

肺泡巨噬细胞 *TRIM21* 表达水平对重症肺炎合并 ARDS 患者病情严重程度和预后的评估价值

沈凯凯¹, 魏雨晴², 金佳佳¹, 周欣雨¹, 许浩³, 吕镗烽¹, 宋勇^{1*}

¹南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科, 江苏南京 210002; ²皖南医学院第一附属医院/弋矶山医院呼吸与危重症医学科, 安徽芜湖 241000; ³南京医科大学附属金陵医院呼吸与危重症医学科, 江苏南京 210002

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1625.0226

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 沈凯凯, 魏雨晴, 金佳佳, 等. 肺泡巨噬细胞 *TRIM21* 表达水平对重症肺炎合并 ARDS 患者病情严重程度和预后的评估价值[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 817-823.

[收稿日期] 2024-10-18 [录用日期] 2024-11-19 [上线日期] 2025-02-26

[摘要] **目的** 探讨肺泡巨噬细胞中三结构域蛋白 21(*TRIM21*) mRNA 表达水平对重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征(SP-ARDS)患者病情严重程度和预后的评估价值。**方法** 回顾性选取2023年11月—2024年6月南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科收治的SP-ARDS患者42例(SP-ARDS组)和门诊健康对照者15名(对照组), 依次收集肺泡灌洗液并分离提取肺泡巨噬细胞, 采用qPCR分析*TRIM21* mRNA的表达水平。比较两组*TRIM21* mRNA表达水平、临床资料、相关实验室检查指标等。采用Pearson或Spearman相关分析探讨*TRIM21* mRNA表达水平与SP-ARDS严重程度、28 d内死亡、炎症指标、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分、机械通气时间和ICU住院时间的相关性。采用多因素logistic回归分析SP-ARDS患者28 d内死亡的危险因素, 采用受试者操作特征(ROC)曲线分析各因素的预测价值。**结果** 与对照组比较, SP-ARDS组*TRIM21* mRNA表达水平、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平明显增高($P<0.001$), 血红蛋白水平明显降低($P<0.05$), 而性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病史、血小板计数差异无统计学意义($P>0.05$)。SP-ARDS患者*TRIM21* mRNA表达水平与ARDS严重程度呈正相关($P<0.05$); 28 d内死亡患者*TRIM21* mRNA表达水平明显高于存活患者($P<0.001$)。相关分析结果显示, SP-ARDS患者*TRIM21* mRNA表达水平与CRP($r=0.309$, $P<0.05$)、NLR($r=0.422$, $P<0.01$)、PCT($r=0.561$, $P<0.001$)、APACHE II评分($r=0.615$, $P<0.001$)、机械通气时间($r=0.665$, $P<0.001$)均呈正相关。多因素logistic回归分析显示, *TRIM21* mRNA表达水平增高($OR=2.886$, $P=0.043$)、APACHE II评分增高($OR=1.546$, $P=0.037$)是SP-ARDS患者28 d内死亡的独立危险因素。*TRIM21* mRNA表达水平、APACHE II评分预测SP-ARDS患者28 d内死亡的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.889、0.874, 最佳截断值分别为5.21、20.5分; 二者联合预测的AUC为0.962。**结论** SP-ARDS患者肺泡巨噬细胞中*TRIM21* mRNA表达明显增高且与病情严重程度呈正相关; *TRIM21* mRNA表达水平对SP-ARDS患者28 d内死亡具有潜在的预测价值。

[关键词] 重症肺炎; 急性呼吸窘迫综合征; 三结构域蛋白 21; 巨噬细胞; 预后

Evaluation value of *TRIM21* expression in alveolar macrophages for the servery and prognosis of patients with severe pneumonia complicated by ARDS

Shen Kai-Kai¹, Wei Yu-Qing², Jin Jia-Jia¹, Zhou Xin-Yu¹, Xu Hao³, Lyu Tang-Feng¹, Song Yong^{1*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210002, China

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yijishan Hospital/the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[基金项目] 国家自然科学基金(82100095, 82172728); 江苏省社会发展重点项目(BE2019719)

[作者简介] 沈凯凯, 博士研究生, 主要从事急性呼吸窘迫综合征、呼吸系统肿瘤方面的研究

[通信作者] 宋勇, E-mail: yong.song@nju.edu.cn

*Corresponding author, E-mail: yong.song@nju.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82100095, 82172728), and the Key Projects of Jiangsu Provincial Social Development (BE2019719)

[Abstract] Objective To evaluate the value of tripartite motif-containing protein 21 (*TRIM21*) mRNA expression in alveolar macrophages for the severity and prognosis of patients with severe pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome (SP-ARDS). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 42 SP-ARDS patients (SP-ARDS group) and 15 outpatient healthy controls (control group) admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinling Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, from November 2023 to June 2024. Bronchoalveolar lavage fluid was collected, and alveolar macrophages were isolated. The expression levels of *TRIM21* mRNA were quantified using qPCR. Differences in *TRIM21* mRNA expression levels, clinical characteristics, and relevant laboratory test results were compared between the two groups. Correlations between *TRIM21* mRNA expression and SP-ARDS severity, 28-day mortality, inflammatory indicators, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, duration of mechanical ventilation, and ICU stay were analyzed using Pearson or Spearman correlation analysis. Logistic regression analysis was used to identify risk factors for 28-day mortality, and the predictive value of each factor was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with control group, the expression levels of *TRIM21* mRNA, white blood cell counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) levels increased ($P<0.05$), and hemoglobin levels decreased ($P<0.05$) in SP-ARDS group. No significant differences were observed in gender, age, smoking history, alcohol consumption, underlying disease history, and platelet count between the two groups ($P>0.05$). *TRIM21* mRNA expression level in SP-ARDS patients was positively correlated with ARDS severity ($P<0.05$). Additionally, non-survivors within 28 days had a significantly higher expression level of *TRIM21* mRNA compared to survivors ($P<0.001$). Correlation analysis indicated that the relative expression level of *TRIM21* mRNA in SP-ARDS patients was positively correlated with CRP ($r=0.309, P<0.05$), NLR ($r=0.422, P<0.01$), PCT ($r=0.561, P<0.001$), APACHE II score ($r=0.615, P<0.001$), and duration of mechanical ventilation ($r=0.665, P<0.001$). Logistic regression analysis revealed that elevated expression levels of *TRIM21* mRNA ($OR=2.886, P=0.043$) and higher APACHE II scores ($OR=1.546, P=0.037$) were independent risk factors for 28-day mortality in SP-ARDS patients. The areas under the ROC curves (AUCs) for predicting 28-day mortality using *TRIM21* mRNA expression level and APACHE II score were 0.889 and 0.874, respectively, with optimal cut-off values of 5.21 and 20.5 points, respectively. The combined AUC for prediction was 0.962. **Conclusion** Increased *TRIM21* mRNA expression in alveolar macrophages of SP-ARDS patients is positively correlated with disease severity and may serve as a potential predictive marker for 28-day survival in SP-ARDS patients.

[Key words] severe pneumonia; acute respiratory distress syndrome; tripartite motif-containing protein 21; macrophages; prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由多种病因引起的炎症性肺损伤, 以弥漫性肺泡损伤为主要病理特征, 严重威胁人类的身心健康^[1-2]。研究显示, ARDS 的发生率在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中超过 10%, 病死率达 30%~40%^[3]。重症肺炎 (severe pneumonia, SP) 是 ARDS 的重要肺源性诱因^[4]。目前 ARDS 治疗的重点为积极控制原发病、呼吸支持治疗以及液体管理等, 尚缺乏改善预后的有效药物。在 ARDS 的发生和发展过程中, 各种免疫细胞、功能细胞及其分泌的趋化因子、炎性介质共同构成了肺部炎症微环境, 其中肺泡巨噬细胞发挥着重要作用^[5]。

三结构域蛋白 21 (tripartite motif-containing protein 21, *TRIM21*) 作为 E₃ 泛素连接酶家族的成员之一, 在调控细胞凋亡、自噬、基因转录及炎症等方面扮演着重要角色, 在多种组织 (特别是心脏和免疫系统^[6]) 中广泛表达。Liu 等^[7] 研究发现, *TRIM21* 缺失可减轻心肌氧化应激, 保护心脏免受心肌梗死后炎

症的侵害。Gao 等^[8] 指出, *TRIM21* 可影响 Gasdermin D (GSDMD) 蛋白介导的细胞焦亡, 进而调控免疫细胞的炎症反应。此外, Li 等^[9] 报道, 过表达 *TRIM21* 可通过调控 NF- κ B 信号通路缓解人肺微血管内皮细胞 (human lung microvascular endothelial cells, HLMVECs) 的炎症。本研究探讨了肺泡巨噬细胞中 *TRIM21* mRNA 表达水平对 SP 合并 ARDS (SP-ARDS) 患者病情严重程度及预后的评估价值, 旨在为该类患者的临床诊疗提供潜在的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 11 月—2024 年 6 月南京大学医学院附属金陵医院呼吸与危重症医学科收治的 SP-ARDS 患者 42 例 (SP-ARDS 组)、门诊健康对照者 15 名 (对照组) 进行回顾性分析; 其中 SP-ARDS 患者中 5 例未行气管插管机械通气, 余 37 例均行气管插管和机械通气治疗。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 符合美国感染性疾病学会/胸科协会 (Infectious

Diseases Society of America/American Thoracic Society, IDSA/ATS)重症肺炎指南中的SP判定标准^[10]; (3)参考2012年发布的柏林定义^[11]诊断为ARDS。排除标准: (1)妊娠期; (2)有恶性肿瘤病史; (3)合并自身免疫性疾病、血液系统疾病; (4)合并肝硬化; (5)合并急、慢性肾衰竭; (6)入组前6个月内使用过细胞毒性药物、免疫抑制剂; (7)临床资料不完整。本研究获南京大学医学院附属金陵医院伦理委员会审批(2022DZKY-044-01)。

1.2 观察指标 SP-ARDS患者按照氧合指数[动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂), P/F]分为: 轻度(200 mmHg<P/F≤300 mmHg)、中度(100 mmHg<P/F≤200 mmHg)或重度(P/F≤100 mmHg)。收集SP-ARDS患者和健康对照者的临床资料, 包括性别、年龄、吸烟饮酒史、基础疾病病史、机械通气时间、ICU住院时间、实验室检验结果[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)]。并留取肺泡灌洗液(BALF)15 ml, 提取肺泡巨噬细胞并采用实时荧光定量PCR(qPCR)检测TRIM21 mRNA表达水平。此外, 所有SP-ARDS患者进一步记录急性生理学和慢性健康状况评价II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、28 d预后结局。

1.3 BALF及肺泡巨噬细胞的提取 采用无菌离心管收集所有SP-ARDS患者和健康对照者的BALF, 经70 μm细胞滤网过滤2次, 4℃下1500 r/min离心5 min, 将离心所得沉淀用0.5 ml无菌磷酸盐缓冲液(PBS)重悬后接种于培养皿中, 添加含10%胎牛血清(FBS)的DMEM完全培养基4 ml, 于37℃、5% CO₂细胞培养箱中使其自然黏附2 h, 贴壁细胞即为肺泡巨噬细胞^[12]。

1.4 qPCR检测肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平 将贴壁后的细胞用无菌PBS润洗3次后, 采用Trizol试剂(美国Sigma公司)提取总RNA后使用NanoDrop 2000分光光度计(美国NanoDrop公司)检测其浓度, 按照SYBR Green Pro Taq HS预混型qPCR试剂盒(中国Accurate Biology公司)说明反转录为cDNA, 使用Quantagene q225荧光定量PCR仪(北京酷搏科技有限公司)进行反应, 以β-actin为内参基因, 采用2^{-ΔΔCt}法计算TRIM21 mRNA的相对表达量。引物序列: 人TRIM21正向TCAGCAGCAGCTTGACAAT, 反向GGCCACACTCGATGCTCAC; 人β-actin正向ACCTTCTACAATGAGCTGCG, 反向CCTGGATGCAACGTACATGG。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分析, GraphPad Prism 9.5软件作图。计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本t检验; 不符合正态分布时以M(Q₁, Q₃)表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用χ²检验。采用logistic回归模型分析SP-ARDS患者28 d内死亡的独立危险因素, 采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各因子的预测价值, 采用Pearson或Spearman相关分析探讨TRIM21 mRNA表达水平与临床指标的相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 与对照组比较, SP-ARDS组TRIM21 mRNA表达水平、WBC、NLR及CRP、PCT水平明显升高(P<0.05), Hb水平明显降低(P<0.05); 两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压和糖尿病)及PLT比较, 差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 TRIM21 mRNA表达水平与ARDS严重程度的相关性 将42例SP-ARDS患者按照P/F分为轻度11例(26.2%)、中度12例(28.6%)和重度19例(45.2%)。相关分析结果显示, SP-ARDS患者TRIM21 mRNA表达水平与ARDS严重程度呈正相关(P<0.05); 随着ARDS程度加重, TRIM21 mRNA表达水平明显增高, 各组间差异均有统计学意义(P<0.05, 图1A)。

2.3 TRIM21 mRNA表达水平与SP-ARDS患者28 d内死亡的相关性 42例SP-ARDS患者28 d内死亡11例(26.2%)。与存活患者比较, 死亡患者TRIM21 mRNA表达水平明显增高(P<0.001, 图1B)。

2.4 TRIM21 mRNA表达水平与SP-ARDS患者炎症指标、APACHE II评分、机械通气时间、ICU住院时间的相关性 相关分析结果显示, TRIM21 mRNA表达水平与CRP(r=0.309, P<0.05)、NLR(r=0.422, P<0.01)、PCT(r=0.561, P<0.001)、APACHE II评分(r=0.615, P<0.001)、机械通气时间(r=0.665, P<0.001)均呈正相关, 而与ICU住院时间的相关性不明显(r=0.173, P=0.273)(图2)。

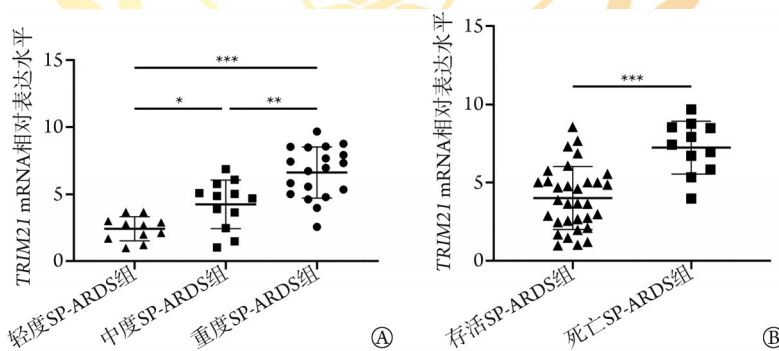
2.5 SP-ARDS患者28 d内死亡的影响因素分析 将SP-ARDS患者28 d内死亡作为因变量, 临床资料、实验室检验指标、TRIM21 mRNA表达水平等作为自变量, 单因素回归分析结果显示, TRIM21 mRNA表达水平(OR=2.294, P=0.002)、机械通气时间(OR=1.009, P=0.003)、APACHE II评分(OR=1.238, P=0.007)和PCT(OR=1.244, P=0.032)是SP-ARDS患者28 d内死亡可能的影响因素(表2); 进一步将上述4项指标作为自变量纳入多因素logistic回归分析, 结果显示,

表1 两组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical informations between two groups

| 指标 | 对照组(n=15) | SP-ARDS组(n=42) | t/Z/ χ^2 | P |
|---|------------------------|-----------------------|---------------|--------|
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 65.20±9.70 | 70.64±11.44 | 1.641 | 0.106 |
| 男性[例(%)] | 9(60.0) | 27(64.3) | 0.087 | 0.768 |
| TRIM21 mRNA[M(Q ₁ , Q ₃)] | 1.24(0.92, 2.36) | 4.83(2.73, 6.89) | -4.150 | <0.001 |
| 吸烟史[例(%)] | 8(53.3) | 19(45.2) | 0.291 | 0.590 |
| 饮酒史[例(%)] | 8(53.3) | 18(42.9) | 0.489 | 0.484 |
| 基础疾病[例(%)] | | | | |
| 高血压 | 8(53.3) | 25(59.5) | 0.174 | 0.677 |
| 糖尿病 | 5(33.3) | 18(42.9) | 0.417 | 0.519 |
| 实验室检查 | | | | |
| WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$) | 6.70±1.26 | 15.12±5.66 | 9.036 | <0.001 |
| Hb[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 139.00(129.00, 150.00) | 90.50(78.00, 117.00) | -4.750 | <0.001 |
| PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$) | 219.47±47.01 | 205.33±109.28 | -0.680 | 0.631 |
| NLR[M(Q ₁ , Q ₃)] | 4.10(3.20, 6.10) | 13.80(9.55, 27.53) | -5.256 | <0.001 |
| CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 3.20(0.90, 4.70) | 101.25(48.28, 198.00) | -5.609 | <0.001 |
| PCT[$\mu g/L$, M(Q ₁ , Q ₃)] | 0.20(0.10, 0.33) | 0.48(0.13, 4.85) | -2.393 | 0.017 |
| 28 d死亡[例(%)] | - | 11(26.2) | - | - |
| APACHE II评分[分, M(Q ₁ , Q ₃)] | - | 23(13, 31) | - | - |
| 机械通气时间[h, M(Q ₁ , Q ₃)] | - | 207.75(71.50, 288.00) | - | - |
| ICU住院时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)] | - | 14.50(10.00, 20.25) | - | - |

对照组为健康对照者；SP-ARDS.重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征；TRIM21.三结构域蛋白21；WBC.白细胞计数；Hb.血红蛋白；PLT.血小板计数；NLR.中性粒细胞/淋巴细胞比值；CRP.C反应蛋白；PCT.降钙素原；APACHE II.急性生理学及慢性健康状况评价II；ICU.重症监护病房；“-”无数据



TRIM21.三结构域蛋白21；SP-ARDS.重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征；A.不同ARDS严重程度患者之间的比较；B.28 d内存活患者与死亡患者比较；* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ，*** $P<0.001$

图1 肺泡巨噬细胞 TRIM21 mRNA 表达水平与 SP-ARDS 患者 ARDS 严重程度和 28 d 死亡的相关性

Fig.1 Correlation of the mRNA expression levels of TRIM21 in alveolar macrophages with the ARDS severity and 28-d death of SP-ARDS patients

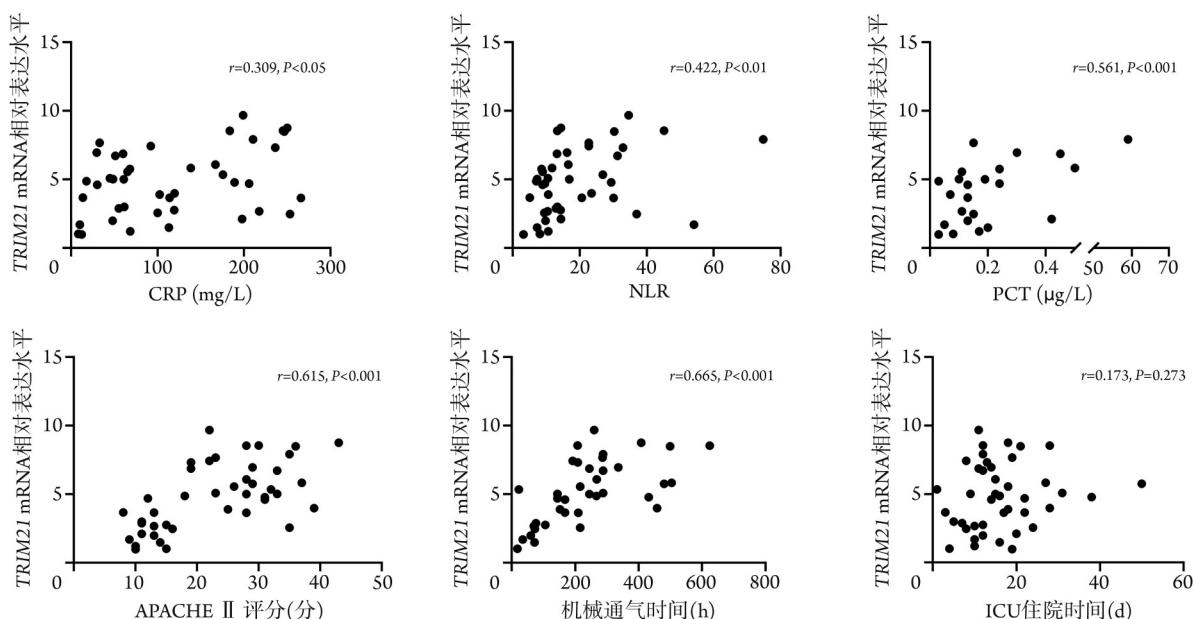
TRIM21 mRNA 表达水平增高($OR=2.886$, $P=0.043$)、APACHE II 评分增高($OR=1.546$, $P=0.037$)是 SP-ARDS 患者 28 d 内死亡的独立危险因素(表3)。

2.6 TRIM21 mRNA 表达水平、APACHE II 评分对 SP-ARDS 患者 28 d 内死亡的预测价值 ROC 曲线分析显示, TRIM21 mRNA 表达水平预测 SP-ARDS 患者 28 d 内死亡的敏感度为 90.9%, 特异度为 77.4%, AUC 为 0.889(95%CI 0.785~0.992, $P<0.001$), 最佳截断值为 5.21; APACHE II 评分预测 SP-ARDS 患者 28 d

内死亡的敏感度为 100.0%, 特异度为 58.1%, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.874(95%CI 0.760~0.988, $P<0.001$), 最佳截断值为 20.5 分; 二者联合预测的敏感度为 90.9%, 特异度为 96.8%, AUC 为 0.962(95%CI 0.905~1.000, $P<0.001$)(图3)。

3 讨论

ARDS 是 SP 临床较常见的危重并发症之一, SP-ARDS 患者病死率达 36%~50%^[13-15]。本研究中 SP-



TRIM21. 三结构域蛋白21; SP-ARDS. 重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征; CRP. C反应蛋白; NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PCT. 降钙素原; APACHE II. 急性生理学及慢性健康状况评价II

图2 TRIM21 mRNA表达水平与SP-ARDS患者炎症指标、APACHE II评分、机械通气时间和ICU住院时间的相关性分析
Fig.2 Correlation of TRIM21 mRNA expression level with inflammation index, APACHE II score, mechanical ventilation time, and ICU stay time of SP-ARDS patients

表2 SP-ARDS患者28d内死亡的单因素logistic回归分析结果

Tab.2 Univariate logistic regression analysis of mortality in SP-ARDS patients within a 28-day period

| 变量 | OR | 95%CI | Wald χ^2 | P |
|-----------------|-------|--------------|---------------|-------|
| 性别 | 1.750 | 0.429~7.136 | 0.609 | 0.435 |
| 年龄 | 1.010 | 0.950~1.073 | 0.095 | 0.758 |
| 高血压 | 2.196 | 0.488~9.878 | 1.051 | 0.305 |
| 糖尿病 | 3.183 | 0.760~13.322 | 2.510 | 0.113 |
| 吸烟史 | 1.662 | 0.416~6.636 | 0.516 | 0.472 |
| 饮酒史 | 1.154 | 0.289~4.608 | 0.041 | 0.839 |
| 机械通气时间 | 1.009 | 1.003~1.016 | 8.539 | 0.003 |
| ICU住院时间 | 1.003 | 0.932~1.079 | 0.005 | 0.943 |
| TRIM21 mRNA表达水平 | 2.294 | 1.363~3.861 | 9.776 | 0.002 |
| APACHE II评分 | 1.238 | 1.072~1.431 | 8.392 | 0.007 |
| WBC | 1.130 | 0.987~1.293 | 3.146 | 0.076 |
| Hb | 1.006 | 0.989~1.024 | 0.527 | 0.468 |
| PLT | 0.995 | 0.988~1.002 | 1.752 | 0.186 |
| NLR | 1.052 | 0.999~1.108 | 3.657 | 0.056 |
| PCT | 1.244 | 1.019~1.518 | 4.604 | 0.032 |
| CRP | 1.008 | 0.999~1.016 | 2.868 | 0.090 |

SP-ARDS. 重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征; ICU. 重症监护病房; TRIM21. 三结构域蛋白21; APACHE II. 急性生理学及慢性健康状况评价II; WBC. 白细胞计数; Hb. 血红蛋白; PLT. 血小板计数; NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PCT. 降钙素原; CRP. C反应蛋白

表3 SP-ARDS患者28d内死亡的多因素logistic回归分析结果

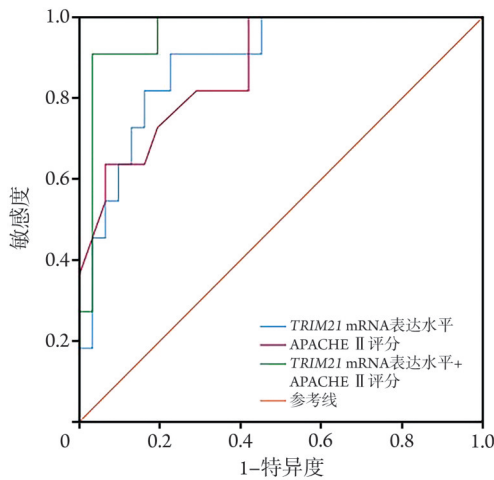
Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of mortality in SP-ARDS patients within a 28-day period

| 变量 | OR | 95%CI | Wald χ^2 | P |
|-----------------|-------|-------------|---------------|-------|
| TRIM21 mRNA表达水平 | 2.886 | 1.146~8.804 | 3.467 | 0.043 |
| APACHE II评分 | 1.546 | 1.028~2.325 | 4.373 | 0.037 |
| 机械通气时间 | 1.001 | 0.991~1.001 | 0.047 | 0.828 |
| PCT | 1.160 | 0.928~1.564 | 2.252 | 0.133 |

SP-ARDS. 重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征; TRIM21. 三结构域蛋白21; APACHE II. 急性生理学及慢性健康状况评价II; PCT. 降钙素原

ARDS患者病死率为26.2%，略低于既往报道水平，可能与样本量较小有关。SP-ARDS的预后取决于原发病危重程度、治疗及时性及其有效性等多种因素^[15]。SP-ARDS的治疗措施主要包括控制原发病、机械通气、液体管理及营养支持等，目前尚缺乏有效改善预后的药物以及可预测预后的生物标志物，因此，积极寻找潜在的生物标志物对SP-ARDS患者的早期干预和治疗尤为重要。

肺泡巨噬细胞在ARDS早期可释放大量炎症因子和趋化因子，进而招募更多的炎症细胞进入肺部，加重炎症反应并引起肺组织损伤^[16]。肺泡巨噬细胞的极化状态对ARDS的发展和预后也有重要影响^[17]。在ARDS后期，肺泡巨噬细胞可转化为抗炎表型，释放抗炎因子并清除肺内中性粒细胞等炎症细胞；



TRIM21. 三结构域蛋白21; APACHE II. 急性生理学和慢性健康状况评价II; SP-ARDS. 重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征

图3 TRIM21 mRNA表达水平、APACHE II评分预测SP-ARDS患者28 d内死亡的ROC曲线

Fig.3 The ROC curve of the expression level of TRIM21 mRNA and APACHE II score in predicting mortality within 28 days for SP-ARDS patients

这种抗炎作用有助于减轻炎症反应, 促进肺组织修复^[18]。

TRIM21作为一种E₃泛素连接酶, 可在巨噬细胞诱导肥胖相关炎症、心肌梗死后心房炎症、颈动脉损伤后炎症反应等多种疾病中发挥重要的调控作用^[9-10,19]。关于TRIM21与SP-ARDS的相关报道目前仍较少, 本研究以ARDS免疫调节环节中关键的巨噬细胞为研究对象, 探究肺泡巨噬细胞中TRIM21表达水平与SP-ARDS的相关性。结果显示, 与对照组比较, SP-ARDS患者WBC、NLR及CRP、PCT水平明显升高, Hb水平明显降低, 与既往研究一致^[20-21], 提示SP-ARDS存在显著的炎症反应, 同时SP-ARDS患者机体处于严重缺氧状态, 红细胞生成代偿不足、血液稀释、凝血功能障碍均可导致Hb水平下降^[22]。本研究发现SP-ARDS患者肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA相对表达水平较对照组明显升高, 且与ARDS危重程度、常见炎症指标(CRP、NLR、PCT)、APACHE II评分呈正相关。本研究结果还显示, TRIM21 mRNA表达水平与SP-ARDS患者机械通气时间呈正相关, 而与ICU住院时间的相关性不明显。因此, TRIM21 mRNA表达水平可在一定程度上反映SP-ARDS患者病情的危重程度, 考虑到入组的部分患者在28 d内死亡, 其平均住院时间明显缩短, 因此, 未得出TRIM21 mRNA表达水平与ICU住院时间呈明显相关性的结果。Liu等^[7]研究发现, 在心肌梗死后心肌重塑炎症小鼠模型中, TRIM21表达水平明显升高, 而敲除TRIM21基因可通过预防氧化应激

明显缓解小鼠左心房炎症反应; 提示TRIM21在心肌梗死模型中可发挥促炎功能, TRIM21高表达预示预后不良。Sun等^[23]报道, TRIM21缺失可减轻缺血再灌注引起的急性肾损伤。此外, Lu等^[24]发现, 在F4/80⁺巨噬细胞中TRIM21拟素化修饰可增强其与底物蛋白VHL的结合, 促进VHL的泛素化降解和缺氧诱导因子-1 α 的累积, 进而促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达和肥胖介导的炎症反应; 在小鼠中敲除TRIM21可明显减轻相关炎症反应, 改善预后。然而, Li等^[9]认为, TRIM21在HLMVECs中发挥抗炎作用, 过表达TRIM21可明显改善脂多糖(LPS)诱导的炎症反应。因此, TRIM21在炎症疾病中具体发挥何种功能尚待进一步探索。本研究显示, 肺泡巨噬细胞中TRIM21可能作为促炎因子在SP-ARDS中发挥作用, 提示其具有作为生物标志物的潜在应用价值。

既往研究显示, APACHE II评分可作为危重症患者的重要评估工具, 反映疾病的危重程度和预后, 但仍存在较多不足^[14,25]。(1)该评分系统无法涵盖所有与SP-ARDS患者预后相关的因素, 而肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA作为一种潜在的生物标志物, 可能提供额外的信息, 有助于提高预测模型的准确度和敏感度;(2)APACHE II评分系统主要基于临床参数且使用简便, 但缺乏对相关病理生理机制的反映, 而肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平可能与SP-ARDS的特定病理生理过程相关, 可补充现有评分系统的不足;(3)随着精准医疗的不断发展, 对个体化预测工具的需求日益增加, 肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平可能因个体的不同而异, 为个性化的预后评估提供了可能;(4)肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA可能揭示SP-ARDS病理生理学的新机制, 有助于开发新的治疗靶点和干预措施;(5)单一的临床评分系统在不同患者群体中表现不一致, 结合肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平可能提高模型在不同患者群体中的泛化能力;(6)肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达可能在ARDS早期阶段就有所体现, 有助于疾病的早期诊断和干预, 从而改善预后。综上, 本研究纳入肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平作为预测指标, 可能有助于提高预测的精确性, 补充现有评分系统的不足, 并满足个体化医疗的需求^[25]。本研究结果显示, 肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平与APACHE II评分呈明显正相关($r=0.615$, $P<0.001$), 且在28 d内死亡的SP-ARDS患者中, TRIM21 mRNA表达水平进一步升高。本研究多因素logistic回归分析也显示, 肺泡巨噬细胞中TRIM21 mRNA表达水平、APACHE II评分是SP-ARDS患者28 d内死亡的独立危险因素, 两者预测SP-ARDS患者28 d内死亡的价值均较高, 且两者

联合的预测效能优于单一指标。因此，肺泡巨噬细胞中 *TRIM21* mRNA 表达水平联合 APACHE II 评分可能成为预测 SP-ARDS 患者预后的潜在生物标志物，进而为 SP-ARDS 的早期干预提供临床指导。

本研究存在一定的局限性。首先，样本量较小，系统性误差难以避免，未来仍需纳入更多样本，采取前瞻性临床对照研究进行探索；其次，肺泡巨噬细胞中 *TRIM21* 在 SP-ARDS 中发挥促炎作用的具体机制有待于进一步挖掘；第三，关于联合肺泡巨噬细胞中 *TRIM21* mRNA 表达水平、APACHE II 评分预测 SP-ARDS 患者预后的 ROC 预测模型可能存在过度拟合的风险，后续需要通过体内、体外实验进一步验证以提高模型的稳健性；最后，纳入的研究指标相对简单，未来拟选取更多的临床和分子指标，如新型生物标志物、遗传多态性等，以构建更为全面的预测模型。

综上所述，本研究结果显示，肺泡巨噬细胞中 *TRIM21* 可能作为促炎因子在 SP-ARDS 中发挥作用，且可反映疾病的严重程度和预后，可作为 SP-ARDS 的潜在生物标志物。

【参考文献】

- [1] 许呢妹, 张爽, 刘志锋. 急性呼吸窘迫综合征的分型及个体化治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(5): 615-620.
- [2] 顾彩虹, 李小民, 康秀文. 吸入性损伤致重度急性呼吸窘迫综合征 1 例[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(12): 1185-1189.
- [3] Chen Y, Wu Y, Zhu L, *et al.* METTL3-mediated N⁶-methyladenosine modification of Trim59 mRNA protects against sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 897487.
- [4] Sun H, Gao W, Chen R, *et al.* CircRNAs in BALF exosomes and plasma as diagnostic biomarkers in patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1194495.
- [5] Zhang J, Zhang M, Huo XK, *et al.* Macrophage inactivation by small molecule wedelolactone *via* targeting sEH for the treatment of LPS-induced acute lung injury[J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(3): 440-456.
- [6] Lin L, Wang X, Chen Z, *et al.* TRIM21 restricts influenza A virus replication by ubiquitination-dependent degradation of M1[J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(6): e1011472.
- [7] Liu X, Zhang W, Luo J, *et al.* TRIM21 deficiency protects against atrial inflammation and remodeling post myocardial infarction by attenuating oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102679.
- [8] Gao W, Li Y, Liu X, *et al.* TRIM21 regulates pyroptotic cell death by promoting Gasdermin D oligomerization[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(2): 439-450.
- [9] Li L, Wei J, Mallampalli RK, *et al.* TRIM21 mitigates human lung microvascular endothelial cells' inflammatory responses to LPS[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(6): 776-785.
- [10] Brown SM, Jones BE, Jephson AR, *et al.* Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(12): 3010-3016.
- [11] RDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [12] Chen R, Cao C, Liu H, *et al.* Macrophage Sprouty4 deficiency diminishes sepsis-induced acute lung injury in mice[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102667.
- [13] 务玉洁, 张文静, 程亚敏. 经鼻高流量氧疗对重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征患者的应用效果分析[J]. 淮海医药, 2024, 42(3): 274-278.
- [14] 杨玲, 向兰婷, 李周扬, 等. D-D/FIB 比值与重症肺炎患者发生急性呼吸窘迫综合征的关系分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(13): 1837-1845.
- [15] Suffredini DA, Allison MG. A rationale for use of high flow nasal cannula for select patients with suspected or confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(1): 9-17.
- [16] Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, *et al.* Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia[J]. *Nature*, 2021, 590(7847): 635-641.
- [17] Zhang S, Liu Y, Zhang XL, *et al.* ANKRD22 aggravates sepsis-induced ARDS and promotes pulmonary M1 macrophage polarization[J]. *J Transl Autoimmun*, 2023, 8: 100228.
- [18] Wang Z, Wang Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1209438.
- [19] Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE, *et al.* Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 158-167.
- [20] 孙保喜, 温莎, 张春光, 等. 重症肺炎患者 PCT、D-二聚体、B 型钠尿肽前体动态监测的临床价值分析[J]. 航空航天医学杂志, 2024, 35(6): 682-685.
- [21] Jin J, Qian H, Wan B, *et al.* Geranylgeranyl diphosphate synthase deficiency hyperactivates macrophages and aggravates lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(6): L1011-L1024.
- [22] Livingstone SA, Wildi KS, Dalton HJ, *et al.* Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 723217.
- [23] Sun X, Huang N, Li P, *et al.* TRIM21 ubiquitylates GPX4 and promotes ferroptosis to aggravate ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *Life Sci*, 2023, 321: 121608.
- [24] Lu X, Kong X, Wu H, *et al.* UBE2M-mediated neddylation of TRIM21 regulates obesity-induced inflammation and metabolic disorders[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1390-1405.e8.
- [25] Godinjak A, Iglica A, Rama A, *et al.* Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45(2): 97-103.

(责任编辑: 蒋铭敏)