

外周血单个核细胞 miRNA-492 和 miRNA-155 水平表达与 SNAPPE- II 评分对儿童急性呼吸窘迫综合征预后价值研究

王庆妹¹, 崔慧娟¹, 杜京辉¹, 庄元华²

(1. 兖矿新里程总医院, 山东邹城 273500; 2. 山东大学齐鲁儿童医院, 济南 250021)

摘要:目的 探究外周血单个核细胞 miR-492 和 miR-155 表达水平与新生儿急性生理学评分围产期补充 II 评分 (score for neonatal acute physiology perinatal extension, SNAPPE- II) 评价儿童急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 预后的价值。方法 选取 2019 年 9 月 ~ 2020 年 11 月兖矿新里程总医院及山东大学齐鲁儿童医院收治的 ARDS 患儿 70 例, 分为死亡组 ($n=18$) 和存活组 ($n=52$), 同期健康体检儿童 36 例为对照组。比较三组 miR-492, miR-155, 氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), SNAPPE- II 评分及急性生理与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分。分析 3 个指标与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 APACHE II 评分间的相关性及预测死亡的价值。结果 三组儿童 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (448.64 ± 85.54 , 269.64 ± 31.53 , 165.64 ± 27.63 mmHg), APACHE II 评分 (5.74 ± 1.42 , 20.54 ± 4.29 , 29.65 ± 5.43 分)、SNAPPE- II 评分 (5.95 ± 1.75 , 15.86 ± 3.75 , 36.45 ± 5.32 分)、miR-492 (3.75 ± 0.98 , 5.63 ± 1.41 , 9.54 ± 2.25) 和 miR-155 (1.75 ± 0.95 , 3.84 ± 0.53 , 5.64 ± 1.74) 水平比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。ARDS 存活组与 ARDS 死亡组患儿 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II 评分、SNAPPE- II 评分、miR-492, miR-155 水平比较, 差异均有统计学意义 ($t=9.245 \sim 16.546$, 均 $P < 0.001$)。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与 miR-492, miR-155 和 SNAPPE- II 评分呈负相关 ($r=-0.584$, -0.623 , -0.594 , 均 $P < 0.05$); APACHE II 评分与 miR-492, miR-155 和 SNAPPE- II 评分呈正相关 ($r=0.863$, 0.868 , 0.757 , 均 $P < 0.05$)。三指标联合预测死亡诊断效能高于单一指标, 临界值 miR-492 为 0.84, miR-155 为 1.43, SNAPPE- II 评分为 22.8。结论 miR-492, miR-155 和 SNAPPE- II 评分联合检测能够有效预测 ARDS 患儿预后, 当 miR-492 > 0.84 , miR-155 > 1.43 和 SNAPPE- II 评分 > 22.8 分时, ARDS 患儿的死亡率较高。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征; 微小核糖核酸 -492; 微小核糖核酸 -155; 急性生理学评分围产期补充 - II 评分
中图分类号: R725.6; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 03-006-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.002

Study on the Prognostic Value of miRNA-492 and miRNA-155 Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and SNAPPE- II Score in Children with Acute Respiratory Distress Syndrome

WANG Qing-mei¹, CUI Hui-juan¹, DU Jing-hui¹, ZHUANG Yuan-hua²

(1. Yankuang New Milestone General Hospital, Shandong Zoucheng 273500, China; 2. Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract: Objective To explore the value of miR-492 and miR-155 expression levels and neonatal acute score for neonatal acute physiology perinatal supplement II score (SNAPPE- II) in evaluating the prognosis of children with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** 70 children with ARDS admitted to Yankuang New Milestone General Hospital and Qilu Children's Hospital of Shandong University from September 2019 to November 2020 were divided into death group ($n=18$) and survival group ($n=52$). During the same period, 36 children under physical examination served as the control group. The three groups of miR-492, miR-155, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, SNAPPE- II score and APACHE II score were compared, and analyzed the correlation between the three indicators and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II scores and the value of predicting death. **Results** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (448.64 ± 85.54 , 269.64 ± 31.53 , 165.64 ± 27.63 mmHg), APACHE II (5.74 ± 1.42 , 20.54 ± 4.29 , 29.65 ± 5.43), SNAPPE- II (5.95 ± 1.75 , 15.86 ± 3.75 , 36.45 ± 5.32), miR-492 (3.75 ± 0.98 , 5.63 ± 1.41 , 9.54 ± 2.25) and miR-155 (1.75 ± 0.95 , 3.84 ± 0.53 , 5.64 ± 1.74) in the three groups, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ARDS survival group and death group $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II scores, SNAPPE- II scores, miR-492, miR-155 levels the differences were statistically significant ($t=9.245 \sim 16.546$, all $P < 0.001$). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was negatively correlated with miR-492, miR-155 and SNAPPE- II scores

($r = -0.584, -0.623, -0.594$, all $P < 0.05$)。APACHE II score was positively correlated with miR-492, miR-155 and SNAPPE-II scores ($r = 0.863, 0.868, 0.757$, all $P < 0.05$)。The diagnostic performance of the three indicators combined to predict death was higher than that of a single indicator, the critical value of miR-492 was 0.84, miR-155 was 1.43, SNAPPE-II score was 22.8. **Conclusion** The combination of miR-492, miR-155 and SNAPPE-II scores can effectively predict the prognosis of children with ARDS. When miR-492 > 0.84 , miR-155 > 1.43 and SNAPPE-II score > 22.8 , the mortality rate of children with ARDS higher.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; miR-492; miR-155; SNAPPE-II score

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 发病机制复杂, 表现为低顺应性、低氧血症、呼吸窘迫, 需要在早期及时干预, 是重症医学科诊疗的重点难点^[1]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 属于一种非编码 RNA, 在炎症免疫反应、血管生成、细胞凋亡等过程中发挥作用, 能够在不同体液及组织中分离检测, 是多种疾病诊断及预后效果评估的生物标志物^[2-3]。miR-155 和 miR-492 在自身免疫、胰岛素抵抗、肿瘤发生、调控多种蛋白表达中具有重要作用^[4-5], 但是关于 ARDS 的相关研究却少有报道。急性生理学评分围产期补充 (score for neonatal acute physiology perinatal extension, SNAPPE) - II 评分是一种应用较广的新生儿危重病例评分系统, 对新生儿危重症有良好的预测价值。本研究旨在分析血清 miR-492 和 miR-155 表达水平与新生儿 SNAPPE-II 对儿童急性呼吸窘迫综合征预后价值, 详细报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 9 月 ~ 2020 年 11 月期间兖矿新里程总医院及山东大学齐鲁儿童医院诊治的 70 例 ARDS 患儿作为研究对象, 并按照预后情况分为死亡组 ($n=18$) 及存活组 ($n=52$); 选择同期健康体检儿童 36 例作为对照组。纳入标准: ①符合《急性呼吸窘迫综合征蒙特勒 (2017 年版)》^[6] 中的相关诊断标准; ②年龄 0 ~ 12 岁; ③急性起病, 重症监护室机械通气时间 ≥ 72 h; ④超声心动图检查结果显示无左心房高压。排除标准: ①并发其他严重肺部疾病, 原发性肺泡表面活性物质缺乏, 肺和胸壁畸形及其他严重的先天畸形, 肺外严重感染; ②先天性代谢紊乱、先天性心脏病等疾病; ③临床资料不齐全。本研究通过医院伦理学会审核 (伦理审批号 2019934)。

1.2 仪器及试剂 荧光定量仪 (ABI 美国应用生物系统公司, 型号: 7300); PCR 仪 (Thermal cycler BIO-RAD, 型号: C1000); 制冰机 [Scotsman (思科特曼), 型号: AF100]; 低温离心机 (Labogene, 型号: Scanspeed 1730R); 微型振荡器 (海门市麒麟医用仪器厂, 型号: QL-901); DEPC (Sigma); Trizol [Invitrogen (美国英杰生命技术有限公司)]。

1.3 方法

1.3.1 miR-492 和 miR-155 的检测: 受试者入院后次日清晨采集空腹抗凝血, 放置于温度为 4℃ 环境中, 2 500r/min, 离心 10min, 吸取上层血浆放置于 -80℃ 环境下保存。剩余血细胞依据红细胞裂解法获得白细胞, 得到白细胞 TRIzol 后, 将其放置于 -80℃ 环境下保存, 采用实时定量 PCR 检测血浆样本中 miR-492 和 miR-155 的表达。miR-492 的引物序列为 (正向): 5'-TGGTGTCTCGTGGAGTTCG-3', (反向) 5'-CAGTGTCTCGTGGAGT-3'; miR-155 的引物序列为 (正向): 5'-CCTGCACTCAGGGCTGCCA AACT-3', (反向) 5'-GGCATCATTGCCGCACGAA TCAGC-3'。每一个反应重复测量三次, 然后取平均值, 通过血浆外参试剂盒合成展开外参正态化矫正。各个反应体系中信号达到既定阈值的循环数作为 C_t 值, 利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达水平^[7]。

1.3.2 临床数据收集: 收集受试者的详细临床资料, 包括年龄、性别、原发病、病程、血气分析结果、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)。检测血细胞检测、肝肾功能、电解质相关指标。ARDS 患儿在确诊病情后 12h 内评估患儿 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及急性生理年龄与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[8], 应用 SNAPPE-II 评分对患儿进行评估, 评分范围 0 ~ 162 分, 分值越高, 病情越重^[9]。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测儿童 miR-492 和 miR-155 水平。以患儿诊断作为研究起点, 患儿死亡或者出院作为研究终点。对比三组儿童 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, SNAPPE-II 评分、APACHE II 评分、miR-492 和 miR-155 水平。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 25.0 工具进行数据处理, 计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料用例数 (比率) [n (%)] 表示, 分类变量采用卡方检验或 t 检验方法比较, 采用 Pearson 分析 miR-492, miR-155, SNAPPE-II 评分与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II 评分间的相关性。用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 miR-492 和 miR-155 水平, SNAPPE-II 评分预测 ARDS 患儿死亡率的价值, 计算 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC), 所有测试均为双尾检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 见表1。ARDS 患儿按照预后情况分为死亡组 ($n=18$) 及存活组 ($n=52$)，死亡组男性 10 例，女性 8 例；年龄 $1 \sim 12$ (5.35 ± 1.85) 岁。存活组男性 29 例，女性 23 例；年龄 $1 \sim 12$ (6.26 ± 1.52) 岁。对照组男性 19 例，女性 17 例；年龄 $2 \sim 12$ (5.53 ± 1.35) 岁。三组

儿童在年龄及性别比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，ARDS 患儿存活组与死亡组乳酸 (LAC)、白细胞 (WBC)、氧浓度 (FiO_2) 和呼气末气道正压 (PEEP)、机械通气时间、潮气量和病程等临床资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 ARDS 患儿存活组与死亡组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	存活组 ($n=52$)	死亡组 ($n=18$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	6.26 ± 1.52	5.35 ± 1.85	0.718	0.108
性别 (男/女)	29/23	10/8	1.347	0.425
BMI (kg/m^2)	26.41 ± 4.65	28.35 ± 5.27	0.373	0.078
LAC (mg/dl)	2.93 ± 0.97	2.92 ± 1.41	0.583	0.074
机械通气时间 (天)	4.59 ± 2.01	5.66 ± 2.48	2.883	0.583
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	12.73 ± 7.85	10.12 ± 5.93	0.421	0.073
FiO_2 (%)	42.62 ± 7.19	43.41 ± 8.32	1.191	0.235
潮气量 (ml)	521.67 ± 41.20	539.48 ± 42.56	0.187	0.126
PEEP (cmH_2O)	7.75 ± 3.15	8.94 ± 3.63	1.485	0.08
病程 (天)	6.35 ± 1.29	7.85 ± 1.63	0.482	0.139

2.2 三组儿童 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ，miR-492，miR-155，SNAPPE- II 评分和 APACHE II 评分对比 见表 2。对照组与 ARDS 组患儿比较， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ，miR-492，miR-155，SNAPPE- II 和 APACHE II 评分差

异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，ARDS 组存活组与死亡组患儿比较，上述指标差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 三组儿童各指标水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=36$)	ARDS 组 ($n=70$)	χ^2	P	ARDS 存活组 ($n=52$)	ARDS 死亡组 ($n=18$)	χ^2	P
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	448.64 ± 85.54	217.23 ± 29.18	10.373	0.009	269.64 ± 31.53	165.64 ± 27.63	15.962	< 0.001
APACHE- II (分)	5.74 ± 1.42	24.51 ± 4.49	9.472	0.016	20.54 ± 4.29	29.65 ± 5.43	14.924	< 0.001
miR-155	1.75 ± 0.95	4.31 ± 1.27	12.883	0.003	3.84 ± 0.53	5.64 ± 1.74	9.954	0.023
miR-492	3.75 ± 0.98	7.76 ± 2.08	9.191	0.025	5.63 ± 1.41	9.54 ± 2.25	9.245	0.031
SNAPPE- II 评分 (分)	5.95 ± 1.75	25.75 ± 5.14	10.187	0.006	15.86 ± 3.75	36.45 ± 5.32	16.546	< 0.001

2.3 三组儿童各指标水平相关性分析 相关性分析结果表明， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与 miR-492，miR-155，SNAPPE- II 评分具有显著负相关性，差异有统计学意义 ($r=-0.584, -0.623, -0.594$ ，均 $P < 0.05$)；APACHE II 评分与 miR-492，miR-155 水平，SNAPPE- II 评分呈显著正相关性，差异有统计学意义 ($r=0.863, 0.868, 0.757$ ，均 $P < 0.05$)，

miR-155 的敏感度为 81.53%，特异度为 91.43%，临界值为 1.43；SNAPPE- II 评分的敏感度为 91.57%，特异度为 84.57%，临界值为 22.8。miR-492，miR-155 与 SNAPPE- II 评分三者联合的敏感度为 94.57%，特异度为 95.85%，阳性预测值为 86.86%，阴性预测值为 97.54%，三项指标均对 ARDS 患儿死亡率有较好的预测作用，且三者联合的诊断效能高于单一指标，说明当 miR-492 > 0.84 ，miR-155 > 1.43 ，SNAPPE- II 评分 > 22.8 时，ARDS 患儿的死亡率较高。

2.4 各指标预测死亡的价值分析 见表 3，图 1。对各指标预测死亡率的分析显示，miR-492 的敏感度为 83.33%，特异度为 72.86%，临界值为 0.84；

表 3 各指标预测死亡的价值分析

项目	AUC	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
miR-492	0.887	0.84	83.33	72.86	44.12	94.44
miR-155	0.880	1.43	81.53	91.43	71.43	90.52
SNAPPE- II 评分	0.894	22.8	91.57	84.57	90.54	86.65
三者联合	0.928		94.53	95.85	86.86	97.54

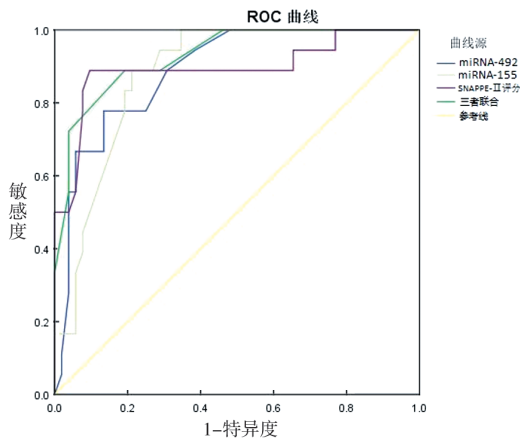


图1 miR-492, miR-155 联合 SNAPPE- II 评分的 ROC 曲线

3 讨论

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是由多种肺外致病因素引起的急性炎症性肺损伤, 是儿童时期的严重疾病, 其标志是肺泡膜通透性改变、肺表面活性剂功能障碍、弥漫性肺间质和肺泡水肿、肺透明膜的形成和肺泡塌陷, 可导致患儿死亡^[10], 根据流行病学研究, 该病的发病率在 0.7% ~ 1.6% 之间, 当并发其他呼吸道疾病时, 发病率可增加 3 ~ 4 倍^[11]。该病的治疗缺少特效方式, 主要是液体管理、营养支持、体外膜肺氧合、肺表面活性物质替代、呼吸支持等治疗。既往研究表明, 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) APACHE II 评分、休克与 ARDS 的预后相关^[12]。炎症功能障碍和细胞凋亡参与了 ARDS 的发展, 因此细胞因子如白介素 -1 (IL-1)、白介素 -6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 在预测 ARDS 的预后中也有一定的价值^[13]。然而, ARDS 的治疗难度仍然较大, 具有较高的病死率。因此, 研究 ARDS 发生发展的机制对其防治具有重要意义。

识别新的生物标志物是改善 ARDS 患儿预后的重要方法, miRNA 是小的非编码 RNA, 可在转录后水平调节基因表达。miRNA 可以与靶基因的 mRNA 配对形成 miRNA 诱导的沉默复合物, 从而降解或抑制靶基因的翻译。多项研究发现, 差异表达的 miRNA 与炎症反应密切相关, 在各种急慢性炎症性疾病中发挥着至关重要的作用^[14]。miRNA 与肿瘤的相关研究已成为医学界的热门话题。随着对 miRNA 研究的不断深入, 多项研究已经证实 miRNA 参与了 ARDS 的发生发展, 在 ARDS 患者细胞凋亡及炎症反应中具有一定作用^[15-16]。miRNA 不仅存在于组织和细胞中, 还存在于循环系统中, 并且在包括 ARDS 在内的多种疾病中差异表达, 是

诊断疾病及评估病情发展的新型生物标志物^[17]。最近的一项研究表明, miR-155 可以通过 Ang-2-Tie-2 途径分泌到脓毒症患者的血液中^[18]。miR-492 位于 12q22 染色体上, 肿瘤分泌的 miR-492 可以通过激活 Toll 样受体诱导的炎症反应来调节肿瘤微环境, 在转移性肝母细胞瘤、直肠癌、宫颈癌、胰腺癌组织中均可发现其表达上调, 与这些肿瘤的发生及转移有关^[19]。此外, miR-492 还可作为诊断急性心肌梗死的有效生物标志物^[20]。

本研究中, 三组儿童 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, miR-492, miR-155, APACHE II 和 SNAPPE- II 评分对比差异均有统计学意义。说明血清 miR-492 和 miR-155 对 ARDS 患儿的病情进展具有一定影响, 另一项研究表明, miR-155 可以作为一种新的生物标志物来预测 ARDS 患儿的死亡率和预后^[21], 与本研究结果一致。对于 miR-492 在 ARDS 中的表达及价值目前尚无报道, 丁莹等^[22]发现, miR-492 可调控单核巨噬细胞系统分泌免疫炎症因子, 从而影响支原体肺炎的感染及发病, 说明 miR-492 在急性炎症中存在高表达。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, APACHE II 评分是一直以来评价 ARDS 病情的重要指标。本研究相关性分析表明, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与 miR-492, miR-155, SNAPPE- II 评分呈显著负相关; APACHE II 评分与 miR-492, miR-155, SNAPPE- II 评分呈显著正相关。由此进一步说明, miR-492, miR-155 表达水平升高与患儿病情严重程度有关, 其中的原因有待进一步研究。有研究表明, SNAPPE- II 评分能够有效预测 ARDS 患儿的死亡风险, 早期进行评分有助于预测病情严重程度并改善预后^[23]。本研究 ROC 曲线分析显示, 三项指标均对 ARDS 患儿死亡率有较好的预测作用, 且三者联合的诊断效能高于单一指标, 当 miR-492 > 0.84, miR-155 > 1.43, SNAPPE- II 评分 > 22.8 时, ARDS 患儿的死亡率较高。

综上所述, miR-492, miR-155, SNAPPE- II 评分联合检测能够预测 ARDS 患儿的预后效果, miR-492, miR-155 可作为 ARDS 的潜在标志物。然而, 本研究仍然处于初步阶段, 样本来源比较单一, 今后需要更多大样本多中心临床研究证实 miR-492, miR-155 在 ARDS 中的应用价值, 使其成为诊断及预测预后效果的新途径。

参考文献:

- [1] 闫海燕, 杨云华, 杨云秀, 等. ARDS 患者肺泡动脉氧分压差与死腔分数检测在病情判断和短期预后评估中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 132-135, 164.
- YAN Haiyan, YANG Yunhua, YANG Yunxiu, et al. Application value of difference of alveolar arterial oxygen partial pressure and dead volume ratio in the

- ARDS patients to judge disease condition and short-term prognosis assessment [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(2): 132-135, 164.
- [2] 达晶, 张超, 吴红葵, 等. 急性心肌梗死患者血浆 miRNA-423-5p 与整合素连接激酶水平表达对评价近期临床预后的价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(5): 33-37.
- DA Jing, ZHANG Chao, WU Hongkui, et al. Expression of plasma miRNA-423-5p and integrin-linked kinase levels in patients with acute myocardial infarction for evaluating recent clinical outcomes [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(5): 33-37.
- [3] SHELHAMER M C, WESSON P D, SOLARI I L, et al. Prone positioning in moderate to severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: A cohort study and analysis of physiology [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(2): 241-252.
- [4] 姚少侠, 罗文强. 心房颤动患者血浆 miRNA-1 和 miRNA-155 检测在复律后复发预测的应用研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(3): 95-98, 102.
- YAO Shaoxia, LUO Wenqiang. Application of plasma miRNA-1 and miRNA-155 in predicting relapse after cardioversion for atrial fibrillation [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(3): 95-98, 102.
- [5] 骆曼, 李灵毅, 孔岳峰, 等. miR-492 对非小细胞肺癌细胞迁移及侵袭能力的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(22): 3845-3849.
- LUO Man, LI Lingyi, KONG Yuefeng, et al. Effect of miR-492 on migration and invasion of non-small cell lung cancer cells [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(22): 3845-3849.
- [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.
- Chinese Neonatologist Association. The Montreux definition of neonatal acute respiratory distress syndrome (2017) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2017, 32(19): 1456-1458.
- [7] 公维梅. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 Cc16 蛋白和 miRNA-122 表达及其临床意义 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1): 34-37.
- GONG Weimei. Expression and clinical significance of serum Cc16 protein and miRNA122 in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Journal of Critical Care in Internal Medicine*, 2020, 26(1): 34-37.
- [8] 陈波, 张惠荣, 段为浩, 等. 两种危重评分对新生儿呼吸窘迫综合征患儿死亡风险的预测价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3): 97-100.
- CHEN Bo, ZHANG Huirong, DUAN Weihao, et al. Value of two kinds of scores in prediction of mortality risk of neonatal respiratory distress syndrome [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2017, 27(3): 97-100.
- [9] POOR A D, ACQUAH S O, WELLS C M, et al. Implementing automated prone ventilation for acute respiratory distress syndrome via Simulation-Based training [J]. *American Journal of Critical Care*, 2020, 29(3): e52-e59.
- [10] 周垒垒, 张先明. 急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(3): 378-381.
- ZHOU Leilei, ZHANG Xianming. A review of studies on the pathogenesis and preclinical drug therapy of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2020, 32(3): 378-381.
- [11] 邹远霞, 张家瑜, 周波, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征诊疗研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(3): 129-132.
- ZOU Yuanxia, ZHANG Jiayu, ZHOU Bo, et al. Research progress in diagnosis and treatment of neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. *Journal of Medical Research*, 2021, 50(3): 129-132.
- [12] 卢彦秀, 林锦乐, 张文武, 等. 生物标志物组合检测在急性呼吸窘迫综合征中的应用进展 [J]. *中国急救医学*, 2021, 41(5): 450-453.
- LU Yanxiu, LIN Jinle, ZHANG Wenwu, et al. Application progress of combined detection of biomarkers in acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2021, 41(5): 450-453.
- [13] 孙丽, 徐刚. 重症肺炎并发 ARDS 老年患者血清 TNF- α , IL-6, IL-10, rHMGB1 水平及其与预后的相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(8): 1180-1183.
- SUN Li, XU Gang. Analysis of serum TNF- α , IL-6, IL-10 and HMGB1 levels in elderly patients with severe pneumonia complicated with ARDS and their correlation with prognosis [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2020, 25(8): 1180-1183.
- [14] 陆佳伟, 刘效谷, 张文波. lncRNA 及 miRNA 对 NLRP3 炎症小体信号的调控机制及其在相关疾病中的意义 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(22): 3149-3152.
- LU Jiawei, LIU Xiaogu, ZHANG Wenbo. The regulatory mechanism of lncRNA and miRNA on NLRP3 inflammasome signal and non-coding RNA's role in associated diseases [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(22): 3149-3152.
- [15] 周璐, 冯建国, 贾静, 等. miRNA-21 调节 JAK2/STAT3 通路关键因子在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的作用研究 [J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4): 424-430, 436.
- ZHOU Lu, FENG Jianguo, JIA Jing, et al. Role of miRNA-21 in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome via modulating the critical factors of JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Journal of Chengdu Medical College*, 2021, 16(4): 424-430, 436.
- [16] 孙博睿, 张文美, 朱光发. microRNA 在 ALI/ARDS 发病机制中调节作用的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(6): 451-454.
- SUN Borui, ZHANG Wenmei, ZHU Guangfa. Research progress of regulation effect of microRNA on pathogenesis mechanism of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *International Journal of Respiration*, 2021, 41(6): 451-454.
- [17] GOODWIN A J, LI Pengfei, HALUSHKA P V, et al. Circulating miRNA 887 is differentially expressed in ARDS and modulates endothelial (下转第 15 页)