

微小 RNA-155 和白细胞介素 -6 在子痫前期极早产新生儿中表达水平的差异及临床意义

杨春燕¹ 韩梅盈¹ 林丽² 秦道刚¹ 许平¹

聊城市人民医院¹ 儿科,² 妇产科, 山东聊城 252000

通信作者: 秦道刚, Email: lyqindaogang@163.com

【摘要】 目的 观察微小 RNA-155 (miR-155) mRNA 和白细胞介素 -6 (IL-6) 在子痫前期极早产新生儿中表达水平的差异及临床意义。方法 选择 2021 年 1 月至 12 月聊城市人民医院产科收治的 28 例子痫前期孕母分娩极早产新生儿 [胎龄 < 32 周和 (或) 体质量 < 1 500 g] 作为观察组, 以同期本院住院治疗其他原因导致的极早产儿 26 例作为对照组。收集患儿相关电子病历临床资料, 包括极早产儿和孕母一般情况 (性别、胎龄、出生体质量、有无子痫前期等)、有创通气比例、支气管肺发育不良 (BPD) 比例、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和早发脓毒症发生率、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEUT), 以及出生后脐动脉血清中 miR-155 mRNA 表达、IL-6 水平, 并比较两组上述指标的差异。采用 Pearson 相关性分析法分析 miR-155、IL-6 水平的相关性。结果 观察组出生体质量明显低于对照组 (kg: 1.21 ± 0.22 比 1.32 ± 0.33 , $P < 0.05$), 有创通气、BPD、ARDS 比例和脓毒症发生率均明显高于对照组 [有创通气比例: 75.0% (21/28) 比 57.7% (15/26), BPD 比例: 35.7% (10/28) 比 11.5% (3/26), ARDS 发生率: 100.0% (28/28) 比 84.6% (22/26), 脓毒症发生率: 71.4% (20/28) 比 53.8% (14/26), 均 $P < 0.05$], miR-155 mRNA 表达和 IL-6 水平均明显高于对照组 [miR-155 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 0.93 ± 0.18 比 0.17 ± 0.03 , IL-6 (ng/L): 73.84 (33.44, 429.00) 比 19.05 (9.30, 47.20), 均 $P < 0.05$]。Pearson 相关性分析显示: miR-155 和 IL-6 水平呈明显正相关 ($r = 0.782$, $P < 0.01$)。两组随出生时间延长, WBC 和 NEUT 均逐渐降低, 观察组出生后各时间点 WBC 和 NEUT 比较差异均有统计学意义, 出生后 48 h 和 72 h 均明显低于出生后 24 h (均 $P < 0.05$)。观察组出生后 24、48 和 72 h WBC 均明显低于对照组 ($\times 10^9/L$: 出生后 24 h 为 7.85 ± 2.44 比 12.28 ± 6.81 , 出生后 48 h 为 7.31 ± 3.53 比 10.98 ± 7.91 , 出生后 72 h 为 4.97 ± 2.05 比 7.82 ± 4.65 , 均 $P < 0.05$), NEUT 仅出生后 24 h 和 48 h 两个时间点观察组明显低于对照组 ($\times 10^9/L$: 出生后 24 h 为 4.13 ± 1.93 比 7.45 ± 5.67 , 出生后 48 h 为 3.96 ± 2.64 比 6.89 ± 6.24 , 均 $P < 0.05$)。结论 子痫前期极早产新生儿出生时机体内 miR-155 mRNA 表达、IL-6 水平明显上调, 机体炎症反应紊乱, 对早期评估病情有一定价值。

【关键词】 微小 RNA-155; 白细胞介素 -6; 极早产新生儿; 子痫前期

基金项目: 山东省中医药科技发展计划 (2019-0895); 山东省医药卫生科技发展计划 (2017WS218); 山东省聊城市重点研发项目 (2022YDSF19); 山东省聊城市人民医院院级青年科研基金资助项目 (2019033)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.012

Differences in expression levels of microRNA-155 and interleukin-6 in very preterm neonates with preeclampsia and their clinical significance

Yang Chunyan¹, Han Meiyang¹, Lin Li², Qin Daogang¹, Xu Ping¹

¹Department of Pediatrics, ²Department of Gynecologic, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Qin Daogang, Email: lyqindaogang@163.com

【Abstract】 Objective To observe the difference and clinical significance of expression levels of microRNA-155 (miR-155) mRNA and interleukin-6 (IL-6) in very preterm neonates with preeclampsia. **Methods** Twenty-eight cases of very preterm newborns (gestational age < 32 weeks and/or body weight < 1 500 g) from preeclampsia pregnant women admitted to the department of obstetrics of Liaocheng People's Hospital from January to December 2021 were selected as the observation group, and 26 cases of very preterm neonates hospitalized for other reasons during the same period were selected as the control group. Electronic medical record clinical data related to children were collected, and the differences between the two groups were compared, including general conditions of preterm infants and pregnant mothers (gender, gestational age, birth weight, preeclampsia or not), proportion of invasive ventilation, proportion of bronchopulmonary dysplasia (BPD), incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and early-onset sepsis, white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEUT), and expression of miR-155 mRNA and IL-6 levels in the serum of umbilical arterial blood after birth. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between miR-155 and IL-6 levels. **Results** The birth body weight of the observation group was significantly lower than that of the control group (kg: 1.21 ± 0.22 vs. 1.32 ± 0.33 , $P < 0.05$), the proportion of invasive ventilation, the proportion of BPD, the incidence of ARDS and sepsis were significantly higher than those in the control group [the proportion of invasive ventilation: 75.0% (21/28) vs. 57.7% (15/26), the proportion of BPD: 35.7% (10/28) vs. 11.5% (3/26), incidence

of ARDS: 100.0% (28/28) vs. 84.6% (22/26), incidence of sepsis: 71.4% (20/28) vs. 53.8% (14/26), all $P < 0.05$], the level of miR-155 mRNA expression and IL-6 were significantly higher than those in the control group [miR-155 mRNA ($2^{-\Delta\Delta C_t}$): 0.93 ± 0.18 vs. 0.17 ± 0.03 , IL-6 (ng/L): 73.84 (33.44, 429.00) vs. 19.05 (9.30, 47.20), both $P < 0.05$]. Pearson correlation analysis showed that miR-155 and IL-6 levels were significantly positively correlated ($r = 0.782$, $P < 0.01$). With the extension of birth time, both WBC and NEUT gradually decreased in the two groups, and there were statistically significant differences in WBC and NEUT at each time point after birth, with counts significantly lower at 48 hours and 72 hours compared to 24 hours after birth (both $P < 0.05$). The WBC of the observation group at 24, 48 and 72 hours after birth was significantly lower than that of the control group ($\times 10^9/L$: 7.85 ± 2.44 vs. 12.28 ± 6.81 at 24 hours after birth, 7.31 ± 3.53 vs. 10.98 ± 7.91 at 48 hours after birth, 4.97 ± 2.05 vs. 7.82 ± 4.65 at 72 hours after birth, all $P < 0.05$), NEUT in observation group was significantly lower than of control group at 24 hours and 48 hours after birth ($\times 10^9/L$: 24 hours after birth was 4.13 ± 1.93 vs. 7.45 ± 5.67 , 48 hours after birth was 3.96 ± 2.64 vs. 6.89 ± 6.24 , both $P < 0.05$).

Conclusion The expression level of miR-155 mRNA and IL-6 in very preterm neonates with preeclampsia is significantly up-regulated at the time of birth, and the inflammatory response of the body is disturbed, which has certain value for early assessment of the disease.

【Key words】 MicroRNA-155; Interleukin-6; Very preterm neonates; Preeclampsia

Fund program: Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program (2019-0895); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Plan (2017WS218); Key Research Development Project of Liaocheng City (2022YDSF19); Liaocheng People's Hospital Youth Scientific Research Fund Funded Project (2019033)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.012

子痫前期是妊娠期特有的疾病,它能引起母婴严重的并发症,而作为完全共生关系的胎儿直接受母亲机体状况的影响。研究显示,子痫前期孕母分娩的极早产儿极易合并白细胞计数(white blood cell count, WBC)及中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)减少、凝血功能异常、肺损伤等,延长机械辅助通气时间,合并慢性肺部疾病等,而有些慢性损伤是儿童期疾病的重要隐患,将构成严重的公共健康问题,给社会和个人带来巨大的经济和精神负担。目前研究较多的是母体方面,包括循环非编码微小 RNA(microRNA, miRNA)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等明显变化,发挥着广泛的基因调控作用,有研究表明,miRNA-155(miR-155)可以干扰滋养层细胞迁移而影响胎盘血管的生成,导致妊娠期高血压(妊高症)的发病;而鲜见早产新生儿的研究^[1]。因此,本研究通过比较 miR-155、IL-6 在子痫前期和非子痫前期极早产新生儿机体中表达水平的差异,以期为进一步子痫前期极早产新生儿机体免疫状态的预测和临床机制研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2021 年 1 月至 12 月本院产科子痫前期孕母分娩,出生后入住新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)的极早产儿作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:子痫前期的诊断参照《妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)》^[2]。

1.1.2 排除标准:孕母合并原发性高血压、绒毛膜羊膜炎、解脲脲原体感染、免疫系统疾病、极早产儿

合并复杂性先天性心脏病、遗传代谢疾病等。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过本院伦理委员会批准(审批号:2023007),对患儿采取的治疗或检测均取得患儿监护人的知情同意。

1.2 研究分组:以胎龄 < 32 周和(或)体质量 $< 1 500$ g的28例极早产儿作为观察组,以同期由于难免早产分娩的26例极早产儿作为对照组。

1.3 资料收集:收集数据库整理完整的资料,包括极早产儿及孕母的一般情况,如性别、胎龄、出生体质量、有无子痫前期等;极早产儿原发疾病如急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症、新生儿肺炎、有创通气比例、WBC、NEUT、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等,以及脐动脉血 miR-155 mRNA 表达和 IL-6 水平。脓毒症、新生儿肺炎的诊断参考《实用新生儿学》^[3]。血液非特异性指标异常包括:WBC 在出生 6 h~3 d $\geq 30 \times 10^9/L$,其他任何日龄 $< 5 \times 10^9/L$ ^[4]。

1.4 统计学分析:使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析法分析 miR-155 与 IL-6 水平的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组极早产儿临床资料的比较(表 1):两组性

别、胎龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 观察组出生体质量明显低于对照组, 有创通气、BPD 比例及 ARDS 和早期脓毒症发生率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组极早产新生儿临床资料的比较

组别	例数 (例)	性别(例)		胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
观察组	28	20	8	30.84 ± 2.17	1.21 ± 0.22
对照组	26	10	16	29.94 ± 2.23	1.32 ± 0.33
χ^2/t 值		2.16		0.17	4.15
P 值		0.14		0.67	0.04
组别	例数 (例)	有创通气 [例(%)]	BPD [例(%)]	ARDS [例(%)]	早产脓毒症 [例(%)]
观察组	28	21 (75.0)	10 (35.7)	28 (100.0)	20 (71.4)
对照组	26	15 (57.7)	3 (11.5)	22 (84.6)	14 (53.8)
χ^2 值		4.13	8.84	29.29	5.09
P 值		0.04	0.00	0.00	0.02

2.2 两组极早产儿脐动脉血清中 miR-155 mRNA 表达、IL-6 水平的比较(表 2): 观察组极早产新生儿娩出后脐动脉血清中 miR-155 mRNA 表达和 IL-6 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组极早产新生儿 miR-155 mRNA 表达和 IL-6 水平的比较

组别	例数 (例)	miR-155 mRNA 表达 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]
观察组	28	0.93 ± 0.18	73.84 (33.44, 429.00)
对照组	26	0.17 ± 0.03	19.05 (9.30, 47.20)
Z 值		4.15	2.49
P 值		0.04	0.01

2.3 两组极早产儿脐动脉血 miR-155 与 IL-6 水平的相关性分析: miR-155 与 IL-6 水平呈明显正相关($r = 0.782, P < 0.05$)。

2.4 两组极早产儿 WBC 和 NEUT 水平的比较(表 3): 观察组出生后 48 h、72 h WBC 和 NEUT 均较出生后 24 h 明显降低(均 $P < 0.05$); 而对照组出生后 48 h、72 h WBC 和 NEUT 水平均较出生后 24 h 有下降趋势, 但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组极早产新生儿出生后 24、48、72 h WBC 水平均明显低于对照组(均 $P < 0.05$), 而出身后 24 h、48 h NEUT 水平均明显低于对照组(均 $P < 0.05$), 出生后 72 h 两组 NEUT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

子痫前期作为妊娠期特有疾病, 母体组织器官和胎盘出现供血不足的情况, 而母婴的病理生理关

表 3 两组极早产新生儿分娩后不同时间点 WBC、NEU 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$)		
		出生后 24 h	出生后 48 h	出生后 72 h
观察组	28	7.85 ± 2.44	7.31 ± 3.53 ^a	4.97 ± 2.05 ^a
对照组	26	12.28 ± 6.81	10.98 ± 7.91	7.82 ± 4.65
t 值		5.92	4.02	4.88
P 值		0.01	0.04	0.03
组别	例数 (例)	NEUT ($\times 10^9/L$)		
		出生后 24 h	出生后 48 h	出生后 72 h
观察组	28	4.13 ± 1.93	3.96 ± 2.64 ^a	2.11 ± 1.39 ^a
对照组	26	7.45 ± 5.67	6.89 ± 6.24	3.90 ± 3.22
t 值		5.91	5.27	3.43
P 值		0.01	0.02	0.06

注: 与出生后 24 h 比较, ^a $P < 0.05$

系在早产儿疾病诊治过程中发挥了重要作用, 可影响胎儿的宫内生长发育、血细胞数量以及免疫功能, 研究显示, 由于子痫前期的免疫状态失衡, 可引起胎儿炎症反应综合征, 胎儿体内细胞因子如 IL-6 水平明显升高^[5-6], WBC 和 NEUT 水平降低, 胸腺调节性 T 细胞生成减少, 可导致胎儿早产、生长发育受限、宫内窘迫等, 严重时合并胎死宫内, 早产新生儿分娩后的病情预测方面的研究仍是目前研究的热点, 因此, 临床工作中应积极寻找影响其发病的生物标志物, 并将其转化, 以便进一步深入研究子痫前期极早产新生儿机体炎症反应的发病机制, 为早期监测和治疗提供可靠的临床依据。

miRNA 是内源性非编码 RNA, 具有丰富的生物学功能, 可促进炎症反应, 参与肺的生长发育、肺部疾病的进展, miR-155 在子痫前期孕母血清中呈高水平表达, 与疾病严重程度呈正相关, 胎盘滋养层细胞的侵袭性减弱, 细胞功能减退, 可引起胎盘局部炎症反应; 而作为完全共生关系的胎儿直接受母亲机体状况的影响, 有研究表明, miR-155 可通过胎盘传递给胎儿^[7], miR-155 在子痫前期极早产新生儿体内水平如何变化尚不清楚, 本研究观察组极早产新生儿脐动脉血清中 miR-155 mRNA 水平明显高于对照组。研究显示, miR-155 可通过与靶基因结合, 从而调控炎症因子的表达, 脂多糖诱导急性肺损伤时 miR-155、IL-6 mRNA 表达增加, 而剔除 miR-155 基因时, 小鼠体内 IL-6 mRNA 表达则明显下降^[8]。炎症反应时 miR-155 可促进核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化, 从而增加 IL-6 的合成和释放。本研究观察组极早产新生儿脐动脉血清 IL-6 水平明显高于对照组, miR-155 与 IL-6 呈正相关。

miR-155 通过上调促炎因子 IL-6 的表达, 使得

促炎/抗炎失衡,导致炎症反应,IL-6 可募集中性粒细胞透过肺血管内皮细胞和肺泡上皮进入到肺泡腔内,破坏了肺泡的呼吸膜,使机体的氧化和抗氧化平衡被打破,造成肺损伤,进一步发展成 ARDS,临床可表现为顽固性低氧血症、双肺弥漫性浸润等,需要有创呼吸支持,病死率较高。本研究观察组呼吸支持患者比例、ARDS 发生率均明显高于对照组,与一项美国的队列研究结果相似^[9]。子痫前期给予抗血管生成因子可能损害肺血管生成, Tang 等^[10]的研究显示,幼鼠羊水注射血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的拮抗剂人可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1 (soluble FMS-like tyrosine kinase 1, sFlt-1),可损害肺血管生成,抑制肺的生长发育,可能是导致 ARDS 发生的重要机制。本研究观察组 BPD 发生率明显高于对照组。

有研究显示,暴露于子痫前期孕母高水平炎症环境中胎儿的胸腺发育受到抑制,而调节性 T 细胞分泌减少,机体对炎症反应耐受能力降低,骨髓受到抑制, sFlt-1 活性升高,机体抗氧化能力延迟, WBC 生成减少,继发性破坏增加^[11-13]。研究表明,母体小动脉痉挛、血管内皮损伤,子痫前期孕母产早产儿中性粒细胞减少症发生率和持续中性粒细胞减少发生率明显高于无子痫前期孕妇分娩早产儿^[14]。本研究子痫前期极早产新生儿分娩后 24、48、72 h 3 个时间点 WBC 均明显低于对照组,而 NEUT 在出生后 24 h、48 h 两个时间点明显低于对照组;观察组内不同时间点 WBC 比较差异均有统计学意义;而对照组 3 个时点 WBC 比较有下降趋势,但差异无统计学意义。而 NEUT 减少可能引起院内感染风险增加,促炎/抗炎失衡可释放更多炎症因子,导致炎症“瀑布式”不可控的反应^[15-16],结合非特异性炎症指标如 IL-6 的升高,以及非特异性临床表现,如皮肤发花等,临床病情进展快,可达到新生儿早发型脓毒症的临床诊断标准,脓毒症新生儿外周血 NEUT 程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)表达明显升高,可进一步导致中性粒细胞的定向迁移和募集反应受损^[17],因此可针对子痫前期孕母分娩极早产儿生后早期不同时间点 WBC 进行多中心研究。

综上所述, miR-155 广泛存在于人体组织中,在子痫前期极早产新生儿早期血清中呈异常高表达, IL-6 水平明显升高,观察组极早产儿 WBC、NEUT 水平明显降低,其合并症发生率高;而脓毒症免疫

应答是一个较为复杂的网络系统,因此 miR-155 和 IL-6 有望作为预测子痫前期极早产新生儿病情进展的生物标志物,并应用于临床,还有待多中心、前瞻性、大样本的临床研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Betoni JS, Derr K, Pahl MC, et al. MicroRNA analysis in placentas from patients with preeclampsia: comparison of new and published results [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2013, 32 (4): 321-339. DOI: 10.3109/10641955.2013.807819.
- [2] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,中华医学会心血管病学分会高血压学组.妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48 (3): 195-204. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20191024-00652.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学 [J]. 5 版.北京:人民卫生出版社,2018: 575-578.
- [4] 史源.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 版)解读 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (11): 801-804. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200224-00231.
- [5] Dabagh-Gorjani F, Anvari F, Zolghadri J, et al. Differences in the expression of TLRs and inflammatory cytokines in pre-eclamptic compared with healthy pregnant women [J]. *Iran J Immunol*, 2014, 11 (4): 233-245.
- [6] 杨浩鸣,杨杰,张江宇,等.子痫前期孕母的胎盘病理特点及其对早产儿呼吸窘迫综合征的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18 (6): 437-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.06.009.
- [7] Shan J, Feng L, Sun GX, et al. Interplay between mTOR and STAT5 signaling modulates the balance between regulatory and effective T cells [J]. *Immunobiology*, 2015, 220 (4): 510-517. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.10.020.
- [8] 彭巍,赵宁,刘琴,等.微小 RNA-155 可降低脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (11): 1061-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.010.
- [9] Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217 (3): 237-248. e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.032.
- [10] Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, et al. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302 (1): L36-L46. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2011.
- [11] Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, et al. Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood [J]. *J Pregnancy*, 2012, 2012: 684384. DOI: 10.1155/2012/684384.
- [12] 杨春燕,田敏,许平,等.孕母妊娠高血压对早产儿结局影响的临床研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25 (9): 938-941. DOI: 10.11852/zgetbjzz2017-25-09-22.
- [13] 褚翔南,王伟,张贺平,等.HELLP 综合征患者凝血功能和血浆血管性血友病因子抗原的变化及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1121-1124. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00447.
- [14] 曹昭,吴明燕,李悦,等.降钙素原和白细胞介素-6 与抗凝血酶Ⅲ联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (10): 1033-1038. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221114-00981.
- [15] 许娜,马青川.血清炎症因子联合检测在发热感染性疾病诊断中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2023, 15 (2): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.001.
- [16] Patera AC, Drewry AM, Chang K, et al. Frontline science: defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100 (6): 1239-1254. DOI: 10.1189/jlb.4HI0616-255R.
- [17] 陈怡慧,董鹏,张喜洋.促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (2): 212-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.

(收稿日期: 2023-09-19)

(责任编辑: 邸美仙)