



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.009

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.009>

· 论著 ·

急性呼吸窘迫综合征患者外泌体微小 RNA-206、Notch 信号通路和单核细胞趋化蛋白-1 表达与疾病严重程度和预后的相关性研究

诸靖 王诗波 虞大为 张烨 陈涛 王忠祥

[摘要] **目的** 探讨急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清外泌体中微小 RNA-(miR)206、Notch 信号通路和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达与病情严重程度和预后转归的相关性。**方法** 回顾性纳入重症社区获得性肺炎(sCAP)合并 ARDS 成人患者 189 例,根据入院氧合指数将其分为轻度组(氧合指数 ≥ 200 mmHg 且呼吸末正压 ≥ 5 cmH₂O,69 例)、中度组(氧合指数 100~200 mmHg 且呼吸末正压 ≥ 5 cmH₂O,68 例)和重度组(氧合指数 < 100 mmHg 且呼吸末正压 ≥ 5 cmH₂O,52 例),根据治疗 28 d 转归再将其分为存活组(149 例)和死亡组(40 例)。收集所有患者一般临床资料、外泌体中 miR-206、Notch 通路相关蛋白[Notch1、 δ 样蛋白 1(DLL1)和 Hes1]相对表达水平及 MCP-1 水平并分组进行比较。相关性分析采用 *pearson* 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-206 和 MCP-1 对 ARDS 患者死亡的预测价值。**结果** 轻度组、中度组和重度组患者急性生理与慢性健康评分 II(APACHE II 评分)、miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均依次升高($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均与 APACHE II 评分呈显著正相关,与氧合指数呈显著负相关($P < 0.05$)。死亡组患者 miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均显著高于存活组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,miR-206 和 MCP-1 预测死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.856 和 0.895,均显著高于 APACHE II 评分和氧合指数的 AUC($P < 0.001$)。**结论** ARDS 患者血清外泌体中 miR-206、Notch 信号通路和炎症因子 MCP-1 高表达,与病情严重程度密切相关,入院 miR-206 和 MCP-1 水平可作为评估预后转归的敏感性指标。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征; 外泌体; 微小 RNA-206; Notch 信号通路; 单核细胞趋化蛋白-1

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

Relationship between extracellular vesicle microRNA-206, Notch signaling pathway and monocyte chemotactic protein-1 expression in patients with acute respiratory distress syndrome and disease severity prognosis

Zhu Jing, Wang Shibo, Yu Dawei, Zhang Ye, Chen Tao, Wang Zhongxiang.
Department of Emergency, the 904 Hospital of the joint logistics support force of the Chinese people's Liberation Army, Wuxi 214000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the expression of microRNA(miR)-206, Notch signaling pathway and monocyte chemotactic protein-1(MCP-1) in serum exosomes of patients with acute respiratory distress syndrome(ARDS) and the severity of the disease and prognosis. **Methods** A total of 189 adult patients with severe community-acquired pneumonia(sCAP) complicated with ARDS admitted were retrospectively enrolled and divided into mild group(oxygenation index ≥ 200 mmHg and positive end-expiratory pressure ≥ 5 cmH₂O, 69 cases), moderate group(oxygenation index 100-200 mmHg and positive end-expiratory pressure ≥ 5 cmH₂O, 68 cases) and severe group(oxygenation index < 100 mmHg

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK20211044)

作者单位:214000 江苏无锡,中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院急诊科(诸靖、王诗波、虞大为、张烨、王忠祥),神经外科(陈涛)

通讯作者:王忠祥, E-mail: wzx_nj1979@163.com

and positive end-expiratory pressure ≥ 5 cmH₂O, 52 cases) based on the admission oxygenation index; according to the 28-day treatment outcome, they were further divided into survival (149 cases) and death (40 cases) groups. General clinical data, relative expression levels of miR-206 and Notch pathway-related proteins [Notch1, δ -like protein 1 (DLL1) and Hes1] in exosomes and MCP-1 levels were collected and compared between groups. *Pearson* correlation analysis was used for correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to evaluate the predictive value of miR-206 and MCP-1 for mortality. **Results** The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, miR-206, Notch1, DLL1 and Hes1 relative expression levels, and MCP-1 levels gradually increased in mild, moderate and severe groups ($P < 0.05$). *Pearson* correlation analysis showed that the relative expression levels of miR-206, Notch1, DLL1, Hes1 and MCP-1 levels were significantly positively correlated with the APACHE II score and significantly negatively correlated with the oxygenation index ($P < 0.05$). The relative expression levels of miR-206, Notch1, DLL1, Hes1 and MCP-1 levels in death group were significantly higher than in survival group ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) values for predicting death were 0.856 for miR-206 and 0.895 for MCP-1, which were significantly higher than those for the APACHE II score and oxygenation index ($P < 0.001$). **Conclusion** The high expression of miR-206, Notch signaling pathway and inflammatory factor MCP-1 in serum exosomes of ARDS patients is closely related to disease severity. The admission levels of miR-206 and MCP-1 can serve as sensitive indicators for evaluating prognosis.

[Key words] Acute respiratory distress syndrome; Extracellular vesicles; MicroRNA-206; Notch signaling pathway; Monocyte chemotactic protein-1

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 主要表现为肺水肿、严重的低氧血症等^[1]。外泌体是细胞分泌直径 40 ~ 150nm 的膜泡状小囊泡,携带来自母细胞的蛋白质、核酸等活性物质,参与多种生理病理调控过程。微小 RNA (miRNA, miR) 在 ARDS 发病过程中扮演重要角色。有研究发现,ARDS 患者的肺组织和血液中 miR-206 的表达水平明显升高,且升高水平与疾病严重程度呈正相关,提示 miR-206 可能参与了 ARDS 的发病过程^[2]。Notch 是一种高度保守的细胞间信号通路,参与调控肺泡细胞的炎症反应及急性肺损伤。单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 隶属于趋化因子家族,主要由单核细胞、巨噬细胞等分泌,在肺部炎症反应中发挥重要作用^[3]。但 miR-206、Notch 信号通路、MCP-1 在 ARDS 中的报道较少。基于此,本研究将重点探讨 ARDS 患者血清外泌体中 miR-206、Notch 信号通路活性和 MCP-1 表达与病情严重程度和预后转归的相关性。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2022 年 9 月 ~ 2024 年 9 月我院重症社区获得性肺炎 (sCAP) 合并 ARDS 成人患者 189 例。纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 符合 ARDS 柏林新定义^[4],并根据指南推荐进行综合强化临床治疗;(3) 顺利提取并鉴定外泌体。排除标准:(1) 合并肺癌、慢性阻塞性肺疾病等肺源性疾病;(2) 严重肝、肾、心等功能障碍;(3) 合并其他部位重症感染。根据入院氧合指数^[4]将 189 例患者分为轻度组 (氧合指数 ≥ 200 mmHg 且呼吸末正压 ≥ 5 cm H₂O, 69 例)、中度组 (氧合指数 100 ~ 200 mmHg 且呼吸末正压 ≥ 5 cmH₂O, 68 例) 和重度组 (氧合指数 < 100 mmHg 且呼吸末正压

≥ 5 cmH₂O, 52 例)。根据治疗 28 d 转归再将 189 例患者分为存活组 (149 例) 和死亡组 (40 例)。

2. 方法:记录所有患者的一般临床资料及实验室检查结果,包括性别、年龄、BMI、肺炎情况、急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II 评分)、血清 C 反应蛋白 (CRP)、氧合指数、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)。采用超速离心法提纯血清中外泌体并进行鉴定^[5]。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测外泌体中 miR-206 相对表达水平。采用 western blot 法检测外泌体表面 CD9 和 CD63 及 Notch 通路相关蛋白包括 Notch1、 δ 样蛋白 1 (DLL1) 和多毛增强子 1 (Hes1) 相对表达水平。采用酶联免疫吸附试验法检测外泌体 MCP-1 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,3 组间比较采用单因素 ANOVA 分析,组间两两比较采用 *LSD-t* 法。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 *pearson* 相关分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 miR-206 和 MCP-1 对 ARDS 患者死亡的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 不同氧合指数组患者一般临床资料比较:轻度组、中度组及重度组患者 APACHE II 评分依次升高 ($P < 0.05$)。3 组间其他指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 外泌体鉴定情况:外泌体为双层膜结构的球型囊泡,颗粒分布均匀,大小约 50 ~ 150 nm,粒径 75 ~

表 1 不同氧合指数组患者一般资料和临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	肺炎 [例, (%)]	APACHE II 评分 (分)	CRP (mg/L)	NLR
轻度组	69	40/29	53.6 ± 3.9	24.3 ± 1.8	42 (60.9)	13.3 ± 3.5	22.3 ± 4.5	4.6 ± 0.8
中度组	68	38/30	55.2 ± 4.3	24.1 ± 1.9	40 (58.8)	21.5 ± 4.6 ^a	24.5 ± 4.9	4.8 ± 0.9
重度组	52	27/25	54.1 ± 4.2	24.5 ± 2.1	33 (63.5)	33.6 ± 6.7 ^{ab}	26.6 ± 5.3	4.9 ± 1.2
χ^2/F 值		0.444	1.102	0.856	0.266	10.326	1.326	1.003
P 值		0.801	0.536	0.432	0.875	<0.001	0.165	0.326

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$

117 nm, 颗粒高表达 CD9、CD63。可鉴定为外泌体。

3. 不同氧合指数组患者 miR-206、Notch 通路相关蛋白相对表达水平和 MCP-1 水平比较:轻度组、中度组和重度组患者 miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均依次升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同氧合指数组患者 miR-206、Notch 通路相关蛋白相对表达水平和 MCP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-206	Notch1	DLL1	Hes1	MCP-1 (ng/L)
轻度组	69	1.00 ± 0.01	0.48 ± 0.02	0.31 ± 0.04	1.02 ± 0.03	23.53 ± 3.54
中度组	68	1.49 ± 0.03 ^a	1.01 ± 0.02 ^a	0.91 ± 0.05 ^a	1.74 ± 0.15 ^a	36.75 ± 4.11 ^a
重度组	52	2.03 ± 0.11 ^{ab}	1.74 ± 0.11 ^{ab}	1.53 ± 0.12 ^{ab}	2.43 ± 0.31 ^{ab}	51.23 ± 6.75 ^{ab}
F 值		8.953	10.034	16.456	5.035	7.311
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$

4. miR-206、Notch 通路相关蛋白和 MCP-1 与氧合指数、APACHE II 评分的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均与 APACHE II 评分呈显著正相关,与氧合指数呈显著负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-206、Notch 通路相关蛋白和 MCP-1 与 APACHE II 评分、氧合指数的 pearson 相关分析结果

指标	APACHE II 评分		氧合指数	
	r 值	P 值	r 值	P 值
miR-206	0.603	<0.001	-0.665	<0.001
Notch1	0.452	<0.001	-0.495	<0.001
DLL1	0.409	<0.001	-0.425	<0.001
Hes1	0.498	<0.001	-0.532	<0.001
MCP-1	0.552	<0.001	-0.598	<0.001

5. 存活组与死亡组患者 miR-206、Notch 通路相关蛋白相对表达水平和 MCP-1 水平比较:死亡组 miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均显著高于存活组 ($P < 0.05$)。见表 4。

6. miR-206 和 MCP-1 对 ARDS 患者死亡的预测效能:ROC 曲线分析结果显示,miR-206 和 MCP-1 预测 ARDS 患者死亡的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.856 和 0.895,显著高于 APACHE II 评分和氧合指数的 AUC ($P < 0.001$)。见表 5 和图 1。

表 4 存活组与死亡组患者 miR-206、Notch 通路相关蛋白相对表达水平和 MCP-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-206	Notch1	DLL1	Hes1	MCP-1 (ng/L)
存活组	149	1.33 ± 0.04	0.80 ± 0.01	0.51 ± 0.01	1.32 ± 0.02	31.30 ± 3.20
死亡组	40	1.82 ± 0.03	1.24 ± 0.02	1.102 ± 0.01	1.93 ± 0.04	42.20 ± 5.50
t 值		5.659	5.958	5.032	5.421	6.032
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 miR-206 和 MCP-1 预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95% CI	P 值	敏感度	特异度	最佳截断值
miR-206	0.856	0.725 ~ 0.913	<0.001	80.5	85.6	1.523
MCP-1	0.895	0.745 ~ 0.935	<0.001	82.3	90.2	36.5 ng/L
APACHE II 评分	0.721	0.602 ~ 0.798	0.001	60.5	78.5	17.8 分
氧合指数	0.778	0.632 ~ 0.854	<0.001	65.3	81.2	169.8 mmHg

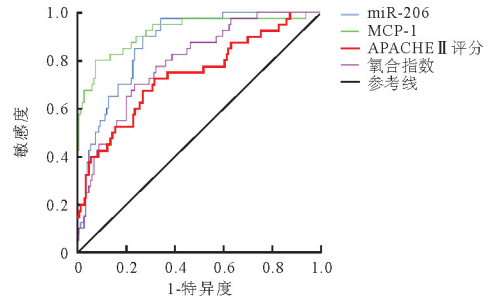


图 1 各指标预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

讨 论

ARDS 是一种严重的低氧性呼吸衰竭,发病急骤,病情进展迅速,病死率高达 30% ~ 50%^[6]。ARDS 通常由直接或间接的肺部损伤引起,如肺部感染、吸入有毒物质、严重创伤、休克等,这些因素会导致炎症反应的激化,引起肺泡上皮和毛细血管内皮损伤,进而造成相应的病理生理学变化。ARDS 的发病机制涉及复杂的细胞和分子水平的改变。炎症反应激化、氧化应激加剧、细胞凋亡增多等因素共同作用,导致了肺部严重损伤^[7]。

本研究结果显示,轻度组、中度组和重度组患者外

泌体中 miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均逐渐升高,提示 miR-206、Notch 信号通路及 MCP-1 与 ARDS 进展密切相关,且其表达水平可反映 ARDS 病情严重程度。大量研究表明,外泌体在 ARDS 的发病机制中发挥重要作用。ARDS 患者及动物模型中,肺部及循环系统中外泌体水平和成分发生明显改变,这些变化与 ARDS 的发生、发展密切相关^[8]。ARDS 患者来自肺部细胞(如肺泡上皮细胞、内皮细胞、炎症细胞等)和循环系统细胞(如血小板、内皮细胞、单核细胞等)的外泌体水平明显升高,这些外泌体携带了大量炎症因子、凋亡相关分子、氧化应激因子等致病性成分^[9]。过表达 miR-206 可以加重 ARDS 小鼠模型的肺损伤,表现为肺水肿加重、炎症细胞增多、肺泡-毛细血管通透性增加等。相反,抑制 miR-206 表达可明显改善 ARDS 小鼠的肺部病变,减轻炎症反应,提高肺功能。miR-206 可作为 ARDS 的潜在诊断和治疗靶标^[10]。miR-206 可上调多种炎症因子的表达,加重炎症反应,诱导肺损伤^[11]。miR-206 通过抑制抗氧化蛋白的表达,导致细胞氧化应激水平升高,进一步加重肺损伤^[12]。miR-206 可降低肺上皮细胞黏附分子的表达,增加肺泡-毛细血管通透性,促进肺水肿形成^[13]。miR-206 可抑制肺成纤维细胞的增殖和迁移,阻碍肺组织修复,加重肺损伤^[14]。因此,miR-206 在 ARDS 发病机理中发挥了多重调控作用,参与了炎症反应、氧化应激、屏障功能紊乱及修复过程受损等关键病理过程,成为 ARDS 发病的重要分子标志。

此外,ARDS 的发病机理还涉及多种信号通路的失调,最终导致肺部严重损伤和功能障碍。ARDS 的发生与肺上皮细胞的严重损伤密切相关,Notch 信号通路可通过调节肺上皮细胞的增殖、分化和存活等过程,促进损伤肺上皮细胞的修复。研究发现,Notch 信号通路可上调 *Krt5* 和 *Trp63* 等肺干/祖细胞标记基因的表达,增强肺上皮细胞的自我更新能力,加速肺组织修复^[15]。同时,Notch 通路也可诱导肺上皮细胞向分泌型 I 型和 II 型肺泡上皮细胞分化,维持肺泡结构完整性^[16]。ARDS 发病过程中过度激活的炎症反应是主要致病机制之一。Notch 信号通路可调节多种免疫细胞的功能,如调控巨噬细胞从经典活化向选择性活化转化,抑制炎症因子的释放;诱导调节性 T 细胞的分化,抑制炎症性 T 细胞的活化;抑制树突状细胞的成熟,减弱免疫应答。Notch 通路在 ARDS 中发挥重要的免疫调节作用,有助于抑制过度炎症反应,减轻肺组织损伤^[17]。ARDS 的另一个重要特征是肺血管通透性的显著增加,导致大量水分和蛋白质渗出至肺泡腔,形成肺水肿。Notch 信号通路可调节血管内皮细胞的

通透性,抑制炎症因子诱导的内皮细胞间隙扩大,减少渗出液的积聚,缓解肺水肿^[18]。Notch 通路还可调控肺微血管内皮细胞的增殖和凋亡,维持肺微血管的完整性^[19]。因此,Notch 信号通路在 ARDS 发病机制的多个关键环节发挥重要的调控作用。

MCP-1 的主要生物学功能是能够特异性地吸引和募集单核细胞/巨噬细胞向炎症部位浸润。MCP-1 通过与单核细胞表面的受体 CCR2 结合,激活细胞内信号通路,诱导单核细胞从循环中游走到炎症部位。同时,MCP-1 还能刺激单核细胞/巨噬细胞的吞噬、吞毒和炎症介质的释放,进一步促进炎症反应的发展^[20]。MCP-1 不仅能够募集单核细胞/巨噬细胞,还可直接作用于血管内皮细胞,诱导增殖、迁徙和管腔形成,促进新血管的生成,这在创伤修复、肿瘤生长等发挥重要作用^[21]。此外,MCP-1 还参与调节机体的免疫和炎症反应。MCP-1 可促进 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的募集和活化,增强机体的免疫功能;也能刺激炎症因子如 IL-6、TNF- α 释放,放大炎症反应^[22]。因此,MCP-1 在平衡免疫抗炎与过度炎症反应中发挥重要作用。

本研究结果显示,ARDS 患者外泌体中 miR-206、Notch1、DLL1 和 Hes1 相对表达水平及 MCP-1 水平均与 APACHE II 评分呈显著正相关,与氧合指数呈显著负相关,提示外泌体中 miR-206/Notch 信号通路/MCP-1 异常活化与 ARDS 病情严重程度直接相关。最后,ROC 曲线分析结果显示,外泌体中 miR-206 和 MCP-1 对预测 ARDS 治疗 28 d 死亡的效能明显优于传统指标,提示早期检测 ARDS 外泌体中 miR-206 和 MCP-1 对评估疾病预后的重要潜能。

本研究仍存在不足,如未能深入探讨 miR-206/Notch 信号通路/MCP-1 之间的内在作用机制,将在下一步的动物模型以及体外细胞实验中深入探索。

综上,ARDS 患者血清外泌体中 miR-206、Notch 信号通路活性和炎症因子 MCP-1 高表达,与病情严重程度密切相关,入院 miR-206 和 MCP-1 水平可作为评估预后转归的敏感性指标。

参 考 文 献

- [1] 袁法伟,刘栋.序贯器官衰竭评分、血清超敏 C 反应蛋白及 D 二聚体与脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关分析[J].中国综合临床,2024,40(3):196-201.
- [2] 李开宇,闫秀林,赵志刚.血清 lncRNA HOTAIR 和 miR-206 表达水平与急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的关系[J].广西医学,2023,45(9):1009-1015,1021.
- [3] 黄一桂,陈钰,符征高,等.血浆单核细胞趋化蛋白 1、可溶性髓系细胞触发受体 1 及高迁移率族蛋白 B1 水平对急性肺损伤患者病情及预后的评估价值[J].中华危重症医学杂志(电子版),2021,14(1):25-29.
- [4] Ranieri VM,Rubinfeld GD,Thompson BT,et al. Acute respiratory distress syndrome:the Berlin definition[J]. JAMA,2012,307(23):2526-2533.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.010

• 论著 •

遗传性出血性毛细血管扩张症临床表型异质性研究

孙菲 王海燕 韩媛媛 甘立军 程云涛 孟凡华

[摘要] **目的** 系统分析遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)患者的临床特征及诊疗策略。**方法** 回顾性纳入2015年6月~2024年12月于济宁医学院附属医院确诊的12例HHT患者。通过电子病历系统收集患者基线特征、病程进展、现病史、既往史、影像学检查、治疗及随访数据。**结果** 12例患者中女性占91.67%(11/12),平均确诊年龄(47.2 ± 12.3)岁,中位病程20(14,26)年。主要临床表现为鼻出血(91.7%)、颜面部毛细血管扩张(58.3%)及内脏血管畸形(50.0%),包括肝/肺动静脉畸形(各33.3%)及胃肠道出血(16.7%)。并发症方面,75.0%患者合并缺铁性贫血,25.0%并发肺动脉高压(PAH),PAH死亡率达66.7%(2/3)。治疗策略涵盖鼻黏膜保湿(100%)、铁剂替代(75.0%)、栓塞术(25.0%)及抗血管生成治疗(贝伐珠单抗应用率16.7%)。**结论** HHT以多系统血管发育异常为特征,具有显著临床异质性。

[关键词] 遗传性出血性毛细血管扩张症; 鼻出血; 肺动脉高压; 动静脉畸形

[中图分类号] R543.7 **[文献标识码]** A

基金项目:山东省博士后创新项目(SDCX-ZG-202400010);济宁市重点研发项目(2023YXNS008)

作者单位:272000 山东济宁,济宁医学院临床医学院(孙菲),附属医院心内科(王海燕、韩媛媛、甘立军、程云涛、孟凡华)

通讯作者:孟凡华,E-mail:mengfh@doctor.email.cn

- [5] 麻佑锋,韩利红,王梦丽,等.肿瘤相关成纤维细胞分泌体对乏氧条件下肺癌细胞自噬的影响及其机制研究[J].临床肺科杂志,2024,29(8):1206-1212.
- [6] Yıldırım F, Karaman I, Kaya A. Current situation in ARDS in the light of recent studies: Classification, epidemiology and pharmacotherapeutics[J]. Tuberk Toraks, 2021, 69(4):535-546.
- [7] Xu H, Sheng S, Luo W, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup[J]. Front Immunol, 2023, 14(11):1277161-1277165.
- [8] 高税,刘平,陈建锋,等.血清外泌体微小RNA-146a、微小RNA-92a对重症社区获得性肺炎患者发生急性呼吸窘迫综合征评估价值研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(5):377-381.
- [9] 刘久江,林华.急性呼吸窘迫综合征血清生物标记物的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(23):124-128.
- [10] Zoulikha M, Xiao Q, Bofo GF, et al. Pulmonary delivery of siRNA against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2):600-620.
- [11] 程东良,董跃丽,申志强,等.脓毒症及脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患儿外周血单个核细胞miRNA表达谱分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(9):916-920.
- [12] Wang Y, Zou M, Zhao Y, et al. Exosomal microRNA/miRNA dysregulation in respiratory diseases: from mycoplasma-induced respiratory disease to COVID-19 and beyond[J]. Cells, 2023, 12(19):2421-2424.
- [13] Mitsuyama Y, Matsumoto H, Togami Y, et al. T cell dysfunction in elderly ARDS patients based on miRNA and mRNA integration analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15(3):1368446-1368450.
- [14] 张节平,孙京焕,吴文娟,等.肺部感染相关急性呼吸窘迫综合征影响因素及其miRNA表达水平[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3622-3625.
- [15] 冷晓雪,李柏新,陈之光.天麻素抑制Notch/NF- κ B信号通路对呼吸道合胞病毒感染大鼠的肺组织损伤及Th17/Treg细胞平衡的影响[J].中国病原生物学杂志,2023,18(1):6-11.
- [16] 赵兴艳,汤正珍,岳春,等.橙皮苷调控Jagged1/Notch1通路对巨噬细胞极化及细支气管炎小鼠肺损伤的影响[J].中国医学科学院学报,2022,44(5):777-784.
- [17] 蔡维霞,曹涛,赵明,等. Notch 信号通路对烧伤大鼠血清诱导的肺血管内皮细胞细胞间黏附分子-1 的影响[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2022(4):292-299.
- [18] Xiao K, Liu C, Wang H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing CXCR7 facilitate treatment of ARDS-associated pulmonary fibrosis via inhibition of Notch/Jag1 mediated by the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165(9):115124-115128.
- [19] Lu Z, Meng S, Chang W, et al. Mesenchymal stem cells activate Notch signaling to induce regulatory dendritic cells in LPS-induced acute lung injury[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):241-245.
- [20] 李懿,侯旭阳,吴益蓉,等. Caveolin-1/MCP-1/IL-12 在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(2):9-13.
- [21] Zhang W, Dai H, Lin F, et al. Ly-6C(high) inflammatory-monocyte recruitment is regulated by p38 MAPK/MCP-1 activation and promotes ventilator-induced lung injury[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78(1):106015-106019.
- [22] Liao X, Zhang W, Dai H, et al. Neutrophil-derived IL-17 promotes ventilator-induced lung injury via p38 MAPK/MCP-1 pathway activation[J]. Front Immunol, 2021, 12(12):768813-768816.

(收稿日期:2024-11-26)

(本文编辑:余晓曼)