

• 论 著 •

血清 miR-92a-3p、miR-147 水平与脓毒症患者病情严重程度、炎症反应的关系及对预后的评估价值*

张艳敏¹, 王倩倩¹, 杨 珍¹, 刘海丽², 王晓艳³

邯郸市中心医院: 1. 急诊科; 2. 神经内科, 河北邯郸 056000; 3. 邯郸市邯山区疾病预防控制中心, 河北邯郸 056005

摘要:目的 探讨血清微小核糖核酸(miR)-92a-3p、miR-147 与脓毒症患者病情严重程度、炎症反应以及预后的关系, 分析 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后的价值。方法 将 2018 年 3 月至 2022 年 6 月邯郸市中心医院急诊科收治的 157 例脓毒症患者(患者组)和 107 例体检健康者(对照组)纳入研究。患者组又根据脓毒症病情分为脓毒症组(66 例)和脓毒症休克组(91 例)。检测纳入研究者血清 miR-92a-3p、miR-147 以及炎症因子水平, 追踪临床结局。采用 Pearson 相关分析 miR-92a-3p、miR-147 水平与序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理和慢性健康状态 II (APACHE II) 评分和炎症因子水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者预后的因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-92a-3p、miR-147 在脓毒症患者预后判断中的价值。结果 患者组血清 miR-92a-3p 水平高于对照组($P < 0.05$), miR-147 水平低于对照组($P < 0.05$)。脓毒症休克组血清 miR-92a-3p 水平高于脓毒症组($P < 0.05$), miR-147 水平低于脓毒症组($P < 0.05$)。脓毒症患者血清 miR-92a-3p 水平与白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平, APACHE II 评分、SOFA 评分均呈正相关($P < 0.05$), miR-147 水平与上述指标均呈负相关($P < 0.05$)。脓毒症休克、miR-92a-3p 水平升高是脓毒症患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), miR-147 水平升高是保护因素($P < 0.05$)。miR-92a-3p、miR-147 联合用于预测脓毒症患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.855, 高于两者单独使用(AUC 分别为 0.711、0.723)。结论 脓毒症患者血清 miR-92a-3p 水平增高, miR-147 水平降低, 而且与病情加重、炎症反应加剧以及预后不良有关。

关键词: 脓毒症; miR-92a-3p; miR-147; 炎症反应; 预后**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.002 **中图法分类号:** R446.11**文章编号:** 1673-4130(2023)13-1541-06**文献标志码:** A

The relationship between serum miR-92a-3p, miR-147 and severity of illness, inflammatory response in patients with sepsis and their value for prognosis*

ZHANG Yanmin¹, WANG Qianqian¹, YANG Zhen¹, LIU Haili², WANG Xiaoyan³

1. Department of Emergency; 2. Department of Internal Medicine-Neurology, Handan Central Hospital, Hebei 056000, China; 3. Hanshan District Center for Disease Control and Prevention, Handan, Hebei 056005, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum micro ribonucleic acid (miR)-92a-3p and miR-147 and the severity of illness, inflammatory response and prognosis of patients with sepsis, and to analyze the prognostic value of miR-92a-3p and miR-147 in patients with sepsis. **Methods** A total of 157 patients with sepsis (experimental group) who were admitted to the emergency department of Handan Central Hospital and 107 healthy people who underwent physical examination in outpatient service (control group) from March 2018 to June 2022 were enrolled in the study. According to the severity of illness of sepsis, they were divided into sepsis group (66 cases) and septic shock group (91 cases). The level of serum miR-92a-3p and miR-147 and the level of serum inflammatory factors were detected, and the clinical outcome was tracked. Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-92a-3p and miR-147 and sequential organ failure (SOFA) score, acute physiological and chronic health status II (APACHE II) score and inflammatory factors. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the prognostic factors of patients with

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20181678)。

作者简介: 张艳敏, 女, 副主任医师, 主要从事急诊医学的相关研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1176.R.20230629.1647.004.html> (2023-06-30)

sepsis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of miR-92a-3p and miR-147 in patients with sepsis. **Results** The level of serum miR-92a-3p in the experimental group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of miR-147 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of serum miR-92a-3p in the septic shock group was higher than that in the sepsis group ($P < 0.05$), and the level of miR-147 was lower than that in the sepsis group ($P < 0.05$). The level of serum miR-92a-3p in patients with sepsis was positively correlated with the levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), APACHE II score and SOFA score ($P < 0.05$), the level of miR-147 was negatively correlated with the above indexes ($P < 0.05$). Septic shock and elevated miR-92a-3p were risk factors for poor prognosis in patients with sepsis ($P < 0.05$), and elevated miR-147 was protective factor ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) that combined miR-92a-3p and miR-147 to predict the poor prognosis of patients with sepsis was 0.855, which was higher than 0.711 and 0.723 predicted by single index. **Conclusion** The expression of serum miR-92a-3p is increased, and the expression of miR-147 is decreased in patients with sepsis, which are related to the aggravation of the disease, the aggravation of inflammatory reaction and the poor prognosis.

Key words: sepsis; miR-92a-3p; miR-147; inflammatory response; prognosis

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的全身多器官功能障碍性疾病, 尽管近年来抗感染治疗的医疗技术取得了长足进步, 但脓毒症发病率仍持续上升, 病死率一直居高不下^[1]。微小核糖核酸(miRNAs)作为一类小型单链非编码调控核糖核酸(RNA), 广泛参与细胞增殖、分化、发育、代谢和凋亡等生物过程, 越来越多的证据表明, miRNAs 具有免疫和炎症反应调控作用, 其在脓毒症患者中存在差异性表达, 是脓毒症诊断、治疗、预后评估的潜在标志物^[2-3]。研究显示, miR-92a-3p 可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)及其下游炎症通路促进炎症反应, 参与糖尿病患者心血管疾病进展过程^[4]。miR-147 被证实可通过 Toll 样受体-4 (TLR4)调节巨噬细胞功能和炎症, 与冠状动脉粥样硬化和炎症性肠病发病有关^[5]。然而, miR-92a-3p、miR-147 在脓毒症的报道十分少见, 是否与脓毒症炎症反应和预后有关尚不清楚, 鉴于此, 本研究尝试检测脓毒症患者血清 miR-92a-3p、miR-147 水平, 评估其与脓毒症患者炎症细胞因子水平及住院期间临床结局的关系, 以期对脓毒症的临床诊治和预后分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 3 月至 2022 年 6 月邯郸市中心医院急诊科收治的 157 例脓毒症患者纳入研究作为患者组, 男 97 例、女 60 例, 年龄 41~63 岁、平均(52.77 ± 6.03)岁, 体重指数 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ 、平均(23.41 ± 2.11) kg/m^2 , 脓毒症病因: 感染(97 例)、烧伤(23 例)、创伤(34 例)、其他(3 例)。纳入标准: (1)存在微生物学证实的感染, 序贯器官衰竭(SOFA)评分较基线上升 ≥ 2 分, 而且符合《第三次国际共识: 脓毒症和脓毒性休克新定义》中脓毒症的诊断标准^[6]; (2)住院时间 $> 24 \text{ h}$ 。排除标准: (1)血液肿瘤或实体肿瘤; (2)人类免疫缺陷病毒感染或自身免疫性疾病;

(3)妊娠期患者。脓毒症休克的诊断标准: 出现持续性低血压, 充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压($\geq 65 \text{ mm Hg}$), 血乳酸水平 $> 2 \text{ mmol/L}$ ^[6]。根据是否合并脓毒症休克将患者分为脓毒症休克组(66 例)和脓毒症组(91 例)。另选择 107 例同期邯郸市中心医院体检健康且自愿加入本研究者作为对照组, 男 59 例、女 48 例, 年龄 40~65 岁、平均(52.95 ± 6.71)岁, 体重指数 $20 \sim 26 \text{ kg/m}^2$ 、平均(23.15 ± 2.03) kg/m^2 。患者组和对照组性别、年龄、体重指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入研究者或家属对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得邯郸市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 miR-92a-3p、miR-147 的检测 受试者入组后当日采集静脉血 3 mL, 取血液凝固后上层液体离心 5 min($2\,000 \text{ r/min}$, 离心半径 10 cm)分离得到待测血清标本, 于 -80°C 保存。标本检测时, 室温复融, 采用 Trizol 试剂(美国 Ambion 公司)提取总 RNA, 取 50 ng 总 RNA, 采用 High-Capacity cDNA RT 试剂盒(赛默飞世尔科技公司)逆转录为 cDNA。StepOne-PlusTM 实时荧光定量 PCR 系统(赛默飞世尔科技公司)上进行三次重复实时荧光定量 PCR(qPCR)检测。反应体系: DNA 模板 $2 \mu\text{L}$, 上下游引物各 $1 \mu\text{L}$, SYBR Green Real-time PCR Master Mix(日本 Toyobo 公司) $2 \mu\text{L}$, RNase-Free dd H_2O $21 \mu\text{L}$ 。反应条件: 95°C 10 min; 95°C 2 s, 60°C 30 s, 40 个循环; 最后 72°C 延伸 10 min。miR-92a-3p、miR-147 和 U6 的引物均由广州瑞博生物有限公司合成, 引物序列如下。miR-92a-3p: 正向 $5'-\text{CGCGTATTGCACTTGTCCC}-3'$, 反向 $5'-\text{AGTGCAGGGTCCGAGGTATT}-3'$; miR-147: 正向 $5'-\text{GTGTGCGGAAATGCTT}-3'$, 反向 $5'-\text{TCAACTGGTGTCGTGG}-3'$; U6:

正向 5'-AGAGAAGATTAGCATGGCCCCTG-3', 反向 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达水平。

1.2.2 血清炎症因子检测 采用 ML-dr3518 型酶标分析仪(上海酶联生物有限公司)检测受试者入组时的血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平,检测试剂盒购自美国 Kamiya Biomedical 公司。采用罗氏公司 Cobas e411 型全自动电化学发光分析仪检测降钙素原(PCT)水平,试剂盒购自上海纪宁生物科技公司。

1.2.3 临床结局和资料收集 记录脓毒症患者院内存活情况,并据此将纳入研究的患者分为存活组和死亡组。收集年龄、性别、体重指数、脓毒症病因、是否合并脓毒症休克、机械通气、血管活性药物应用、并发症(急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、电解质紊乱)、入组时急性生理和慢性健康状态 II (APACHE II) 评分、SOFA 评分及清蛋白、尿素氮、血肌酐、乳酸、白细胞计数等资料。APACHE II 评分的计算参考文献[7],总分 0~71 分。SOFA 评分根据患者呼吸系统指标、血液系统指标、胆红素、循环系统指标、神经系统指标、肌酐、尿量最差值计算,总分 0~43 分^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行数据分析。以 Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料的正态性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验(含校正 t 检验)。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验(含校正 χ^2 检

验)。采用 Pearson 相关分析 miR-92a-3p、miR-147 相对表达水平与炎症因子水平、SOFA 评分、APACHE II 评分之间相关性。多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者预后的因素及建立多指标联合应用回归预测风险模型。以受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者组和对照组血清 miR-92a-3p、miR-147 水平比较 患者组血清 miR-92a-3p 水平高于对照组($P<0.05$),miR-147 水平低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 患者组和对照组血清 miR-92a-3p、miR-147 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	miR-92a-3p	miR-147
对照组	107	0.82±0.21	1.53±0.35
患者组	157	2.95±0.67	0.71±0.23
<i>t</i>		37.240	21.302
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 脓毒症组、脓毒性休克组血清 miR-92a-3p、miR-147 水平、炎症因子水平以及 SOFA 评分、APACHE II 评分比较 脓毒症休克组血清 miR-92a-3p 水平、IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分均高于脓毒症组($P<0.05$),miR-147 水平低于脓毒症组($P<0.05$),见表 2。

表 2 脓毒症组、脓毒性休克组血清 miR-92a-3p、miR-147、炎症因子水平以及 SOFA 评分、APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	miR-92a-3p	miR-147	IL-6(mg/L)	TNF- α (ng/L)
脓毒症组	91	2.76±0.38	0.84±0.08	15.43±3.58	35.16±9.08
脓毒性休克组	66	3.21±0.30	0.53±0.07	26.26±7.09	52.09±12.54
<i>t</i>		8.285	25.239	11.400	9.336
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	PCT(μ g/L)	CRP(mg/L)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
脓毒症组	91	0.72±0.13	18.13±5.23	16.32±5.13	9.42±2.51
脓毒性休克组	66	1.25±0.23	26.42±8.01	20.23±6.43	13.02±3.27
<i>t</i>		16.868	7.348	4.086	7.486
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 脓毒症患者血清 miR-92a-3p、miR-147 水平与炎症因子水平、SOFA 评分、APACHE II 评分的相关性 脓毒症患者血清 miR-92a-3p 水平与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分均呈正相关($P<0.05$),miR-147 水平与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分均呈负相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 影响脓毒症患者预后的单因素分析 脓毒症患者死亡 54 例,103 例存活。死亡组脓毒症休克、血管活性药物应用、电解质紊乱、急性肾损伤比例,APACHE II 评分、SOFA 评分,尿素氮、血肌酐、乳酸、血清 miR-92a-3p 水平及 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平均高于存活组($P<0.05$),miR-147 水平低于存活组($P<0.05$),其他指标比较差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 4。

表 3 脓毒症患者血清 miR-92a-3p、miR-147 水平与炎症因子水平、SOFA 评分、APACHE II 评分的相关性分析

指标	miR-92a-3p		miR-147	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
SOFA 评分	0.619	<0.001	-0.637	<0.001
APACHE II 评分	0.535	<0.001	-0.557	<0.001
IL-6	0.464	<0.001	-0.527	<0.001
TNF-α	0.523	<0.001	-0.467	<0.001
PCT	0.577	<0.001	-0.512	<0.001
CRP	0.603	<0.001	-0.537	<0.001

表 4 影响脓毒症患者预后的单因素分析

组别	死亡组 (<i>n</i> =54)	存活组 (<i>n</i> =103)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.26±6.09	52.51±5.84	0.753	0.453
性别[<i>n</i> (%)]				
男	31(57.41)	66(64.08)	0.668	0.414
女	23(42.59)	37(35.92)		
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.21±2.09	23.52±2.13	0.872	0.385
脓毒症病因[<i>n</i> (%)]				
细菌感染	35(64.81)	62(60.19)	0.500	0.919
烧伤	8(14.81)	15(14.56)		
创伤	10(18.52)	24(23.30)		
其他	1(1.85)	2(1.94)		
脓毒症休克[<i>n</i> (%)]	39(72.22)	27(26.21)	30.777	<0.001
APACHE II评分($\bar{x}\pm s$,分)	21.35±4.09	16.19±3.74	7.950	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	14.54±2.15	9.04±2.11	15.414	<0.001
机械通气[<i>n</i> (%)]	27(50.00)	49(47.57)	0.084	0.773
血管活性药物应用[<i>n</i> (%)]	40(74.07)	30(29.13)	28.969	<0.001
并发症[<i>n</i> (%)]				
急性呼吸窘迫综合征	20(37.04)	36(34.95)	0.067	0.796
急性肾损伤	15(27.78)	10(9.71)	8.639	0.003
电解质紊乱	17(31.48)	13(12.62)	8.153	0.004
miR-92a-3p($\bar{x}\pm s$)	3.30±0.21	2.77±0.35	11.833	<0.001
miR-147($\bar{x}\pm s$)	0.50±0.06	0.82±0.11	23.582	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,mg/L)	28.42±3.77	15.56±3.12	22.805	<0.001
TNF-α($\bar{x}\pm s$,ng/L)	59.42±6.09	33.29±6.21	25.210	<0.001
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)	1.35±0.19	0.73±0.15	22.757	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	31.24±2.26	16.57±5.71	22.879	<0.001
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	29.35±3.26	30.15±3.59	1.368	0.173
尿素氮($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	11.35±3.26	8.15±2.47	6.324	<0.001
血肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	135.26±15.26	89.35±10.08	19.944	<0.001
乳酸($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.95±0.32	2.73±0.29	4.356	<0.001
白细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	11.53±2.03	10.52±2.41	2.628	0.009

2.5 影响脓毒症患者预后的多因素分析 以脓毒症预后(赋值:0=存活,1=死亡)为因变量,以单因素分

析中 $P<0.05$ 的指标为自变量,其中血管活性药物应用是针对患者病情所采取的措施,尿素氮、血肌酐、乳酸、白细胞计数等指标是临床公认的因病情所致发生改变的一些指标,经讨论决定不作为影响因素进行考察。最终纳入脓毒症休克(赋值:0=否,1=是)、电解质紊乱(赋值:0=否,1=是)、急性肾损伤(赋值:0=否,1=是)和 APACHE II 评分、SOFA 评分、miR-92a-3p、miR-147、IL-6、TNF-α、PCT、CRP 等多个指标作为变量进行分析。回归采用向后逐步法($\alpha_{\text{入}}=0.05,\alpha_{\text{出}}=0.10$)排除无关变量,最终结果显示,脓毒症休克、miR-92a-3p 水平升高是脓毒症患者预后不良的危险因素($P<0.05,OR>1$),miR-147 水平升高是保护因素($P<0.05,OR<1$),见表 5。

表 5 影响脓毒症患者预后的 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ ²	<i>P</i>	OR(95%CI)
常数项	-0.172	0.064	7.222	0.007	—
脓毒症休克	1.170	0.304	14.823	<0.001	3.221(1.776~5.845)
miR-92a-3p	0.349	0.114	9.435	0.002	1.417(1.135~1.771)
miR-147	-0.622	0.162	14.747	<0.001	0.537(0.391~0.737)

注:—表示该项无数据。

2.6 血清 miR-92a-3p、miR-147 水平预测脓毒症患者预后的价值分析 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.711、0.723,结合 Logistic 回归分析联合 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后不良的 AUC 为 0.855,高于单项指标预测,见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后的效能

检测指标	AUC(95%CI)	临界值	灵敏度	特异度	约登指数
miR-92a-3p	0.711(0.480~0.939)	3.00	0.704	0.718	0.422
miR-147	0.723(0.466~0.969)	0.70	0.685	0.738	0.423
联合使用	0.855(0.715~0.973)	—	0.815	0.845	0.660

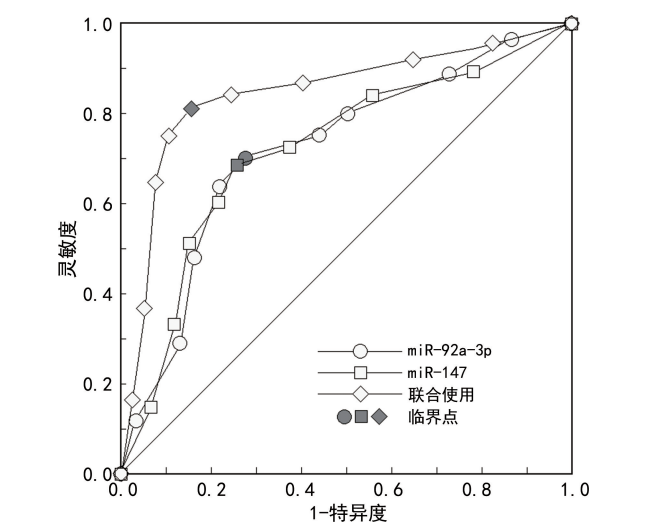


图 1 血清 miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症发病机制复杂,已知炎症反应失衡、免疫功能障碍、线粒体损伤、凝血障碍、神经内分泌免疫网络异常、内质网应激、自噬等参与脓毒症发病以及器官功能障碍过程,其中炎症反应失衡是脓毒症发病的关键,贯穿脓毒症发病的全过程,细菌、真菌、寄生虫、病毒等病原体侵入机体后引起初始的急性反应,导致巨噬细胞激活吞噬病原体并释放一系列促炎因子,继而引发细胞因子风暴并激活先天免疫系统,免疫细胞激活后进一步上调炎症相关基因的表达,加剧炎症反应,导致多脏器功能障碍^[9-10]。miRNAs 主要通过促进信使 RNA(mRNA)降解或抑制 mRNA 翻译来调节基因表达,涉及发育、分化和信号传导的多种细胞过程,已有证据证明部分 miRNAs 在免疫细胞活化、炎症反应调节中发挥重要作用,是炎症相关介质的重要转录调节因子^[11-12]。

miR-92a-3p 是 miR-17-92 簇的成员之一,位于 C13orf25/MIR17HG 基因的第三个内含子内的 chr13q31.3 上,其在宫颈癌^[13]、乳腺癌^[14]、胃癌^[15]等多种恶性肿瘤中过表达,并对癌细胞增殖、侵袭和对化疗敏感性具有调节作用。miR-92a-3p 与炎症疾病也存在密切关系,有研究显示 miR-92a-3p 可通过早期生长反应蛋白 1 促使胰腺细胞中胰蛋白酶原的激活,导致急性胰腺炎发病^[16],miR-92a-3p 还可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号传导,增加 IL-6 和 TNF- α 的产生,促使肺微血管内皮功能障碍,加重急性肺损伤^[17]。本研究发现,与对照组比较,脓毒症患者血清 miR-92a-3p 表达上调,且在脓毒症休克患者中表达更高,进一步分析 miR-92a-3p 表达与脓毒症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,miR-92a-3p 表达增高是脓毒症患者预后不良的危险因素,表明 miR-92a-3p 与脓毒症病情以及预后有关,miR-92a-3p 可能参与脓毒症发病和进展过程。分析机制为抑癌基因(PTEN)是 PI3K/AKT 通路的抑制剂,与 NF- κ B 活化有关,NF- κ B 活化可激活下游炎症信号通路参与脓毒症发病机制,miR-92a-3p 通过与 PTEN 的 3'UTR 结合激活巨噬细胞中 NF- κ B 信号传导,上调促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,启动炎症反应^[18],参与脓毒症发病过程。本研究相关性分析结果显示,miR-92a-3p 与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平呈正相关,表明 miR-92a-3p 可能参与脓毒症炎症反应调节,miR-92a-3p 过表达可能促使炎症因子合成,加剧全身炎症反应和器官功能衰竭,进而导致不良预后的发生。

miR-147 来源于 NMES1 基因的转录本,位于 NMES1 基因的第 4 个外显子,可通过与靶 mRNA 结合并抑制其靶蛋白的产生,调节细胞增殖、凋亡、迁移、炎症反应以及病毒复制等各种生物过程,在 TLR2、TLR3 和 TLR4 刺激下,miR-147 在巨噬细胞

中激活,负向调节促炎反应,发挥显著抗炎特性,以防止过度炎症反应^[5]。研究显示在分枝杆菌感染过程中,miR-147 受 ESX-1 的负调控,其上调可抑制 TLR4/NF- κ B 通路,继而抑制 IL-6 和 IL-10 的产生^[19],miR-147 在急性心肌梗死大鼠模型心肌细胞中表达下调,上调 miR-147 的表达可通过靶向同源结构域相互作用蛋白激酶 2 抑制心肌炎症和细胞凋亡,改善大鼠心功能^[20]。本研究结果显示,脓毒症患者血清 miR-147 表达明显下调,脓毒症休克患者 miR-147 表达更低,miR-147 低表达与脓毒症患者预后不良有关,提示 miR-147 表达下调可能是脓毒症发病和进展的原因之一。推测可能的原因:脓毒症炎症反应急性期,巨噬细胞在病原体相关分子模式和危险相关分子模式下激活,并促使早期炎症细胞因子的产生^[21],miR-147 由巨噬细胞中 TLRs 诱导^[5],miR-147 表达上调可抑制细胞因子产生从而抑制炎症反应,当敲除 miR-147 后炎症基因表达上调,导致 IL-6 合成增加,加剧炎症性器官损伤^[22],增加患者预后不良的风险。相关性结果显示,miR-147 与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 呈负相关,也表明 miR-147 可能通过负性调控炎症反应参与脓毒症发生和进展。

ROC 分析结果显示,miR-92a-3p、miR-147 预测脓毒症患者预后不良的 AUC 分别为 0.711、0.723,miR-92a-3p、miR-147 联合预测脓毒症患者预后不良的 AUC 为 0.855,较单项预测效能明显提高,提示联合检测 miR-92a-3p 和 miR-147 可为脓毒症患者预后评估提供更可靠信息。回归分析结果显示,脓毒症休克与脓毒症预后也存在密切关系,这与脓毒症休克引起和加重全身多脏器功能障碍有关。

综上所述,脓毒症患者血清 miR-92a-3p 表达增高、miR-147 表达降低,miR-92a-3p 高表达、miR-147 低表达与脓毒症休克、炎症反应加剧以及预后不良均有关,可作为脓毒症预后的标志物。miR-92a-3p、miR-147 可能通过调控炎症反应参与脓毒症发生和进展过程。

参考文献

- [1] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等.脓毒症流行病学及预后的研究进展[J].中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489.
- [2] 邵甜,侯作旭,杨湾湾,等. microRNAs 调控脓毒症 Toll 样受体通路研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(13):2577-2581.
- [3] KINGSLEY S M K, BHAT B V. Role of microRNAs in sepsis[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7):553-569.
- [4] WANG W Y, ZHENG Y S, LI Z G, et al. MiR-92a contributes to the cardiovascular disease development in diabetes mellitus through NF- κ B and downstream inflammatory pathways[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7):3070-3079.
- [5] LIN L, HU K. MiR-147: functions and implications in in-

- flammation and diseases[J]. *Microna*, 2021, 10(2): 91-96.
- [6] 罗红敏. 第三次国际共识:脓毒症和脓毒性休克新定义[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(5): 400.
- [7] 金银,顾金华,钱福初. 降钙素原及 APACHE II 评分对脓毒症的临床价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(5): 638-640.
- [8] VINCENT J L, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure; on behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- [9] TAEB A M, HOOPER M H, MARIK P E. Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis, and management[J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(3): 296-308.
- [10] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
- [11] MAHESH G, BISWAS R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(6): 321-330.
- [12] MARQUES-ROCHA J L, SAMBLAS M, MILAGRO F I, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases[J]. *FASEB J*, 2015, 29(9): 3595-3611.
- [13] 孙丹,周文婷,吴绪峰,等. miR-92a-3p 靶向 LATS2 对宫颈癌细胞的增殖、凋亡和侵袭的影响和分子机制[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(10): 1784-1790.
- [14] WU H, LI S. Long non-coding RNA MT1JP exerts anti-cancer effects in breast cancer cells by regulating miR-92-3p[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2020, 39(1): 59-67.
- [15] MAO Q Q, CHEN J J, XU W J, et al. MiR-92a-3p promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting KLF2[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(4): 1333-1341.
- [16] ZHANG X, GAO B, HUANG Y, et al. MiR-92a-3p regulates trypsinogen activation via Egr1 in AR42J cells[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4140-4150.
- [17] XU F, ZHOU F. Inhibition of microRNA-92a ameliorates lipopolysaccharide-induced endothelial barrier dysfunction by targeting ITGA5 through the PI3K/Akt signaling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106060.
- [18] 彭巍. 脂多糖诱导肺泡上皮细胞外泌体通过 miR-92a-3p 调控肺泡巨噬细胞炎症反应[D]. 南昌:南昌大学, 2020.
- [19] ZUO X, WANG L, BAO Y, et al. The ESX-1 virulence factors downregulate miR-147-3p in mycobacterium marinum-infected macrophages[J]. *Infect Immun*, 2020, 88(6): e00088-20.
- [20] WU C G, HUANG C. MicroRNA-147 inhibits myocardial inflammation and apoptosis following myocardial infarction via targeting HIPK2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6279-6287.
- [21] QIU P, LIU Y, ZHANG J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 6-19.
- [22] KIM B, GUAREGUA V, CHEN X, et al. Characterization of a murine model system to study MicroRNA-147 during inflammatory organ injury[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1426-1440.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-02-10)

(上接第 1540 页)

- [15] JONES R B, ALDERETE T L, KIM J S, et al. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome[J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(6): 712-719.
- [16] KUSHKEVYCH I, DORDEVIC D, KOLLAR P. Analysis of physiological parameters of *Desulfovibrio* strains from individuals with colitis[J]. *Open Life Sci*, 2018, 13: 481-488.
- [17] SONG X, ZHONG L, LYU N, et al. Inulin can alleviate metabolism disorders in OB/OB mice by partially restoring leptin-related pathways mediated by gut microbiota[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(1): 64-75.
- [18] ROSARIO D, BIDKHORI G, LEE S, et al. Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(9): 108807.
- [19] KIM S W, KIM H M, YANG K M, et al. Bifidobacterium lactis inhibits NF-kappaB in intestinal epithelial cells and prevents acute colitis and colitis-associated colon cancer in mice[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9): 1514-1525.
- [20] ZHANG X Y, CHEN J, YI K, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1-18.
- [21] JENQ R R, TAUR Y, DEVLIN S M, et al. Intestinal blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1373-1383.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2023-03-11)