·论　　著·

miR-21 水平与 ICU 脓毒症患者 T 淋巴细胞亚群指标的关系及在多重耐药菌感染防治中的价值*

刘　斌，郑　军，西任古丽·孜能△
新疆医科大学第六附属医院重症医学科，新疆乌鲁木齐 830000

摘　要：目的　探讨微小 RNA(miRNA)-21(miR-21)与重症监护病房(ICU)脓毒症患者 T 淋巴细胞亚群指标间的关系，并分析其对防治多重耐药菌(MDRO)感染的价值。**方法**　选取 2020 年 1 月至 2022 年 5 月 ICU 脓毒症患者 125 例为研究对象，其中一般脓毒症患者 73 例，脓毒症休克患者 52 例。检测纳入研究者血清 miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比和 $CD4^+/CD8^+$ 比值)，分析 miR-21 水平与 T 淋巴细胞亚群指标的相关性。统计 ICU 脓毒症患者 MDRO 感染情况，分析患者 MDRO 感染的影响因素，构建风险模型。**结果**　脓毒症休克患者血清 miR-21 水平、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比高于一般脓毒症患者，$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值低于一般脓毒症患者，差异均有统计学意义($P<0.05$)。ICU 脓毒症患者血清 miR-21 水平与 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值呈负相关($r=-0.842$、-0.788、-0.825，$P<0.001$)，与 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比呈正相关($r=0.818$，$P<0.001$)。校正机械通气、住 ICU 时间、使用糖皮质激素等因素后，合并慢性阻塞性肺疾病、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、抗菌药物使用频率、抗菌药物持续使用时间、miR-21 为 ICU 脓毒症患者发生 MDRO 感染的独立影响因素($P<0.05$)。ICU 脓毒症患者 MDRO 感染的风险模型显示，MDRO 感染风险得分>8 分患者感染风险最高，感染率为 66.67%。**结论**　ICU 脓毒症患者 miR-21 表达与 T 淋巴细胞亚群指标密切相关，而且 miR-21 高表达会增加 MDRO 感染风险，检测血清 miR-21 水平对 MDRO 感染防治具有重要指导意义。

关键词：miRNA-21；　重症监护病房；　脓毒症；　T 淋巴细胞；　多重耐药菌
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.006　　**中图法分类号：**R446.63
文章编号：1673-4130(2023)14-1693-07　　**文献标志码：**A

Relationship between miR-21 level and T lymphocyte subsets in patients with sepsis in ICU and its value in the prevention and treatment of multi-drug resistant organism infection*

LIU Bin, ZHENG Jun, Xirenguli·Zineng△
Department of Critical Care Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the relationship between microRNA (miRNA)-21 (miR-21) and T lymphocyte subsets in patients with sepsis in intensive care unit (ICU), and to analyze its significance for the prevention and treatment of multi-drug resistant organism (MDRO) infection. **Methods**　A total of 125 patients with sepsis in ICU from January 2020 to May 2022 were enrolled in the study, including 73 patients with general sepsis and 52 patients with septic shock. The level of serum miR-21 and T lymphocyte subsets indexes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ T cell percentages and $CD4^+/CD8^+$ ratio) were measured, and the correlation between miR-21 level and T lymphocyte subsets indexes was analyzed. The situation of MDRO infection in ICU septic patients was counted, the influencing factors of MDRO infection were analyzed, and the risk model was constructed. **Results**　The level of serum miR-21 and the percentage of $CD8^+$ T cells in septic shock patients were higher than those in general sepsis patients, and the percentage of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ ratio were lower than those in general sepsis patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum level of miR-21 in ICU patients with sepsis was negatively correlated with the percentage of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio ($r=-0.842$, -0.788, -0.825, $P<0.001$), and positively correlated with the percentage of $CD8^+$ T cells ($r=0.818$, $P<0.001$). After adjusting for factors such as me-

*　**基金项目：**新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C438)。
作者简介：刘斌，男，医师，主要从事脓毒症诊疗方面的研究。　△　**通信作者**，E-mail：fayden6@163.com。

chanical ventilation, length of ICU stay, and use of glucocorticoids, chronic obstructive pulmonary disease, acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHEⅡ) score, frequency of antibiotic use, duration of antibiotic use, and miR-21 were independent influencing factors for MDRO infection in ICU septic patients ($P<0.05$). The risk model of MDRO infection in ICU septic patients showed that patients with MDRO infection risk score > 8 had the highest risk of infection, and the infection rate was 66.67%. **Conclusion** The expression of miR-21 in ICU patients with sepsis is closely related to T lymphocyte subsets, and the high expression of miR-21 will increase the risk of MDRO infection. Detection of serum miR-21 level has great value in the prevention and treatment of MDRO infection.

Key words: microRNA-21; intensive care unit; sepsis; T lymphocytes; multi-drug resistant organism

脓毒症是一种严重感染性疾病，可引发多器官功能障碍，是导致重症监护病房(ICU)患者病死的首要因素之一[1]。ICU 脓毒症患者因多脏器功能损害、免疫抑制，接受侵袭性操作，成为多重耐药菌(MDRO)感染的高发人群[2]。而 MDRO 感染不仅会增加抗感染治疗难度，加重患者经济负担，同时会增加死亡风险，严重影响患者预后。微小 RNA(miRNA)-21(miR-21)是 miRNAs 的重要亚型之一，在激活机体炎症反应、调节免疫系统方面具有重要作用[3]。一项关于肺炎支原体肺炎患儿的研究显示，血清 miR-21 水平升高与患儿 T 淋巴细胞亚群百分比降低、炎症因子水平升高有一定关系，通过监测其水平变化有助于评估患儿免疫状态和炎症反应情况[4]。周巧等[5]研究发现，血清 miR-21 水平在脓毒症患者中明显升高，其在脓毒症病程中的动态变化可能与机体炎症反应密切相关，可作为反映脓毒症严重程度及预后评估的重要指标。但在 ICU 脓毒症患者中，miR-21 水平与 T 淋巴细胞亚群百分比及 MDRO 感染风险间的具体关系如何尚缺乏循证依据。基于此，本研究以 ICU 脓毒症患者为研究对象，检测其血清 miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标，旨在为患者 MDRO 感染防控提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1 月至 2022 年 5 月本院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者 125 例纳入研究。纳入标准：(1)符合脓毒症诊断标准[6]，体温＜36 ℃或＞38 ℃，心率＞90 次/分钟，呼吸＞20 次/分钟，白细胞计数＜4×10^9/L 或＞12×10^9/L，二氧化碳分压＜32 mmHg，满足以上任意两条为一般脓毒症，经充分液体复苏后低血压、低组织灌注情况仍未纠正为脓毒症休克；(2)年龄＞18 岁；(3)住院时间≥5 d，入住 ICU≥48 h。排除标准：(1)有严重肝肾功能障碍；(2)急性缺血性脑卒中；(3)急性冠脉综合征；(4)有恶性肿瘤；(5)有免疫系统疾病；(6)入组前 1 个月内使用过免疫抑制剂；(7)入住 ICU 时已有 MDRO 感染；(8)入住 ICU 48 h 内病死；(9)自愿出院。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(批号：KY201912-35)。患者或直系亲属对本研究知情同意，并自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 miR-21 检测 入住 ICU 当天采集外周静脉血 3 mL，离心 10 min，离心半径为 8 cm，转速设置为 3 000 r/min，取上清液，存储于－80 ℃冰箱中待检。参照上海科博瑞生物科技有限公司提供的 miR-21 试剂盒说明书提取总 RNA，稀释后进行逆转录反应，逆转录后获取 cDNA 进行稀释，采用实时荧光定量 PCR(qPCR)[购自仪乐普(北京)医疗器械股份有限公司，型号：Lepgen-96]检测 miR-21 水平。miR-21 上游引物序列为 5′-CGGCGGTAGCTTATCAGACTG-3′；下游引物序列为 5′-AATGGTTGTTCTCCACACTCTC-3′。以 U6 为内参，上游引物序列为 5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′，下游引物序列为 5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′。PCR 反应体系：cDNA 1 μL，DEPC 水 3 μL，上游引物 0.5 μL，下游引物 0.5 μL，SYBR 染料 5 μL。PCR 扩增条件：95 ℃预变性 30 s，95 ℃变性 5 s，60 ℃退火 30 s，40 个循环，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-21 相对表达水平。

1.2.2 T 淋巴细胞亚群指标的检测 入住 ICU 当天采集外周静脉血 3 mL，采用赛默飞世尔公司 Attune NxT 型流式细胞仪测定 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比，计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。CD3、CD4、CD8 抗体均由上海化邦生物科技有限公司提供。

1.2.3 MDRO 检测 对临床使用的 3 类及以上抗菌药物同时耐药的细菌，包括耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌、产超广谱-β 内酰胺酶细菌、耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌等进行检测[7]。MDRO 的检测试剂由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.3 观察指标 (1)比较一般脓毒症、脓毒症休克患者血清 miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比和 $CD4^+/CD8^+$ 比值)。(2)分析 ICU 脓毒症患者血清 miR-21 水平与 T 淋巴细胞亚群指标的相关性。(3)分析 MDRO 感染的影响因素。(4)构建风险模型。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标为计量资料，经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验确认符合正

态分布，经 Bartlett 方差齐性检验具备方差齐性，以 $\overline{x}\pm s$ 描述，组间比较采用独立样本 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。采用 Pearson 相关分析 miR-21 与 T 淋巴细胞亚群指标的相关性。对单因素分析中 $P<0.05$ 的因素进行多重共线性检验，方差膨胀因子(VIF)<5 及容差>0.2 时认为不存在多重共线性，纳入二分类 Logistic 多因素分析，根据回归模型中相关系数 β 对危险因素进行赋值，构建风险模型，经 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型拟合优度。均采用双侧检验，以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　一般脓毒症、脓毒症休克患者血清 miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标比较　125 例患者 miR-21 水平及 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值分别为(1.81±0.39) mg/L、(49.90±5.48)%、(36.58±4.42)%、(38.77±4.16)%、0.96±0.30。脓毒症休克患者 miR-21 水平、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比高于一般脓毒症患者，$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值低于一般脓毒症患者($P<0.05$)。见表 1。

表 1　一般脓毒症、脓毒症休克患者 miR-21 水平及 T 淋巴细胞亚群指标比较($\overline{x}\pm s$)

患者类型	n	miR-21	$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比(%)	$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比(%)	$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比(%)	$CD4^+/CD8^+$ 比值
一般脓毒症	73	1.29±0.36	54.36±5.61	41.09±4.75	36.24±4.08	1.13±0.31
脓毒症休克	52	2.54±0.42	43.65±5.24	30.26±4.18	42.31±4.22	0.72±0.28
t		17.845	10.810	13.197	8.082	7.584
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2　脓毒症患者 miR-21 水平与 T 淋巴细胞亚群治疗的相关性　ICU 脓毒症患者 miR-21 水平与 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值均呈负相关($r=-0.842$、-0.788、-0.825，$P<0.001$)，与 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比呈正相关($r=0.818$，$P<0.001$)。见图 1～4。

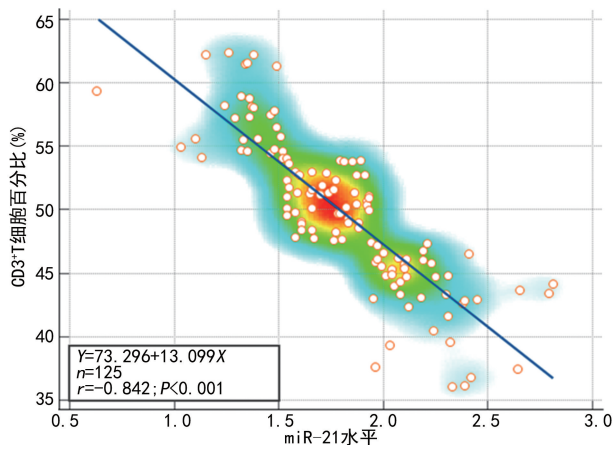


图 1　miR-21 水平与 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比的相关性

2.3　MDRO 感染单因素分析　125 例 ICU 脓毒症患者出现 MDRO 感染 37 例，发生率为 29.60%(37/125)。性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、手术、连续性肾脏替代治疗、降钙素原、使用抗菌药物种类与 MDRO 感染无关($P>0.05$)。合并慢性阻塞性肺疾病、机械通气、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、住 ICU 时间、使用糖皮质激素、抗菌药物使用频率、抗菌药物持续使用时间、miR-21 水平、$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值与 MDRO 感染有关($P<0.05$)。见表 2。

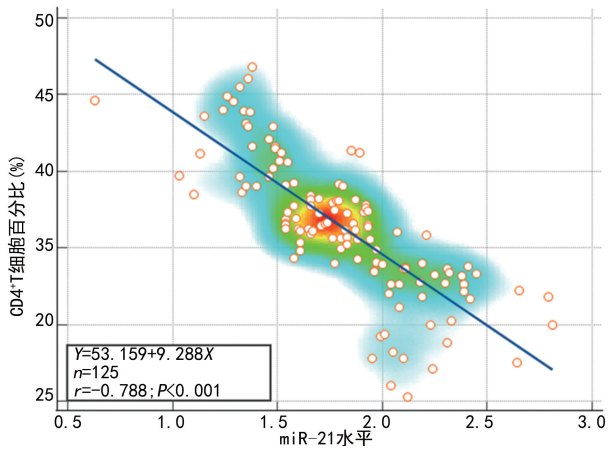


图 2　miR-21 水平与 $CD4^+$ T 淋巴细胞百分比的相关性

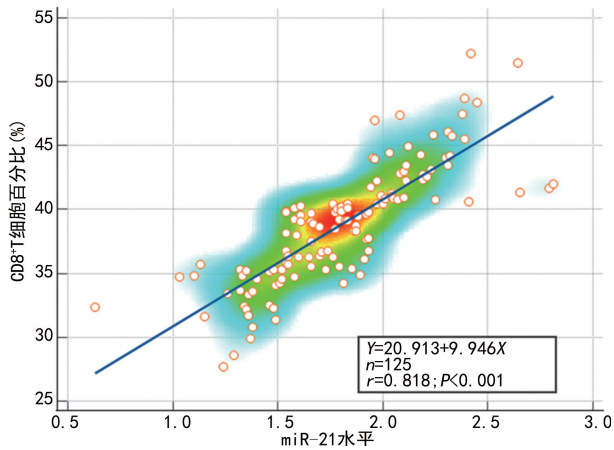


图 3　miR-21 水平与 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比的相关性

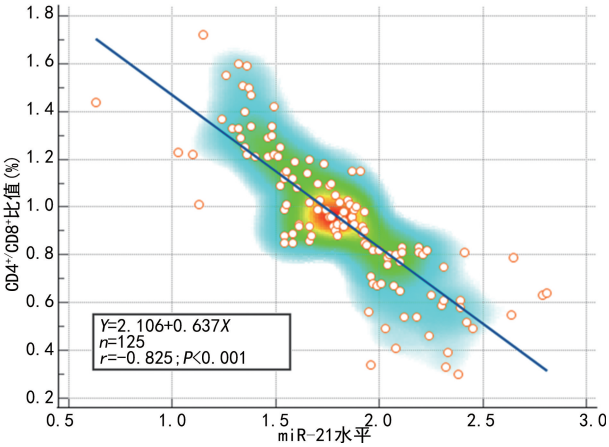


图 4　miR-21 水平与 $CD4^+/CD8^+$ 比值的相关性

2.4　MDRO 感染的多因素 Logistic 回归分析　将合并慢性阻塞性肺疾病、机械通气、APACHEⅡ评分、住 ICU 时间、使用糖皮质激素、抗菌药物使用频率、抗菌药物持续使用时间、miR-21 水平、$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值进行多重共线性检验，发现 miR-21 与 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值存在多重共线性，手动移除 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值。以是否发生 MDRO 感染作为因变量（发生＝1，未发生＝0），以合并慢性阻塞性肺疾病、机械通气、APACHEⅡ评分、住 ICU 时间、使用糖皮质激素、抗菌药物使用频率、抗菌药物持续使用时间、miR-21 作为自变量，纳入二分类 Logistic 回归模型，采用向前 LR 法筛选变量，结果显示，校正机械通气、住 ICU 时间、使用糖皮质激素后，合并慢性阻塞性肺疾病、APACHEⅡ评分、抗菌药物使用频率、抗菌药物持续使用时间、miR-21 仍为 ICU 脓毒症患者发生 MDRO 感染的独立影响因素（$P<0.05$）。建立 Logistic 回归模型：$Logit(P)=-8.672+0.810\times$合并慢性阻塞性肺疾病$+0.964\times$APACHEⅡ评分$+0.829\times$抗菌药物使用频率$+0.885\times$抗菌药物持续使用时间$+1.195\times$miR-21。模型符合程度采用 Hosmer-Lemeshow 检验，$P=0.401$，拟合度较好。见表 3。

表 2　MDRO 感染单因素分析[n(%)]

因素	赋值	MDRO 感染(n=37)	无 MDRO 感染(n=88)	χ^2	P	OR(95%CI)
性别				0.417	0.518	1.024(0.329～3.187)
男	1	17(45.95)	46(52.27)			
女	2	20(54.05)	42(47.73)			
年龄				0.237	0.627	1.113(0.406～3.051)
＜65 岁	1	18(48.65)	47(53.41)			
≥65 岁	2	19(51.35)	41(46.59)			
吸烟史				0.037	0.847	1.006(0.107～9.458)
有	1	9(24.32)	20(22.73)			
无	0	28(75.68)	68(77.27)			
饮酒史				0.338	0.561	1.155(0.512～2.606)
有	1	12(32.43)	24(27.27)			
无	0	25(67.57)	64(72.73)			
高血压史				0.202	0.653	1.009(0.108～9.427)
有	1	12(32.43)	25(28.41)			
无	0	25(67.57)	63(71.59)			
糖尿病史				2.129	0.145	1.681(0.462～6.116)
有	1	9(24.32)	12(13.64)			
无	0	28(75.68)	76(86.36)			
慢性阻塞性肺疾病				4.785	0.029	2.382(1.228～4.620)
有	1	19(51.35)	27(30.68)			
无	0	18(48.65)	61(69.32)			
手术				0.636	0.425	1.243(0.527～2.932)
有	1	18(48.65)	36(40.91)			
无	0	19(51.35)	52(59.09)			

续表 2　MDRO 感染单因素分析[n(%)]

因素	赋值	MDRO 感染(n=37)	无 MDRO 感染(n=88)	χ^2	P	OR(95%CI)
机械通气				4.594	0.032	2.248(1.304～3.875)
有	1	27(72.97)	46(52.27)			
无	0	10(27.03)	42(47.73)			
连续性肾脏替代治疗				0.850	0.357	1.537(0.516～4.578)
有	1	21(56.76)	42(47.73)			
无	0	16(43.24)	46(52.27)			
APACHEⅡ评分				4.899	0.027	2.898(1.475～5.694)
≤20 分	1	13(35.14)	50(56.82)			
>20 分	2	24(64.86)	38(43.18)			
住 ICU 时间				4.100	0.043	2.189(1.264～3.791)
≤10 d	1	15(40.54)	20(22.73)			
>10 d	2	22(59.46)	68(77.27)			
使用糖皮质激素				4.344	0.037	2.232(1.382～3.605)
有	1	26(70.27)	44(50.00)			
无	0	11(29.73)	44(50.00)			
降钙素原				0.281	0.596	1.118(0.329～3.799)
<40 μg/L	1	20(54.05)	43(48.86)			
≥40 μg/L	2	17(45.95)	45(51.14)			
抗菌药物使用频率				4.645	0.031	2.521(1.834～3.465)
<5 次/年	1	3(8.11)	22(25.00)			
≥5 次/年	2	34(91.89)	66(75.00)			
使用抗菌药物种类				2.390	0.122	1.759(0.548～5.646)
<3 种	1	15(40.54)	49(55.68)			
≥3 种	2	22(59.46)	39(44.32)			
抗菌药物持续使用时间				4.716	0.030	2.563(1.694～3.878)
<7 d	1	8(21.62)	37(42.05)			
≥7 d	2	29(78.38)	51(57.95)			
miR-21 水平				6.196	0.013	4.022(2.164～7.475)
<1.81	1	12(32.43)	50(56.82)			
≥1.81	2	25(67.57)	38(43.18)			
$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比				5.429	0.020	3.452(1.968～6.055)
<50%	1	24(64.86)	37(42.05)			
≥50%	2	13(35.14)	51(57.95)			
$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比				5.873	0.015	3.879(1.989～7.565)
<37%	1	26(70.27)	41(46.59)			
≥37%	2	11(29.73)	47(53.41)			
$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比				5.336	0.021	3.207(1.898～5.419)
<39%	1	11(29.73)	46(52.27)			
≥39%	2	26(70.27)	42(47.73)			
$CD4^+/CD8^+$ 比值				5.103	0.024	3.114(1.675～5.789)
<1	1	25(67.57)	40(45.45)			
≥1	2	12(32.43)	48(54.55)			

表 3　MDRO 感染的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
合并慢性阻塞性肺疾病	0.810	0.357	5.146	0.031	2.248	1.168～4.325
机械通气	0.578	0.342	2.854	0.072	1.782	0.859～3.697
APACHEⅡ评分	0.964	0.326	8.742	0.008	2.622	1.287～5.341
住 ICU 时间	0.350	0.358	0.958	0.216	1.420	0.527～3.824
使用糖皮质激素	0.404	0.374	1.169	0.094	1.498	0.605～3.711
抗菌药物使用频率	0.829	0.321	6.671	0.020	2.291	1.604～3.273
抗菌药物持续使用时间	0.885	0.309	8.195	0.012	2.422	1.588～3.694
miR-21	1.195	0.331	13.042	＜0.001	3.305	1.596～6.843
常数项	−8.672	—	—	—	—	—

注：—表示该项无数据。

2.5　风险模型构建　根据 Logistic 回归模型中相关系数 β 确定各独立危险因素对应分值，依据 β×2（四舍五入）赋分值，构建 ICU 脓毒症患者 MDRO 感染的风险模型，见表 4。根据风险模型赋分情况计算患者 MDRO 感染风险得分，计算各分值对应感染率，其中＞8 分为高风险，4～8 分为中风险，＜4 分为低风险，分值越高，感染率越高（P＜0.05），见表 5。

表 4　ICU 脓毒症患者 MDRO 感染的风险模型

危险因素	赋分（分）
合并慢性阻塞性肺疾病	2
APACHEⅡ评分	2
抗菌药物使用频率	2
抗菌药物持续使用时间	2
miR-21 水平	4
合计	12

表 5　ICU 脓毒症患者 MDRO 感染风险分层

风险等级	n	MDRO 感染（n）	感染率（%）
高风险	18	12	66.67
中风险	59	21	35.59
低风险	48	4	8.33
χ^2			23.303
P			＜0.001

3　讨　论

近年来随着抗菌药物的广泛使用，细菌耐药问题逐渐凸显。目前关于 ICU 患者 MDRO 感染风险已逐渐得到重视，已有多项关于 ICU 患者 MDRO 感染危险因素的报道[8-10]，但针对 ICU 脓毒症患者 MDRO 感染防治的报道较少。本研究统计发现，125 例 ICU 脓毒症患者 MDRO 感染发生率为 29.60%，略低于陈利红等[11]报道的 32.9%，但仍处于较高水平。如何从生理、病理机制方面控制 MDRO 感染风险已成为临床研究的重要方向之一。

脓毒症的发生、发展并不依赖于机体细菌和毒素的持续存在，而与机体过度炎症反应、免疫紊乱等有关。随着脓毒症病情进展，机体特征性补体系统激活，先天性免疫系统过度活化，炎性介质过度释放，刺激机体释放氧自由基，致使机体调控机制失调，炎症反应进一步加剧，造成器官功能损害，诱发脓毒症休克，甚至导致患者死亡[12-13]。miR-21 主要位于 17q 23.2 染色体 FRA17 脆性区域上，拥有自己的启动子区域，可在血清中稳定存在，不仅具有调控炎症因子表达的作用，还可作用于炎症信号传导通络的其他关键分子[14]。杨霞虹等[15]指出，miR-21 的表达与嗜酸性粒细胞性食管炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、炎症性肠病等多种炎性疾病的发生、进展有关，有望作为炎性疾病治疗的新靶点。T 淋巴细胞是机体细胞免疫的效应细胞，正常情况下其数量保持动态平衡，但随着病原菌的侵袭，会出现异常表达。本研究中脓毒症休克患者 miR-21 水平、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比高于一般脓毒症患者，$CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值低于一般脓毒症患者，与关炳星等[16]、李伟超等[17]研究结果相符，表明 ICU 脓毒症患者同时存在机体炎症及细胞免疫功能紊乱，且可能参与病情进展。进一步进行相关性分析发现 ICU 脓毒症患者 miR-21 水平与 $CD3^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值呈负相关，与 $CD8^+$ T 淋巴细胞百分比呈正相关。miR-21 高表达导致机体全身性炎症反应爆发，刺激单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞释放过量的肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-8、白细胞介素-6 等，诱发机体防御性炎症反应过度，加剧病情进展，同时可通过影响 MAPK、MyD88 通路致使机体免疫功能紊乱，T 淋巴细胞亚群失衡[18-19]。

安阳等[20]在一项老年肺炎患者中的研究发现，MDRO 感染患者细胞免疫受到明显抑制，干扰素-γ 分泌受限，无法正常吞噬、杀伤病原体，致使炎症反应加重，出现组织损害。本研究结果显示，miR-21 高表

达会增加 ICU 脓毒症患者 MDRO 感染风险，可能是因为 miR-21 表达上调不仅会加剧机体炎症反应，还会导致细胞免疫功能降低，致使机体对病原菌的免疫力大幅度下降，从而导致 MDRO 感染率升高。进一步建立 Logistic 回归模型：Logit(P)＝－8.672＋0.810×合并慢性阻塞性肺疾病＋0.964×APACHE Ⅱ评分＋0.829×抗菌药物使用频率＋0.885×抗菌药物持续使用时间＋1.195×miR-21，经 Hosmer-Lemeshow 检验拟合度较好，而且风险分层分析显示分值越高，感染率越高。因此，临床在评估患者病情状况、合理应用抗菌药物的基础上应加强对 miR-21 的监测，以降低 MDRO 感染风险。

综上所述，ICU 脓毒症患者 miR-21 表达不仅与病情进展有关，还与 T 淋巴细胞亚群百分比密切相关；miR-21 高表达会导致 MDRO 感染风险增加，检测 miR-21 表达有利于指导临床制订 MDRO 感染防治策略。但本研究的局限性在于，未进一步明确不同 miR-21 水平患者 MDRO 感染防治效果，这可以作为下一步研究的方向。

参考文献

[1] ESPERATTI M, FUENTES N, FERRER M, et al. Association between sepsis at ICU admission and mortality in patients with ICU-acquired pneumonia: an infectious second-hit model[J]. J Crit Care, 2020, 59(1): 207-214.

[2] HO V P, KAAFARANI H, RATTAN R, et al. Sepsis 2019: what surgeons need to know[J]. Surg Infect (Larchmt), 2020, 21(3): 195-204.

[3] ALKHATEEB T, KUMBHARE A, BAH I, et al. S100A9 maintains myeloid-derived suppressor cells in chronic sepsis by inducing miR-21 and miR-181b[J]. Mol Immunol, 2019, 112(1): 72-81.

[4] 田伟，梁淳，宋亚娟. 肺炎支原体肺炎患儿血清 microRNA-21 和 microRNA-221 水平变化及与炎症因子、T 淋巴细胞亚群的相关性[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(19)：19-24.

[5] 周巧，马渝，肖玲，等. 脓毒症患者血清 miRNA-21 表达和 PCT 动态表达及其临床意义[J]. 重庆医科大学学报，2018，43(7)：907-912.

[6] TAVARE A, O′FLYNN N. Recognition, diagnosis, and early management of sepsis: NICE guideline[J]. Br J Gen Pract, 2017, 67(657): 185-186.

[7] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREY R B, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.

[8] ROUTSI C, GKOUFA A, ARVANITI K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(12): 3665-3674.

[9] 熊兴林，潘俊辰，顾艮莹，等. ICU 获得多重耐药菌感染现况及危险因素分析[J]. 热带医学杂志，2019，19(10)：1254-1256.

[10] 邹倩，丁梦媛，耿苗苗，等. ICU 多重耐药菌感染判别分析预判模型建立研究[J]. 医学研究杂志，2021，50(1)：32-36.

[11] 陈利红，韩欣妍，张晓霞，等. 脓毒症患者使用美罗培南继发多重耐药菌感染的风险预测[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2018，39(5)：719-724.

[12] SHETH M, BENEDUM C M, CELI L A, et al. The association between autoimmune disease and 30-day mortality among sepsis ICU patients: a cohort study[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 93.

[13] XUE M, XIE J, LIU L, et al. Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 57.

[14] MCCLURE C, MCPEAK M B, YOUSSEF D, et al. Stat3 and C/EBPβ synergize to induce miR-21 and miR-181b expression during sepsis[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(1): 42-55.

[15] 杨霞虹，刘涛. 血清 miRNA-21 表达在炎症性疾病中的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志，2020，14(1)：71-75.

[16] 关炳星，张倩，马立良，等. 脓毒症患者血清 HMGB1、IGF-1 水平变化及与 T 淋巴细胞亚群、预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展，2020，20(10)：1984-1987.

[17] 李伟超，张亭，潘尉，等. 脓毒症患者血清微小 RNA-21 的水平变化及其意义[J]. 山东医药，2019，59(9)：66-68.

[18] 周巧. 脓毒症患者血清 miRNA-21 表达和 PCT 动态表达及其临床意义[D]. 重庆：重庆医科大学，2018.

[19] 武宇辉，李成荣，何颜霞，等. 脓毒症患儿血浆微 RNA 表达及其与炎症细胞因子的相关性[J]. 中华儿科杂志，2014，52(1)：28-33.

[20] 安阳，王莉，张俊迪，等. 多重耐药菌感染肺炎老年患者外周血中微 RNA-127-5p 水平与辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞及其细胞因子的相关性[J]. 新乡医学院学报，2021，38(11)：1053-1056.

(收稿日期：2022-12-09　修回日期：2023-04-12)