

• 论 著 •

血清 lncNEAT1 和 sTREM-2 在 SAE 老年患者中的表达及临床意义*

王桂瑜¹, 欧阳葵¹, 苏小田¹, 龙淑媛²
海南省老年病医院: 1. 老年科; 2. 神经内科, 海南海口 571100

摘要:目的 研究脓毒症相关性脑病(SAE)老年患者血清长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1(lnc-NEAT1)和可溶性髓样细胞触发受体-2(sTREM-2)的表达及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月于该院诊治的 224 例脓毒症老年患者分为 SAE 组(合并 SAE, 84 例)和对照组(未并发脑损伤, 140 例)。根据 28 d 生存情况, 将 SAE 组分为存活组(44 例)和死亡组(40 例)。荧光定量 PCR 检测血清 lncNEAT1 水平, 酶联免疫吸附试验检测血清 sTREM-2 水平。多因素 Logistic 回归分析影响 SAE 老年患者生存预后的因素。受试者工作特征曲线分析各指标对 SAE 老年患者生存预后的诊断价值。结果 SAE 组血清 lncNEAT1 (4.68 ± 0.79 vs. 2.03 ± 0.37)、sTREM2 [(25.14 ± 4.34) pg/mL vs. (11.40 ± 3.71) pg/mL] 高于对照组, 差异均有统计学意义($t=27.285, 21.743$, 均 $P<0.05$)。SAE 老年患者血清 lncNEAT1、sTREM2 水平与降钙素原(PCT)、中枢神经特异性蛋白(S100 β)、人神经元特异性烯醇化酶(NSE)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)均呈正相关($r=0.451 \sim 0.674$, 均 $P<0.05$)。血清 lncNEAT1、sTREM2 升高是影响 SAE 老年患者不良生存预后的独立危险因素。血清 lncNEAT1、sTREM2 联合检测评估 SAE 老年患者生存预后的曲线下面积为 0.874, 显著高于血清 lncNEAT1、sTREM2 单一指标, 曲线下面积为 0.797、0.820 ($Z=3.864, 3.872$, 均 $P<0.05$)。结论 SAE 老年患者血清 lncNEAT1、sTREM2 表达升高, 是影响老年 SAE 生存预后的独立危险因素。

关键词:脓毒症相关性脑病; 长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1; 可溶性髓样细胞触发受体-2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.012 中图法分类号:R459.7
文章编号:1673-4130(2023)22-2751-06 文献标志码:A

Expression and clinical significance of serum long chain non-coding RNA NEAT1
and sTREM-2 in elderly patients with SAE*

WANG Guiyu¹, OUYANG Kui¹, SU Xiaotian¹, LONG Shuyuan²
1. Department of Geriatrics; 2. Department of Neurology, Hainan Province
Geriatric Hospital, Haikou, Hainan 571100, China

Abstract: **Objective** To study the expression of serum long chain non-coding RNA nucleiare rich in transcripts 1 (lncNEAT1) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 (sTREM-2) in elderly patients with sepsis associated encephalopathy (SAE) and their clinical significance. **Methods** Two hundred and twenty-four elderly sepsis patients diagnosed and treated in Hainan Province Geriatric Hospital from January 2018 to January 2021 were selected, and they were divided into an SAE group of 84 cases (with SAE) and a control group of 140 cases (without brain injury). According to the 28 d survival status, the SAE group was divided into a survival group of 44 cases and a death group of 40 cases. The expression of lncNEAT1 in serum was detected by fluorescent quantitative PCR, and the expression of sTREM-2 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the survival and prognosis of SAE patients. The diagnostic value of each index for survival and prognosis of SAE patients was analyzed by receiver operating curve. **Results** The serum levels of lncNEAT1 (4.68 ± 0.79 vs. 2.03 ± 0.37) and sTREM2 [(25.14 ± 4.34) pg/mL vs. (11.40 ± 3.71) pg/mL] in the SAE group were significantly higher than those in the control group ($t=27.285, 21.743$, both $P<0.05$). Serum levels of lncNEAT1, sTREM2 and procalcitonin (PCT), central neuron specific proteins (S100 β) in patients with SAE, neuron-specific enolase (NSE), acute physiology and chronic health score (APACHE II) scores, and

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200326)。
作者简介: 王桂瑜, 女, 主治医师, 主要从事老年重症及神经系统方面的研究。

sequential organ failure (SOFA) scores were positively correlated ($r=0.451$ to 0.674 , all $P<0.05$). Elevated serum levels of lncNEAT1 and sTREM2 were independent risk factors for poor survival and prognosis in patients with SAE. The area under the curve of the combined test of serum lncNEAT1 and sTREM2 for evaluating the survival and prognosis of SAE patients was 0.874 , significantly higher than that of serum lncNEAT1 and sTREM2, which were 0.797 and 0.820 ($Z=3.864$ and 3.872 , both $P<0.05$). **Conclusion** The increased expression of lncNEAT1 and sTREM2 in serum of SAE patients are independent risk factors affecting the survival and prognosis of elderly SAE patients.

Key words: sepsis associated encephalopathy; long chain non coding RNA nuclei are rich in transcripts 1; soluble myeloid cell trigger receptor-2; prognosis

脓毒症相关性脑病 (SAE) 是由脓毒症引起的, 没有中枢神经系统直接感染的急性弥漫性脑功能障碍^[1]。老年人群由于机体抗感染免疫力降低, 因此 SAE 发生率较高, 预后较差^[2]。SAE 是一种神经系统无菌性炎症反应, 传统反映炎症程度的指标 [如白细胞计数 (WBC)、降钙素原 (PCT)] 及反映脓毒症患者病情程度的指标 [如急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (SOFA)] 均有助于评估 SAE 老年患者病情及病情程度。但临床中上述指标在 SAE 的诊断及预后评估中尚缺乏特异性, 因此有必要寻找新的 SAE 血清标志物。长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1 (lncNEAT1) 参与形成核旁斑亚结构, 与炎症、免疫、肿瘤及心血管疾病关系密切^[3-4]。近年来有研究发现, 在脂多糖刺激小胶质细胞后, 活化的小胶质细胞 lncNEAT1 表达上调, 其通过加重机体炎症反应及调节脂质代谢过程, 参与 SAE 的发生发展^[5]。可溶性髓样细胞触发受体-2 (sTREM-2) 是一种细胞膜表面蛋白分泌型形式, 能与 TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白形成受体信号复合物。sTREM-2 可通过诱导炎症细胞因子如白细胞介素-1 β 等的产生, 加重机体的炎症反应, 与脓毒症、中枢神经系统感染等疾病关系密切^[6-7]。本研究通过检测 SAE 老年患者血清 lncNEAT1 及 sTREM-2 的表达与 SAE 老年患者的临床预后的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月于本院诊治的 224 例脓毒症老年患者为研究对象, 根据是否合并 SAE 分为 SAE 组 (84 例) 和对照组 (未并发脑损伤 140 例)。SAE 组根据 28 d 内的生存情况分为存活组 (44 例) 和死亡组 (40 例)。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。

纳入标准: (1) 年龄 >60 岁; (2) 脓毒症诊断符合 2016 年美国重症医学会发布的脓毒症 3.0 诊断标准^[8]; (3) SAE 诊断排除中枢神经系统原发疾病、药物及电解质紊乱等因素的影响, 患者表现为谵妄、定向力障碍及意识障碍等精神状态急性改变; (4) 患者及家属对本研究知情并签字。排除标准: (1) 存在中枢神经系统感染、脑血管意外或颅内器质性病变等; (2)

存在肝性脑病、肺性脑病及糖尿病酮症酸中毒等; (3) 精神障碍性疾病; (4) 合并恶性肿瘤。

1.2 方法 采用静脉采血法抽取所有研究对象入院后清晨空腹肘静脉血 5 mL 至不含抗凝剂的采血管中, 37°C 静置 1 h 后凝固分层, $3\,000\text{ r/min}$ 离心 10 min 分离血清, 分装后保存于 -80°C 冰箱待测。采用荧光定量 PCR (qPCR) 检测血清 lncNEAT1 的表达。Trizol 法提取血清总 RNA, 微量分光光度计测定血清总 RNA 纯度。将血清总 RNA 反转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 qPCR 反应。反应体系共 $10\text{ }\mu\text{L}$: cDNA $0.2\text{ }\mu\text{L}$, $2\times\text{SYBR Green Premix } 5\text{ }\mu\text{L}$, 上游和下游引物各 $1\text{ }\mu\text{L}$, 去离子水 $3.8\text{ }\mu\text{L}$ 。反应程序: 95°C 预变性 5 min, 95°C 变性 30 s, 60°C 退火 30 s, 70°C 延伸 30 s, 共 40 个循环。引物: lncNEAT1 的正向序列为 $5'-\text{CTC AGA CCA CAA CTC TCC ACC TTG}-3'$, 反向序列为 $5'-\text{CAG ATG CTG CCT GGC TGA TGG}-3'$; GAPDH 正向序列为 $5'-\text{GTG AAG GTC GGA GTC AAC}-3'$, 反向序列为 $5'-\text{GTT GAG GTC AAT GAA GGG}-3'$ 。 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法对 lncNEAT1 的相对表达量进行分析, $\Delta\text{Ct}=\text{Ct}_{\text{lncNEAT1}}-\text{Ct}_{\text{GAPDH}}$, $\Delta\Delta\text{Ct}=\Delta\text{Ct}_{\text{实验组}}-\Delta\text{Ct}_{\text{对照组}}$ 。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 sTREM-2 水平。人 sTREM-2 ELISA 试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司。人神经元特异性烯醇化酶 (NSE) ELISA 试剂盒购自上海沪震生物公司。实验步骤按照严格按照试剂盒说明书进行。Microlab FAME 全自动酶标仪购自瑞士哈美顿公司。

收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数、受教育年限、高血压史、糖尿病史、感染部位等一般临床资料。收集入院后 48 h 以内的实验室常规检查资料, NSE 采用 ELISA 检测, 中枢神经特异性蛋白 (S100 β) 采用免疫层析法检测, PCT 采用罗氏 Combas e601 电化学发光全自动免疫分析仪器及配套试剂检测。收集并统计患者入院 48 h 内 APACHE II 评分、SOFA 评分和 28 d 内患者生存情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料经正态性检验符合正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用

Pearson 相关性分析。多因素分析采用 Logistic 回归分析。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncNEAT1、sTREM2、NSE、S100β 表达及联合检测对 SAE 老年患者生存预后的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SAE 组和对照组血清 lncNEAT1、sTREM2 表达比较 SAE 组血清 PCT、NSE、S100β、APACHE II 评分、SOFA 评分、lncNEAT1、sTREM2 表达明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。SAE

组和对照组患者在性别、年龄、体质量指数、受教育年限、高血压史、糖尿病史及感染部位方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同预后 SAE 老年患者临床指标比较 与生存组相比,死亡组 SAE 老年患者 PCT、S100β、NSE、APACHE II 评分、SOFA 评分、lncNEAT1 及 sTREM2 表达明显较高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组在性别、年龄、体质量指数、受教育年限、高血压史、糖尿病史、感染部位及 WBC 方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 1 SAE 组和对照组血清 lncNEAT1、sTREM2 表达比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n/n/n$)

因素	SAE 组($n=84$)	对照组($n=140$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	45/39	80/60	0.272	0.602
年龄(岁)	72.36±4.70	72.18±4.48	0.286	0.775
体质量指数(kg/m ²)	20.84±2.71	21.17±2.48	0.931	0.353
受教育年限(年)	4.61±0.85	4.70±0.82	0.784	0.434
高血压史(有/无)	29/55	58/82	1.054	0.305
糖尿病史(有/无)	25/59	49/91	0.651	0.420
感染部位(肺部/尿路/血液)	41/22/21	72/30/38	0.676	0.713
PCT(ng/L)	16.13±2.15	15.21±2.19	3.065	0.002
WBC($\times 10^9/L$)	19.92±3.80	18.93±3.56	1.964	0.051
S100β(μg/mL)	1.04±0.12	0.58±0.09	32.596	<0.001
NSE(ng/mL)	10.07±1.18	6.21±1.64	18.837	<0.001
APACHE II(分)	20.14±5.94	18.19±6.22	2.310	0.022
SOFA(分)	11.84±2.98	9.21±3.01	6.355	<0.001
lncNEAT1	4.68±0.79	2.05±0.36	33.981	<0.001
sTREM2(pg/mL)	25.14±4.34	11.42±3.75	24.972	<0.001

表 2 影响 SAE 老年患者 28 d 生存预后的因素(n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n/n/n$)

因素	存活组($n=44$)	死亡组($n=40$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	23/21	22/18	0.063	0.802
年龄(岁)	72.13±4.64	72.86±4.69	0.716	0.476
体质量指数(kg/m ²)	20.84±2.71	21.27±2.84	0.710	0.480
受教育年限(年)	4.53±1.83	4.70±1.91	0.416	0.678
高血压史(有/无)	14/30	15/25	0.299	0.584
糖尿病史(有/无)	12/32	13/27	0.274	0.601
感染部位(肺部/尿路/血液)	23/11/10	18/11/11	0.468	0.791
PCT(ng/L)	15.24±2.16	17.11±2.20	3.928	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	19.20±3.76	20.71±3.54	1.890	0.062
S100β(μg/mL)	0.82±0.13	1.28±0.40	7.224	<0.001
NSE(ng/mL)	7.24±1.15	13.19±1.73	18.719	<0.001
APACHE II(分)	18.29±5.63	22.19±6.21	3.019	0.003
SOFA(分)	10.45±2.96	13.37±3.04	4.458	<0.001
lncNEAT1	3.54±0.68	6.40±0.82	17.459	<0.001
sTREM2(pg/mL)	20.23±4.21	33.06±4.57	13.393	<0.001

2.3 血清 lncNEAT1、sTREM2 表达与 SAE 老年患者临床参数的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,SAE 老年患者血清 lncNEAT1 表达与 PCT、S100β、NSE、APACHEⅡ评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.451、0.503、0.514、0.609、0.674$, 均 $P < 0.001$);SAE 老年患者血清 sTREM2 表达与 PCT、S100β、NSE、APACHEⅡ评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.451、0.503、0.514、0.709、0.617$, 均 $P < 0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 SAE 老年患者生存预后的因素 以 SAE 老年患者是否发生死亡为因变量(赋值:1 = 死亡,0 = 生存),以 lncNEAT1、sTREM-2 为自变量,以 PCT、NSE、S100β、APACHEⅡ评分、SOFA 评分为协变量,进行多因素 Logistic

回归分析。结果显示,同时校正 PCT、NSE、S100β、APACHEⅡ评分、SOFA 评分后,血清 lncNEAT1、sTREM-2 表达升高是影响 SAE 老年患者不良生存预后的独立危险因素。见表 3。

2.5 血清 lncNEAT1、sTREM2 及联合检查对 SAE 老年患者生存预后的评估价值 当 ROC 曲线中约登指数最大时,血清 lncNEAT1、sTREM2 的最佳截断值分别为 6.52、34.71 pg/mL。血清 lncNEAT1、sTREM2 联合检查对 SAE 老年患者生存预后评估的曲线下面积(AUC)为 0.874,显著高于血清 lncNEAT1、sTREM2 单一指标检测,AUC 为 0.797、0.820,差异有统计学意义($Z = 4.864、3.872, P < 0.001、P = 0.003$)。见表 4。

表 3 影响 SAE 老年患者生存预后的多因素 Logistic 回归分析

模型	变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
1	lncNEAT1	0.580	0.167	12.062	1.786	1.287~2.478	<0.001
	sTREM2	0.456	0.121	14.202	1.578	1.245~2.000	<0.001
2	lncNEAT1	0.612	0.218	7.881	1.844	1.203~2.827	<0.001
	sTREM2	0.455	0.175	6.760	1.576	1.119~2.221	<0.001

注:模型 1 为未校正;模型 2 为以 PCT、NSE、S100β、APACHEⅡ评分、SOFA 评分同时校正。

表 4 血清 lncNEAT1、sTREM2 及联合检测对 SAE 老年患者生存预后的评估价值

变量	AUC(95%CI)	最佳截断值	约登指数	灵敏度	特异度	P
lncNEAT1	0.797(0.737~0.859)	6.52	0.375	0.593	0.782	<0.001
sTREM2	0.820(0.765~0.878)	34.71 pg/mL	0.440	0.628	0.812	<0.001
联合检测	0.874(0.811~0.934)	—	0.631	0.918	0.713	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

SAE 是脓毒症严重并发症之一,是由脓毒症全身炎症反应引起的急性弥漫性脑功能障碍,表现为轻度谵妄到昏迷等。有研究报道,合并 SAE 的脓毒症患者病死率显著升高,并且 SAE 病情严重程度与患者病死率呈正相关^[9]。本研究中,脓毒症患者 SAE 发病率为 37.5%(84/220),28 d 病死率为 47.62%(40/84),均与既往报道的 SAE 发病率和病死率的结果相近^[1]。因此,早期诊断和治疗 SAE,对于降低患者病死率至关重要。SAE 的临床诊断为排除性诊断,目前尚无明确的诊断标准及实验室检查指标。血清 PCT 等炎症指标是评估脓毒症严重程度的指标,但临床中 PCT 难以有效评估 SAE 老年患者的预后情况。SAE 的发病涉及多种机制。SAE 患者脑微循环改变和血脑屏障破坏导致大量炎症因子及内毒素入脑,引起脑部无菌性炎症,导致 SAE 的发生。此外,大量假性神经递质形成及线粒体功能障碍等因素也会导致 SAE 的发生。近年来报道较多的是中枢神经系统损伤的生物标志物如 NSE 及 S100β 等,有助于 SAE 的早期

诊断,但这些指标的灵敏度及特异度不高,临床应用价值有限^[10]。深入研究 SAE 的发病机制,寻找能够评估 SAE 预后的血清标志物,对于早期临床干预,降低 SAE 病死率具有重要意义。

lncRNA 是长度为 200~300 个核苷酸 RNA 调控分子,广泛参与个体生长发育、炎症、感染及免疫等病理生理学过程^[11]。lncNEAT1 是近年来发现的新的 lncRNA,表达于人类心肌细胞、肾小管上皮细胞中,参与人类炎症、组织损伤和多器官功能衰竭等疾病的发生发展^[3-4]。近年来有研究报道,血清 lncNEAT1 表达升高能够增加脓毒症患者急性呼吸窘迫综合征发生的风险,与患者疾病严重程度呈正相关^[12]。本研究中,SAE 组患者血清 lncNEAT1 表达明显升高,分析其原因可能是,脓毒症时细菌脂多糖能够刺激机体单核细胞,导致 lncNEAT1 表达升高,lncNEAT1 能够作为分子海绵,结合并抑制微小 RNA-124 的表达,导致其下游分子靶点如肿瘤坏死因子 α、白细胞介素-1β 等表达升高,加重机体的炎症反应程度^[13]。本研究中,SAE 老年患者血清 lnc-

NEAT1 表达与血清 PCT、S100 β 、NSE、APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,提示血清 lncNEAT1 表达与 SA 患者疾病严重程度有关。其原因一方面是 lncNEAT1 能够通过上调白细胞介素-6,白细胞介素-17 等炎症因子的表达,加重机体炎症反应程度,导致大量炎症因子通过受损的血脑屏障,引起大脑功能障碍,导致 SAE 的发生^[13];另一方面是 lncNEAT1 能够通过直接诱导中枢神经细胞的损伤,促进 SAE 的疾病进展。有学者发现,脓毒症小鼠脑组织中 lncNEAT1 表达升高通过促进核因子 κ B 的表达,促进脓毒症小鼠神经细胞的凋亡,加重脑组织损伤,而敲低 lncNEAT1 表达可明显减轻脓毒症小鼠神经细胞凋亡^[14]。本研究中,血清 lncNEAT1 表达与 SAE 老年患者 28 d 生存预后有关,是影响 SAE 老年患者生存预后的独立危险因素,表明检测 SAE 老年患者血清 lncNEAT1 表达有助于评估临床预后,可能是新的 SAE 老年患者生存预后的血清标志物。其机制可能与 lncNEAT1 参与加重脓毒症炎症反应有关。有学者发现,在脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中 lncNEAT1 表达升高,其能够与 POU 结构域 2 类转录因子 1 mRNA 的 3'UTR 区结合,促进脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞的炎症反应,加重脓毒症疾病进展^[15]。尚有学者发现,脓毒症感染小鼠的神经细胞中 lncNEAT1 表达增加,其能够与血红蛋白亚单位 β 相互作用并抑制其降解,进而抑制突触后密度蛋白 95 水平,降低神经元树突棘密度,导致实验动物脓毒症后的焦虑样行为和认知障碍^[16]。

sTREM-2 主要表达于小胶质细胞中,参与调节小胶质细胞吞噬功能,与人类阿尔茨海默病、额颞叶痴呆和艾滋病相关神经认知障碍等疾病密切相关^[17]。近年来有研究发现,外周血 sTREM2 的表达升高能够加重神经系统疾病患者认知功能障碍,可作为神经系统疾病预后评估的血清标志物^[18]。本研究中,SAE 老年患者血清 sTREM-2 表达明显升高,其表达升高的机制与 SAE 老年患者小胶质细胞过度激活有关。有研究表明,SAE 老年患者神经系统炎症反应能够激活小胶质细胞,导致 SAE 老年患者血清和脑脊液中 sTREM-2 和神经丝轻链蛋白水平显著升高, sTREM2 表达升高可通过促进神经突触中淀粉样蛋白沉积,加速神经突触传导功能丧失,促进患者认知功能障碍,导致 SAE 的发生^[7]。本研究中,SAE 老年患者血清 sTREM-2 的表达与血清 PCT、S100 β 、NSE、APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,提示血清 sTREM-2 表达升高促进 SAE 疾病进展。其原因可能是 sTREM 的表达升高加重脓毒症患者神经系统炎症反应。有研究报道,sTREM2 的表达上调能够磷酸化激活磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路,促进肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6 的表达,加重神经炎症并促进神经细胞凋亡,导致神经系统损伤^[19]。此

外,sTREM-2 是小胶质细胞过度激活的重要标志物,小胶质细胞的过度活化能够分泌产生大量促炎细胞因子,如白细胞介素-6 等,加重神经系统炎症反应及脑组织损伤。本研究中,SAE 老年患者血清 sTREM2 表达与 28 d 生存预后有关,是影响患者生存预后的独立危险因素,提示检测血清 sTREM2 水平有助于评估 SAE 老年患者的临床预后,这与 sTREM-2 对机体抗感染免疫抑制作用有关。有研究发现,革兰阴性病原体感染的动物模型中,sTREM-2 的表达升高能够抑制机体骨髓源性巨噬细胞对病原体的吞噬和杀伤作用,从而加重机体的炎症反应,加重器官损伤和增加实验动物的病死率^[20]。

本研究中,APACHE II 评分及 SOFA 评分不能作为影响 SAE 不良预后的独立因素,其原因可能是 APACHE II 评分和 SOFA 评分所涉及的评分项目涵盖患者的健康状况、年龄等因素,导致研究过程中的混杂因素较多,难以准确评估 SAE 老年患者的临床预后。本研究利用 ROC 曲线分析发现,血清 lncNEAT1、sTREM2、NSE、S100 β 联合检测对 SAE 老年患者生存预后具有较高的评估价值,临床医生可根据血清 lncNEAT1、sTREM2 水平对 SAE 老年患者的临床预后进行评估,对于高危患者予以早期诊治及预防,提高患者的生存率。

综上所述,SAE 老年患者血清 lncNEAT1、sTREM2 表达升高,两者表达与 SAE 疾病严重程度有关,共同参与 SAE 疾病的发生发展。血清 lncNEAT1、sTREM2 表达升高是影响 SAE 老年患者 28 d 生存预后的独立因素。但本研究也存在一定的不足,由于本研究样本量有限,可能存在一定的研究偏倚,有待今后前瞻性、多中心、大样本的临床研究进一步证实本研究的结论。

参考文献

- [1] DUMBUYA J S, LI S, LIANG L, et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 27-35.
- [2] ZHAO Q, XIAO J, LIU X, et al. The nomogram to predict the occurrence of sepsis-associated encephalopathy in elderly patients in the intensive care units: a retrospective cohort study[J]. Front Neurol, 2023, 14(6): 1084-1098.
- [3] ZHANG H, XU R, LI B, et al. lncRNA NEAT1 controls the lineage fates of BMSCs during skeletal aging by impairing mitochondrial function and pluripotency maintenance[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(2): 351-365.
- [4] WEI X B, JIANG W Q, ZENG J H, et al. Exosome-Derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 axis [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(3): 1954-1969.
- [5] WEN J, LIU Y, ZHAN Z, et al. Comprehensive analysis

of mRNAs, lncRNAs and circRNAs in the early phase of microglial activation[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1460-1471.

[6] LI W, CHANG H, WU W, et al. Increased CSF soluble TREM2 concentration in patients with neurosyphilis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(9): 62-71.

[7] ORHUN G, ESEN F, YILMAZ V, et al. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 23(6): 1-7.

[8] 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.

[9] YANG Y, LIANG S, GENG J, et al. Development of a nomogram to predict 30-day mortality of patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8(4): 45-56.

[10] 赵孝开, 李晓亮, 肖宏涛, 等. 血清 NSE、S100 β 、IL-6 与烧伤患者脓毒症相关性脑病的相关性分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2020, 32(6): 406-408.

[11] ANG C E, TREVINO A E, CHANG H Y. Diverse lncRNA mechanisms in brain development and disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, 65(6): 42-46.

[12] YANG Y, YANG L, LIU Z, et al. Long noncoding RNA NEAT 1 and its target microRNA-125a in sepsis: correlation with acute respiratory distress syndrome risk, biochemical indexes, disease severity, and 28-day mortality [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): 2350-2359.

[13] HE F, ZHANG C, HUANG Q. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of sepsis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): 16470-16481.

[14] LIU W Q, WANG Y J, ZHENG Y, et al. Effects of long non-coding RNA NEAT1 on sepsis-induced brain injury in mice via NF- κ B[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3933-3939.

[15] YANG Y, XUE J, QIN L, et al. lncRNA NEAT1 promotes inflammatory response in sepsis via the miR-31-5p/POU2F1 Axis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1518-1528.

[16] WU Y, LI P, LIU L, et al. lncRNA Neat1 regulates neuronal dysfunction post-sepsis via stabilization of hemoglobin subunit beta[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2618-2632.

[17] IOANNIDES Z A, CSURHES P A, SWAYNE A, et al. Correlations between macrophage/microglial activation marker sTREM-2 and measures of T-cell activation, neuroaxonal damage and disease severity in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021, 7(2): 2055-2062.

[18] SCHULZ I, KRUSE N, GERA R G, et al. Systematic assessment of 10 biomarker candidates focusing on α -synuclein-related disorders [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2874-2887.

[19] CHEN S, PENG J, SHERCHAN P, et al. TREM2 activation attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via PI3K/Akt pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 168-176.

[20] WEEHUIZEN T A, HOMMES T J, LANKELMA J M, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 impairs host defense in experimental melioidosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(6): 4747-4756.

(收稿日期: 2023-03-16 修回日期: 2023-06-26)

(上接第 2750 页)

[14] 李静. miR-331-3p 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(2): 125-129.

[15] BI W, YANG M, XING P, et al. MicroRNA miR-331-3p suppresses osteosarcoma progression via the Bcl-2/Bax and Wnt/ β -Catenin signaling pathways and the epithelial-mesenchymal transition by targeting N-acetylglucosaminyltransferase I (MGAT1) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14159-14174.

[16] SHA H, GAN Y, XU F, et al. MicroRNA-381 in human cancer: Its involvement in tumour biology and clinical applications potential[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 977-989.

[17] XIA B, WANG L, FENG L, et al. Knockdown of long noncoding RNA CAT104 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human osteosarcoma cells by regulating microRNA-381[J]. *Oncol Res*, 2018, 27(1): 89-98.

[18] YU Y Z, MU Q, REN Q, et al. miR-381-3p suppresses breast cancer progression by inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 230.

[19] BOLANDGHAMAT POUR Z, NOURBAKHS M, MO-USAVIDADEH K, et al. Up-regulation of miR-381 inhibits NAD $^{+}$ salvage pathway and promotes apoptosis in breast cancer cells[J]. *EXCLI J*, 2019, 18: 683-696.

[20] YU Q, LI Y, PENG S, et al. Exosomal-mediated transfer of OIP5-AS1 enhanced cell chemoresistance to trastuzumab in breast cancer via up-regulating HMGB3 by sponging miR-381-3p[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 512-525.

(收稿日期: 2023-04-18 修回日期: 2023-07-16)