

• 论 著 •

脓毒症合并急性肾损伤患者血清 miR-205、miR-233
相对表达水平与肾功能及预后的关系*

容维娜¹, 张 霞¹, 尹彦芬^{1△}, 赵国栋¹, 王胜磊¹, 李晓峰¹, 张慧祺¹, 刘月宣²

1. 石家庄市第一医院急诊科, 河北石家庄 050000; 2. 石家庄市人民医院中心院区神经内科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者血清微小 RNA(miR)-205、miR-233 相对表达水平与肾功能及预后的关系。方法 选取石家庄市第一医院 2015 年 7 月至 2017 年 7 月收治的脓毒症患者 150 例作为研究对象,按是否合并 AKI 分成 AKI 组(72 例)和非 AKI 组(78 例)。选取同期收治的 70 例健康体检者作为对照组。检测 3 组受试者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平并比较血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、肾小球滤过率估算值(eGFR)。分析血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与肾功能指标间的相关性。随访 2 年,根据预后分为死亡组和生存组,比较不同预后的 AKI 组患者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平,经 Kaplan-Meier 生存曲线分析二者与预后的关系。经 Cox 回归模型分析患者预后的影响因素。结果 AKI 组和非 AKI 组血清 miR-233 相对表达水平、Scr、Cys-C 水平均明显高于对照组,且 AKI 组明显高于非 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AKI 组和非 AKI 组血清 miR-205 相对表达水平、eGFR 明显低于对照组,且 AKI 组明显低于非 AKI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 miR-205 与 Scr、Cys-C 均呈负相关($r=-0.894$ 、 -0.625 , $P<0.05$),与 eGFR 呈正相关($r=0.828$, $P<0.05$)。血清 miR-233 与 Scr、Cys-C 均呈正相关($r=0.842$ 、 0.620 , $P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($r=-0.799$, $P<0.05$)。生存组血清 miR-233 相对表达水平明显低于死亡组,血清 miR-205 相对表达水平明显高于死亡组($P<0.05$)。血清 miR-205 低表达组的病死率明显高于高表达组,且血清 miR-233 高表达组病死率明显高于低表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。年龄 ≥ 60 岁、合并慢性病及血清 miR-233 高表达是脓毒症合并 AKI 患者不良预后的危险因素($P<0.05$),miR-205 高表达是良好预后的保护因素($P<0.05$)。结论 脓毒症合并 AKI 患者血清 miR-205 相对表达水平明显下调,而 miR-233 相对表达水平明显上调,且对患者肾功能、预后影响较大,此外,患者预后还受年龄、合并慢性病的影响。

关键词:脓毒症; 急性肾损伤; 微小 RNA-205; 微小 RNA-233; 肾功能; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.018 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)06-0716-05 **文献标志码:**A

The relationship between the expression level of serum miR-205 and miR-233 and
renal function and prognosis in sepsis patients with acute kidney injury*

RONG Weina¹, ZHANG Xia¹, YIN Yanfen^{1△}, ZHAO Guodong¹, WANG Shenglei¹,
LI Xiaofeng¹, ZHANG Huiqi¹, LIU Yuexuan²

1. Department of Emergency, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2. Department of Internal Neurology, Central Hospital Area of Shijiazhuang People's Hospital,
Shijiazhuang, Hebei, 050000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression of microRNA (miR)-205, miR-233 and renal function and prognosis in patients with sepsis and acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 150 patients with sepsis who were admitted to Shijiazhuang First Hospital from July 2015 to July 2017 were selected, and they were divided into AKI group (72 cases) and non AKI group (78 cases) according to whether they were combined with AKI or not. The control group consisted of 70 healthy persons who were admitted in the same period. The expression levels of serum miR-205, miR-233, serum creatinine (Scr), Cystatin C (Cys-C) and glomerular filtration rate (e-GFR) were measured in three groups of subjects. The correlation between

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20181022)。
作者简介:容维娜,女,主治医师,主要从事院前急救方向的研究。[△] 通信作者, E-mail:371510693@qq.com。
本文引用格式:容维娜,张霞,尹彦芬,等.脓毒症合并急性肾损伤患者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与肾功能及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 716-720.

the expression of miR-205 and miR-233 and the renal function were analyzed. Follow up was conducted for 2 years, patients in AKI group were divided into survival group and death group according to prognosis. The expression levels of serum miR-205 and miR-233 were compared between the two groups. Kaplan Meier survival curve was used to analyze the relationship between them and prognosis. Prognostic factors was analyzed by Cox regression model. **Results** Serum miR-233, Scr and Cys-C in AKI group and non AKI group were higher than those in control group, and those in AKI group were significantly higher than those in non AKI group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum miR-205 and e-GFR of AKI group and non AKI group were significantly lower than those of the control group, and those of AKI group were significantly lower than those of non AKI group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum miR-205 were negatively correlated with Scr and Cys-C, and positively correlated with e-GFR ($P < 0.05$). Serum miR-233 were positively correlated with Scr and Cys-C, and negatively correlated with e-GFR ($P < 0.05$). The expression of serum miR-233 in the survival group was significantly lower than that in the death group, and the serum miR-205 was significantly higher than that in the death group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The mortality rate of the low expression group of serum miR-205 was significantly higher than that of the high expression group, and the mortality rate of the high expression group of serum miR-233 was significantly higher than that of the low expression group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ≥ 60 years old, associated chronic disease and high expression of serum miR-233 were the risk factors for poor prognosis in patients with sepsis combined with AKI ($P < 0.05$). High expression of miR-205 was the protective factor of good prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-205 is significantly down-regulated in patients with sepsis combined with AKI, while the expression of miR-233 is significantly up-regulated, which have a significant impact on renal function and prognosis. In addition, the prognosis of patients is also affected by age and chronic diseases.

Key words: sepsis; acute kidney injury; microRNA-205; microRNA-233; renal function; prognosis

脓毒症极易导致肾功能受损,以急性肾损伤(AKI)最为常见,对患者生命构成威胁。目前,AKI已被证实为脓症患者死亡的危险因素,即便在患者肾功能受损程度较轻的情况下,也可增加脓毒症的死亡风险^[1]。有研究表明,在脓毒症进展过程中,患者机体处于炎症状态,且呈加重趋势^[2]。有学者发现,微小RNA(miR)-205、miR-233与机体炎症程度存在关联^[3]。miR-205、miR-233是RNA分子中的重要组成部分,其在细胞增殖、分化过程中均发挥作用^[4],二者可用于评价恶性肿瘤进展情况,但关于其在脓毒症合并AKI中的研究报道较少见。基于此,本研究通过分析脓毒症合并AKI患者miR-205、miR-233表达水平与肾功能及预后的关系,旨在为临床脓毒症合并AKI患者的病情及预后评估提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取石家庄市第一医院2015年7月至2017年7月收治的脓症患者150例作为研究对象,根据其是否合并AKI分成AKI组(72例)和非AKI组(78例)。选取石家庄市第一医院同期收治的70例健康体检者作为对照组。AKI组中,男39例,女33例;平均年龄为(54.59±11.24)岁;平均体质指数为(21.61±2.73)kg/m²;一般脓毒症61例,脓毒症休克11例;平均脓毒症死亡风险评分^[5](MEDS评分)为(9.19±3.26)分。非AKI组中,男41例,女37

例;平均年龄为(52.65±8.27)岁;平均体质指数为(22.04±1.16)kg/m²;一般脓毒症65例,脓毒症休克13例;平均MEDS评分为(9.51±2.95)分。对照组中男32例,女38例;平均年龄为(55.06±10.08)岁;平均体质指数为(22.15±1.02)kg/m²。研究方案获石家庄市第一医院伦理委员会批准。3组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 脓毒症诊断^[6] (1)一般指标:包括意识改变、体温改变、气促、心率>90次/分钟、水肿、高糖血症(无糖尿病史);(2)血流动力学:平均动脉压低于70 mm Hg,收缩压低于90 mm Hg,心排血指数高于3.5 L·min⁻¹·m⁻²;(3)炎症反应:白细胞计数低于4×10⁹/L或高于12×10⁹/L,或白细胞计数未见异常,不成熟白细胞超过0.10,前降钙素、C反应蛋白表达水平急剧升高;(4)组织灌注指标:皮肤伴有花斑,或毛细血管再充盈时长明显增加,高乳酸血症;(5)器官功能障碍:急性少尿,凝血机制异常,腹胀,血小板计数低于100×10⁹/L,总胆红素>70 μmol/L,低氧血症。

1.2.2 AKI诊断^[7] (1)在48 h内,血肌酐(Scr)增高至>0.3 mg/dL;(2)在1周内,Scr较基线水平升高1.5倍;(3)尿量少于0.5 mL/(kg·h),持续时间超过6 h;(4)将尿路梗阻等因素引起的尿量减少

排除。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)非 AKI 组:①经临床检查均证实为单纯脓毒症,诊断明确;②年龄≥18 岁;③住院时间至少为 3 d;④近 3 个月内无免疫调节剂、糖皮质激素治疗史;⑤知情同意。(2)AKI 组:①临床诊断为脓毒症合并 AKI;②其余各项与非 AKI 组的纳入标准相同。(3)对照组:①同期于石家庄市第一医院行体检,身体状况良好;②性别、年龄等一般资料与 AKI 组、非 AKI 组匹配;③知情同意。

1.3.2 排除标准 (1)妊娠、哺乳期;(2)免疫系统疾病;(3)入院后生存时间不超过 24 h;(4)近期有肾毒性药物应用史;(5)既往有肾移植治疗史。

1.4 检测方法 所有纳入者于入院或体检当日采集 4 mL 肘静脉血,分装于两管,一管用于检测血清 miR-205、miR-233,另一管用于检测肾功能指标。

1.4.1 血清 miR-205、miR-233 检测 行离心处理(3 000 r/min),时间为 10 min,离心半径 12 cm,分离血清保存待测。经 miRNeasy Serum/Plasma kit 对总 RNA 进行提取,待标本测定合格后,行反转录。利用 RT-PCR 对血清 miR-205、miR-233 相对表达水平进行测定,试剂盒均由美国赛默飞世尔科技公司提供。miR-205 引物序列:正向引物为 5'-ACACTC-CAGCTGGGTCCTTCATTCCACCGGAG-3';反向为 5'-CTCAACTGGTGTCTGTTGGA-3'。miR-233 引物序列:正向引物为 5'-GACATTATGGTTGCT-TCG-3';反向为 5'-GAGATGCTGAGGTGAGAG-3'。内参引物 U6-F 引物序列:正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3';反向为 5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。RT-PCR 反应条件:95 ℃ 30 s,接着进行 40 个循环,反应条件为 95 ℃ 5 s,60 ℃ 34 s,根据 2^{-ΔΔCt} 值法对 miR-205、miR-233 在血清内相对表达水平进行计算。

1.4.2 肾功能检测 针对血液标本行抗凝处理,离心 10 min(2 500 r/min,离心半径 7 cm),取血清存放

于低温冰箱待测。经全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,BS-220)测定 Scr、胱抑素 C(Cys-C),经肾动态显像分析肾小球滤过率估算值(eGFR)。

1.5 观察指标 比较 AKI 组、非 AKI 组、对照组的血清 miR-205、miR-233 相对表达水平及肾功能指标水平。电话随访 2 年,分析脓毒症合并 AKI 患者的预后情况,并据此分成生存组、死亡组,比较两组各指标水平。

1.6 统计学处理 经 SPSS20.0 软件行数据处理及统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经检验均符合正态分布,3 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较行成组 *t* 检验,3 组间比较行方差分析。计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。经 Pearson 线性相关分析血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与肾功能指标间的相关性。经 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与预后的关系。经 Cox 回归模型分析患者预后的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 miR-205、miR-233 表达水平及肾功能指标表达水平比较 AKI 组、非 AKI 组血清 miR-233 相对表达水平及 Scr、Cys-C 水平均明显高于对照组,且 AKI 组明显高于非 AKI 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。AKI 组、非 AKI 组血清 miR-205 相对表达水平、eGFR 均明显低于对照组,且 AKI 组明显低于非 AKI 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 脓毒症合并 AKI 患者血清 miR-205、miR-233 与肾功能相关性分析 经相关性分析提示,血清 miR-205 与 Scr、Cys-C 呈负相关(*r* = -0.894、-0.625, *P* < 0.05),与 eGFR 呈正相关(*r* = 0.828, *P* < 0.05),血清 miR-233 与 Scr、Cys-C 呈正相关(*r* = 0.842、0.620, *P* < 0.05),与 eGFR 呈负相关(*r* = -0.799, *P* < 0.05),见表 2。

表 1 3 组血清 miR-205、miR-233 相对表达水平及肾功能指标水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-205	miR-233	Scr(μmol/L)	Cys-C(mg/L)	eGFR(mL/min)
AKI 组	72	0.05 ± 0.02 ^{ab}	4.39 ± 1.17 ^{ab}	173.49 ± 20.39 ^{ab}	1.28 ± 0.23 ^{ab}	39.81 ± 12.92 ^{ab}
非 AKI 组	78	0.12 ± 0.03 ^a	1.83 ± 0.48 ^a	125.84 ± 17.15 ^a	0.99 ± 0.17 ^a	67.32 ± 10.73 ^a
对照组	70	0.18 ± 0.08	1.10 ± 0.21	70.42 ± 10.68	0.78 ± 0.11	93.49 ± 12.66
<i>F</i>		121.032	394.076	682.342	142.764	349.407
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05;与非 AKI 组比较,^b*P* < 0.05。

2.3 脓毒症合并 AKI 患者生存、死亡者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平比较 随访期间无失访病例。在 72 例患者中,53 例生存,19 例死亡。生存

组血清 miR-233 相对表达水平低于死亡组,血清 miR-205 相对表达水平高于死亡组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

表 2 脓毒症合并 AKI 患者血清 miR-205、miR-233 与肾功能相关性分析			
指标	Scr	Cys-C	eGFR
miR-205			
<i>r</i>	-0.894	-0.625	0.828
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
miR-233			
<i>r</i>	0.842	0.620	-0.799
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 生存组和死亡组血清 miR-205、miR-233 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-205	miR-233
生存组	53	0.06±0.01	3.73±0.31
死亡组	19	0.04±0.01	6.23±0.53
<i>t</i>		7.480	24.671
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 血清 miR-205、miR-233 表达与脓毒症合并 AKI 患者预后的关系分析 以 miR-205 相对表达水平均值(0.05)为界,将脓毒症合并 AKI 患者分成 miR-205 低表达组(26 例)和高表达组(46 例)。低表达组病死率为 42.31%,明显高于高表达组的 17.39%,差异有统计学意义($\chi^2=5.309, P=0.021$)。以 miR-233 相

对表达量均值(4.39)为界,将脓毒症合并 AKI 患者分成 miR-233 高表达组(24 例)和低表达组(48 例)。高表达组病死率为 41.67%,明显高于低表达组的 18.75%,差异有统计学意义($\chi^2=4.326, P=0.038$)。见图 1。

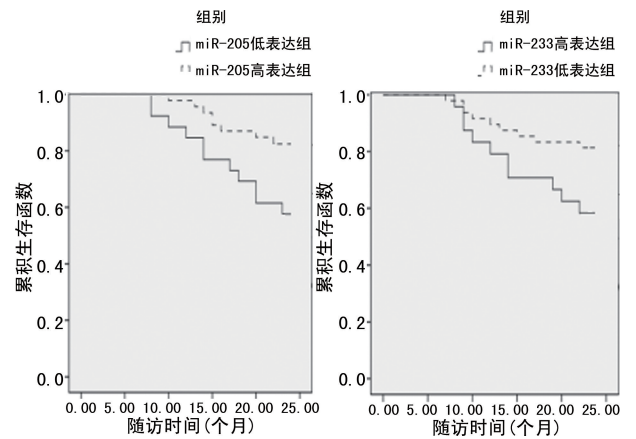


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-205、miR-233 表达与预后的关系

2.5 Cox 回归模型分析脓毒症合并 AKI 患者预后的影响因素 年龄≥60 岁、合并慢性病及血清 miR-233 高表达是脓毒症合并 AKI 患者不良预后的危险因素($P<0.05$),而 miR-205 高表达是良好预后的保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 Cox 回归模型分析脓毒症合并 AKI 患者预后的影响因素							
变量	量化赋值	β	SE	Wald	<i>P</i>	R^2	95%CI
年龄	≥60 岁为 1,<60 岁为 0	1.228	0.605	4.113	0.043	3.414	1.042~11.186
合并慢性病	是为 1,否为 0	1.131	0.494	5.244	0.022	3.098	1.177~8.154
miR-205	高表达为 1,低表达为 0	-0.160	0.073	4.868	0.027	0.852	0.739~0.982
miR-233	高表达为 1,低表达为 0	1.077	0.372	8.378	0.004	2.937	1.416~6.092

3 讨 论

脓毒症病死率较高,其发病机制涉及的内容较多,包括免疫、感染、组织损伤、机体炎症等,且可导致多器官、多系统病变^[8]。肾损伤在脓毒症后较常见,大部分患者表现为 AKI。有研究指出,脓毒症后 AKI 的发生主要因细胞损伤、凋亡及炎症刺激所致^[9]。近年来,有研究发现,miRNA 可能参与了脓毒症进展过程,为该病治疗提供了新思路^[10]。有学者针对脓毒症患者进行分析,发现轻度、重度患者的部分 miRNA 相对表达水平存在明显差异^[11]。这提示 miRNA 可能对脓毒症病情评估有重要意义。

本研究结果显示,与健康者比较,脓毒症合并 AKI 患者与单纯脓毒症患者的血清 miR-233 相对表达水平明显上调,血清 miR-205 相对表达水平明显下

调,其中脓毒症合并 AKI 患者的各项指标改变最明显。既往研究表明,miR-205 在恶性肿瘤侵袭、转移评估中应用较多,被证实与卵巢癌、头颈鳞状细胞癌进展密切相关^[12-13]。有研究发现,将脓毒症患者的胆碱能抗炎通路激活后,其 miR-205 水平在血清内明显上调,且对高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达有抑制作用^[14]。胆碱能抗炎通路激活被认为可促使患者炎症损伤减轻,缓解脓毒症合并 AKI 病情,且对脑组织有保护作用,这一作用可能是通过患者血清 miR-205 相对表达水平上调后下调 HMGB1 表达而实现^[15]。因此,miR-205 高表达可能对缓解脓毒症合并 AKI 患者病情有重要意义。miR-233 则参与了折叠蛋白应答活化过程,其可调节机体炎症、免疫状态。有学者发现,在健康机体中,血清 miR-233 相对表达水平非

常低,然而,在发生炎症反应时,其在血清内相对表达水平上调^[16]。本研究结果也提示,脓毒症合并 AKI 患者因机体处于炎症状态,导致血清 miR-233 相对表达水平明显上调。

通过分析 3 组受检者的肾功能状态,提示与健康体检者相比,脓毒症合并 AKI 患者与单纯脓毒症患者均存在不同程度的肾功能异常,其中脓毒症合并 AKI 患者的肾损伤程度最严重,且血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与各肾功能指标有相关性。本研究结果显示,血清 miR-205 相对表达水平越高、miR-233 相对表达水平越低,则血清 Scr、Cys-C 相对表达水平越低,而 eGFR 越高。这间接提示,血清 miR-205、miR-233 对脓毒症患者肾损伤程度存在一定评估价值,临床需引起重视。有研究认为,在不同组织中,miR-205、miR-233 的相对表达水平存在一定差异,且既往报道大多选择以肿瘤患者为对象进行分析,其变化幅度并不一致^[17]。因此,笔者未来还需对此结论做进一步论证。

本研究结果提示,脓毒症合并 AKI 生存者血清 miR-205 以高表达为主,血清 miR-233 主要为低表达,且最终认为 miR-233 高表达可增加死亡风险,而 miR-205 高表达可能对预后改善作用。其机制可能在于高表达的 miR-205 可促使 HMGB1 表达下调,对患者病情有缓解作用,然而,高表达 miR-233 可能加重病情,进一步加重肾损伤程度,增加病死率^[18]。本研究结果提示,患者预后会受年龄、合并慢性疾病的影响,原因在于,年龄越大、合并慢性疾病的患者机体状况较差,免疫力下降,对预后造成的不利影响更大。

综上所述,与单纯脓毒症患者相比,脓毒症合并 AKI 患者的血清 miR-205 相对表达水平明显下调,而 miR-233 相对表达水平上调,二者与患者肾功能、预后情况密切相关,与此同时,临床还需考虑到年龄、合并慢性病对预后的影响。血清 miR-205、miR-233 可作为评估脓毒症合并 AKI 患者肾功能及预后的重要指标,便于进一步预测病情变化,为临床治疗提供依据。其中 miR-205、miR-233 相对表达水平分别以 0.05、4.39 为界,对预后评估有重要意义。

参考文献

[1] UMBRO I, GENTILE G, TINTI F, et al. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Infection, 2016, 72(2): 131-142.

[2] SVEN F, NATALIE B, MELANIE R, et al. Soluble VE-cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflammation and sepsis [J]. Cardiovasc Res,

2015, 107(1): 32-44.

[3] 彭文丽, 王惟, 何婷, 等. 脓毒症患者血清 IL-35 与 miR-21 的表达及相互调控作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1): 70-73.

[4] 原娇娇, 李敏, 常雪妮, 等. 非编码 RNA 分子标志物对脓毒症临床价值的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(5): 650-653.

[5] 奚希相, 李文放, 马金苗, 等. 尿 NGAL 联合 MEDS 评分评估脓毒症合并急性肾损伤患者病情及预后[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(2): 244-248.

[6] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[7] 急性肾损伤专家共识小组. 急性肾损伤诊断与分类专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(11): 661-663.

[8] WALKEY A J, KIRKPATRICK A R, SUMMER R S. Systemic inflammatory response syndrome criteria for severe sepsis[J]. New Engl J Med, 2015, 373(9): 879-881.

[9] SCHAAALAN M, MOHAMED W. Predictive ability of circulating osteoprotegerin as a novel biomarker for early detection of acute kidney injury induced by sepsis[J]. Eur Cytokine Netw, 2017, 28(2): 52-62.

[10] 黄林枫, 熊岚, 吴奎, 等. 脓毒症患儿血浆 miR-146a、miR-223 表达与 IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化的临床意义分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(32): 6324-6327.

[11] 陈洪卫, 梁冬雨, 姜晓丽, 等. 脓毒症血清 miRNA 表达谱的初步研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(2): 113-118.

[12] 李明远. VEGF 和 miR-205 及靶蛋白 Ezrin 和 LaminA/C 在卵巢癌中的表达及意义[J]. 现代预防医学, 2016, 43(10): 1915-1916.

[13] 余长云, 刘勇, 曹华. miR-205-3p、miR-205-5p 对头颈鳞状细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(11): 641-646.

[14] 张文彬, 常晓悦, 姜翠英. 脓毒症的生物标记物的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(20): 1566-1570.

[15] 赵阳, 崔丽艳. microRNA 作为急性肾损伤早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(8): 633-636.

[16] 林海煊, 莫泽珣, 苏和毅, 等. 循环微小 RNA 作为脓毒症生物标志物的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(8): 752-755.

[17] 唐秋, 胡巧英. 肿瘤标志物循环微小 RNA 的临床研究现状[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(11): 832-834.

[18] 韩悦, 张建江. microRNA 在肾小球系膜细胞损伤中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(12): 928-931.