

• 论 著 •

肺炎支原体肺炎患儿血清 lncRNA GAS5、TIMP3
水平变化及临床意义*韩彩云¹, 马 娇^{1△}, 李晓慧²

1. 榆林市星元医院儿科, 陕西榆林 719000; 2. 陕西省神木市中西医结合医院儿科, 陕西神木 719399

摘要:目的 探讨肺炎支原体肺炎(MPP)患儿血清长链非编码核糖核酸(lncRNA)生长抑制特异性基因5(GAS5)、组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)3水平变化及临床意义。方法 选取2021年1月至2023年10月榆林市星元医院儿科收治的MPP患儿150例作为MPP组,根据病情严重程度分为重症组(98例)和轻症组(52例),根据28d预后情况分为不良预后组(31例)和良好预后组(119例),另选取同期60例健康儿童作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应与酶联免疫吸附试验分别检测血清lncRNA GAS5及TIMP3水平。通过Pearson相关性分析血清lncRNA GAS5、TIMP3水平在MPP患儿中的相关性,采用多因素Logistic回归分析影响MPP患儿不良预后的因素,受试者工作特征曲线分析血清lncRNA GAS5、TIMP3水平对MPP患儿不良预后的预测价值。结果 重症组血清lncRNA GAS5、TIMP3水平低于轻症组和对照组($P<0.05$),轻症组血清lncRNA GAS5、TIMP3水平低于对照组($P<0.05$)。MPP患儿血清lncRNA GAS5与TIMP3水平呈正相关($r=0.633, P<0.001$)。150例MPP患儿28d不良预后发生率为20.67%(31/150)。不良预后组重症比例、峰值体温、降钙素原、C反应蛋白水平高于良好预后组($P<0.05$),住院时间长于良好预后组($P<0.05$),lncRNA GAS5、TIMP3水平低于良好预后组($P<0.05$)。重症、降钙素原水平升高为MPP患儿不良预后的独立危险因素($P<0.05$),lncRNA GAS5和TIMP3水平升高为其独立保护因素($P<0.05$)。血清lncRNA GAS5联合TIMP3水平预测MPP患儿不良预后的曲线下面积为0.878,大于血清lncRNA GAS5、TIMP3水平单独预测的0.780、0.778($P<0.05$)。结论 MPP患儿血清lncRNA GAS5、TIMP3水平降低与病情加重及不良预后密切相关,血清lncRNA GAS5联合TIMP3对MPP患儿不良预后有较高的预测价值。

关键词:肺炎支原体肺炎; 长链非编码核糖核酸生长抑制特异性基因5; 组织金属蛋白酶抑制剂3; 病情严重程度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.008

中图法分类号:R563

文章编号:1673-4130(2024)24-2983-06

文献标志码:A

Changes in serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels in children with mycoplasma
pneumoniae pneumonia and their clinical significance*HAN Caiyun¹, MA Jiao^{1△}, LI Xiaohui²

1. Department of Pediatrics, Yulin Xingyuan Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China;

2. Department of Pediatrics, Shenmu Hospital of Integrated Traditional Chinese and
Western Medicine, Shenmu, Shaanxi 719399, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes in the levels of serum long noncoding ribonucleic acid (lncRNA) growth arrest specific 5 (GAS5) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) 3 and the clinical significance in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A total of 150 children with MPP admitted to Department of Pediatrics of Yulin Xingyuan Hospital from January 2021 to October 2023 were selected as MPP group and were divided into a severe group (98 cases) and a mild group (52 cases) according to the severity of disease, and were divided into a poor prognosis group (31 cases) and a good prognosis group (119 cases) according to the 28 d prognosis. Another 60 healthy children during the same period were selected as the control group. Serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels were measured by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay respec-

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2020SF-138)。

作者简介:韩彩云,女,主治医师,主要从事呼吸、儿童生长发育方向的研究。△ 通信作者, E-mail:1661734818@qq.com。

tively. Pearson correlation was used to analyze the correlation of serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels in children with MPP, multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the poor prognosis in children with MPP, and receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels for poor prognosis in children with MPP. **Results** Serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels in the severe group were lower than those in the mild group and the control group ($P<0.05$), and serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels in the mild group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels were positively correlated in children with MPP ($r=0.633, P<0.001$). The incidence of 28 d poor prognosis in 150 children with MPP was 20.67% (31/150). The proportion of severe cases, peak body temperature, procalcitonin, and C-reactive protein levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), the length of hospital stay was longer than that in the good prognosis group ($P<0.05$), and the levels of lncRNA GAS5 and TIMP3 were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Critical illness and elevated procalcitonin level were independent risk factors for poor prognosis in children with MPP, and elevated lncRNA GAS5 and TIMP3 levels were independent protective factors ($P<0.05$). The area under the curve of serum lncRNA GAS5 combined with TIMP3 levels for predicting poor prognosis in children with MPP was 0.878, which was greater than 0.780 and 0.778 predicted by serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels alone ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in serum lncRNA GAS5 and TIMP3 levels in children with MPP is closely related to the worsening of the condition and poor prognosis, the combination of serum lncRNA GAS5 and TIMP3 has high predictive value for poor prognosis in children with MPP.

Key words: mycoplasma pneumoniae pneumonia; long noncoding ribonucleic acid growth arrest specific 5; tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 3; severity of disease; prognosis

肺炎支原体(MP)是儿童呼吸道感染的常见病原微生物,其所致的肺炎支原体肺炎(MPP)是目前我国≥5岁儿童社区获得性肺炎中最常见的类型^[1]。据中国疾病预防控制中心报告,2019年中国有21.9%的肺炎患儿(年龄≤17岁)为MPP^[2]。MPP起病和进展可急可缓,重症时可引起严重的肺部并发症,甚至危及MPP患儿的生命安全^[3]。因此,及时评估MPP患儿病情严重程度和预后非常重要。有研究表明,炎症反应在MPP发生发展中扮演重要角色^[4]。生长抑制特异性基因5(GAS5)是新近发现的长链非编码核糖核酸(lncRNA)之一,其参与调控炎症反应过程^[5-6]。有研究报道lncRNA GAS5在肺炎儿童血浆中呈低表达^[7]。组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)3是一种蛋白聚糖,能通过抑制基质金属蛋白酶(MMP)的作用来抑制炎症反应^[8]。据报道,TIMP3基因多态性与儿童肺炎复发有关^[9]。目前,关于MPP患儿血清lncRNA GAS5、TIMP3水平变化及临床意义尚不清楚,本研究就探讨MPP患儿血清lncRNA GAS5、TIMP3水平与病情严重程度及预后的关系,以期改善MPP患儿预后提供更多建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年10月榆林市星元医院(下称本院)儿科收治的MPP患儿150例作为MPP组,其中女70例,男80例;年龄1~15岁,平均(7.32±2.94)岁;病程1~6 d,平均4(3,4)d;

发病季节:春季13例,夏季57例,秋季41例,冬季39例。另选取同期于本院体检的60例健康儿童作为对照组,其中女28例,男32例;年龄1~15岁,平均(7.24±2.83)岁。MPP组纳入标准:(1)年龄≤17岁;(2)符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[10]MPP诊断标准;(3)患儿家属自愿签署知情同意书;(4)有完整资料。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)自身免疫性疾病;(3)肺结核、先天性肺发育不良、先天性呼吸系统发育畸形等其他呼吸系统疾病;(4)近1个月内使用激素、抗菌药物治疗;(5)先天性心脏病;(6)血液系统疾病;(7)其他非MP所致肺炎;(8)合并其他病毒、细菌感染。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平检测 MPP 患儿确诊时和健康儿童体检时,分别采集 3 mL 静脉血,以 1 500×g 离心(15 cm 半径)10 min,取上层血清分别保存于两管试剂管中。一管血清加入上海伟进生物科技有限公司提供的 TRIzol 试剂(编号:15596-026)提取血清总 RNA,广州威佳科技有限公司提供的 Takara 试剂(编号:RR013B A×2)逆转录为互补 DNA。以互补 DNA 为模板,根据 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂(上海易汇生物科技有限公司,编号:HRR820D-1)说明书建立实时荧光定量聚合酶链反应体系,互补 DNA 2.0 μL、SYBR Green 染料

12.5 μL 、上下游引物各 1.5 μL 、无酶无菌水 7.5 μL 。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min 1 次,97 $^{\circ}\text{C}$ 10 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 10 s、70 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 40 次。血清 lncRNA GAS5 水平以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法表示。lncRNA GAS5 的引物序列为上游引物 5'-CTTCTGGGCTCAAGTGATCCT-3',下游引物 5'-TTGTGCCATGAGACTCCATCAG-3';内参 GAPDH 的引物序列为上游引物 5'-CGACTTATACATGGCCTTA-3',下游引物 5'-TTCCGATCACTGTTGGAAT-3'。另一管血清用上海威奥生物科技有限公司提供的 TIMP3 酶联免疫吸附试验试剂盒(Human TIMP-3 ELISA Kit,编号:EH6490M)检测 TIMP3 水平。

1.2.2 资料收集 收集患儿性别、年龄、病程、病情严重程度、发病季节、发热、峰值体温、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、降钙素原、C 反应蛋白、氧疗时间、使用抗菌药物时间和住院时间等资料。

1.3 病情严重程度和预后分组 MPP 患儿入院后根据《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》^[10] 评估病情严重程度,分为重症组(98 例)和轻症组(52 例)。所有患儿均根据文献^[10]接受抗感染、止咳、平喘、雾化、氧疗等对症支持治疗,治疗 28 d 后根据是否并发支气管扩张、肺不张、闭塞性细支气管炎、肺坏死等并发症分为不良预后组和良好预后组^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件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,多组间比较采用趋势方差检验,进一步两两比较采用邦弗伦尼校正;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 U 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平在 MPP 患儿中的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 MPP 患儿不良预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平对 MPP 患儿不良预后的预测价值,Delong 检验比较血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平比较 重症组血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平低于轻症组和对照组($P<0.05$),轻症组血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 MPP 患儿血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,MPP 患儿血清 lncRNA GAS5 与 TIMP3 水平呈正相关($r=0.633, P<0.001$)。

2.3 MPP 患儿不良预后的单因素分析 150 例 MPP 患儿 28 d 不良预后 31 例,不良预后发生率为 20.67%。单因素分析结果显示,不良预后组重症比例、峰值体温、降钙素原、C 反应蛋白水平高于良好预后组($P<0.05$),住院时间长于良好预后组($P<0.05$),lncRNA GAS5、TIMP3 水平低于良好预后组($P<0.05$),两组其余资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA GAS5	TIMP3(ng/mL)
MPP 组	150	1.07±0.13	0.45±0.11
重症组	98	1.03±0.11 ^{ab}	0.41±0.10 ^{ab}
轻症组	52	1.16±0.11 ^a	0.53±0.10 ^a
对照组	60	1.32±0.26	0.55±0.08
<i>F</i>		117.520	81.060
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 MPP 患儿不良预后的多因素 Logistic 回归分析 以 MPP 患儿预后(不良/良好=1/0)为因变量,表 2 中差异有统计学意义的因素[病情严重程度(重症/轻症=1/0)、峰值体温、降钙素原、C 反应蛋白、住院时间、lncRNA GAS5、TIMP3]为自变量,建立影响 MPP 患儿不良预后的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,重症、降钙素原水平升高为 MPP 患儿不良预后的独立危险因素($P<0.05$),lncRNA GAS5 和 TIMP3 水平升高为其独立保护因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 MPP 患儿不良预后的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	不良预后组(<i>n</i> =31)	良好预后组(<i>n</i> =119)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.046	0.829
男	16(51.61)	64(53.78)		
女	15(48.39)	55(46.22)		
年龄(岁)	7.29±3.13	7.33±2.91	-0.063	0.950
病程(d)	4.00(3.00,5.00)	3.00(3.00,4.00)	-0.239	0.811
病情严重程度			10.774	0.001
重症	28(90.32)	70(58.82)		

续表 2 MPP 患儿不良预后的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	不良预后组($n=31$)	良好预后组($n=119$)	$\chi^2/t/Z$	P
轻症	3(9.68)	49(41.18)		
发病季节[$n(\%)$]			0.414	0.937
春季	3(9.68)	10(8.40)		
夏季	13(41.94)	44(36.97)		
秋季	8(25.81)	33(27.73)		
冬季	7(22.58)	32(26.89)		
发热	20(64.52)	65(54.62)	0.980	0.322
峰值体温($^{\circ}\text{C}$)	40.24 $\pm$ 0.60	39.78 $\pm$ 0.63	3.678	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	11.56 $\pm$ 3.23	10.22 $\pm$ 3.42	1.950	0.053
血红蛋白(g/L)	119.88 $\pm$ 9.28	122.72 $\pm$ 10.13	-1.413	0.160
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	283.83 $\pm$ 64.29	311.41 $\pm$ 98.32	-1.883	0.064
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	31.22 $\pm$ 6.42	30.02 $\pm$ 6.07	0.970	0.334
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	48.06 $\pm$ 6.12	47.34 $\pm$ 9.38	0.519	0.605
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	0.27(0.18,0.37)	0.17(0.09,0.23)	-4.584	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	70.41(31.90,120.39)	29.17(12.82,58.36)	-4.082	<0.001
氧疗时间(d)	4.00(3.00,5.00)	3.00(3.00,4.00)	-1.915	0.055
使用抗菌药物时间(d)	9.00(8.00,10.00)	9.00(7.50,9.00)	-1.177	0.239
住院时间(d)	12.00(9.00,13.00)	10.00(9.00,10.00)	-3.923	<0.001
lncRNA GAS5	0.98 $\pm$ 0.08	1.10 $\pm$ 0.13	-4.896	<0.001
TIMP3(ng/mL)	0.35 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.10	-5.951	<0.001

2.5 血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平对 MPP 患儿不良预后的预测价值 以多因素 Logistic 回归拟合血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平的预测概率 $\text{Ln}(P/1-P)=15.103-0.208\times\text{lncRNA GAS5}-0.275\times\text{TIMP3}$,保存虚拟概率做联合曲线。ROC 曲线结果

显示,血清 lncRNA GAS5 联合 TIMP3 水平预测 MPP 患儿不良预后的 AUC 为 0.878,大于血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平单独预测的 0.780、0.778 ($Z=2.932、2.899,P=0.003、0.004$)。见表 4。

表 3 MPP 患儿不良预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
重症	1.484	0.577	6.615	0.010	4.410	1.423~13.665
峰值体温升高	0.453	0.653	0.483	0.487	1.574	0.438~5.657
降钙素原升高	0.158	0.071	4.966	0.026	1.171	1.019~1.346
C 反应蛋白升高	0.428	0.224	3.654	0.056	1.535	0.989~2.382
住院时间延长	0.492	0.249	3.890	0.049	1.635	1.003~2.665
lncRNA GAS5 升高	-0.267	0.088	9.215	0.002	0.765	0.644~0.910
TIMP3 升高	-0.394	0.130	9.161	0.002	0.674	0.522~0.870

表 4 血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平对 MPP 患儿不良预后的预测价值

指标	AUC	95% CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
lncRNA GAS5	0.780	0.705~0.844	<0.001	1.08	87.10	57.14	0.442
TIMP3	0.778	0.703~0.842	<0.001	0.49 ng/mL	100.00	42.02	0.420
两项联合	0.878	0.815~0.926	<0.001	0.12	96.77	68.07	0.648

3 讨 论

MP 是一种介于病毒与细菌之间的微生物,其结

构呈环状双股 DNA,其通过飞沫等传播途径进入呼吸道后能借助滑行运动定位于纤毛间,并通过自身黏

附蛋白使其黏附于呼吸道上皮,以抵抗吞噬细胞的吞噬和纤毛的清除,同时 MP 的黏附蛋白也能通过细胞毒效应直接损伤呼吸道上皮和黏膜,最终引起肺炎^[12]。儿童由于免疫系统功能较弱成为 MPP 的主要人群,既往认为其临床表现轻微甚至具有自限性,但近年来随着大环内酯类药物耐药的出现,越来越多的 MPP 患儿发展为重症 MPP 甚至难治性 MPP,病情重且迁移难愈,因治疗不及时而遗留多种肺部后遗症,最终引起肺功能减退甚至死亡^[13-14]。早期、准确地评估 MPP 患儿病情和预测预后,对指导临床采取针对措施和改善预后意义重大。

炎症反应是 MPP 发生发展的关键机制,MP 感染后其丝状体顶端的黏附蛋白能通过细胞毒性激活初始炎症反应,炎症损伤肺部组织后可促使机体产生更多的炎症细胞因子,启动炎症级联放大效应导致加剧肺部损伤甚至肺外器官损害,促进 MPP 发生发展^[4,12]。lncRNA 是长度>200 个核苷酸的非编码核糖核酸,在肺炎中发挥广泛的作用。它可以作为竞争性内源性 RNA,通过与微小核糖核酸竞争结合,调节转录后的靶基因表达。这一机制在转录水平上对肺炎的发生和进程产生影响,进而参与肺炎的调控^[15]。lncRNA GAS5 定位于人染色体 1q25.1,既往研究有报道其在癌症中的作用^[16]。近年有研究发现,lncRNA GAS5 还在炎症反应中发挥重要作用,如 lncRNA GAS5 能靶向 miR-146a 抑制肺部炎症反应,进而抑制脓毒症相关急性肺损伤^[17];lncRNA GAS5 能靶向 miR-429/双特异性磷酸酶 1 抑制肺泡上皮细胞炎症反应,进而减轻脂多糖诱导的急性肺损伤^[18]。这些研究说明 lncRNA GAS5 具有抑制肺部炎症反应的作用。SHEN 等^[19]研究结果显示,上调 lncRNA GAS5 能靶向 miR-21/细胞因子信号转导抑制因子 6,增强巨噬细胞吞噬能力。同时有研究报道,lncRNA GAS5 在 MPP 组织中呈低表达^[20]。然而关于血清 lncRNA GAS5 水平对 MPP 患儿的临床意义尚不可知。本研究结果显示,对照组、轻症组、重症组血清 lncRNA GAS5 水平依次降低,lncRNA GAS5 水平升高为 MPP 患儿不良预后的独立保护因素,说明血清 lncRNA GAS5 水平降低与病情加重和不良预后密切相关,其原因可能与 lncRNA GAS5 能纠正辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞(Th17/Treg)失衡有关。Th17/Treg 失衡可引起多种促炎细胞因子表达,并抑制多种抗炎细胞因子表达,是 MPP 炎症反应持续进展的重要原因^[21]。lncRNA GAS5 能靶向 miR-217/信号传导及转录激活蛋白 5 轴,纠正 Th17/Treg 失衡,减轻 MPP 患儿肺部炎症反应,进而减缓病情进展和改善预后^[22]。

MMP 是具有锌离子活性的蛋白水解酶,目前已鉴定出超过 24 个家族成员,不仅能降解几乎所有的

细胞外基质中成分,部分家族成员如 MMP1、2、3、8、9、13 等还能激活核因子- κ B 等炎症信号通路和上调白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子来促进炎症发生发展,在肺部炎症中发挥至关重要的作用^[23]。TIMP 是由单核/巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、角质细胞等产生的 MMP 天然抑制剂,TIMP3 是 TIMP 家族唯一对细胞外基质具有高亲和力的成员,其底物包含所有的 MMP,可与 MMP 结合并阻断其活性,抑制 MMP 介导的相关作用^[9]。MMP 家族中多个成员已被证实与肺炎患者病情和预后密切相关^[24-25]。有研究报道,在博来霉素诱导的肺炎小鼠模型中,敲除 TIMP3 能增强肺部免疫细胞浸润和促炎因子表达,而上调 TIMP3 能逆转该过程^[26]。且有研究发现,TIMP3 在 MPP 组织中呈低表达^[20]。因此推测血清 TIMP3 水平可能与 MPP 患儿病情和预后相关。本研究结果显示,对照组、轻症组、重症组血清 TIMP3 水平依次降低,TIMP3 水平升高为 MPP 患儿不良预后的独立保护因素,说明血清 TIMP3 水平降低与病情加重和不良预后密切相关。分析其机制可能如下:(1)TIMP3 能与 MMP 结合终止其活性,抑制 MMP 介导的炎症信号通路激活和炎症细胞因子表达^[23];同时 TIMP3 能促进巨噬细胞由促炎表型向抗炎表型转化,抑制肺部炎症细胞浸润,减轻肺部炎症反应,进而减缓 MPP 患儿病情进展和改善预后^[26]。(2)MMP 介导的细胞外基质能诱导组织纤维化,TIMP3 能阻断 MMP 介导的肺纤维化,促进 MPP 患儿肺组织损伤修复,减缓病情进展和改善预后^[27]。

本研究结果显示,MPP 患儿血清 lncRNA GAS5 与 TIMP3 水平呈正相关,说明 lncRNA GAS5 和 TIMP3 可能共同参与 MPP 过程,共同影响 MPP 患儿病情和预后。YANG 等^[20]研究也证实,lncRNA GAS5 能靶向 miR-222-3p 上调 TIMP3 表达,降低 MPP 炎症反应。本研究结果还显示,除重症外,降钙素原水平升高也会增加 MPP 患儿不良预后风险,与国内学者报道一致^[28],可能与降钙素原水平升高反映 MP 导致全身炎症反应更严重有关。ROC 曲线结果显示,血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平分别为 1.08、0.49 ng/mL 时,二者预测 MPP 患儿不良预后的 AUC 为 0.780、0.778,血清 lncRNA GAS5 联合 TIMP3 水平预测的 AUC 为 0.878,大于血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平单独预测。这提示血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平可能成为 MPP 患儿不良预后的辅助预测指标,联合检测血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平能更准确地预测 MPP 患儿预后。

综上所述,血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平降低与病情加重和不良预后密切相关,血清 lncRNA GAS5、TIMP3 水平联合预测 MPP 患儿不良预后的价值较高。但本研究样本量有限且随访时间短,有待

大样本量深入研究。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85.

[2] LI Z J, ZHANG H Y, REN L L, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5026.

[3] 王亨, 刘金荣, 赵顺英. 儿童重症肺炎支原体肺炎的诊治进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(11): 842-845.

[4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 中国儿童肺炎支原体感染实验室诊断规范和临床实践专家共识(2019 年)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(5): 366-373.

[5] 赵勇, 梁丽丽, 江南. LncRNA GAS5 靶向调控 miR-144-3p 对结核分枝杆菌感染的巨噬细胞凋亡和炎症反应的影响[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(8): 744-751.

[6] 石飞, 霍晓雪, 徐建国. 长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录子 5 负调控核仁磷酸蛋白 1 对胃癌细胞顺铂耐药性的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(10): 1166-1171.

[7] WANG X, GUO P, TIAN J, et al. LncRNA GAS5 participates in childhood pneumonia by inhibiting cell apoptosis and promoting SHIP-1 expression via downregulating miR-155[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 362.

[8] FAN D, KASSIRI Z. Biology of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3), and its therapeutic implications in cardiovascular pathology [J]. Front Physiol, 2020, 6(11): 661.

[9] KORYTINA G F, AKHMADISHINA L Z, VIKTOROVA E V, et al. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children[J]. J Hum Genet, 2013, 58(7): 467-474.

[10] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.

[11] 袁静, 陈庆仪, 杨好贤, 等. 含凝血功能五项 Nomogram 预测模型预测重症肺炎支原体肺炎患儿预后的效果研究[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(3): 90-94.

[12] 王慧霞. 肺炎支原体致病机制及其疫苗的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2022, 50(1): 77-82.

[13] 汪慧华, 邹映雪. 肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(12): 136-140.

[14] 鲍汝英, 徐国成. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的发病机制及治疗进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(13): 1274-1278.

[15] GAN T, YU J, HE J. miRNA, lncRNA and circRNA: targeted molecules with therapeutic promises in Mycoplasma pneumoniae infection[J]. Arch Microbiol, 2023, 205(8): 293.

[16] 徐静纯, 王聪. 长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录因子 5 在宫颈癌中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(12): 1196-1200.

[17] LI J, XU H, LI N, et al. Long non-coding RNA growth arrest specific 5 is downregulated in sepsis-ALI and inhibits apoptosis by up-regulating miR-146a[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 4146-4152.

[18] LI J, LIU S. LncRNA GAS5 suppresses inflammatory responses and apoptosis of alveolar epithelial cells by targeting miR-429/DUSP1[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113(4): 104357.

[19] SHEN Y, XU J, ZHI S, et al. MIP from legionella pneumophila influences the phagocytosis and chemotaxis of RAW264. 7 macrophages by regulating the lncRNA GAS5/miR-21/SOCS6 axis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 4(12): 810865.

[20] YANG L, ZHANG X, LIU X. Long non-coding RNA GAS5 protects against mycoplasma pneumoniae pneumonia by regulating the microRNA-222-3p/TIMP3 axis[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 380.

[21] 李志萍, 陈惠军, 常绍鸿, 等. 儿童支原体肺炎的 Th17/Treg 细胞平衡变化及 Notch 信号通路作用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1048-1052.

[22] CHI X, GUO Y, ZHANG L, et al. Long non-coding RNA GAS5 regulates Th17/Treg imbalance in childhood pneumonia by targeting miR-217/STAT5[J]. Cell Immunol, 2021, 364(6): 104357.

[23] LEE H S, KIM W J. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10546.

[24] WANG F, YANG S, LIU C, et al. Matrix metalloproteinase 3: a novel effective biomarker for predicting the mortality and the severity of pneumonia[J]. Clin Lab, 2022, 68(1): 165-178.

[25] 李菲, 唐萍, 曹蓉. 血清心肌酶、CRP、HMGB1、MMP-9 水平在新生儿肺炎感染类型鉴别及病情评估中的应用价值[J]. 海南医学, 2021, 32(2): 164-168.

[26] GILL S E, GHARIB S A, BENCH E M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 moderates the proinflammatory status of macrophages[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(5): 768-777.

[27] XU W, LI F, ZHU L, et al. Pacenta polypeptide injection alleviates the fibrosis and inflammation in cigarette smoke extracts-induced BEAS-2B cells by modulating MMP-9/TIMP-1 signaling[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(11): e23453.

[28] 姜晓华, 董九伟, 任杰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清 FCGBP、SAA1、CXCL10 水平及其与预后的关系[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(5): 719-723.