

呼吸与危重症

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001519

脓毒症患者血清 miRNA-21 和 PCT 动态表达及其临床意义

周巧¹, 马渝², 肖玲¹, 周发春¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016; 2. 重庆市急救医疗中心 ICU, 重庆 400014)

【摘要】目的:观察血清 miRNA-21 和炎症因子 PCT 在脓毒症病程中的动态表达,并探讨与脓毒症病情以及预后的关系。**方法:**收集脓症患者 58 例、健康对照 24 例,其中一般脓毒症 32 例,脓毒性休克 26 例,按 28 d 病死率分为生存组 48 例和死亡组 10 例。检测研究对象在入组第 1、3、5 天血清 miRNA-21 表达量以及炎症因子 PCT 水平,并记录患者的临床信息。**结果:**①与健康对照组比较,脓症患者入组第 1 天血清 miRNA-21 表达量明显升高($Z=-7.061, P=0.000$),做 ROC 曲线分析得出血清 miRNA-21 诊断脓毒症的曲线下面积为 0.997(95%CI=0.991~1.000, $P=0.000$),且以 miRNA-21 ≥ 0.875 为截断点,其诊断脓毒症的特异度和灵敏度分别为 91.7%、100%。②在脓毒症 5 d 病程中,不同时间点的 miRNA-21 表达差异具有统计学意义($F=67.778, P=0.000$),且不同时间点两两比较均有统计学差异($P=0.000, P=0.000, P=0.000$),入组第 1 天血清 miRNA-21 表达量(1.974 ± 0.886) ng/ μ L 高于第 3 天 miRNA-21 表达量(1.015 ± 0.709) ng/ μ L,第 3 天血清 miRNA-21 表达量高于第 5 天 miRNA-21 表达量(0.531 ± 0.312) ng/ μ L。③在脓毒症 5 d 病程中,不同时间点的 PCT 表达差异具有统计学意义($F=34.304, P=0.000$),且不同时间点两两比较均有统计学差异($P=0.000, P=0.000, P=0.000$),入组第 1 天 PCT 表达量(14.164 ± 13.939) μ g/L 高于第 3 天 PCT 表达量(4.224 ± 4.039) μ g/L,第 3 天 PCT 表达量高于第 5 天 PCT 表达量(1.614 ± 3.438) μ g/L。④脓毒性休克组入组第 1 天,血清 miRNA-21 表达量、PCT 水平及 APACHE II 评分均高于一般脓毒症组($Z=-6.510, P=0.000; Z=-4.457, P=0.000; Z=-6.517, P=0.000$),且 miRNA-21 表达量与 APACHE II 评分成正相关($r=0.993, P=0.000$)。⑤血清 miRNA-21 在死亡组中高表达,且在各个观测时间点两组表达量均具有统计学差异($Z=-2.823, P=0.005; Z=-3.664, P=0.000; Z=-4.942, P=0.000$)。**结论:**血清 miRNA-21 在脓毒症中表达明显升高,可能为脓毒症潜在的早期诊断标记物。血清 miRNA-21 在脓毒症病程中的动态表达可能与机体炎症反应紧密相关,并在预警脓毒症严重程度以及评估预后方面具有积极的临床意义。

【关键词】脓毒症;血清 miRNA-21;PCT;早期诊断标记物;炎症反应;严重程度;预后**【中图分类号】**R459.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-07-23

Dynamic expression of serum miRNA-21 and PCT in patients with sepsis and its clinical significance

Zhou Qiao¹, Ma Yu², Xiao Ling¹, Zhou Fachun¹

(1. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of ICU, Chongqing Emergency Medical Center)

【Abstract】Objective: to investigate the dynamic expression of serum miRNA-21 and inflammatory cytokine PCT in the course of sepsis, and to investigate its relationships with the severity and prognosis of sepsis. **Methods:** A total of 58 patients with sepsis and 24 healthy controls were collected, including 32 cases of general sepsis and 26 cases of septic shock. All patients with sepsis were divided into the survival group ($n=48$) and the death group ($n=10$) by the 28 day mortality rate. Serum miRNA-21 expressions and PCT were detected on 1, 3, 5 days after admission, and the basic clinical information was recorded. **Results:** ① Compared with those of healthy controls, the serum miRNA-21 level of 1 day after admission in patients with sepsis was significantly higher ($Z=-7.061, P=0.000$), and the expression of miRNA-21 of 1 day was valuable in sepsis diagnosis by ROC curve (area under the curve=0.997, 95%CI=0.991 to 1.000, $P=0.000$). Serum miRNA-21 more than 0.875 was taken as the cut-off point in the diagnosis of sepsis, and the sensitivity and

specificity were 100% and 91.7%. ② In sepsis 5 d course, different time points of miRNA-21 expression differences were statistically significant ($F=67.778, P=0.000$), and statistically significant differences in two different time points were observed ($P=0.000, P=0.000, P=0.000$). Serum miRNA-21 expression of 1 day after admission (1.974 ± 0.886) ng/ μ L was higher

作者介绍: 周巧, Email: 583188043@qq.com,

研究方向: 脓毒症。

通信作者: 周发春, Email: zfc88@126.com。

基金项目: 重庆市卫生计生委科研资助项目 (编号: 2016ZDXM030)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180321.0922.002.html>

(2018-03-21)

than miRNA-21 expression of 3 day after admission (1.015 ± 0.709) ng/ μ L; serum miRNA-21 expression of 3 day after admission (1.015 ± 0.709) ng/ μ L was higher than miRNA-21 expression of 5 day after admission (0.531 ± 0.312) ng/ μ L. ③ In sepsis 5 d course, different time points of PCT expression differences were statistically significant ($F=34.304, P=0.000$), and statistically significant differences in two different time points were observed ($P=0.000, P=0.000, P=0.000$). Serum PCT expression of 1 day after admission (14.164 ± 13.939) μ g/L was higher than PCT expression of 3 day after admission (4.224 ± 4.039) μ g/L; serum PCT expression of 3 day after admission (4.224 ± 4.039) μ g/L was higher than PCT expression of 5 day after admission (1.614 ± 3.438) μ g/L. ④ In septic shock group, the serum miRNA-21 expression of 1 day, PCT and APACHE II were higher than those in general sepsis group ($Z=-6.510, P=0.000; Z=-4.457, P=0.000; Z=-6.517, P=0.000$). The expression of miRNA-21 was positively correlated with APACHE II score ($r=0.993, P=0.000$). ⑤ The expression of serum miRNA-21 in death group was higher than that in survival group, and there were significant differences between the two groups at each time point ($Z=-2.823, P=0.005; Z=-3.664, P=0.000; Z=-4.942, P=0.000$). **Conclusion:** Serum miRNA-21 may be a potential marker for early diagnosis of sepsis, and has positive clinical significance in predicting the severity of sepsis and evaluating the prognosis. The dynamic expression of serum miRNA-21 in the course of sepsis may be closely related to the inflammatory response of the body.

【Key words】sepsis; serum miRNA-21; PCT; early diagnostic marker; inflammation response; severity; prognosis

脓毒症是由感染因素诱发宿主过度炎症反应以及炎症反应失控所致,不是细菌和毒素直接作用的结果,可以不依赖细菌和毒素的持续存在而继续发生发展。目前脓毒症仍然是重症监护病房(intensive care unit, ICU)内死亡的首要因素之一,病死率高达 40% 以上^[1]。微小 RNA(miRNAs)作为小分子非编码 RNA,通过转录后水平降解或抑制靶基因的表达从而参与组织细胞的多种病理生理过程。近几年,越来越多的研究^[2-4]发现 miRNAs 在脓毒症中异常表达,其不仅可以直接调控促炎因子和抑炎因子的表达释放,还可作用于炎症信号传导通路的其他关键分子来间接调控脓毒症的发生发展。但是,对于 miRNA-21 在脓毒症方面的临床研究国内外并未有报道。本研究通过检测 miRNA-21 和炎症因子 PCT 在脓毒症患者血清中的动态表达,探讨血清 miRNA-21 与脓毒症之间的关联。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月至 2017 年 4 月收住于重庆医科大学附属第一医院以及重庆市急救中心 ICU 的脓毒症患者 58 例和健康对照人群 24 例,其中 58 例脓毒症患者均符合 2016 年拯救脓毒症运动指南关于脓毒症最新的诊断标准^[5]。另外,本研究还需要排除一些干扰因素。排除标准:年龄 < 18 岁;入住时间 < 5 d;慢性肝功能不全者;脑梗死患者;急性冠脉综合征患者;既往有过敏或哮喘发作史;肿瘤或免疫性疾病患

者。本研究符合作者所在单位人体试验伦理委员会所制定的伦理学标准。

1.2 数据收集

记录 58 例脓毒症患者的临床信息,包括患者基本临床信息(年龄、性别、病因和转归)以及炎症因子 PCT 水平和入院 24h 内 APACHE II 评分等。根据脓毒症的最新诊断标准将脓毒症患者分为 2 个亚组,其中包括一般脓毒症组和脓毒性休克组,脓毒症各亚组患者的基本临床数据比较无统计学差异,见表 1。

1.3 主要试剂和仪器

mir Vana PARIS 试剂盒(美国 Ambion 公司);逆转录试剂盒(东洋纺);miR-21-5p 后引物(锐博);U6 后引物(锐博);miR-21-5p 前引物(锐博);miR-21-5p 逆转录引物(锐博);U6-前引物(锐博);U6-逆转录引物(锐博);SYBR Premix Ex Taq™ II (Takara);核酸浓度测定仪 NanoDrop 2000 (Thermo Scientific);qRT-PCR 仪(BioRad)。

1.4 RNA 提取以及 RT-PCR

采集患者及健康对照组静脉外周血 5 mL,先以 3 000 r/min 离心 15 min,再以 15 000 r/min 离心 15 min,置于 -80 °C 冰箱保存。按照 mirVana PARIS 试剂盒的使用说明书提取血清总 RNA,提取的总 RNA 通过核酸浓度测定仪 NanoDrop 2000 进行浓度和纯度的测量。稀释后的总 RNA 根据东洋纺逆转录试剂盒使用说明书进行逆转录,具体反应体系如下:RTace 0.5 μ L, RNase 抑制剂 0.5 μ L, RT 5 $\times$ Buffer 4 μ L, dNTP 2 μ L, 逆转录引物 1 μ L, 稀释后的 RNA 12 μ L (总共 20 μ L 体系);设置 RT 逆转录程序。逆转录得到的 cDNA 进行稀释之后,用 qRT-PCR 仪测定其扩增表达。其反应体系总共 10 μ L (cDNA 1 μ L, DEPC 水 3 μ L, 基因前引物 0.5 μ L, 基因后引物 0.5 μ L, SYBR 5 μ L)。PCR 扩增条件为:95 °C

表 1 患者一般情况比较

指标	一般脓毒症组	脓毒性休克组	Z/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	21/11	17/9	0.010	0.985
年龄(岁)	72.000(48.500,82.500)	75.000(58.000,84.000)	-0.501	0.617
病因:呼吸道感染	21	18	0.085	0.771
消化系统感染	17	14	0.003	0.956
泌尿系统感染	15	13	0.561	0.813
中枢系统感染	9	7	0.010	0.918
其他系统感染	7	6	0.012	0.913
28 d 病死率(死亡/生存)	3/29	7/19	3.096	0.079

注:年龄计量资料采用中位数 (P_{25}, P_{75}) 进行统计描述

预变性 30 s, 95 °C 变性 5 s, 60 °C 退火 30 s, 共 40 个循环。每个样本设 3 个平行反应孔, 最后结果采用公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算得出。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 和 SAS9.4 统计软件进行统计学分析。所有数据均进行正态性检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。正态分布的计量资料采用单因素方差分析和两两比较; 非正态分布的计量资料采用秩和检验; 计数资料采用卡方检验; 此外, 根据不同目的与资料类型还进行了 Spearman 相关性分析、ROC 曲线分析以及 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清 miRNA-21 在脓毒症病程中的动态表达以及诊断价值

在持续 5 d 的病程中, 58 例脓毒症患者不同时间点的血清 miRNA-21 表达量见表 2。运用单因素方差分析方法比较不同时间点的血清 miRNA-21 表达量, 得出不同时间点血清 miRNA-21 表达具有统计学差异 ($F=67.778, P=0.000$), 且两两比较有统计学差异 (均 $P=0.000$)。

表 2 脓毒症患者不同时间点血清 miRNA-21 的表达 (ng/ μ L)

时间点	miRNA-21 表达量
第 1 天	1.974 ± 0.886
第 3 天	1.015 ± 0.709
第 5 天	0.531 ± 0.312

58 例脓毒症患者不同时间点的 miRNA-21 表达量分别与健康对照组 miRNA-21 的表达量 [(0.333 ± 0.481) ng/ μ L] 进行比较, 其中第 1 天和第 3 天 miRNA-21 表达差异具有统计学意义 ($Z=-7.061, P=0.000; Z=-4.663, P=0.000$)。对具有统

计学差异的 2 个不同时间点血清 miRNA-21 表达量做 ROC 曲线分析, 其中入组第 1 天的血清 miRNA-21 诊断脓毒症的曲线下面积是 0.997 (95%CI=0.991~1.000, $P=0.000$), 入组第 3 天的血清 miRNA-21 诊断脓毒症的曲线下面积是 0.828 (95%CI=0.735~0.922, $P=0.000$), 如图 1、图 2 所示。入组第 1 天的血清 miRNA-21 诊断脓毒症的价值更大, 且以血清 miRNA-21 ≥ 0.875 为截断点, 其诊断脓毒症的特异度和灵敏度分别为 91.7%、100%。

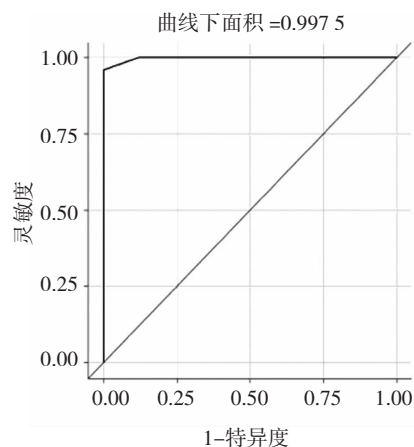


图 1 入组第 1 天血清 miRNA-21 诊断脓毒症 ROC 曲线

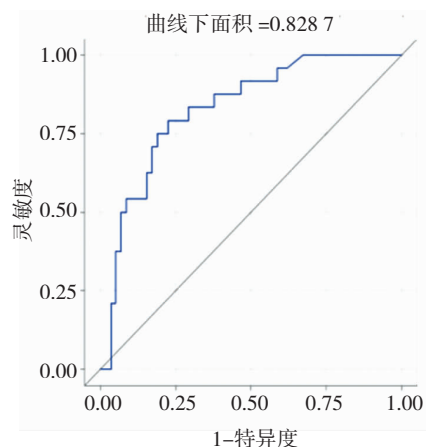


图 2 入组第 3 天血清 miRNA-21 诊断脓毒症 ROC 曲线

2.2 血清炎症因子 PCT 在脓毒症病程中的动态表达

在持续 5 d 的病程中,58 例脓毒症患者不同时间点的 PCT 表达量见表 3。运用单因素方差分析方法比较不同时间点的血清 PCT 表达量,得出不同时间点血清 PCT 表达具有统计学差异($F=34.304, P=0.000$),且两两比较有统计学差异(均 $P=0.000$)。

表 3 脓毒症患者不同时间点血清炎症因子 PCT 的表达($\mu\text{g/L}$)

时间点	PCT 表达量
第 1 天	14.164 ± 13.939
第 3 天	4.224 ± 4.039
第 5 天	1.614 ± 3.438

2.3 脓毒症各亚组血清 miRNA-21、炎症因子 PCT 以及 APACHE II 评分比较

脓毒症各亚组患者入组第 1 天血清 miRNA-21 差异具有统计学意义($Z=-6.510, P=0.000$),且脓毒性休克组入组第 1 天血清 miRNA-21 表达量高于一般脓毒症组;脓毒症各亚组患者入组第 1 天 APACHE II 评分差异具有统计学意义($Z=-6.517, P=0.000$),且脓毒性休克组入组第 1 天 APACHE II 评分高于一般脓毒症组;脓毒症各亚组患者入组第 1 天血清 PCT 差异具有统计学意义($Z=-4.457, P=0.000$),且脓毒性休克组入组第 1 天血清 PCT 表达量高于一般脓毒症组,具体数值见表 4。

将脓毒症患者入组第 1 天的血清 miRNA-21 表达量与 APACHE II 评分进行相关性分析, Spearman 相关分析显示,血清 miRNA-21 水平与 APACHE II 评分呈明显正相关($r_s=0.993, P=0.000$)。

2.4 血清 miRNA-21 表达与脓毒症患者预后的关系

58 例脓毒症患者按照 28 d 病死率分为生存组和死亡组,生存组 48 人,死亡组 10 人。在不同时间点对血清 miRNA-21 的表达量进行两组比较,差异均具有统计学意义,且死亡组血清 miRNA-21 表达量明显高于生存组,见表 5。

将脓毒症患者入组第 1 天血清 miRNA-21 水平和 APACHE II 评分列入 logistic 回归模型(因变量是预后情况,赋值:死亡=1,生存=0,自变量是 miRNA-21 和 PCT),采用二分类 logistic 回归分析评估每个指标在脓毒症患者预后(28 d 病死率)方面的影响,发现入组第 1 天血清 miRNA-21 和入组第 1 天 APACHE II 评分是脓毒症患者预后(28 d 病死率)的独立危险因素,见表 6。

3 讨论

脓毒症指的是病原微生物感染机体后,诱发炎症因子的大量释放,打破机体内抗炎反应与促炎反应的平衡,导致器官组织出现炎症反应综合征,最终发展为多器官功能衰竭。尽管目前对脓毒症的病理机制已有一定的认识,但脓毒症仍然是重症监护病房内死亡的首要因素之一。因此,为了不断提高脓毒症诊断的精确性,寻找灵敏度和特异性更高的生物标记物作为脓毒症的早期诊断指标一直是学术研究的热点,这也将为脓毒症提供新的治疗思路。

miRNAs 是一类由内源基因编码长度为 21~25

表 4 入组第 1 天脓毒症各亚组血清 miRNA-21、PCT 以及 APACHE II 评分的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	一般脓毒症组	脓毒性休克组
miRNA-21($\text{ng}/\mu\text{L}$)	1.260(1.011, 1.599)	2.620(2.198, 3.148)
PCT($\mu\text{g/L}$)	3.330(1.770, 5.930)	25.770(18.580, 30.290)
APACHE II(分)	16.500(13.000, 20.500)	32.000(26.000, 35.000)

注:计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述

表 5 脓毒症患者生存组与死亡组 miRNA-21 的表达 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{ng}/\mu\text{L}$]

时间点	生存组	死亡组	Z 值	P 值
第 1 天	1.650(1.189, 2.232)	3.038(1.832, 3.681)	-2.823	0.005
第 3 天	0.777(0.615, 1.006)	1.586(1.213, 2.690)	-3.664	0.000
第 5 天	0.465(0.239, 0.568)	1.000(0.931, 1.000)	-4.942	0.000

注:计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述

表 6 二分类 logistic 回归预测脓毒症患者预后

因素	B	SE(b)	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
第 1 天 miRNA-21 表达量	1.39	0.463	9.012	0.003	4.017(1.620, 9.957)
APACHE 评分	0.135	0.048	7.941	0.005	1.145(1.042, 1.258)

个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过与靶基因的 3'非翻译区(3'UTR)结合,使靶基因沉默或降解从而起到转录后调节靶基因表达的作用。miRNAs 通过干预靶基因的表达,进而对细胞的新陈代谢、分化、增殖以及凋亡进行调节,从而在机体生理病理调控中起着至关重要的作用。miRNAs 在不同的生物体内、不同的细胞生长时期以及不同类型的疾病中均表现出不同的表达模式,其与疾病的发生发展密切相关。目前已经发现超过 2000 种人类 miRNAs 以及超过 60% 的人类蛋白编码基因接受 miRNAs 的调控,参与细胞分化、增殖、生长及凋亡等生理功能,但还有很多 miRNAs 没有被发现或者其功能效应以及作用机制并没有被完全阐明。miRNA-21 是 miRNAs 家族中的一个亚型,位于 17q23.2 染色体 FRA17 脆性区域上,具有高度保守性。文献报道^[6-7], miRNA-21 在肿瘤以及心血管疾病中表达明显升高,可能与其病理生理机制密切相关。近几年,越来越多的研究^[8-9]发现 miRNA-21 在多种炎性状态下表达明显升高。另外,Ng 等^[10]研究发现 miRNAs 可形成特定的包涵体和微囊,抵抗 RNase 的消化,在血清等体液中稳定存在,这为 miRNA-21 作为生物标记物进行检测提供了可能。

本研究中,通过观察脓毒症患者病程中血清 miRNA-21 的动态表达,发现血清 miRNA-21 的表达量在脓毒症早期已明显增加,入组第 1 天血清 miRNA-21 的表达量最高,然后逐渐下降,到入组第 5 天血清 miRNA-21 的表达量与对照组比较已无统计学差异。血清 miRNA-21 动态变化趋势与炎症因子 PCT 水平变化趋势一致。之前,McClure 等^[11]采用盲肠结扎穿孔复制脓毒症模型中发现,miRNA-21 在脓毒症早期表达升高,且脓毒症晚期 miRNA-21 表达量维持不变。本研究中血清 miRNA-21 在脓毒症中的动态表达可能与机体炎症反应有关。Sheng 等^[12]研究发现,miR-375 通过抑制 JAK2-STAT3 信号通路从而达到间接下调 miRNA-21 和改善炎症反应的效果。PCT 是甲状腺 C 细胞所生成的,在机体内特异性酶的作用下形成降钙素。相关研究^[13]显示,当人处于严重的感染状态下,血液中 PCT 的含量明显升高,PCT 反映了全身炎症反应的活跃程度。将具有统计学差异的入组第 1、3 天血清 miRNA-21 表达量做 ROC 曲线分析,得出入组第 1 天血清

miRNA-21 诊断脓毒症的价值更大,以血清 miRNA-21 ≥ 0.875 为截断点,其诊断脓毒症的特异度和灵敏度分别为 91.7%、100%。由此可见,血清 miRNA-21 对于脓毒症患者可能是一个潜在的早期诊断标记物,建议临床检测越早越好。

本研究还发现脓毒性休克患者血清 miRNA-21 表达量明显高于一般脓毒症患者,脓毒性休克患者血清炎症因子 PCT 水平明显高于一般脓毒症患者。脓毒症各亚组之间的血清 miRNA-21 表达差异可能与炎症因子 PCT 表达差异有关。有研究^[14]发现脓毒性休克患者体内炎症反应比严重脓毒症患者重,严重脓毒症患者体内炎症反应比一般脓毒症患者重。而另有体外研究发现 miRNA-21 的表达水平在一定程度上反映了细胞炎症反应的程度^[15]。脓毒性休克是由一般脓毒症进一步发展、病情更为严重的阶段,这在本研究中也得到了证实。本研究发现脓毒性休克组 APACHE II 评分明显高于一般脓毒症组。目前临床上评价脓毒症患者病情严重程度的常用指标为 APACHE II 评分,它是根据一定标准对患者的多项生理生化指标及年龄等因素综合量化评定而成。本研究还发现血清 miRNA-21 表达量与患者 APACHE II 评分呈明显正相关,血清 miRNA-21 可能在评估脓毒症病情严重程度方面具有积极的意义。其实,之前课题组在关于乌司他丁的体外研究^[15]中发现,乌司他丁可能通过下调 miRNA-21,上调 PTEN 蛋白,减少炎症因子肿瘤坏死因子- α ,进而产生抗炎保护作用。结合本实验研究结果,推测 miRNA-21 在脓毒症中的动态表达以及各亚组之间的不同表达可能与机体炎症反应紧密相关,miRNA-21 可能通过调控炎症反应参与脓毒症的发生发展。后期将选择合适的蛋白作为靶点,在动物体内进行 miRNA-21 的干预,进一步去探讨 miRNA-21 在脓毒症发生发展中的炎症作用机制。

本次研究虽然得出血清 miRNA-21 在脓毒症中表达明显增加,可作为脓毒症的早期诊断标志物。但是,之前已有文献^[16-17]报道血清 miRNA-21 在肿瘤以及心血管疾病方面表达异常,因此 miRNA-21 并不是脓毒症的特有指标,应联合其他标志物及相关临床资料,成为早期诊断脓毒症的方法之一。另外,本研究还发现血清 miRNA-21 的表达量在生存组和死亡组存在统计学差异,并在死亡组中相对高

表达。由于入院 24 h 内 APACHE II 评分是目前用于评估危重症患者预后较常用的指标,但计算评分时需要收集患者的多项资料,且 APACHE II 评分的计算需要患者入 ICU 第 1 个 24 h 内 12 项生理指标的最差值,即临床医生完成 APACHE II 评分的计算至少需要 24 h,这将很可能延误对患者病情的评估。本研究采用二分类 logistic 回归分析 miRNA-21 与 APACHE II 评分在评估脓毒症患者预后方面的意义,结果发现入组第 1 天血清 miRNA-21 和入组第 1 天 APACHE II 评分是脓毒症患者预后(28 d 病死率)的独立危险因素,且血清 miRNA-21 的检测在 4h 左右即可完成,较计算 APACHE II 评分更简便、快捷。因此,血清 miRNA-21 水平有可能成为指导评估患者预后的指标。

综上所述,血清 miRNA-21 在脓毒症中表达异常,可能作为脓毒症的早期诊断标志物,且血清 miRNA-21 水平与患者病情严重程度及预后相关,可用于指导评估患者的病情及预后。但由于本研究存在小样本、单中心等局限,血清 miRNA-21 水平用于脓毒症早期诊断以及严重程度和预后评估方面还需更多大样本、多中心的临床数据来验证。

参 考 文 献

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [2] Pfeiffer D, Roßmanith E, Lang I, et al. MiR-146a, miR-146b, and miR-155 increase expression of IL-6 and IL-8 and support HSP10 in an in vitro sepsis model[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179850.
- [3] Loubaki L, Chabot D, Paré I, et al. MiR-146a potentially promotes IVIg-mediated inhibition of TLR4 signaling in LPS-activated human monocytes[J]. Immunol Lett, 2017, 185: 64-73.
- [4] Wang S, Wang J, Zhang Z, et al. Decreased miR-128 and increased miR-21 synergistically cause podocyte injury in sepsis[J]. J Nephrol, 2017, 30(4): 543-550.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] Luo G, Luo W, Sun X, et al. MicroRNA-21 promotes migration and invasion of glioma cells via activation of Sox2 and β -catenin signaling[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 187-193.
- [7] Cheng Y, Liu X, Zhang S, et al. MicroRNA-21 protects against the H₂O₂-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 47(1): 5-14.
- [8] Bihrer V, Waidmann O, Friedrich-Rust M, et al. Serum microRNA-21 as marker for necroinflammation in hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26971.
- [9] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21[J]. Nat Immunol, 2010, 11(2): 141-147.
- [10] Ng EK, Chong WW, Jin H, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer; a potential marker for colorectal cancer screening[J]. Gut, 2009, 58(10): 1375-1381.
- [11] McClure C, Brudecki L, Ferguson DA, et al. MicroRNA21(miR-21) and miR-181b couple with NFI-A to generate myeloid-derived suppressor cells and promote immunosuppression in late sepsis[J]. Infect Immun, 2014, 82(9): 3816-3825.
- [12] Sheng B, Zhao L, Zang X, et al. miR-375 ameliorates sepsis by downregulating miR-21 level via inhibiting JAK2-STAT3 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86: 254-261.
- [13] Dymicka-Piekarska V, Wasiluk A. Procalcitonin(PCT), contemporary indicator of infection and inflammation[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2015, 69: 723-728.
- [14] Lee K, Chang Y, Song K, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms of high mobility group box 1 protein and clinical outcomes in Korean sepsis patients[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(1): 111-117.
- [15] 肖玲, 马渝, 周发春, 等. 乌司他丁下调 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 MiR-21 表达及初步机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(5): 487-493.
- [16] Wang ZH, Sun XY, Li CL, et al. miRNA-21 expression in the serum of elderly patients with acute myocardial infarction[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5728-5734.
- [17] Wei J, Gao W, Zhu CJ, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(6): 407-414.

(责任编辑: 冉明会)