

· 论 著 ·

6%羟乙基淀粉 130/0.4 对创伤性家兔炎症介质及其信号通路的影响*

吕洪锦¹, 张倩², 黄绍艳³, 张建中^{3△}

(1. 龙口市人民医院麻醉科, 山东烟台 265700; 2. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264000;

3. 烟台市烟台山医院麻醉科, 山东烟台 264000)

[摘要] 目的 探讨 6%羟乙基淀粉(HES)130/0.4 对创伤性家兔炎症介质及其信号通路——微小 RNA(miR)-146a/Toll 样受体-4(TLR4)/核因子-κB(NF-κB)的影响。方法 2022 年 4 月选取新西兰雄性家兔 16 只,麻醉后用钝器敲打家兔的后肢造成后肢骨折,然后行骨折切开内固定术。常规备皮、消毒,骨折部位外侧切口,显露股骨骨折部位,跨骨折线置入合适的国产四孔钢板,在骨折对应的肌肉组织 2 cm×2 cm 制作软组织缺损模型,同时,取血液和骨折部分肌肉组织备检(T₀)。将家兔采用随机数字表法分为乳酸钠林格(LR)组和 HES 组,每组 8 只。LR 组注射 10 mL/kg LR, HES 组注射 10 mL/kg HES,每天 1 次,输注 5 d,结束后将家兔麻醉取损伤部位肌肉组织备检(T₁)。采用酶联免疫吸附试验法测定 T₀、T₁ 时家兔血液肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 等,蛋白质印迹法测定 T₀、T₁ 时家兔肌肉组织 NF-κB P65、TLR4、IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1)和 TNF 受体相关因子 6(TRAF6)蛋白,逆转录-聚合酶链反应法检测 T₀、T₁ 时家兔肌肉组织 miR-146a。结果 与 T₀ 时比较,2 组家兔 T₁ 时血液 TNF-α、IL-1、IL-6 水平,以及肌肉 miR-146a、NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平均明显升高,差异均有统计学意义(P<0.05)。与 LR 组比较,HES 组家兔 T₁ 时血液 TNF-α、IL-1、IL-6 水平,以及肌肉组织 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平均明显降低,肌肉组织 miR-146a 表达水平明显升高,差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 HES 可能通过上调 miR-146a 表达水平,负反馈调节 TLR4 信号通路上的 IRAK1、TRAF6,抑制炎症介质的产生而减轻创伤家兔的炎症反应。

[关键词] 羟乙基淀粉; 微小 RNA-146a; Toll 样受体 4; NF-κB; 兔; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.006 中图法分类号:R641

文章编号:1009-5519(2023)02-0211-05 文献标识码:A

Effects of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on inflammatory mediators and signal pathways in traumatic rabbits*

LV Hongjin¹, ZHANG Qian², HUANG Shaoyan³, ZHANG Jianzhong^{3△}

(1. Department of Anesthesiology, Longkou People Hospital, Yantai, Shandong 265700, China; 2. Second

Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China;

3. Department of Anesthesiology, Yantai Shan Hospital, Yantai, Shandong 264000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on the inflammatory mediators and its signal pathway micro RNA(miR)-146a/Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB (NF-κB) in traumatic rabbits. **Methods** A total of 16 New Zealand male rabbits were selected in April 2022. After anesthesia, the hind limbs of the rabbits were beaten with blunt objects to cause hind limb fractures, and then the fractures were treated with open internal fixation. The skin was prepared and disinfected, the lateral incision of the fracture site was exposed, and the femur fracture site was exposed, after that a suitable domestic four-hole steel plate was placed across the fracture line. A soft tissue defect model was made in the muscle tissue corresponding to the fracture of about 2 cm×2 cm, and at the same time, the muscle tissue of the blood fracture was taken for backup examination (T₀). According to random number table method,

* 基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MH320);山东省烟台市科技创新发展计划项目(2021MSGY048);滨州医学院“临床+X”科技创新项目(BY2021LCX35)。

作者简介:吕洪锦(1976—),本科,副主任医师,主要从事临床麻醉工作。△ 通信作者, E-mail:492991401@qq.com。

the rabbits were divided into the sodium lactate Ringer (LR) group and the HES group, with eight rabbits in each group. The LR group was injected with 10 mL/kg LR, while the HES group was injected 10 mL/kg HES once a day for five days. After the infusion rabbits were anesthetized, the muscle tissue of the injured site was taken for backup examination (T_1). The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6 in blood of rabbits at T_0 and T_1 , and western blotting was used to determine NF- κ B P65, TLR4, IL-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1), and TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) protein levels in the muscle tissue at T_0 and T_1 . The reverse transcription-polymerase chain reaction was used to determine miR-146a in the rabbit muscle tissue at T_0 and T_1 . **Results** Compared with T_0 , the levels of TNF- α , IL-1, IL-6 in blood, and the levels of miR-146a, NF- κ B P65, TLR4, IRAK1, and TRAF6 protein in muscle of the two groups were significantly higher at T_1 , and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the LR group, the levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 in blood, NF- κ B P65, TLR4, IRAK1 and TRAF6 protein in muscle of the rabbits in the HES group were significantly lower at T_1 , while the level of miR-146a in muscle was significantly higher, with statistical significance differences ($P < 0.05$). **Conclusion** HES may upregulate miR-146a, negatively feedback to regulate IRAK1 and TRAF6 in the TLR4 signal pathway, and inhibit the production of inflammatory mediators, thus reducing the inflammatory response of traumatic rabbits.

[Key words] Hydroxyethyl starch; Micro RNA-146a; Toll-like receptor 4; Nuclear factor- κ B; Rabbit; Inflammatory response

创伤后机体存在不同程度的炎性反应,引起白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性细胞因子释放^[1]。创伤性炎症介质能使毛细血管通透性增加、大量蛋白质渗出造成水肿,也能使血管内中性粒细胞变形和黏附能力增强,使其更易游走至间质并释放炎症介质,在组织中形成“瀑布式”的炎症级联反应而加重机体损伤^[2]。微小 RNA(miRNA)在机体炎性反应和免疫应答中具有重要的调节作用^[3]。miR-146a 是首先被证实在免疫系统中具有负向调控免疫炎性反应的 miRNA^[4],被认为是固有免疫及适应性免疫细胞分化的重要调控者。miR-146a 主要通过其靶基因 IL-1 受体相关激酶 1(IRAK1)和 TNF 受体相关因子 6(TRAF6)在协调免疫和炎症信号传导中发挥作用^[5]。活化的 IRAK1、TRAF6 可引起 Toll 样受体-4(TLR4)及核因子- κ B(NF- κ B)过度表达,促进炎症介质,如 TNF- α 、IL-1、IL-6 的释放,miR-146a 的抗炎作用在一定程度上通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥作用^[6]。

羟乙基淀粉(HES)130/0.4 是第 3 代 HES,可降低 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子而减少创伤患者的炎性反应^[7];注射 HES 可降低急性肺损伤大鼠体内 TLR4/NF- κ B 表达水平^[8],从而减轻炎性反应,具有抗炎作用,但其作用机制尚不明确。因而建立创伤家兔模型,模拟创伤患者损伤及手术治疗过程,探讨 HES 对创伤性家兔炎症介质及 miR-146a/TLR4/NF- κ B 的影响,明确 HES 减轻创伤性炎性反应作用机制具有重要的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2022 年 4 月选取新西兰雄性家兔(购自山东济南朋悦实验动物繁育有限公司,货号 37009214625)16 只作为研究对象,采用随机数字表法分为乳酸钠林格(LR)组和 HES 组,每组 8 只。本研究获医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备 将家兔麻醉后用钝器敲打家兔后肢造成后肢骨折,然后行骨折切开内固定术。麻醉方法:5%异戊巴比妥钠(30 mg/kg)经耳缘静脉注射,异戊巴比妥钠 2~5 mg/(kg·h)静脉维持。常规备皮、聚维酮碘消毒,铺无菌巾。骨折部位外侧切口,显露股骨骨折部位,术中将骨膜纵行切开,以保留骨膜完整性,胫骨折线置入合适的国产四孔钢板,远近端各 2 枚螺钉固定,在骨折对应肌肉组织 2 cm×2 cm 作为软组织缺损模型,同时,取血液和少量肌肉组织备检(T_0)。缝合肌肉和皮肤,饲养在清洁环境中。LR 组注射 10 mL/kg LR, HES 组注射 10 mL/kg HES,每天 1 次,输注 5 d,完成后麻醉取 2 组家兔血液和损伤部位肌肉备检(T_1)。

1.2.2 酶联免疫吸附试验法测定血液 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平 T_0 、 T_1 时经耳缘静脉采集 2 组家兔血液,离心后吸取上清液, -70 °C 冰箱保存待检。根据酶联免疫吸附试剂盒说明书进行操作;酶标仪吸收 450 nm 波长检测 A 值。各孔得到的 A 值减去空白组 A 值为各孔实际 A 值,用于反映血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平。

1.2.3 蛋白质印迹法测定肌肉组织 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平 将损伤肌肉组织研磨后放入蛋白裂解液进行裂解,2 h 后取混合液离心后收集上清液加入蛋白上样缓冲液,根据二辛可酸法蛋白定量结果上样,通过凝胶电泳凝胶分离并转移至聚偏二氟乙烯膜,加入针对 NF-κB P65(货号 ab76302,英国 Abcam 公司)、TLR4(货号 ab13556,英国 Abcam 公司)、IRAK1(货号 ab18256,英国 Abcam 公司)、TRAF6(货号 ab76302,英国 Abcam 公司)的一抗 4 ℃ 孵育过夜,采用 Western 洗涤缓冲液洗后加入二抗,采用微型化学发光成像分析系统,应用 ImageJ 软件分析条带密度,计算蛋白表达量。

1.2.4 逆转录-聚合酶链反应(PCR)法检测肌肉组织 miR-146a 水平 将 2 组家兔 T₀、T₁ 时肌肉组织研磨成细粉后加入环氧树脂管中,加入裂解/结合缓冲液、无水乙醇、氯仿等搅拌均匀,将混合液分次加入一个吸附柱 RNase-free 吸附套管中,经多次离心取出吸附柱 RNase-free 吸附套管,提取总 RNA。根据逆转录试剂盒说明书将纯化的 RNA 逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行荧光定量-PCR 扩增,最终按荧光定量-PCR 试剂盒说明书在荧光定量-PCR 仪器中操作,以 U6 作为内参。引物序列:miR-146a,正向:5'-CAGTGC GTGTCGTGGAGT-3',反向:5'-GGGTGAGA ACTGAATTCCA-3'。U6,正向:5'-GCTTCGGC AGCACATATACTAAAAT-3',反向:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT-3'。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内不同时间点比较采用单因素方差分析,组间比较采用成组 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组家兔不同时间点炎性细胞因子水平比较 与 T₀ 时比较,2 组家兔 T₁ 时血液 TNF-α、IL-1、IL-6 水平均明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);与 LR 组比较,HES 组家兔 T₁ 时血液 TNF-α、IL-1、IL-6 均明显降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 2 组家兔不同时间点 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平比较 与 T₀ 时比较,2 组家兔 T₁ 时 TLR4、NF-κB P65、IRAK1、TRAF6 蛋白水平均明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);与 LR 组比较,HES 组家兔 T₁ 时 TLR4、NF-κB P65、IRAK1、TRAF6 蛋白水平均明显降低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 1、表 2。

2.3 2 组家兔不同时间点肌肉组织 miR-146a 表达水平比较 miR-146a 在 T₀ 时数值为标准值 1,与 T₀ 时比较,创伤后 miR-146a 在 T₁ 时相对数值:HES 组为

1.69 ± 0.07,LR 组为 1.52 ± 0.07;2 组家兔在创伤后 miR-146a 表达水平均明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);HES 组家兔 T₁ 时 miR-146a 表达水平明显高于 LR 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 2。

表 1 2 组家兔不同时间点炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

| 项目 | T ₀ | T ₁ | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------|----------|
| TNF-α | | | | |
| LR 组(<i>n</i> = 8) | 5.46 ± 0.52 | 17.80 ± 1.50 | 21.712 | 0.010 |
| HES 组(<i>n</i> = 8) | 5.41 ± 0.41 | 15.69 ± 1.65 | 20.283 | 0.010 |
| <i>t</i> | 0.251 | 7.152 | — | — |
| <i>P</i> | 0.863 | 0.010 | — | — |
| IL-6 | | | | |
| LR 组(<i>n</i> = 8) | 4.78 ± 0.41 | 17.61 ± 0.78 | 33.621 | 0.010 |
| HES 组(<i>n</i> = 8) | 4.89 ± 0.35 | 16.06 ± 0.99 | 27.452 | 0.010 |
| <i>t</i> | 0.485 | 8.312 | — | — |
| <i>P</i> | 0.642 | 0.013 | — | — |
| IL-1 | | | | |
| LR 组(<i>n</i> = 8) | 3.58 ± 0.34 | 6.80 ± 0.66 | 10.934 | 0.010 |
| HES 组(<i>n</i> = 8) | 3.54 ± 0.23 | 6.03 ± 0.39 | 14.223 | 0.010 |
| <i>t</i> | 0.252 | 2.602 | — | — |
| <i>P</i> | 0.811 | 0.036 | — | — |

注:—表示无此项。

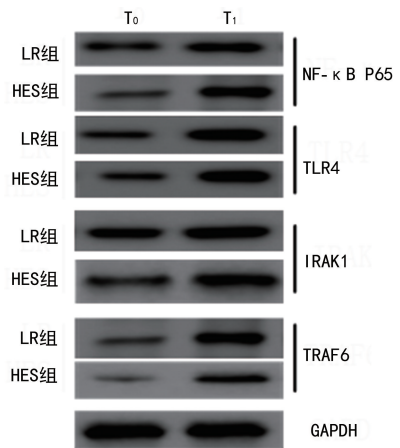


图 1 2 组家兔不同时间点 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平比较

表 2 2 组家兔不同时间点 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | T ₀ | T ₁ | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------|----------|
| NF-κB P65 | | | | |
| LR 组(<i>n</i> = 8) | 0.80 ± 0.09 | 1.53 ± 0.09 | 26.063 | 0.010 |
| HES 组(<i>n</i> = 8) | 0.81 ± 0.07 | 1.37 ± 0.09 | 25.252 | 0.010 |
| <i>t</i> | 0.371 | 3.523 | — | — |
| <i>P</i> | 0.722 | 0.073 | — | — |

续表 2 2 组家兔不同时间点 NF-κB P65、TLR4、IRAK1、TRAF6 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | T ₀ | T ₁ | t | P |
|--------------|----------------|----------------|--------|-------|
| TLR4 | | | | |
| LR 组(n=8) | 0.63±0.08 | 1.56±0.12 | 12.927 | 0.010 |
| HES 组(n=8) | 0.64±0.05 | 1.35±0.11 | 14.223 | 0.010 |
| t | 0.291 | 6.922 | — | — |
| P | 0.776 | 0.012 | — | — |
| IRAK1 | | | | |
| LR 组(n=8) | 0.82±0.11 | 1.65±0.12 | 18.052 | 0.010 |
| HES 组(n=8) | 0.80±0.11 | 1.45±0.12 | 15.332 | 0.010 |
| t | 1.123 | 3.052 | — | — |
| P | 0.299 | 0.019 | — | — |
| TRAF6 | | | | |
| LR 组(n=8) | 0.29±0.03 | 1.51±0.24 | 21.423 | 0.010 |
| HES 组(n=8) | 0.31±0.02 | 1.17±0.13 | 29.434 | 0.010 |
| t | 1.420 | 2.814 | — | — |
| P | 0.192 | 0.026 | — | — |

注：—表示无此项。

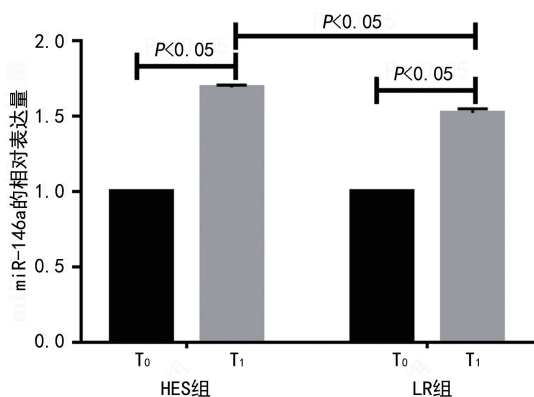


图 2 2 组家兔不同时间点肌肉组织 miR-146a 表达水平比较

3 讨 论

HES 130/0.4 是第 3 代 HES, 相对分子质量为 130×10^3 , 相对分子质量降低且更加集中, 对凝血及肝、肾功能的影响更小^[7]。HES 的使用争论焦点主要在于肾功能损害, 有研究表明, 中等剂量 HES [(10.3±4.7)mL/kg] 在合适人群中使用时不会增加肾损伤的风险, 现在国内将其广泛用于创伤或临床有失血症状的手术患者^[9]。创伤刺激能引起机体免疫系统细胞释放大量炎症介质, 炎症反应的轻重取决于促炎性细胞因子水平, 其中主要促炎性细胞因子有 IL-1、IL-6、TNF-α 等^[2]。促炎性细胞因子可激发 NF-κB 的表达, 而 NF-κB 反过来可提高 IL-6、TNF-α 水平, 形成一个表达的正反馈。有研究发现, HES 可通过影响 TNF-α、IL-6、IL-10 等炎症因子的促炎及抗炎

反应平衡而诱导大鼠淋巴细胞的增殖与分化, HES 还可抑制巨噬细胞蛋白增加^[10], 并且早期应用 HES 更加有利于抑制炎症反应^[11]。既往研究发现, HES 可通过抑制 NF-κB 途径降低炎症反应, 从而降低毛细血管渗漏^[12]。创伤和手术刺激主要通过启动炎症反应及促进释放大量细胞因子, 进而引发全身应激反应。本研究使用创伤家兔模拟创伤患者损伤及手术治疗过程, 因损伤部位的炎症反应最明显, 所以, 取损伤部位肌肉作为不同治疗组进行对照研究, 结果显示, 与 LR 组比较, HES 组家兔 T₁ 时 TNF-α、IL-1、IL-6 水平均明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明使用 HES 可降低创伤性炎症细胞因子水平。

miRNA 是一类内源性非编码单链 RNA, 其在免疫功能的调节、免疫细胞生长与分化和自身免疫的预防中均具有重要作用, 主要通过转录后调控基因表达, 最终影响信号通路下游蛋白分子的表达而发挥作用, 且绝大多数 miRNA 对基因表达的作用是抑制性的, 具有负反馈作用^[3,13]。miR-146a 是在免疫系统具有重要调节作用的 miRNA, 尤其是在免疫应答及炎症反应方面的调节作用^[4]。IRAK1 在各种细胞中广泛表达, 主要作用是作为一种受体蛋白激酶参与了 TLR 等信号传导通路, 对炎症反应具有重要的调节作用。TRAF6 是一种重要的细胞内多功能信号分子, 具有独特的受体结合特异性。IRAK1、TRAF6 作为 miR-146a 公认的靶基因, 是全身炎症及免疫应答的有效调节因子, miR-146a 通常通过其发挥作用^[5,14]。TLR4 是一种膜结合蛋白, 激活的 TLR4 可募集下游细胞内髓样分化因子 88 (MyD88) 蛋白, MyD88 通过 miR-146a 的 IRAK1、TRAF6 形成 MyD88-IRAKs-TRAF6 复合体参与信号传导, 最终作用于下游 NF-κB 通路, 调节炎症因子释放^[15]。TAGANOV 等^[16]发现, 脂多糖刺激细胞可使 NF-κB 依赖的 miR-146a 表达水平升高, 并已通过荧光素酶报告基因试验和突变试验证实。有研究在人工模拟炎症疾病模型中使用 miR-146a 骨髓细胞定向递送的方法, 验证了 miR-146a 通过靶向 NF-κB 信号通路抑制炎症反应^[17]。当 miR-146a 表达水平升高时, IRAK1、TRAF6 表达水平均下调, 因此, 认为 miR-146a 调控 TLR/NF-κB 信号通路应答炎症反应是以负反馈方式发挥作用的^[18-19]。本研究结果显示, 2 组家兔 TLR4、NF-κB P65、IRAK1、TRAF6 蛋白水平在创伤后均明显升高, HES 组家兔 T₁ 时 TLR4、NF-κB P65、IRAK1、TRAF6 蛋白水平均明显低于 LR 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 HES 能抑制 TLR4/NF-κB 表达, 从而减轻创伤性炎症反应。本研究同时发现, 2 组家兔创伤后 miR-146a 表达水平均明显升高, 而

HES 组家兔创伤后 miR-146a 表达水平更高。表明 HES 可能通过上调 miR-146a 表达抑制 IRAK1、TRAF6 的产生,使 TLR4/NF- κ B 活化减少而抑制炎症反应。

综上所述,HES 可减轻创伤性家兔的炎症反应,其机制可能是 HES 通过调控 miR-146a 负反馈调节 TLR4 信号通路的 IRAK1、TRAF6,降低 NF- κ B 蛋白的表达,进而减少信号通路下游促炎性细胞因子 IL-6、IL-1、TNF- α 的表达。然而,本研究未添加通路抑制剂进行反向验证,今后将进一步完善分组设置进行研究。

参考文献

- [1] SMART L, BOYD C J, CLAUS M A, et al. Large-volume crystalloid fluid is associated with increased hyaluronan shedding and inflammation in a canine hemorrhagic shock model[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1515-1523.
- [2] LUPU F, KINASEWITZ G, DORMER K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glyco-calyx during sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12258-12271.
- [3] GHANI S, RIEMKE P, SCHNHEIT J, et al. Macrophage development from HSCs requires PU. 1-coordinated microRNA expression[J]. *Blood*, 2011, 118(8): 2275-2284.
- [4] CHEN X, YAN C C, ZHANG X, et al. WBSMDA: Within and between score for miRNA-disease association prediction[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21106.
- [5] SABA R, SORENSEN D L, BOOTH S A. MicroRNA-146a: A dominant, negative regulator of the innate immune response[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 578.
- [6] WANG J, CUI Z, LIU L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(13): 1095-1105.
- [7] 张建中, 曲玲燕, 吴量, 等. 术中应用 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 对创伤骨科患者血清蛋白的影响机制[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(27): 2138-2143.
- [8] GAO X, TAO Q, ZHOU X, et al. Lactated ringer' solution may be superior to saline-based 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 for early resuscitation within 12 hours from hemorrhagic shock[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(6): 515-522.
- [9] DEGOUL S, CHAZARD E, LAMER A, et al. Intraoperative administration of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 is not associated with acute kidney injury in elective non-cardiac surgery: A sequential and propensity-matched analysis[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(2): 199-206.
- [10] LIU Y, LU J, DONG C, et al. Hydroxyethyl starch improves the prognosis of rats with traumatic shock via activation of the ERK signaling pathway in lymphocytes [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5262189.
- [11] MARGRAF A, HERTER J M, KÜHNE K, et al. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glyco-calyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 111.
- [12] LIANG S, CHEN Z, JIANG G, et al. Activation of GPER suppresses migration and angiogenesis of triple negative breast cancer via inhibition of NF- κ B/IL-6 signals[J]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 12-23.
- [13] CHEN X, GAO Q, ZHOU L, et al. MiR-146a alleviates inflammation of acute gouty arthritis rats through TLR4/MyD88 signal transduction pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(21): 9230-9237.
- [14] SHAO J, DING Z, PENG J, et al. MiR-146a-5p promotes IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis through the TRAF6-mediated NF- κ B pathway [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6): 619-630.
- [15] WANG J, CUI Z, LIU L, et al. MiR-146a mimic attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(13): 1095-1105.
- [16] TAGANOV K D, BOLDIN M P, CHANG K J, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12481-12486.

可疑感染新生儿作为研究对象,采集出生后 3 h 内胃液和咽拭子标本,通过围产期母婴病原体核酸检测悬浮微珠液相芯片完成 11 种病原体检测,结果显示,新生儿胃液和咽拭子标本 11 种病原体核酸检测结果基本一致。

本研究是对可疑感染新生儿的病原体筛查,检测结果阳性率偏低,胃液标本总阳性检出率为 11.67%,咽拭子标本总阳性检出率为 10.00%,11 种病原体中仅有 UP、EC、UU、MH 4 种病原体检出阳性,其他 7 种病原体均未检出,但考虑到为配对资料,且样本量大于 100 例,统计学结论具有一定的临床意义,认为新生儿胃液和咽拭子标本 11 种病原体核酸检测结果基本一致,也可通过提高样本量进一步验证结果的代表性。

参考文献

- [1] 王萍,潘翩翩,黄龙光,等. 6 例新生儿埃可病毒 11 型感染的临床特点[J]. 实用医学杂志,2020,36(20):2806-2809.
- [2] CHEN N, YE M, XIAO Y, et al. Development of universal and quadruplex real-time RT-PCR assays for simultaneous detection and differentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome viruses[J]. *Transbound Emerg Dis*, 2019,66(6):2271-2278.
- [3] WANG G, ZHAO G, CHAO X, et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *klebsiella pneumoniae*[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020,17(17):6278.
- [4] 牛文惠,李成龙,刘辉,等. 应用液相芯片技术观察脐带间充质干细胞对 T 细胞分泌的改变[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(7):556-558.
- [5] 孔祥沙,杨瑞锋,季颖,等. 一种 HBV DNA 定量检测试剂的准确性分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(10):51-54.
- [6] KUNDEL H L, POLANSKY M. Measurement

of observer agreement[J]. *Radiology*, 2003,228(2):303-308.

- [7] LANDIS J R, KOCH G G. The measurement of observer agreement for categorical data[J]. *Biometrics*, 1977,33(1):159-174.
- [8] 赵文静,范娟,张先红,等. 新生儿重症监护室医院感染高危因素分析[J]. 中国消毒学杂志,2021,38(11):824-827.
- [9] 周琦. 新生儿重症监护病房感染防治及早期预警的研究与探讨[D]. 上海:复旦大学,2014.
- [10] BELOV Y, MANY A, GIVON I, et al. Maternal presentation and neonatal outcome in peripartum enterovirus infection[J]. *Acta Paediatr*, 2021,110(5):1483-1489.
- [11] 沈晓霞,陈鸣艳,陈军津,等. 新生儿肠道病毒感染的临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(6):638-642.
- [12] 王海娟,石华,周伟,等. 新生儿肺炎常见病原体及临床特征分析[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(12):898-902.
- [13] 朱晓洁,王粉,张君平,等. 新生儿感染性休克的死亡危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(9):2111-2113.
- [14] POGGI C, LUCENTEFORTE E, PETRI D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2022,176(8):750-758.
- [15] 李兆娜,王萍,寇晨,等. 677 例新生儿咽拭子细菌培养及病原菌的耐药性分析[J]. 微生物与感染,2017,12(5):294-298.
- [16] 李小琴,苗润燕. 新生儿咽部致病菌携带状况与分娩方式相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(3):382-383.

(收稿日期:2022-06-22 修回日期:2022-09-28)

(上接第 215 页)

- [17] SU Y L, WANG X, MANN M, et al. Myeloid cell-targeted miR-146a mimic inhibits NF- κ B-driven inflammation and leukemia progression in vivo[J]. *Blood*, 2020,135(3):167-180.
- [18] TEWARI P, MANDAL P, ROY R, et al. A novel function of TLR4 in mediating the immunomodulatory effect of Benzanthrone, an environ-

mental pollutant[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 276: 69-84.

- [19] KIM S J, KIM H M. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14[J]. *BMB Rep*, 2017,50(2): 55-57.

(收稿日期:2022-06-19 修回日期:2022-09-26)