

· 论 著 ·

新生儿败血症外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平与病情程度及并发急性肾损伤的关系*

陈婷婷, 陈 剑, 孙绪娥, 苏 磊, 杨利君[△]
商洛市中心医院新生儿科, 陕西商洛 726000

摘 要: **目的** 探讨新生儿败血症(NS)外周血巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、脂蛋白相关性磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、趋化因子 CC 基序配体 3(CCL3)水平与病情程度及并发急性肾损伤(AKI)的关系。 **方法** 选取 2021 年 5 月至 2024 年 5 月该院收治的 112 例 NS 患儿为研究对象,根据新生儿急性生理学评分-II (SNAP-II 评分)将其分为轻度组(71 例)和重度组(41 例),并根据患儿是否并发 AKI 将其分为 AKI 组(47 例)和非 AKI 组(65 例),另选取同期于该院的 112 例健康新生儿为对照组。检测各组外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平,采用 Pearson 相关分析 NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平与 NS 病情严重程度相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NS 患儿并发 AKI 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 对 NS 患儿病情严重程度及患儿并发 AKI 的预测价值。 **结果** 重度组外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平高于轻度组、对照组($P < 0.05$),且轻度组高于对照组($P < 0.05$);重度组 SNAP-II 评分高于轻度组($P < 0.05$)。NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平与 SNAP-II 评分均呈正相关($r = 0.512, 0.463, 0.547, P < 0.05$)。外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 诊断重度 NS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.772、0.753,三者联合诊断的 AUC 为 0.888,大于单独指标($P < 0.05$)。AKI 组外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平高于非 AKI 组($P < 0.05$)。新生儿窒息、高 MIF、高 Lp-PLA₂、高 CCL3 是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素($P < 0.05$)。外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 预测 NS 患儿并发 AKI 的 AUC 分别为 0.770、0.759、0.757,三者联合预测的 AUC 为 0.910,大于单独指标($P < 0.05$)。 **结论** NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA₂、CCL3 水平升高,与病情加重及并发 AKI 密切相关,三者联合检测在 NS 病情程度和 AKI 风险评估中具有较高价值。

关键词: 新生儿败血症; 巨噬细胞迁移抑制因子; 脂蛋白相关性磷脂酶 A₂; 趋化因子 CC 基序配体 3; 急性肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.008 中图法分类号:R722.13
文章编号:1673-4130(2025)15-1837-07 文献标志码:A

Relationship between MIF, Lp-PLA₂, CCL3 levels in peripheral blood and severity of disease and complication of acute kidney injury in neonatal sepsis*

CHEN Tingting, CHEN Jian, SUN Xu'e, SU Lei, YANG Lijun[△]

Department of Neonatology, Shangluo Central Hospital, Shangluo, Shaanxi 726000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF), lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and chemokine CC motif ligand 3 (CCL3) in peripheral blood and severity of disease and complication of acute kidney injury in neonatal sepsis. **Methods** A total of 112 children with NS admitted to this hospital from May 2021 to May 2024 were selected as the research objects. According to the neonatal acute physiology score II (SNAP-II score), they were divided into mild group (71 cases) and severe group (41 cases), and according to whether the children were complicated with AKI, they were divided into AKI group (47 cases) and non-AKI group (65 cases). In addition, 112 healthy neonates who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of MIF, Lp-PLA₂ and CCL3 in peripheral blood were detected in each group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of MIF, Lp-PLA₂ and CCL3 in peripheral blood and the severity of NS. Multivariate Logistic regression was used to analyze the

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2021SF-439)。

作者简介:陈婷婷,女,主治医师,主要从事新生儿疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:373866371@qq.com。

influencing factors of AKI in children with NS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of peripheral blood MIF, Lp-PLA2 and CCL3 for the severity of NS and the complication of AKI in NS. **Results** The levels of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in the severe group were higher than those in the mild group and the control group ($P<0.05$), and those in the mild group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The severe group had a significantly higher SNAP-Ⅱ score than the mild group ($P<0.05$). The levels of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in peripheral blood of NS children were positively correlated with SNAP-Ⅱ score ($r=0.512, 0.463, 0.547, P<0.05$). The area under the curve (AUC) of peripheral blood MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in the diagnosis of severe NS was 0.782, 0.772 and 0.753, respectively. The AUC of combined diagnosis was 0.888, which was higher than that of individual indicators ($P<0.05$). The levels of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in AKI group were higher than those in non-AKI group ($P<0.05$). Neonatal asphyxia, high levels of MIF, Lp-PLA2, and CCL3 were risk factors for AKI in children with NS ($P<0.05$). The AUC of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in predicting AKI in children with NS were 0.770, 0.759 and 0.757, respectively. The AUC of the combined prediction of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 was 0.910, which was higher than that of each index alone ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 in peripheral blood of children with NS are increased, which are closely related to the aggravation of NS and the development of AKI. The combined detection of MIF, Lp-PLA2 and CCL3 has a high value in the assessment of the severity of NS and the risk of AKI.

Key words: neonatal sepsis; macrophage migration inhibitory factor; lipoprotein-associated phospholipase A2; chemokine CC motif ligand 3; acute kidney injury

新生儿败血症(NS)是一种在新生儿期发生的严重感染性疾病,其特点是病原体侵入血液循环,并在其中生长繁殖、产生毒素,引发全身性感染^[1]。急性肾损伤(AKI)作为 NS 的常见并发症,一旦发生,不仅增加了临床治疗的难度,也加剧了 NS 的病情进展,成为导致 NS 患儿死亡的主要原因之一^[2]。此外,即使 AKI 患儿幸存,在其成长过程中仍有可能发展为慢性肾脏病或终末期肾病,严重威胁其生命安全。鉴于 NS 患儿并发 AKI 的高死亡风险,早期识别、评估和及时有效的医疗干预对于改善患儿预后和降低病死率具有至关重要的意义。相关研究显示,NS 引发的炎症反应能引起肾小管细胞凋亡、内皮功能障碍和肾实质损伤,从而导致 AKI^[3]。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种多效性细胞因子,在炎症、缺血再灌注损伤刺激下表达升高,参与炎症反应过程,既往报道显示,脓毒症大鼠模型中 MIF 水平升高,促使炎症细胞在受累组织中浸润,与肾损伤有关^[4-5]。脂蛋白相关性磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种炎症指标,介导血管炎症和氧化应激,相关研究显示,脓毒症小鼠血清 Lp-PLA2 表达增加,与促炎细胞因子水平增加有关^[6],重症 AKI 患者血清 Lp-PLA2 呈异常高表达,与患者短期预后不良密切相关^[7]。趋化因子 CC 基序配体 3(CCL3)是一种巨噬细胞炎症蛋白,能刺激单核细胞产生促炎细胞因子白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α ,加剧炎症反应。CCL3 在儿童败血症中水平升高,可用于区分疟疾和儿童败血症^[8]。

顺铂诱导的 AKI 小鼠肾组织中 CCL3 水平升高,引起肾组织巨噬细胞浸润增多和肾损伤^[9]。鉴于此,本研究拟探讨 NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平与病情程度及并发 AKI 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2024 年 5 月本院收治的 112 例 NS 患儿为研究对象,纳入标准:(1) NS 符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》^[10]相关诊断标准;(2)出生日龄 <30 d;(3)入住重症监护病房时间 >48 h。排除标准:(1)新生儿先天性肾病或泌尿道畸形;(2)染色体异常、先天性免疫缺陷性疾病;(3)新生儿先天性恶性肿瘤;(4)入组前接受抗菌药物、免疫抑制剂等治疗;(5)住院期间患儿死亡。另选取同期本院的 112 例健康新生儿为对照组。本研究已通过本院伦理委员会批准(批件号: LWLLSL2021-056),所有参与者法定监护人均签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有 NS 患儿的临床资料,包括出生日龄、性别、出生体重,是否双胞胎或多胎,是否小于胎龄儿、分娩方式,有无胎膜早破,有无羊水污染、有无新生儿窒息,母体妊娠期合并症(妊娠期高血压、妊娠期糖尿病)、新生儿并发症(颅内感染、呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、缺血缺氧性脑病、感染性休克)、临床治疗(肺泡表面活性剂、机械通气、血管活性药)及实验室数据[血肌酐(Scr)、血尿素氮、血

钾、血糖、C-反应蛋白]。

1.2.2 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平检测 所有受试儿(NS 患儿治疗前,健康新生儿入组当日)采集静脉血 2 mL,注入含乙二胺四乙酸的抗凝试管混匀,应用酶联免疫吸附试验检测外周血中 MIF(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司)、Lp-PLA2(试剂盒购自上海研启生物科技有限公司)、CCL3(试剂盒购自上海研启生物科技有限公司)水平。

1.3 NS 病情严重程度及并发 AKI 评估标准 NS 病情严重程度评估标准:采用新生儿急性生理学评分-II (SNAP-II 评分)^[11] 从平均血压、最低体温、氧合指数、最低血清 pH 值、尿量、多发惊厥、Apgar 得分、出生体重、小于胎龄儿进行测定,满分 0~115 分,≤30 分为轻度,>30 分为重度,根据 SNAP-II 评分将 NS 患儿分为轻度组(71 例)和重度组(41 例)。AKI 诊断标准^[12]:48 h 内 Scr 升高 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μmol/L)或既往 1 周内 Scr 水平升高 ≥ 基线水平的 1.5 倍或 24 h 内尿量 < 1.0 mL/(kg·h)。根据患儿是否并发 AKI 分为 AKI 组(47 例)和非 AKI 组(65 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件处理统计学数据。计量资料经 K-S 检验服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平与 SNAP-II 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 NS 患儿并发 AKI 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 对 NS 患儿病情严重程度及患儿并发 AKI 的预测价值。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、轻度组和重度组基线资料比较 对照组、轻度组和重度组受试儿性别、出生日龄、出生体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),均衡性良好,见表 1。

表 1 对照组、轻度组和重度组基线资料比较(<i>n</i> / <i>n</i> 或 $\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	男/女	出生日龄(d)	出生体重(kg)
对照组	112	65/47	5.13±1.29	3.12±0.61
轻度组	71	41/30	5.20±1.39	3.12±0.53
重度组	41	26/15	5.23±1.30	3.07±0.67
χ^2/t		0.419	0.111	0.117
<i>P</i>		0.811	0.895	0.889

2.2 对照组、轻度组和重度组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平和 SNAP-II 评分比较 重度组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平高于轻度组、对照组($P < 0.05$),且轻度组高于对照组($P < 0.05$);重度组 SNAP-II 评分高于轻度组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平与 NS 病情严重程度的相关性 NS 患儿外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平与 SNAP-II 评分均呈正相关($r = 0.512, 0.463, 0.547, P < 0.001$)。

2.4 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 对重度 NS 的诊断价值 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 诊断重度 NS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.772、0.753,联合诊断的 AUC 为 0.888,大于单独指标诊断($Z = 2.149, 2.404, 2.640, P < 0.05$),见表 3、图 1。

表 2 对照组、轻度组和重度组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 和 SNAP-II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MIF(μg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	CCL3(pg/mL)	SNAP-II 评分(分)
对照组	112	1.35±0.26	139.65±27.45	12.35±3.02	—
轻度组	71	3.51±0.92 ^a	240.35±51.69 ^a	18.65±5.11 ^a	20.31±4.26
重度组	41	5.54±1.37 ^{ab}	351.28±77.85 ^{ab}	21.35±6.84 ^{ab}	42.51±7.65
<i>F/t</i>		451.172	309.697	74.209	19.753
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;—为此项无数据。

表 3 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 对重度 NS 的诊断价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
MIF	0.782(0.694~0.854)	4.47 μg/L	73.17	87.32	0.605
Lp-PLA2	0.772(0.683~0.846)	295.55 ng/mL	70.73	83.10	0.538
CCL3	0.753(0.662~0.829)	19.21 pg/mL	73.17	83.10	0.563
联合	0.888(0.815~0.940)	—	97.56	81.69	0.793

注:—为此项无数据。

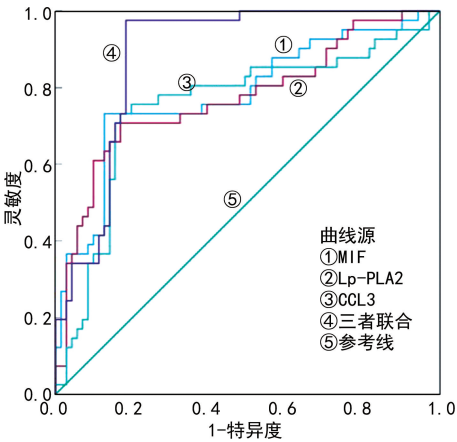


图 1 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 诊断重度 NS 的 ROC 曲线

2.5 AKI 组和非 AKI 组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平比较 AKI 组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平高于非 AKI 组($P<0.05$),见表 4。

2.6 单因素和多因素 Logistic 回归分析 NS 患儿并发 AKI 的影响因素 单因素分析结果显示,AKI 组新生儿窒息比例、感染性休克比例高于非 AKI 组($P<0.05$),入院 Scr、入院血尿素氮水平高于非 AKI 组($P<0.05$),两组出生日龄、性别、出生体重,双胞胎或多胎、小于胎龄儿等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。以表 4、表 5 中差异有统计学意义的

因素为自变量[新生儿窒息(赋值:0=否,1=是)、感染性休克(赋值:0=否,1=是),入院 Scr、入院血尿素氮、外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 均为连续型变量,原值录入],以 NS 患儿是否并发 AKI(赋值:0=否,1=是)为因变量,采用逐差法剔除无关变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,新生儿窒息、高 MIF、高 Lp-PLA2、高 CCL3 是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素($P<0.05$),见表 6。

2.7 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 对 NS 患儿并发 AKI 的预测价值 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 预测 NS 患儿并发 AKI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.770、0.759、0.757,联合预测的 AUC 为 0.910,大于各指标单独预测($Z=2.744、3.412、2.979,P<0.05$),见表 7、图 2。

表 4 AKI 组和非 AKI 组外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MIF ($\mu\text{g/L}$)	Lp-PLA2 (ng/mL)	CCL3 (pg/mL)
AKI 组	47	5.63 $\pm$ 0.85	359.84 $\pm$ 69.81	22.06 $\pm$ 3.26
非 AKI 组	65	3.26 $\pm$ 0.69	223.92 $\pm$ 63.56	17.89 $\pm$ 3.41
<i>t</i>		16.265	10.716	6.505
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 AKI 组和非 AKI 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	AKI 组($n=47$)	非 AKI 组($n=65$)	t/χ^2	<i>P</i>
出生日龄(d)	5.32 $\pm$ 1.13	5.13 $\pm$ 1.06	0.911	0.365
性别				
男	29(61.70)	38(58.46)	0.119	0.730
女	18(38.30)	27(41.54)		
出生体重(kg)	3.12 $\pm$ 0.65	3.08 $\pm$ 0.57	0.345	0.730
双胞胎或多胎	6(12.77)	10(15.38)	0.153	0.696
小于胎龄儿	5(10.64)	9(13.85)	0.257	0.612
分娩方式				
剖宫产	20(42.55)	27(41.54)	0.012	0.914
阴道分娩	27(57.45)	38(58.46)		
胎膜早破	7(14.89)	13(20.00)	0.485	0.486
羊水污染	9(19.15)	15(23.08)	0.250	0.617
新生儿窒息	12(25.53)	7(10.77)	4.220	0.040
母体妊娠期合并症				
妊娠期高血压	9(19.15)	11(16.92)	0.092	0.761
妊娠期糖尿病	7(14.89)	12(18.46)	0.247	0.620
新生儿并发症				
颅内感染	3(6.38)	6(9.23)	0.299	0.584
呼吸窘迫综合征	5(10.64)	9(13.85)	0.257	0.612
坏死性小肠结肠炎	2(4.26)	5(7.69)	0.550	0.458

续表 5 AKI 组和非 AKI 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	AKI 组($n=47$)	非 AKI 组($n=65$)	t/χ^2	P
缺血缺氧性脑病	3(6.38)	5(7.69)	0.071	0.791
感染性休克	9(19.15)	4(6.15)	4.490	0.034
临床治疗				
肺泡表面活性剂	4(8.51)	7(10.77)	0.157	0.692
机械通气	5(10.64)	8(12.31)	0.074	0.785
血管活性药	5(10.64)	2(3.08)	2.662	0.103
入院 Scr($\mu\text{mol/L}$)	20.15 $\pm$ 3.26	17.24 $\pm$ 2.68	5.176	<0.001
入院血尿素氮(mmol/L)	5.12 $\pm$ 1.34	3.35 $\pm$ 0.77	8.831	<0.001
血钾(mmol/L)	3.52 $\pm$ 0.16	3.51 $\pm$ 0.17	0.315	0.754
血糖(mmol/L)	4.35 $\pm$ 1.02	4.29 $\pm$ 1.10	0.294	0.770
C-反应蛋白(mg/L)	2.01 $\pm$ 0.42	1.98 $\pm$ 0.38	0.394	0.694

表 6 多因素 Logistic 回归分析 NS 患儿并发 AKI 的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	6.352	2.885	4.847	—	0.003
新生儿窒息	1.241	0.415	8.942	3.459(1.534~7.802)	<0.001
MIF	0.715	0.302	5.605	2.044(1.131~3.695)	<0.001
Lp-PLA2	0.635	0.285	4.964	1.887(1.079~3.299)	0.001
CCL3	0.512	0.249	4.228	1.668(1.024~2.718)	0.006

注:—为此项无数据。

表 7 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 对 NS 患儿并发 AKI 的预测价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
MIF	0.770(0.681~0.844)	4.45 $\mu\text{g/L}$	74.47	83.08	0.576
Lp-PLA2	0.759(0.669~0.835)	291.80 ng/mL	76.60	83.08	0.597
CCL3	0.757(0.667~0.833)	19.98 pg/mL	74.47	84.62	0.591
联合	0.910(0.841~0.956)	—	97.87	81.54	0.794

注:—为此项无数据。

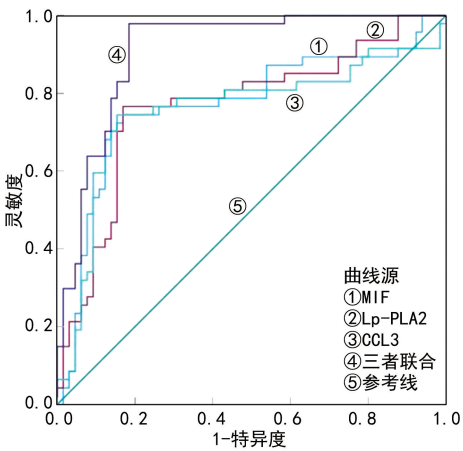


图 2 外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 预测 NS 患儿并发 AKI 的 ROC 曲线

3 讨 论

NS 是一种在新生儿期发生的严重感染性疾病，

其特点是病情进展迅速,由于新生儿的免疫功能尚未完全发育,病原体能够迅速通过血液循环散布至全身,引发难以控制的感染和多器官受累,这对患儿的生命安全构成了严重威胁^[13]。AKI 作为 NS 的一种严重并发症,其临床特征包括 Scr 水平的升高和尿量的持续减少,患儿往往需要接受连续性肾脏替代治疗,且预后较差。与未发生 AKI 的患儿相比,发生 AKI 的患儿生存率显著降低^[14]。在 NS 的病理过程中,核因子- κ B(NF- κ B)发生泛素化,并转移到细胞核内,其转录活性显著增强,进而诱导大量促炎细胞因子的产生。这些因子能够募集白细胞迁移并浸润至肾组织,导致肾小管细胞凋亡和肾组织损伤^[15]。因此,探讨与炎症相关的生物标志物对于评估 NS 的病情严重程度及 AKI 的发展具有重要的临床价值。这些生物标志物不仅有助于早期识别和评估 NS 和 AKI,还能为临床治疗提供指导,从而可能改善患儿

的预后。

MIF 是一种具有促炎和免疫调节作用的细胞因子,它在多种细胞类型中表达,包括巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞和心肌细胞。在炎症、缺血和缺氧等条件下,MIF 能够迅速被释放到外周血液循环中,并通过与其受体分化簇 74 和分化簇 44 结合,募集单核细胞、中性粒细胞及淋巴细胞,从而介导炎症级联反应^[16]。MIF 在脓毒症小鼠模型中表达增高,促使炎症巨噬细胞募集和积累,增加炎症细胞因子水平,加剧炎症损伤^[17]。MIF 与肾损伤也有关,既往研究显示,与低 MIF 水平糖尿病患者相比,中、高 MIF 水平糖尿病患者肾损伤的风险分别提高了 5.78、9.50 倍^[18]。本研究结果显示,重度组外周血 MIF 水平高于轻度组和对照组,MIF 水平与 SNAP-II 评分呈正相关,进一步分析显示 AKI 组外周血 MIF 水平高于非 AKI 组,且高 MIF 是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素,提示 MIF 水平升高与 NS 病情加重及并发 AKI 有关。分析原因为线粒体自噬能够清除受损的线粒体,维持细胞内环境的稳定,并抑制活性氧的产生,从而减轻肾小管上皮细胞的损伤^[19]。然而,高水平的 MIF 可能通过促进 NOD 样受体家族包含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体的形成,加剧炎症反应和活性氧的积累。此外,高水平 MIF 还可能阻止 PTEN 诱导的假定激酶 1 与 Parkin 的相互作用,阻碍 Parkin 向线粒体的募集,从而抑制线粒体自噬,导致肾小管上皮细胞凋亡和肾损伤^[19]。

Lp-PLA2 是一种钙离子非依赖性酶,由血管壁内层的巨噬细胞、肥大细胞和 T 细胞在氧化应激下分泌,促使血管组织中炎症细胞浸润,诱导血管炎症和氧化应激^[20]。相关研究显示,脓症患者入院时血清 Lp-PLA2 水平升高,与疾病严重程度相关,是预后不良的危险因素^[21]。Lp-PLA2 水平在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中升高,可预测肾损伤的发生^[22]。本研究结果发现,重度组外周血 Lp-PLA2 水平高于轻度组和对照组,且 Lp-PLA2 水平与 SNAP-II 评分呈正相关,高 Lp-PLA2 是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素,表明 Lp-PLA2 与 NS 病情加重及并发 AKI 有关。推测可能的机制为 Lp-PLA2 作为一种血管炎症因子介导的酶,能水解动脉内膜低密度脂蛋白上的氧化磷脂酰胆碱,产生促炎介质,刺激黏附因子和细胞因子的产生,驱使单核细胞从管腔到内膜浸润,引起氧化应激,从而加剧肾损伤^[23]。

CCL3 又被称为巨噬细胞炎性蛋白 1- α ,通过与 CC 趋化因子受体 1 相互作用将单核细胞、淋巴细胞等免疫细胞募集到感染或侵袭部位,形成炎症环境,导致组织损伤^[24]。已有报道显示,脓毒症新生儿血清

CCL3 水平升高,CCL3 可募集免疫细胞,促使过量促炎细胞因子的产生^[25]。耐甲氧西林金葡菌系统感染小鼠肾组织中 CCL3 水平升高,加剧肾损伤^[26]。本研究结果发现,重度 NS 新生儿外周血 CCL3 水平升高,CCL3 与 NS 患儿的 SNAP-II 评分呈正相关,经多因素 Logistic 回归分析证实 CCL3 是并发 AKI 的危险因素,表明 CCL3 可能参与 NS 病情加重及其介导的 AKI 过程。在肾损伤过程中,干扰素调节因子-8 与 CCL3 启动子结合导致 CCL3 基因转录和表达上调,促使肾组织中促炎细胞因子的产生和巨噬细胞的迁移和积累,加重肾损伤^[27]。

进一步绘制 ROC 曲线,结果显示,外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 诊断重度 NS 的 AUC 分别为 0.782、0.772、0.753,预测 NS 患儿并发 AKI 的 AUC 分别为 0.770、0.759、0.757,联合诊断和预测效能更高,表明 MIF、Lp-PLA2、CCL3 有望作为 NS 病情评估及 AKI 风险预测的标志物。多因素 Logistic 回归分析结果还显示,新生儿窒息与 NS 并发 AKI 有关,新生儿窒息可引起全身缺氧,影响血流动力学稳定性,减少肾血流灌注,由于肾实质对缺氧和缺血高度敏感,因此易发生 AKI^[28]。

综上所述,NS 新生儿外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 呈异常高表达,并且与病情的严重程度呈正相关,高 MIF、Lp-PLA2、CCL3 是 NS 患儿并发 AKI 的危险因素,联合检测这些生物标志物能够有效地区分重度 NS 患儿,并预测 AKI 的发生风险。本研究为 NS 患儿的病情评估和 AKI 风险预测提供了新的参考指标。然而,本研究也存在局限性,主要在于样本例数偏少且未动态观察外周血 MIF、Lp-PLA2、CCL3 水平变化,临床治疗期间 MIF、Lp-PLA2、CCL3 变化特征尚不明确,未来仍需扩大样本数量,增设不同的 MIF、Lp-PLA2、CCL3 检测时间点,以完善研究结论。

参考文献

- [1] GLASER M A, HUGHES L M, JNAH A, et al. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60.
- [2] STANSKI N L, ZHANG B, CVIJANOVICH N Z, et al. Diagnostic validation of the updated pediatric sepsis biomarker risk II for acute kidney injury prediction model in pediatric septic shock[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2024, 25(11): 1005-1016.
- [3] FAN H, HE X, TONG H, et al. Preventive effect of hyperforin on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury and inflammation by repressing the NF- κ B/miR-21 axis[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2024, 49(2): 169-186.

- [4] 邓雍,马涛,张宁. 微小 RNA-451a 通过巨噬细胞迁移抑制因子/腺苷酸激活蛋白激酶信号通路改善脓毒症大鼠肺损伤的作用机制研究[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(11):770-774.
- [5] LI T, ZHANG J, LONG M, et al. Macrophage migration inhibitory factor provides a predictive performance of septic acute kidney injury[J]. Shock, 2022, 57(5):666-671.
- [6] JIN L, JIANG M, QIAN J, et al. The role of lipoprotein associated phospholipase A2 in inflammatory response and macrophage infiltration in sepsis and the regulatory mechanisms[J]. Funct Integr Genomics, 2024, 24(5):178.
- [7] 徐舟,罗伟文,潘挺军. 血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平与重症急性肾损伤患者 CRRT 短期预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(2):250-253.
- [8] 张阳扬,吴梦迪,陈冬梅. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 SIRT1、CCL3 表达水平与肾功能转归的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(17):2151-2155.
- [9] 金筱茜,吴通前,马岚,等. FcγR II B 缺失促进顺铂诱导的急性肾损伤小鼠肾组织巨噬细胞浸润[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(2):141-146.
- [10] 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.
- [11] RICHARDSON D K, CORCORAN J D, ESCOBAR G J, et al. SNAP- II and SNAPPE- II : simplified newborn illness severity and mortality risk scores [J]. J Pediatr, 2001, 138(1):92-100.
- [12] JETTON J G, BOOHAKER L J, SETHI S K, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (A-WAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2017, 1(3):184-194.
- [13] 陈琚,王娟,程欢欢,等. 外周血 RDW、PCT 联合乳酸检测对新生儿败血症病情的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(13):2507-2510.
- [14] CHIRICO V, LACQUANITI A, TRIPODI F, et al. Acute kidney injury in neonatal intensive care unit: epidemiology, diagnosis and risk factors[J]. J Clin Med, 2024, 13(12):3446.
- [15] HU Y, XIANG C, ZHANG D, et al. Nephroprotective effect of ginsenoside Rg1 in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice through the SIRT1/NF-κB signaling[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2024, 62(1):13-24.
- [16] YE S, MA F, MAHMOOD D F D, et al. Modulation of persistent bladder pain in mice: the role of macrophage migration inhibitory factor, high mobility group box-1, and downstream signaling pathways [J]. Bladder (San Franc), 2024, 11(2):e21200011.
- [17] TILSTAM P V, SCHULTE W, HOLOWKA T, et al. MIF but not MIF-2 recruits inflammatory macrophages in an experimental polymicrobial sepsis model[J]. J Clin Invest, 2021, 131(23):e127171.
- [18] 张志华,杨滨海. 血浆巨噬细胞迁移抑制因子对糖尿病早期肾损伤发生的预测价值[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(9):1307-1310.
- [19] LI T, QU J, HU C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) suppresses mitophagy through disturbing the protein interaction of PINK1-Parkin in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(7):473.
- [20] LV S L, ZENG Z F, GAN W Q, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12):2016-2032.
- [21] HUANG Z, JIANG H, CUI X, et al. Elevated serum levels of lipoprotein associated phospholipase A2 predict mortality rates in patients with sepsis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):1791-1798.
- [22] 梁振昌,唐龙,林璇,等. 血清 Lp-PLA2、Hcy、mALB、NAG、CysC 联合检测在妊娠期高血压疾病早期肾脏损伤中的诊断价值[J]. 中国医药科学, 2021, 11(9):163-166.
- [23] LIANG G, WU R, JIANG L, et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in acute kidney injury of septic mice[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(5):2192-2199.
- [24] 赵澄,吴涛,卢芳国,等. 麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠肺组织 CCL3、CCL25 表达水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(10):1216-1220.
- [25] CHEN S, KUANG M, QU Y, et al. Expression of serum cytokines profile in neonatal sepsis[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15(6):3437-3445.
- [26] 黄钊霞,易夏玉,侯晓睿,等. 在 MRSA 系统性感染模型中 Pam3 CSK4 预处理降低小鼠肾组织的炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10):1530-1535.
- [27] WANG W, QIAN B, ZHAO C, et al. Sublytic C5b-9 induces CCL3/4 production and macrophage accumulation in Thy-1N rats via PKC-α/p65/IRF-8 Axis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(8):3178-3193.
- [28] 汪漫,李禄全,李晓文. 新生儿早发型败血症并发的急性肾损伤危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(6):520-525.