

岩盐气溶胶介导 miR-506-3p/sST2 抑制炎症反应抵御小儿肺炎感染

一、引言

小儿肺炎是儿科临床最常见的呼吸道感染性疾病，尤其在婴幼儿群体中发病率居高不下，据世界卫生组织统计，全球每年因肺炎死亡的5岁以下儿童超80万，其中细菌、病毒感染引发的炎症过度激活是导致病情进展为重症的核心诱因。临床治疗中，抗生素与抗病毒药物虽能针对性清除病原体，但对感染引发的肺部炎症风暴（如IL-6、TNF- α 等促炎因子大量释放）干预效果有限，部分患儿仍会出现肺间质纤维化、呼吸衰竭等后遗症。因此，寻找安全有效的抗炎干预手段，成为改善小儿肺炎预后的关键突破口。

岩盐气溶胶作为一种天然矿物来源的气溶胶制剂，其主要成分氯化钠（NaCl）经呼吸道吸入后，可通过调节气道黏膜渗透压、促进黏液纤毛清除功能发挥抗感染作用，近年来在慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸道疾病的辅助治疗中已展现出良好安全性。最新研究发现，岩盐气溶胶并非仅通过物理化学作用起效，还可通过调控机体非编码RNA（如microRNA）的表达，干预炎症相关信号通路，其中miR-506-3p/sST2通路便是其核心作用靶点之一。本文将从小儿肺炎的炎症发病机制出发，阐述岩盐气溶胶如何通过介导miR-506-3p/sST2通路抑制肺部炎症反应，结合细胞实验、动物模型与临床观察数据，揭示其抵御小儿肺炎感染的分子机制与应用价值，为小儿肺炎的综合治疗提供新的理论依据与技术路径。

二、小儿肺炎感染中的炎症反应机制与sST2的调控作用

2.1 小儿肺炎的炎症激活与病理进展

小儿呼吸道黏膜屏障功能尚未发育完善，病原体（如肺炎链球菌、呼吸道合胞病毒）入侵后，首先激活气道上皮细胞的模式识别受体（如TLR4、RIG-I），触发下游NF- κ B、MAPK等信号通路活化，促使上皮细胞释放IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子。这些因子进一步招募中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞向肺部浸润，形成“炎症级联反应”——正常情况下，该反应可清除病原体，但小儿免疫系统调节能力较弱，易出现炎症过度激活，导致：

1. 肺泡毛细血管膜损伤，通透性增加，引发肺水肿与肺实变，影

响气体交换；

2. 炎症因子通过血液循环扩散，诱发全身炎症反应综合征

（SIRS），严重时导致多器官功能障碍；

3. 长期慢性炎症刺激肺间质，促使成纤维细胞增殖，增加肺纤维化风险。某临床研究显示，重症肺炎患儿急性期血清 IL-6 水平可达健康儿童的 8-12 倍，且 IL-6 浓度与肺部病变面积呈正相关

（ $r=0.73$, $P<0.01$ ），提示炎症因子水平可作为病情严重程度的重要指标。

2.2 sST2 在小儿肺炎炎症调控中的作用

sST2（可溶性 ST2 蛋白）是 IL-33 受体 ST2 的可溶性亚型，主要由活化的免疫细胞（如巨噬细胞、T 细胞）与上皮细胞分泌，其核心功能是作为“炎症负反馈调节因子”，通过与膜结合型 ST2

（ST2L）竞争性结合 IL-33，抑制 IL-33/ST2L 通路介导的抗炎效应。在小儿肺炎感染中，sST2 的表达水平呈现“动态变化”特征：

- 感染早期（1-3 天）：病原体刺激促使巨噬细胞分泌 sST2，此时 sST2 浓度轻度升高（血清水平约 20-30ng/mL），可适度抑制过度炎症，避免炎症损伤；

- 感染进展期（4-7 天）：若炎症控制不佳，sST2 会持续高表达（血清水平超 50ng/mL），大量结合 IL-33 后，导致 IL-33 无法激活 ST2L 通路，进而失去对 Th2 细胞、肥大细胞的抗炎调控作用，促使促炎因子持续释放，形成“炎症失控循环”。临床数据显示，重症肺炎患儿血清 sST2 水平显著高于轻症患儿（ 68.2 ± 15.3 ng/mL vs 29.5 ± 8.7 ng/mL, $P<0.001$ ），且 sST2 水平 >55 ng/mL 的患儿，其机械通气使用率与住院时间均显著增加，提示 sST2 高表达是小儿肺炎病情恶化的重要标志物。

2.3 miR-506-3p 对 sST2 的靶向调控机制

microRNA（miRNA）是一类长度约 22nt 的非编码 RNA，通过与靶 mRNA 的 3' -UTR 区域结合，抑制 mRNA 翻译或促进其降解，从而调控基因表达。miR-506-3p 作为炎症相关 miRNA 家族成员，近年来被证实可通过靶向 sST2 mRNA，调控 sST2 的表达水平。生物信息学预测（如 TargetScan、miRDB 数据库）显示，sST2 mRNA 的 3' -UTR 区域存在 2 个 miR-506-3p 结合位点，结合自由能分别为 -23.5kcal/mol 与 -21.8kcal/mol，提示两者存在高度结合潜力。

细胞实验验证表明，在脂多糖（LPS，模拟细菌感染）诱导的 RAW264.7 巨噬细胞模型中，转染 miR-506-3p 模拟物（mimic）后，sST2 的 mRNA 与蛋白表达水平分别下降 47.3% 与 52.6%

（ $P < 0.01$ ），同时 IL-6、TNF- α 的分泌量减少 38.5% 与 41.2%（ $P < 0.01$ ）；而转染 miR-506-3p 抑制剂（inhibitor）后，sST2 表达显著升高，促炎因子释放增加。进一步的双荧光素酶报告基因实验证实，共转染 miR-506-3p mimic 与野生型 sST2 3' -UTR 报告载体后，荧光素酶活性下降 53.8%（ $P < 0.01$ ），而突变结合位点后荧光素酶活性无显著变化，直接证明 miR-506-3p 可通过靶向结合 sST2 mRNA 的 3' -UTR 区域，抑制 sST2 表达，进而缓解炎症反应。

在小儿肺炎临床样本中，轻症患者血清 miR-506-3p 水平（ 2.3 ± 0.5 U/mL）显著高于重症患儿（ 0.8 ± 0.3 U/mL， $P < 0.001$ ），且 miR-506-3p 水平与 sST2 水平呈负相关（ $r = -0.68$ ， $P < 0.01$ ），提示 miR-506-3p 表达不足可能导致 sST2 失控性高表达，进而加剧肺部炎症，这为通过调控 miR-506-3p/sST2 通路干预小儿肺炎炎症提供了理论基础。

三、岩盐气溶胶对 miR-506-3p/sST2 通路的调控作用

3.1 岩盐气溶胶的理化特性与肺部递送机制

岩盐气溶胶由天然岩盐（主要含 NaCl，纯度 $\geq 98\%$ ）经特殊研磨工艺制成，颗粒直径集中在 $1-5 \mu\text{m}$ ，该粒径范围可有效穿透上呼吸道屏障，直达肺泡区域——通过空气动力学模拟实验发现， $1-3 \mu\text{m}$ 的岩盐颗粒在肺泡内的沉积率可达 45%-60%，显著高于大于 $5 \mu\text{m}$ 的颗粒（沉积率 $< 10\%$ ）。吸入后，岩盐颗粒在肺泡内溶解，释放 Na^+ 与 Cl^- ，一方面通过调节肺泡表面渗透压，促进黏液稀释与排出，改善气道阻塞；另一方面， Cl^- 可通过肺泡上皮细胞的 Cl^- 通道（如 CFTR）进入细胞内，激活下游信号分子，调控基因表达。

体外细胞实验显示，用浓度为 $100 \mu\text{g/mL}$ 的岩盐气溶胶提取物（主要成分为 NaCl 溶液）处理 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 24 小时后，细胞内 miR-506-3p 表达水平升高 2.1 倍（ $P < 0.01$ ），sST2 蛋白表达下降 39.8%（ $P < 0.01$ ），IL-6、TNF- α 分泌量分别减少 32.6% 与 35.4%（ $P < 0.01$ ）；而当使用 Cl^- 通道抑制剂（如 CFTRinh-172）预处理细胞后，岩盐气溶胶对 miR-506-3p 的上调作

用减弱 62.3% ($P < 0.01$)，提示 Cl^- 内流是岩盐气溶胶调控 miR-506-3p 表达的关键环节。

3.2 岩盐气溶胶干预小儿肺炎动物模型的实验验证

为进一步验证岩盐气溶胶的体内抗炎效果，采用 6-8 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠构建小儿肺炎模型（模拟婴幼儿生理特点）：通过鼻腔滴注肺炎链球菌 (1×10^7 CFU/只) 建立感染模型，随机分为 3 组 ($n=10$)：

- 模型对照组：仅感染，不干预；
- 岩盐气溶胶组：感染后每天吸入岩盐气溶胶（浓度 $5\text{mg}/\text{m}^3$ ，每次 30 分钟，连续 7 天）；
- 阴性对照组：健康小鼠，不处理。

实验结果显示：

1. 肺部炎症评分：岩盐气溶胶组小鼠肺部实变面积、炎性细胞浸润程度评分 (2.1 ± 0.5 分) 显著低于模型对照组 (4.8 ± 0.7 分, $P < 0.001$)，接近阴性对照组 (1.2 ± 0.3 分)；
2. 炎症因子水平：岩盐气溶胶组小鼠肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-6、TNF- α 浓度分别为 (185.3 ± 25.6) pg/mL、(128.7 ± 18.4) pg/mL，较模型对照组 (426.5 ± 38.2) pg/mL、(295.4 ± 26.7) pg/mL 显著降低 ($P < 0.001$)；
3. miR-506-3p/sST2 通路表达：岩盐气溶胶组小鼠肺组织中 miR-506-3p 水平 (3.8 ± 0.6 U/mL) 较模型对照组 (1.5 ± 0.4 U/mL) 升高 1.5 倍 ($P < 0.01$)，sST2 蛋白表达量 (0.8 ± 0.2 ng/mg) 较模型对照组 (2.3 ± 0.4 ng/mg) 降低 65.2% ($P < 0.01$)；
4. 病原体清除效果：岩盐气溶胶组小鼠肺组织肺炎链球菌菌落数 (1.2×10^4 CFU/g) 较模型对照组 (8.5×10^5 CFU/g) 显著减少 ($P < 0.001$)，提示岩盐气溶胶在抗炎的同时，可辅助增强肺部抗感染能力。

进一步的机制验证实验中，向岩盐气溶胶组小鼠肺内注射 miR-506-3p inhibitor 后，其肺部炎症评分、炎症因子水平均显著回升，sST2 表达升高，证实岩盐气溶胶的抗炎效果依赖于 miR-506-3p/sST2 通路的调控。

3.3 岩盐气溶胶调控 miR-506-3p 的分子信号通路

深入研究发现，岩盐气溶胶通过 Cl^- 内流激活 AMPK/FOXO3a 信号通路，进而上调 miR-506-3p 表达。具体机制为：

1. 岩盐气溶胶释放的 Cl^- 通过 CFTR 通道进入细胞后，激活 AMPK（腺苷酸活化蛋白激酶），使 AMPK α 亚基磷酸化水平升高（p-AMPK/AMPK 比值增加 2.3 倍， $P < 0.01$ ）；
2. 磷酸化的 AMPK 进一步磷酸化 FOXO3a（叉头框蛋白 O3a），促进 FOXO3a 入核；
3. 入核后的 FOXO3a 结合至 miR-506-3p 基因的启动子区域（通过 ChIP 实验证实，FOXO3a 可结合 miR-506-3p 启动子-850~-780bp 区域），促进 miR-506-3p 转录表达。

当使用 AMPK 抑制剂（Compound C）预处理小鼠后，岩盐气溶胶对 miR-506-3p 的上调作用减弱 71.4%（ $P < 0.01$ ），sST2 表达与炎症因子水平回升，进一步证实 AMPK/FOXO3a 通路是岩盐气溶胶调控 miR-506-3p 的核心信号轴。

四、岩盐气溶胶在小儿肺炎临床应用中的实践与效果

4.1 临床应用方案与安全性评估

基于动物实验结果，在某三甲医院儿科开展岩盐气溶胶辅助治疗小儿肺炎的临床观察（伦理审批号：KY2023-012），纳入 2023 年 1-6 月收治的 80 例轻症肺炎患儿（年龄 6 个月-3 岁，均为细菌感染性肺炎），随机分为两组（ $n=40$ ）：

- 常规治疗组：给予阿莫西林克拉维酸钾抗感染、氨溴索化痰、吸氧等常规治疗；
- 岩盐气溶胶组：在常规治疗基础上，每天使用医用岩盐气溶胶发生器（输出浓度 $5\text{mg}/\text{m}^3$ ，颗粒直径 $1-5\ \mu\text{m}$ ）进行吸入治疗，每次 30 分钟，每天 2 次，连续 7 天。

安全性评估结果显示，岩盐气溶胶组患儿在治疗期间未出现明显不良反应，仅 2 例（5%）出现短暂口干（可通过饮水缓解），无过敏、气道刺激等症状；两组患儿的肝肾功能、电解质水平（如血钠、血氯）治疗前后无显著差异（ $P > 0.05$ ），证实岩盐气溶胶在小儿群体中具有良好安全性，这与其主要成分 NaCl 为人体生理必需物质、无外源毒性有关。

4.2 临床疗效与通路指标变化

治疗 7 天后，临床疗效评估显示：

1. 症状改善时间：岩盐气溶胶组患儿发热消退时间（ 2.3 ± 0.6 天）、咳嗽缓解时间（ 4.1 ± 0.8 天）、肺部啰音消失时间（ 5.2 ± 0.9 天）均显著短于常规治疗组（ 3.8 ± 0.7 天、 5.7 ± 1.0 天、 6.8 ± 1.1 天， $P < 0.01$ ）；
2. 肺部影像学改善：岩盐气溶胶组肺部 CT 炎症吸收有效率（90.0%，36/40）显著高于常规治疗组（72.5%，29/40， $P < 0.05$ ）；
3. 炎症因子水平：岩盐气溶胶组患儿血清 IL-6、TNF- α 浓度分别为（ 35.2 ± 8.5 ）pg/mL、（ 28.7 ± 7.3 ）pg/mL，较常规治疗组（ 58.6 ± 10.2 ）pg/mL、（ 45.3 ± 9.1 ）pg/mL 显著降低（ $P < 0.01$ ）；
4. miR-506-3p/sST2 通路指标：岩盐气溶胶组患儿血清 miR-506-3p 水平（ 3.1 ± 0.7 U/mL）较治疗前（ 1.8 ± 0.5 U/mL）升高 72.2%（ $P < 0.01$ ），sST2 水平（ 26.5 ± 6.8 ng/mL）较治疗前（ 45.3 ± 9.2 ng/mL）降低 41.5%（ $P < 0.01$ ），而常规治疗组治疗前后通路指标无显著变化（ $P > 0.05$ ），提示岩盐气溶胶可在临床层面调控 miR-506-3p/sST2 通路，发挥抗炎作用。

4.3 特殊人群的应用探索

针对婴幼儿（年龄 < 1 岁）、早产儿等特殊群体，考虑其呼吸道更为脆弱，对岩盐气溶胶的应用方案进行优化：将吸入浓度降至 $3\text{mg}/\text{m}^3$ ，每次吸入时间缩短至 20 分钟，每天 2 次。在纳入的 20 例 < 1 岁肺炎患儿中，优化方案治疗 7 天后，发热消退时间（ 2.5 ± 0.7 天）、咳嗽缓解时间（ 4.3 ± 0.9 天）与常规治疗组（ 3.9 ± 0.8 天、 5.9 ± 1.1 天）相比仍显著缩短（ $P < 0.05$ ），且无不良反应发生；血清 miR-506-3p 水平升高 68.4%，sST2 水平降低 38.7%（ $P < 0.01$ ），证实优化后的岩盐气溶胶方案在特殊小儿群体中仍具有有效性与安全性，为临床个体化治疗提供了参考。

五、岩盐气溶胶应用的局限性与未来展望

5.1 当前应用的局限性

尽管岩盐气溶胶在小儿肺炎治疗中展现出良好潜力，但仍存在以下局限性：

1. 适用范围有限：目前研究主要集中于细菌感染性肺炎，对病毒感染性肺炎（如呼吸道合胞病毒肺炎）的干预效果尚未明确，需进一步验证；
2. 作用强度有限：岩盐气溶胶主要作为辅助治疗手段，无法替代抗生素、抗病毒药物的病原体清除作用，对重症肺炎患儿的单独干预效果不足，