;预后

中图分类号: R563;R722.1

文献标识码: A

## Relationship of serum microRNA-181a and SIRT1 levels with severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome\*

收稿日期: 2021-09-25

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81601332)

[通信作者] 陆爱珍, E-mail: lylicon@163.com

Yong Lin<sup>1</sup>, Guo-fang Su<sup>2</sup>, Ming-xia Chen<sup>3</sup>, Xiao-xuan Sun<sup>1</sup>, Ai-zhen Lu<sup>4</sup>

[1. Department of Pediatrics, Zhongshan Hospital Southeast University (Jiangbei), Nanjing, Jiangsu 210044, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210003, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital Southeast University (Jiangbei), Nanjing, Jiangsu 210044, China; 4. Department of Respiratory, Affiliated Pediatric Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China]

**Abstract: Objective** To analyze the changes of serum microRNA-181a (miR-181a) and silent information regulator factor 2-related enzyme 1 (SIRT1) levels in neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to explore the relationship between them and the severity of their conditions and prognosis. **Methods** From October 2017 to July 2021, 162 children with ARDS admitted to our hospital were selected as the ARDS group, divided into mild ( $n = 60$ ), moderate ( $n = 53$ ) and severe ( $n = 49$ ) groups according to oxygen index, and into poor prognosis ( $n = 68$ ) and good prognosis ( $n = 94$ ) groups according to prognosis. Another 64 healthy neonates were selected as the control group during the same period. Serum miR-181a levels were measured by qRT-PCR; serum SIRT1, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels were measured by ELISA. Pearson/Spearman correlation was used to analyze the correlation of serum miR-181a and SIRT1 levels with oxygen index and inflammatory factors in children with ARDS. ROC curves were used to analyze the value of serum miR-181a alone, SIRT1 levels alone, and the combination of the both for the assessment of poor prognosis in children with ARDS. **Results** The levels of serum miR-181a, IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  in the ARDS group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the level of SIRT1 was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum miR-181a, IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  in severe group and moderate group were higher than those in mild group, and serum miR-181a, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  in severe group were higher than that of the moderate group ( $P < 0.05$ ); while the serum SIRT1 level in the severe group and the moderate group was lower than that of the mild group, the serum SIRT1 level of the severe group was lower than that of the moderate group ( $P < 0.05$ ). Pearson / Spearman correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum miR-181a and SIRT1 level in children with ARDS ( $r = -0.788, P < 0.05$ ), and it was positively correlated with oxygen index, IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  levels ( $r = 0.780, 0.833, 0.776, 0.804, \text{all } P < 0.05$ ); SIRT1 was negatively correlated with oxygen index, IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  levels ( $r_s / r = -0.836, -0.716, -0.691, -0.754, \text{all } P < 0.05$ ). The level of serum miR-181a in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ), and the level of SIRT1 was lower than that in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the best cut-off value of miR-181a in evaluating the poor prognosis of children with ARDS was 1.59, sensitivity was 80.88% (95% CI: 0.717, 0.857), and specificity was 70.21% (95% CI: 0.652, 0.757); the best cutoff value of SIRT1 for evaluating the poor prognosis of children with ARDS was 0.70 ng/ml, sensitivity was 76.47% (95% CI: 0.712, 0.796), and specificity was 87.23% (95% CI: 0.832, 0.917). The sensitivity of miR-181a combined with SIRT1 for poor prognosis in children with ARDS the was 85.29% (95% CI: 0.788, 0.902), and the specificity was 81.91% (95% CI: 0.774, 0.886). **Conclusion** The up-regulation of serum miR-181a levels and down-regulation of SIRT1 levels in neonates with ARDS are closely related to the severity and prognosis of children with ARDS, and can be used as an indicator for assessing the prognosis of neonates with ARDS.

**Keywords:** acute respiratory distress syndrome; infant, newborn; inflammation; microRNA-181a; silent information regulator factor 2-related enzyme 1; severity of illness; prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是肺部或全身性损害因素引起广泛急性炎症性肺损伤导致的肺力学异常和气体交换障碍, 为新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 常见危重症<sup>[1]</sup>。尽管产前皮质类固醇、表面活性剂、高级呼吸护理等方式极大改善

新生儿 ARDS 的预后, 但 ARDS 仍然是新生儿死亡的重要原因之一, 因此早期评估患儿预后意义重大<sup>[2]</sup>。炎症反应失控是 ARDS 发生、发展的重要病理生理机制之一<sup>[3]</sup>。MicroRNA 是一种非编码小分子 RNA, 参与了多种细胞因子转录调控, 能通过影响靶基因表达调控炎症通路, 在炎症反应进展中扮

演重要角色<sup>[4]</sup>。有研究报道<sup>[5]</sup>,脂多糖诱导的急性肺损伤中microRNA-181a(miR-181a)能通过调节核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路参与急性肺损伤过程中的过度失控性炎症反应。沉默信息调节因子2相关酶1(silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1)为Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶, SIRT1表达下调能通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3促进急性肺损伤的炎症反应。目前尚无研究报道miR-181a和SIRT1与ARDS新生儿病情严重程度和预后的关系。本研究分析ARDS新生儿血清miR-181a、SIRT1水平变化,探讨两者与病情严重程度及预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年10月—2021年7月东南大学附属中大医院江北院区收治的162例ARDS患儿为ARDS组。其中,男性92例,女性70例;日龄1~7 d,平均(4.18±1.08) d;体重1 200~4 000 g,平均(3 000.82±253.15) g;致病原因:脓毒症17例、早产48例、肺炎40例、胎粪吸入39例、其他原因18例。纳入标准:①符合《“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)》<sup>[6]</sup>诊断标准;②明确或可疑临床损伤后出现的急性发作≤7 d;③患儿家属或监护人知情同意。排除标准:①先天性畸形、新生儿暂时性呼吸增快症引起的呼吸困难;②肺腺瘤样畸形、膈疝、表面活性物质相关的遗传性缺陷;③羊水吸入综合征;④脑性过度换气;⑤严重肝肾功能障碍;⑥临床资料不全。另选取同期64名健康新生儿为对照组,其中,男性36例,女性28例;日龄1~7 d,平均(4.26±1.21) d;体重2 500~4 000 g,平均(3 048.18±246.58) g。两组性别、日龄、体重比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 血清miR-181a mRNA相对表达量、SIRT1和炎症因子水平检测

分别于ARDS组入NICU后24 h内、对照组次日清晨采集股静脉血3 ml, 3 000 r/min离心10 min(半径8 cm),取上清液,分为2份,置于-80℃冰箱中冷冻保存待检。一份血清标本用于实时荧光

定量聚合酶链反应(qRT-PCR), Trizol法提取总RNA,紫外分光光度计验证纯度,OD260/OD280为1.8~2.0, qRT-PCR扩增。miR-181a引物:正向5'-AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU-3',反向5'-UCACCGACAGCGUUGAAUGUUUU-3';内参U6引物:正向5'-AGCATGCTAGCTAGCGTGAATGA-3',反向5'-GTAGCGCTAGATGCATGCCATCA-3'。反应体系(共10.0  $\mu$ l):5.0  $\mu$ l SYBR Premix Ex Taq, 0.2  $\mu$ l正向引物, 0.2  $\mu$ l反向引物, 0.2  $\mu$ l ROX Reference Dye, 1.0  $\mu$ l cDNA模板, 3.4  $\mu$ l RNase-free ddH<sub>2</sub>O。反应条件:95℃预变性90 s(1个循环)、95℃变性30 s、63℃退火30 s、72℃延伸15 s, 40个循环。反应结束后得到各反应管Ct, 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>法计算血清miR-181a mRNA相对表达量。另一份用于酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清SIRT1、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 病情和预后评估

ARDS组入NICU后24 h内,于首次机械通气时计算氧合指数(OI), OI=平均气道压×动脉血氧分压/吸入氧浓度×100。参考《“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)》<sup>[6]</sup>进行病情严重程度评估,分为重度组49例(OI≥16)、中度组53例(氧指数8≤OI<16)、轻度组60例(4≤OI<8)。根据患儿痊愈出院或病情危重放弃、转院、死亡分为预后不良组68例和预后良好组94例。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 27.0统计软件,计数资料以构成比(%)表示,比较做 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )或中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,比较做t检验或Z检验或H检验;H检验的两两比较做Bonferroni校正检验;相关性分析用Pearson或Spearman法;绘制ROC曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清miR-181a mRNA相对表达量、SIRT1和炎症因子水平比较

两组血清miR-181a mRNA相对表达量、

SIRT1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ARDS组血清 miR-181a mRNA

相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平高于对照组, SIRT1水平低于对照组。见表1。

表 1 两组血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 和炎症因子水平的比较

组别	n	miR-181a mRNA	SIRT1/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	IL-1 $\beta$ /(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	IL-6/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TNF- $\alpha$ /(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
ARDS组	162	1.61(1.34,1.84)	0.78 $\pm$ 0.12	93.48 $\pm$ 22.05	53.55 $\pm$ 8.74	42.03 $\pm$ 7.66
对照组	64	0.86(0.68,1.03)	1.29 $\pm$ 0.42	44.39 $\pm$ 11.74	29.56 $\pm$ 6.13	20.45 $\pm$ 6.69
Z/t值		-10.937	-10.177	21.622	23.294	19.757
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.2 不同病情严重程度ARDS患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 和炎症因子水平比较

轻度组、中度组、重度组患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步两两比较,重度组和中度组患儿血清 miR-181a mRNA

相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平高于轻度组,且重度组血清 miR-181a mRNA 相对表达量、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平高于中度组( $P < 0.05$ );重度组和中度组患儿血清 SIRT1 水平低于轻度组,且重度组血清 SIRT1 水平低于中度组( $P < 0.05$ ),见表2。

表 2 不同病情严重程度ARDS患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 和炎症因子水平比较 M( $P_{25}, P_{75}$ )

组别	n	miR-181a mRNA	SIRT1/(ng/ml)	IL-1 $\beta$ /(ng/ml)	IL-6/(ng/ml)	TNF- $\alpha$ /(ng/ml)
轻度组	60	1.27(1.15,1.43)	0.85(0.81,0.90)	75.62(60.13,84.41)	45.34(42.44,48.44)	35.23(31.27,37.44)
中度组	53	1.64(1.56,1.76) <sup>①</sup>	0.74(0.70,0.77) <sup>①</sup>	96.26(90.75,102.17) <sup>①</sup>	54.72(52.16,57.80) <sup>①</sup>	42.48(40.86,45.33) <sup>①</sup>
重度组	49	1.90(1.80,2.00) <sup>①②</sup>	0.63(0.57,0.66) <sup>①②</sup>	113.21(109.06,122.14) <sup>①②</sup>	61.61(56.90,66.16) <sup>①②</sup>	48.99(47.09,53.58) <sup>①②</sup>
H值		113.678	125.659	117.438	107.406	118.05
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与轻度组比较, $P < 0.05$ ;②与中度组比较, $P < 0.05$ 。

## 2.3 ARDS 患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 与氧指数、炎症因子的相关性

ARDS组患儿OI为4~22[11.00(6.00,17.00)]。相关性分析显示,ARDS患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量与 SIRT1 呈负相关( $r_s = -0.788, P = 0.000$ ),与OI、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 呈正相关( $r_s = 0.780, 0.833, 0.776$ 和 $0.804$ ,均 $P = 0.000$ );SIRT1与OI、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 呈负相关( $r_s/r = -0.836, -0.716, -0.691$ 和 $-0.754$ ,均 $P = 0.000$ )。见表3。

## 2.4 预后不良组与预后良好组血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 水平比较

两组血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),预后不良组血清 miR-181a mRNA 相对表达量高于预后良好组, SIRT1 水平低于预后良好组。见表4。

## 2.5 血清 miR-181a、SIRT1 单独及联合对 ARDS 患儿预后不良的评估价值

ROC曲线结果显示,miR-181a评估ARDS患儿预后不良的最佳截断值为1.59,AUC为0.777(95%CI:0.705,0.839),敏感性为80.88%(95%CI:0.717,0.857),特异性为70.21%(95%CI:0.652,0.757);SIRT1评估ARDS患儿预后不良的最佳截断值为0.70 ng/ml,AUC为0.788(95%CI:0.717,0.848),敏感性为76.47%(95%CI:0.712,0.796),特异性为87.23%(95%CI:0.832,0.917)。两者联合评估ARDS患儿预后不良的AUC为0.907(95%CI:0.851,0.947),敏感性为85.29%(95%CI:0.788,0.902),特异性为81.91%(95%CI:0.774,0.886)。见图1。

表 3 ARDS 患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 与 OI、炎症因子的相关性

指标	miR-181a mRNA		SIRT1	
	$r_s$ 值	P 值	$r_s/r$ 值	P 值
miR-181a mRNA	-	-	-0.788 <sup>†</sup>	0.000
SIRT1	-0.788	0.000	-	-
OI	0.780	0.000	-0.836 <sup>†</sup>	0.000
IL-1 $\beta$	0.833	0.000	-0.716	0.000
IL-6	0.776	0.000	-0.691	0.000
TNF- $\alpha$	0.804	0.000	-0.754	0.000

注: †为 Spearman 相关性分析。

表 4 预后不良组与预后良好组血清 miR-181a mRNA 相对表达量、SIRT1 水平比较 M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)

组别	n	miR-181a mRNA	SIRT1/(ng/ml)
预后不良组	68	1.81(1.62, 1.98)	0.67(0.63, 0.70)
预后良好组	94	1.46(1.27, 1.66)	0.79(0.74, 0.85)
Z 值		-6.013	-6.249
P 值		0.000	0.000

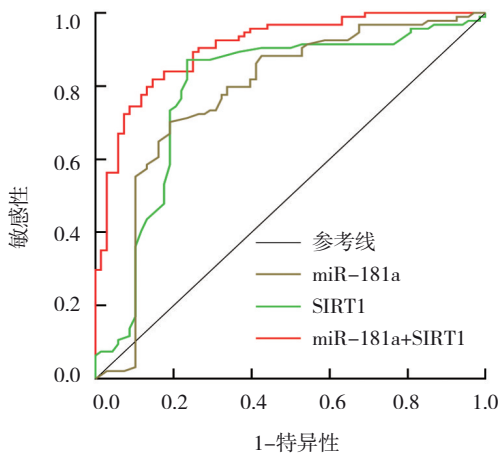


图 1 血清 miR-181a、SIRT1 单独及联合评估 ARDS 患儿预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

ARDS 是一个弥散性肺损伤过程, 影像学上病理改变为双侧肺组织多个肺野的肺泡不规则渗出, 新生儿 ARDS 是新生儿期常见危重症, 具备坏死性小肠结肠炎、新生儿窒息、呛奶、胎粪吸入综合征等独特的触发因素, 且新生儿还存在肺生物学、成熟度、支气管肺发育不良易感性、免疫功能低下等差异, 因此新生儿 ARDS 往往临床后果

较儿童和成人 ARDS 更严重<sup>[7]</sup>。目前儿童和成人 ARDS 相关诊断标准已得到广泛认可, 而新生儿 ARDS 相关诊断标准仍然未形成共识, 缺乏统一的预防和救治措施, 病死率较高, 早期评估新生儿 ARDS 病情严重程度和预后对实施治疗和改善预后意义重大。炎症反应失控是 ARDS 发生发展的关键环节, 肺内、肺外各种致病因素引起的急性失控性炎症反应可直接侵袭肺组织引起肺水肿, 导致肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞屏障的通透性增高, 各种富含蛋白、炎症细胞的水肿液进入肺泡腔和肺间质, 引起 ARDS, 过度炎症反应还可引起弥漫性肺泡毛细血管膜损伤, 导致 ARDS 进一步发展<sup>[8]</sup>。

miRNAs 是一类由 19 ~ 24 个核苷酸组成的内源性单链非蛋白质编码 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区的碱基互补结合调节靶基因功能, 近年研究证实, miRNAs 参与 ARDS 炎症反应进展<sup>[4]</sup>。miR-181 是一个进化及保守的分子, miR-181a 为 miR-181 家族成员之一, 是一种炎症应激性 miRNA, miR-181a 表达改变参与多种炎症相关疾病发生发展。如 ABDUL-MAKSOUH 等<sup>[9]</sup>研究显示, miR-181a 在系统性红斑狼疮患者血清中表达上调, 与疾病活动指数相关。如崔昭等<sup>[10]</sup>研究显示, 炎症性肠病患者血清 miR-181a 表达上调, 与肠道菌群失调相关。上述研究提示 miR-181a 在多种疾病中发挥促炎作用。本研究 ARDS 组血清 miR-181a mRNA 相对表达量升高, 提示 miR-181a 可能参与新生儿 ARDS 发生; 轻度组、中度组、重度组患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量呈依次升高趋势, 且与评估新生儿 ARDS 病情严重程度的 OI 呈正相关, 说明 miR-181a 参与新生儿 ARDS 发生发展。IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  是重要的促炎细胞因子, 基础研究证实其在 ARDS 炎症反应中发挥重要作用<sup>[11]</sup>, 本研究结果显示, ARDS 患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量与 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平呈正相关, 提示 miR-181a 高表达可能通过炎症反应途径参与新生儿 ARDS 进展。其机制可能与 miR-181a 能靶向 Toll 样受体 4 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[4]</sup>。近期李渊等<sup>[12]</sup>研究也证实, 抑制急性肺损伤小鼠 miR-181a 表达能降低小鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平和肺泡上皮细胞细胞凋亡率, 逆转肺

组织水肿、炎症细胞浸润、肺泡隔增厚、肺泡腔缩小等病理改变。

SIRT1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性酶, 可通过对组蛋白和非组蛋白等转录因子进行脱乙酰作用, 参与细胞衰老、基因转录、能量平衡、氧化应激、炎症反应等多种生理功能的调控<sup>[13]</sup>。SIRT1 具有重要抗炎作用, 如 SHI 等<sup>[14]</sup> 研究报道, 在术后认知功能障碍患者中 SIRT1 表达下调, 上调 SIRT1 表达能通过 Toll 样受体 4/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子表达。在慢性阻塞性肺疾病小鼠研究中<sup>[15]</sup>, 上调 SIRT1 表达也能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制肺部 IL-6、IL-8 等炎症细胞因子表达。本研究结果显示, ARDS 组血清 SIRT1 水平降低, 提示 SIRT1 可能参与新生儿 ARDS 发生。进一步分析显示, 轻度组、中度组、重度组患儿血清 SIRT1 水平呈依次降低趋势, 与 OI 呈负相关, 说明 SIRT1 参与新生儿 ARDS 发生发展, 分析与 ARDS 患儿机体内部炎症反应上调降低了 SIRT1 活性有关。本研究结果还显示, ARDS 患儿血清 SIRT1 水平与 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平呈负相关, 提示 SIRT1 低表达可能通过炎症反应途径参与新生儿 ARDS 进展。分析与 SIRT1 能调节 NF- $\kappa$ B 转录有关, NF- $\kappa$ B 为炎症反应关键转录因子, 需经历乙酰化和磷酸化等多种翻译后修饰才能发挥作用, 而 SIRT1 作为一种去乙酰化酶, 其表达降低会增强 NF- $\kappa$ B 乙酰化, 促进 NF- $\kappa$ B 转录, 导致炎症反应激活及加剧<sup>[16]</sup>。在 ARDS 小鼠模型中也能检测到肺组织、肺泡灌洗液 SIRT1 mRNA 表达下调, 通过重组 SIRT1 或 SIRT1 激活剂激活 SIRT1 能显著抑制炎症细胞因子释放, 并改善肺组织病理变化<sup>[17]</sup>。miR-181a 是目前发现几个能靶向降调节和/或维持 SIRT1 低水平的 miRNA 之一, RONG 等<sup>[18]</sup> 研究报道, miR-181a 能靶向 SIRT1 抑制鹅颗粒细胞活力, 诱导鹅颗粒细胞凋亡; WU 等<sup>[19]</sup> 研究报道, 抑制 miR-181a 可靶向 SIRT1 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 减轻脓毒症诱导的炎症反应。本研究结果也显示, ARDS 患儿血清 miR-181a mRNA 相对表达量与 SIRT1 水平呈负相关, 提示 miR-181a 和 SIRT1 可能共同通过炎症反应参与新生儿 ARDS 发生发展。与李渊等<sup>[12]</sup> 研究报道脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠模型中 miR-181a 与 SIRT1 存在

靶向关系符合, 但关于 miR-181a 是否能靶向 SIRT1 参与新生儿 ARDS 发生发展还需研究证实。本研究结果还显示, 预后不良组血清 miR-181a 水平更高, SIRT1 水平更低, 考虑也与 miR-181a 参与 ARDS 炎症反应和 SIRT1 具有抑制 ARDS 炎症反应有关, 提示两者可能成为新生儿 ARDS 预后评估指标。本研究进一步通过绘制 ROC 曲线也证实, miR-181a、SIRT1 均对新生儿 ARDS 预后不良具有评估价值, 且二者联合 AUC 达到了 0.90, 说明联合检测血清 miR-181a、SIRT1 水平能更好评估新生儿 ARDS 病情严重程度及预后, 有利于指导临床制订治疗方案。

综上所述, 新生儿 ARDS 血清 miR-181a、SIRT1 水平与 ARDS 患儿病情严重程度及预后密切相关, 可作为新生儿 ARDS 预后评估指标。但本研究为单中心小样本研究, 未动态监测血清 miR-181a、SIRT1 水平变化, 还需多中心大样本研究证实。

#### 参考文献:

- [1] 孙丽敏, 杜林娜. 急性呼吸窘迫综合征及急性心源性肺水肿患者的胸部 CT 影像对比[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(11): 1676-1678.
- [2] ABBASALIZADEH F, POUYA K, ZAKERI R, et al. Prenatal administration of betamethasone and neonatal respiratory distress syndrome in multifetal pregnancies: a randomized controlled trial[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2020, 15(2): 164-169.
- [3] 张翔, 赵新春. 早期呼吸机治疗对急性呼吸窘迫综合征患者肺循环功能及炎症反应的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(14): 67-70.
- [4] 杨辉, 林秋玉, 陈永照, 等. 血清 miR-155-5p 表达水平预测新生儿呼吸窘迫综合征预后价值研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(3): 171-174.
- [5] JIANG K F, GUO S, ZHANG T, et al. Downregulation of TLR4 by miR-181a provides negative feedback regulation to lipopolysaccharide-induced inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(2018): 142.
- [6] 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.
- [7] 姜煜, 陈文, 周选民, 等. 肺部 CT 联合肺部超声对儿童急性呼吸窘迫综合征评估价值分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(8): 928-929.
- [8] 郑永信, 桑岭, 黎毅敏. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 580-583.

- [9] ABDUL-MAKSOU D R S, RASHAD N M, ELSAYED W S H, et al. Circulating miR-181a and miR-223 expression with the potential value of biomarkers for the diagnosis of systemic lupus erythematosus and predicting lupus nephritis[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(5): e3326.
- [10] 崔昭, 梁博, 李国东, 等. 炎症性肠病患者血清 miR-181a-5p 和 miR-126 表达水平及其与肠道菌群相关性的研究[J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(1): 33-37.
- [11] MU X Y, WANG H R, LI H Y. Silencing of long noncoding RNA H19 alleviates pulmonary injury, inflammation, and fibrosis of acute respiratory distress syndrome through regulating the microRNA-423-5p/FOXA1 axis[J]. *Exp Lung Res*, 2021, 47(4): 183-197.
- [12] 李渊, 姜启栋, 梅松涛, 等. miR-181a 靶向 SIRT1 对脓毒症诱导的小鼠急性肺损伤的影响及作用机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(4): 516-524.
- [13] WANG Z, GUO W D, YI F, et al. The regulatory effect of SIRT1 on extracellular microenvironment remodeling[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 89-96.
- [14] SHI J, ZOU X H, JIANG K, et al. SIRT1 mediates improvement of cardiac surgery-induced postoperative cognitive dysfunction via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21(10): 757-765.
- [15] WANG S Y, HE N, XING H Y, et al. Function of hesperidin alleviating inflammation and oxidative stress responses in COPD mice might be related to SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling axis[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(4): 388-394.
- [16] CHEN M, CHEN C F, GAO Y, et al. Bergenin-activated SIRT1 inhibits TNF- $\alpha$ -induced proinflammatory response by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 62(2020): 101921. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101921.
- [17] ZHAN Y, YANG C J, ZHANG Q H, et al. Silent information regulator type-1 mediates amelioration of inflammatory response and oxidative stress in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *J Biochem*, 2021, 169(5): 613-620.
- [18] RONG Y, MO Y, LIU Y, et al. miR-181a-5p inhibits goose granulosa cell viability by targeting SIRT1[J]. *Br Poult Sci*, 2021, 62(3): 373-378.
- [19] WU Z, CHEN J, ZHAO W, et al. Inhibition of miR-181a attenuates sepsis-induced inflammation and apoptosis by activating Nrf2 and inhibiting NF- $\kappa$ B pathways via targeting SIRT1[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(3): 200-207.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 林勇, 束国防, 陈名霞, 等. MicroRNA-181a、SIRT1 水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21): 65-71.

Cite this article as: LIN Y, SU G F, CHEN M X, et al. Relationship of serum microRNA-181a and SIRT1 levels with severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(21): 65-71.