

# 血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 对脓毒症诊断及预后的评估价值

兰超 史晓朋 郭楠楠 裴辉 张华丽

450052 河南郑州, 郑州大学第一附属医院急诊医学部, 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室

通讯作者: 兰超, Email: lanchao29@163.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2016.08.005

**【摘要】** 目的 探讨血清微小 RNA-155-5p 和 -133a-3p(miR-155-5p、miR-133a-3p) 表达量对脓毒症诊断及预后的评估价值。方法 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月郑州大学第一附属医院急诊重症加强治疗病房(EICU) 收治的脓毒症患者 105 例, 按严重程度分为脓毒症组(35 例)、严重脓毒症组(35 例)、脓毒性休克组(35 例), 选择同期 35 例健康体检者作为对照组; 根据患者预后分为好转出院组(70 例)和院内死亡组(35 例)。收集所有研究对象的临床资料, 采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达; 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 评估 miRNAs 对脓毒症的诊断价值; 采用二元 logistic 回归分析影响脓毒症患者预后的危险因素。结果 ① 随脓毒症病情加重, 患者血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达量均呈逐渐升高趋势, 脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克组血清 miR-155-5p 的 mRNA 表达量( $2^{-\Delta Ct}$ ) 分别为  $1.89 \pm 0.48$ 、 $2.21 \pm 0.41$ 、 $2.79 \pm 0.73$  ( $F=23.737$ ,  $P=0.000$ ); miR-133a-3p 的 mRNA 表达量( $2^{-\Delta Ct}$ ) 分别为  $1.38 \pm 0.31$ 、 $1.74 \pm 0.65$ 、 $2.08 \pm 0.47$  ( $F=27.710$ ,  $P=0.000$ )。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 表达量诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC) 分别为 0.855 [95% 可信区间(95%CI) = 0.761 ~ 0.949] 和 0.769 (95%CI = 0.666 ~ 0.872)。当 miR-155-5p 表达量的截断值为 1.64 时, 其诊断脓毒症的敏感度为 85.3%, 特异度为 80.6%; 当 miR-133a-3p 表达量的截断值为 0.82 时, 其诊断脓毒症的敏感度为 97.9%, 特异度为 54.8%。② 与好转出院组比较, 院内死亡组患者病情更严重, 降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体、血乳酸(Lac)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分以及 miR-155-5p、miR-133a-3p 的 mRNA 表达量均明显升高(均  $P < 0.05$ ); 而两组间性别、年龄、白细胞计数(WBC)、血肌酐(SCr) 差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。二元 logistic 回归分析显示, Lac [优势比(OR) = 0.514, 95%CI = 0.260 ~ 0.893,  $P=0.024$ ]、脓毒症严重程度(OR = 0.039, 95%CI = 0.023 ~ 2.955,  $P=0.016$ )、SOFA 评分(OR = 0.668, 95%CI = 0.474 ~ 0.825,  $P=0.001$ )、血清 miR-155-5p 表达量(OR = 0.117, 95%CI = 0.020 ~ 0.530,  $P=0.007$ ) 是影响脓毒症患者预后的危险因素。结论 血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 可能作为脓毒症诊断的特异性标志物, miR-155-5p 可作为影响脓毒症预后的独立危险因素。

**【关键词】** 脓毒症; 微小 RNA; 诊断; 预后

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究计划项目(142300410068); 国家临床重点专科建设项目(2012649)

**Value of serum miR-155-5p and miR-133a-3p expression for the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis** Lan Chao, Shi Xiaopeng, Guo Nannan, Pei Hui, Zhang Huali

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial Key Laboratory of Clinical Medicine, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Lan Chao, Email: lanchao29@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of serum microRNA-155-5p and -133a-3p (miR-155-5p and miR-133a-3p) expression for the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis. **Methods** A prospective observational study was conducted. 105 sepsis patients admitted to emergency intensive care unit (EICU) of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to January 2016 were enrolled. They were divided into three groups according to the severity: 35 patients with sepsis, 35 with severe sepsis, and 35 with septic shock. At the same time, 35 healthy persons were selected as the control group. According to the prognosis, the patients were divided into improved group ( $n = 70$ ) and in-hospital death group ( $n = 35$ ). The clinical data of all the subjects were collected. The mRNA expressions of miR-155-5p and miR-133a-3p were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The receiver-operating characteristic curve (ROC) was plotted to evaluate their clinical value for the diagnosis

and prognosis of sepsis. The binary logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of sepsis patients. **Results** ① The mRNA expressions of serum miR-155-5p and miR-133a-3p were gradually increased with the aggravation of sepsis. The mRNA expression of miR-155-5p ( $2^{-\Delta Ct}$ ) in sepsis, severe sepsis, sepsis shock groups was  $1.89 \pm 0.48$ ,  $2.21 \pm 0.41$ ,  $2.79 \pm 0.73$  ( $F = 23.737$ ,  $P = 0.000$ ), and the mRNA expression of miR-133a-3p ( $2^{-\Delta Ct}$ ) was  $1.38 \pm 0.31$ ,  $1.74 \pm 0.65$ ,  $2.08 \pm 0.47$ , respectively ( $F = 27.710$ ,  $P = 0.000$ ). It was shown by ROC curve analysis that the area under the ROC curve (AUC) of serum miR-155-5p and miR-133a-3p for the diagnosis of sepsis was 0.855 [95% confidence interval (95%CI) = 0.761–0.949] and 0.769 (95%CI = 0.666–0.872) respectively. The cut-off value of miR-155-5p for the diagnosis of sepsis was 1.64, the sensitivity was 85.3%, and specificity was 80.6%. While the cut-off value of miR-133a-3p was 0.82, the sensitivity and specificity were 97.9% and 54.8% respectively. ② Compared with improved group, the patients of in-hospital death group were more serious, and procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), D-dimer, lactic acid (Lac), sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, and the mRNA expressions of miR-155-5p and miR-133a-3p were significantly increased (all  $P < 0.05$ ). While there was no statistically significant difference in gender, age, white blood cells (WBC), serum creatinine (SCr) between the two groups (all  $P > 0.05$ ). It was shown by binary logistic regression analysis that Lac [odds ratio (OR) = 0.514, 95%CI = 0.260–0.893,  $P = 0.024$ ], sepsis severity (OR = 0.039, 95%CI = 0.023–2.955,  $P = 0.016$ ), SOFA score (OR = 0.668, 95%CI = 0.474–0.825,  $P = 0.001$ ), serum miR-155-5p expression (OR = 0.117, 95%CI = 0.020–0.530,  $P = 0.007$ ) were the risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis. **Conclusions** The expression of serum miR-155-5p and miR-133a-3p may be used as specific indicators for the diagnosis of sepsis. And the expression of miR-155-5p can be used as independent impact factor for the estimation of sepsis prognosis.

**【Key words】** Sepsis; microRNA; Diagnosis; Prognosis

**Fund program:** Foundation and Cutting-edge Technology Research Project of Henan Province (142300410068); National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2012649)

脓毒症 (sepsis) 是因感染造成的机体异常反应, 从而导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。虽然脓毒症的病因是感染, 但其具有独特的病理过程和发病机制。微小 RNAs (miRNAs) 是一种广泛存在于动物、植物、细胞中的小分子 RNA, 其位于基因组的非编码区, 不能编码蛋白, 主要作用是作为转录后调节基因调节细胞的增生、分化、凋亡等过程。近年来, miRNAs 在脓毒症发病机制方面的研究得到了广泛关注<sup>[2]</sup>。miR-155-5p 和 miR-133a-3p 是目前在脓毒症中研究较多的 miRNA<sup>[3]</sup>, 但多局限于发病机制, 而对于 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 在脓毒症诊断及预后判断中的意义尚缺乏临床支持。本研究通过观察脓毒症患者血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 表达, 探讨其对脓毒症诊断及预后的指导意义。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象的选择:** 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月郑州大学第一附属医院急诊重症加强治疗病房 (EICU) 收治的脓毒症患者, 诊断符合 1991 年美国胸科医师协会 / 危重病医学会 (ACCP/SCCM) 的定义标准<sup>[4]</sup> 及 2015 年欧洲危重病医学会 (ESICM) 制定的诊断标准<sup>[1]</sup>。按病情严重程度分为脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组。排除年龄  $< 18$  岁或  $> 80$  岁、合并自

身免疫性疾病、肿瘤、血液病患者以及妊娠、哺乳期妇女。选择同期 35 例健康体检者作为健康对照组。

**1.2 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.3 检测指标及方法

**1.3.1 临床数据收集:** 记录基本信息, 包括性别、年龄、疾病严重程度和临床转归 (好转出院 / 院内死亡), 以及白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、C-反应蛋白 (CRP)、D-二聚体、血肌酐 (SCr)、乳酸 (Lac)、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。

**1.3.2 反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达:** 脓毒症患者于 12 h 内、健康对照组于入院后抽取静脉血 5 mL, 离心取血清, 置于  $-80$  °C 超低温冰箱冻存, 提取总 miRNA, 反转录成 cDNA, 引物序列由北京天根生化科技有限公司合成。PCR 反应条件:  $94$  °C 预变性 2 min,  $94$  °C 20 s,  $60$  °C 34 s, 35 个循环。利用 ABI7500Fast 实时荧光定量 PCR 仪定量检测 miRNA, 采用  $2^{-\Delta Ct}$  法计算 miRNA 的表达量。

**1.4 统计学方法:** 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析

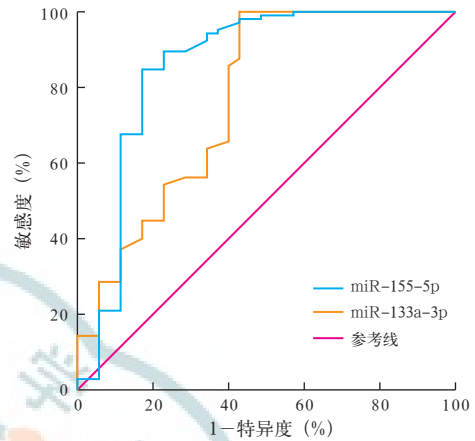
(ANOVA 检验), 两组间比较采用  $t$  检验或  $t'$  检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ] 表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 分析 miRNA 对脓毒症诊断及预后的评估价值; 采用二元 logistic 回归分析影响患者预后的危险因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表 1):** 共纳入 105 例脓毒症患者, 男性 59 例, 女性 46 例; 平均年龄 ( $45.42 \pm 13.31$ ) 岁; 平均 SOFA 评分 ( $5.78 \pm 4.26$ ) 分, 平均 APACHE II 评分 ( $15.87 \pm 7.55$ ) 分; 好转出院 70 例, 院内死亡 35 例(病死率 33.3%)。脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组各 35 例, 随病情加重, 患者 PCT、CRP、D-二聚体、SCr、Lac、SOFA 评分、APACHE II 评分均呈升高趋势(均  $P < 0.05$ ); 而 3 组间性别、年龄、WBC 比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.2 血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 对脓毒症的诊断价值(表 1; 图 1):** 随着病情的加重, 患者血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达量均呈逐渐升高趋势(均  $P < 0.01$ )。血清 miR-155-5p、miR-133a-3p 的表达诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.855 [95% 可信区间(95%CI) = 0.761 ~ 0.949] 和 0.769 (95%CI = 0.666 ~ 0.872)。当 miR-155-5p 截断值为 1.64 时, 其诊断脓毒症的敏

感性为 85.3%, 特异度为 80.6%; 当 miR-133a-3p 截断值为 0.82 时, 其诊断脓毒症的敏感性为 97.9%, 特异度为 54.8%。



注: miR-155-5p、miR-133a-3p 为微小 RNA-155-5p、-133a-3p, ROC 为受试者工作特征曲线

图 1 miR-155-5p、miR133a-3p 早期诊断脓毒症的 ROC 曲线

**2.3 影响脓毒症患者预后危险因素的单因素分析(表 2):** 与好转出院组比较, 院内死亡组患者的病情更严重, PCT、CRP、D-二聚体、Lac、SOFA 评分、APACHE II 评分及血清 miR-155-5p、miR-133a-3p 的 mRNA 表达量均明显升高(均  $P < 0.05$ ), 而两组患者性别、年龄、WBC 和 SCr 比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 1 不同疾病严重程度脓毒症患者基线资料及血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	WBC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	PCT [ $\mu g/L, M(Q_L, Q_U)$ ]	CRP ( $mg/L, \bar{x} \pm s$ )	D-二聚体 [ $mg/L, M(Q_L, Q_U)$ ]
		男性	女性					
脓毒症组	35	19	16	44.11 $\pm$ 13.34	10.14 $\pm$ 3.89	2.40 (1.30, 4.60)	12.58 $\pm$ 5.51	1.42 (0.45, 4.32)
严重脓毒症组	35	18	17	50.51 $\pm$ 12.29	11.71 $\pm$ 4.45	8.70 (5.40, 16.70) <sup>a</sup>	21.81 $\pm$ 13.36 <sup>a</sup>	3.65 (1.29, 11.27)
脓毒性休克组	35	22	13	50.60 $\pm$ 13.46	12.35 $\pm$ 6.18	10.60 (6.70, 16.90) <sup>a</sup>	21.37 $\pm$ 14.39 <sup>a</sup>	8.55 (3.42, 18.05) <sup>a</sup>
$\chi^2/F/Z$ 值		1.006		2.850	1.850	39.856	6.830	19.522
$P$ 值		0.605		0.063	0.162	0.000	0.002	0.000
组别	例数 (例)	SCr ( $\mu mol/L, \bar{x} \pm s$ )		Lac ( $mmol/L, \bar{x} \pm s$ )	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$ )	miR-155-5p mRNA ( $2^{-\Delta\Delta C_t}, \bar{x} \pm s$ )	miR-133a-3p mRNA ( $2^{-\Delta\Delta C_t}, \bar{x} \pm s$ )
脓毒症组	35	116.17 $\pm$ 78.94		1.81 $\pm$ 1.24	5.03 $\pm$ 4.01	11.74 $\pm$ 5.11	1.89 $\pm$ 0.48	1.38 $\pm$ 0.31
严重脓毒症组	35	118.65 $\pm$ 79.31		2.26 $\pm$ 1.23	5.85 $\pm$ 3.41	13.17 $\pm$ 6.61	2.21 $\pm$ 0.41 <sup>b</sup>	1.74 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>
脓毒性休克组	35	167.43 $\pm$ 110.87 <sup>bc</sup>		3.31 $\pm$ 1.82 <sup>ad</sup>	7.81 $\pm$ 4.21 <sup>bd</sup>	16.74 $\pm$ 7.61 <sup>a</sup>	2.79 $\pm$ 0.73 <sup>ad</sup>	2.08 $\pm$ 0.47 <sup>ad</sup>
$F$ 值		3.530		9.820	6.310	5.450	23.737	27.710
$P$ 值		0.033		0.000	0.003	0.006	0.000	0.000

注: miR-155-5p、miR-133a-3p 为微小 RNA-155-5p、-133a-3p, WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, SCr 为血肌酐, Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 与脓毒症组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与严重脓毒症组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$

表2 好转出院组和院内死亡组脓毒症患者的临床资料及血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 的 mRNA 表达比较

组别	例数 (例)	性别(例)		疾病严重程度[例(%)]			年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	WBC ( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )	PCT ( $\mu g/L, \bar{x} \pm s$ )	CRP ( $mg/L, \bar{x} \pm s$ )
		男性	女性	脓毒症	严重脓毒症	脓毒性休克				
好转出院组	70	40	30	29(41.43)	25(35.71)	16(22.86)	48.46 ± 12.55	11.44 ± 4.42	6.61 ± 5.25	15.59 ± 8.98
院内死亡组	35	19	16	6(17.14)	10(28.57)	19(54.29)	48.31 ± 14.82	11.32 ± 6.01	15.30 ± 10.96	24.58 ± 15.89
$\chi^2/t/t'$ 值		0.078		11.393			0.047	0.113	4.452	3.112
P 值		0.781		0.003			0.959	0.916	0.000	0.003

组别	例数 (例)	D-二聚体		SCr ( $\mu mol/L, \bar{x} \pm s$ )	Lac ( $mmol/L, \bar{x} \pm s$ )	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$ )	miR-155-5p mRNA ( $2^{-\Delta Ct}, \bar{x} \pm s$ )	miR-133a-3p mRNA ( $2^{-\Delta Ct}, \bar{x} \pm s$ )
		[ $mg/L, M(Q_L, Q_U)$ ]							
好转出院组	70	2.46(1.12, 7.01)		124.94 ± 84.83	1.92 ± 1.44	4.17 ± 2.83	11.24 ± 4.39	2.13 ± 0.57	1.66 ± 0.47
院内死亡组	35	10.08(4.32, 16.78)		152.37 ± 96.83	3.52 ± 1.77	9.34 ± 4.03	19.17 ± 7.68	2.71 ± 0.67	1.87 ± 0.48
Z/t/t' 值		11.880		1.431	4.872	6.789	5.663	4.802	2.128
P 值		0.001		0.156	0.000	0.000	0.000	0.000	0.035

注: miR-155-5p、miR-133a-3p 为微小 RNA-155-5p、-133a-3p, WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, SCr 为血肌酐, Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

2.4 影响脓症患者预后危险因素的多元回归分析(表3): 将 PCT、CRP、D-二聚体、Lac、SOFA、APACHE II 评分、血清 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 表达量及脓毒症严重程度代入回归方程, 按预后不同进行二元 logistic 回归分析, 结果显示, Lac、脓毒症严重程度、SOFA 评分、血清 miR-155-5p 表达量是影响脓症患者预后的危险因素(均  $P < 0.05$ )。

表3 影响脓症患者预后危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
PCT	-0.364	0.058	1.917	0.166	0.923	0.831 ~ 1.061
CRP	-0.378	0.182	4.320	0.098	0.685	0.576 ~ 0.870
D-二聚体	0.003	0.056	0.003	0.955	1.003	0.864 ~ 1.092
Lac	-0.666	0.295	5.093	0.024	0.514	0.260 ~ 0.893
SOFA	-0.403	0.124	10.575	0.001	0.668	0.474 ~ 0.825
APACHE II	0.535	0.310	2.975	0.085	1.708	0.891 ~ 1.302
严重程度	-12.673	0.955	5.767	0.016	0.039	0.023 ~ 2.955
miR-155-5p	-2.148	0.797	6.279	0.007	0.117	0.020 ~ 0.530
miR-133a-3p	0.505	0.904	0.038	0.577	1.657	0.284 ~ 9.809

注: PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, miR-155-5p、miR-133a-3p 为微小 RNA-155-5p、微小 RNA-133a-3p, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

脓毒症是机体对感染的异常反应引起的危及生命的器官功能障碍, 病死率高, 是目前重症加强治疗病房(ICU)中除心脏疾病外造成患者死亡的主要原因之一。脓毒症的发病机制涉及复杂的全身炎症网络效应、免疫失衡、组织损伤、多器官病理生理改

变、基因多态性等诸多方面。尽管近年来抗感染药物及生命支持治疗手段有了很大发展和进步, 但对于脓毒症的治疗至今仍没有突破性进展, 病死率尚无明显改善, 大约维持在 30% ~ 70%。在脓毒症发病过程中, 炎症反应是一个复杂的网络机制, 多种因素造成机体免疫失衡, 具有级联放大、相互制约等特点, 整个网络结构的平衡点尚不明确。

miRNAs 在调节生长、维持生物体自身稳态、参与疾病病理生理过程等方面都具有重要作用, 是近年来的研究热点。Vasilescu 最早发现和证实了血浆 miRNA-150 水平可作为早期诊断脓毒症的指标<sup>[5]</sup>; miRNA-146a 和 miRNA-223 也可作为诊断脓毒症的血清标志物<sup>[6]</sup>; miRNA-122、miRNA-21 可以作为脓毒症诊断的特异性标志物<sup>[7]</sup>。刘国跃等<sup>[8]</sup>证实 miRNA-21 是大鼠肺损坏的保护性因子。杨永丽等<sup>[9]</sup>也证实 miR-499 对脓毒症心肌损伤诊断具有指导意义。说明 miRNA 参与了脓毒症的发生发展, 可能是脓毒症发病网络机制的平衡点, 也可能作为脓毒症免疫调理、基因治疗的突破点。

miR-155-5p 是一个多功能 miRNA, 位于人类 21 号染色体 B 细胞非编码集合基因簇的第 3 个外显子中<sup>[10]</sup>, 在免疫应答的调控中发挥重要作用。研究表明, miR-155 能影响辅助性 T 细胞 1/2 (Th1/2) 的功能, 对活化 T 细胞具有调节作用<sup>[11-12]</sup>; miR-155 参与对调节性 T 细胞 (Treg) 增殖的调节, 在脓毒症免疫失衡机制中发挥作用<sup>[13]</sup>。本研究显示, 血清 miR-155-5p 表达量对脓毒症诊断、病情严重程度及预后预警作用, 可作为脓毒症诊断的标志物。

miR-133a-3p 在心脏中含量丰富,广泛参与心肌细胞增殖分化过程。Tacke 等<sup>[14]</sup>研究发现,脓毒症小鼠体内 miR-133a 表达发生了显著变化;也有研究表明,miR-133a 在缺血性心力衰竭、急性心肌缺血/再灌注损伤及心肌肥厚动物模型中表达均降低<sup>[15-17]</sup>。临床中发现,急性冠脉综合征(ACS)患者 miR-133a 水平升高,可以作为诊断心肌损伤的标志物<sup>[18]</sup>。本研究显示,脓毒症患者 miR-133a-3p 表达量上调,可作为诊断脓毒症的标志物,但具体机制尚不明确,可能与脓毒症患者大多存在心肌损伤有关。

本研究中脓毒症患者 miR-155-5p、miR-133a-3p 表达量上调,可作为脓毒症诊断和预后判断的标志物,其诊断脓毒症的敏感度、特异度不如 PCT 等常用炎症指标(AUC=0.872)<sup>[19]</sup>,但可作为基因生物标志物为脓毒症治疗开辟新思路。目前有学者尝试将 miRNA 作为脓毒症的治疗靶点<sup>[20-21]</sup>,但能否运用到临床还需对 miRNA 在脓毒症发病机制中的作用进行更深一步的研究,也需要大量临床试验找出与脓毒症关系最密切的特异性较高的 miRNA。

本研究不足之处在于样本量小,仅测量了患者入组时 miR-155-5p 和 miR-133a-3p 表达量,没有动态观察其演变过程。因此,针对这两个标志物对脓毒症的临床意义还需深入研究。

参考文献

[ 1 ] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[ 2 ] Wang H, Zhang P, Chen W, et al. Serum microRNA signatures identified by Solexa sequencing predict sepsis patients' mortality: a prospective observational study [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e38885. DOI: 10.1371/journal.pone.0038885.

[ 3 ] Piccinini AM, Midwood KS. Endogenous control of immunity against infection: tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via microRNA-155 [J]. Cell Rep, 2012, 2 (4): 914-926. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.09.005.

[ 4 ] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20 (6): 864-874. DOI: 10.1097/00003246-199206000-00025.

[ 5 ] Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis [J]. PLoS One, 2009, 4 (10): e7405. DOI: 10.1371/journal.pone.0007405.

[ 6 ] Wang JF, Yu ML, Yu G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394 (1): 184-188. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.145.

[ 7 ] 邓婕,王慧娟,苏龙翔,等.血清 MicroRNA-122 作为脓毒症诊断特异性标志物的研究 [J]. 武警医学, 2013, 24 (5): 383-386. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2013.05.005.

[ 8 ] Deng J, Wang HJ, Su LX, et al. Serum microRNA-122 as a specific marker of sepsis diagnosis [J]. Med J Chin People's Armed Police Forces, 2013, 24 (5): 383-386. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2013.05.005.

[ 8 ] 刘国跃,陈森,耿慧,等.微小 RNA-21-5p 对大鼠高氧急性肺损伤的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 23-

27. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.11.

Liu GY, Chen M, Ji H, et al. Effect of microRNA-21-5p on hyperoxic acute lung injury in rats [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.11.

[ 9 ] 杨永丽,何静,肖志英.微小 RNA-499 对脓毒症患者心肌损伤的诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 218-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.012.

Yang YL, He J, Xiao ZY. Value of Micro RNA-499 in prediction of myocardial damage in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 218-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.012.

[ 10 ] Faraoni I, Antonetti FR, Cardone J, et al. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792 (6): 497-505. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.02.013.

[ 11 ] Ferrajoli A, Shanafelt TD, Ivan C, et al. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2013, 122 (11): 1891-1899. DOI: 10.1182/blood-2013-01-478222.

[ 12 ] Li X, Tian F, Wang F. Rheumatoid arthritis-associated microRNA-155 targets SOCS1 and upregulates TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in PBMCs [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (12): 23910-23921. DOI: 10.3390/ijms141223910.

[ 13 ] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等.脓毒症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.011.

Wang Q, Zhao CH, Cai Q, et al. Expression of microRNA-155 and regulatory T cell in sepsis patients and their relationship [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.011.

[ 14 ] Tacke F, Roderburg C, Benz F, et al. Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (5): 1096-1104. DOI: 10.1097/CCM.000000000000131.

[ 15 ] Danowski N, Manthey I, Jakob HG, et al. Decreased expression of miR-133a but not of miR-1 is associated with signs of heart failure in patients undergoing coronary bypass surgery [J]. Cardiology, 2013, 125 (2): 125-130. DOI: 10.1159/000348563.

[ 16 ] He B, Xiao J, Ren AJ, et al. Role of miR-1 and miR-133a in myocardial ischemic preconditioning [J]. J Biomed Sci, 2011, 18 : 22. DOI: 10.1186/1423-0127-18-22.

[ 17 ] Abdellatif M. The role of microRNA-133 in cardiac hypertrophy uncovered [J]. Circ Res, 2010, 106 (1): 16-18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.212183.

[ 18 ] Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51 (5): 872-875. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.

[ 19 ] 王胜云,陈德昌.降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.004.

Wang SY, Chen DC. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.004.

[ 20 ] Lind EF, Elford AR, Ohashi PS. Micro-RNA 155 is required for optimal CD8<sup>+</sup> T cell responses to acute viral and intracellular bacterial challenges [J]. J Immunol, 2013, 190 (3): 1210-1216. DOI: 10.4049/jimmunol.1202700.

[ 21 ] 陆益民,奚肇庆.白虎人参汤联合复方薤白胶囊对重症肺部感染患者血清特异性微小 RNA 表达谱差异影响的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (5): 340-344. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.05.08.

Lu YM, Xi ZQ. Effect of Baihu Renshen decoction combined with Fufang Xiebai capsules on serum micro RNA expression profiles in patients with severe pulmonary infection [J]. Chin J TCM WM Criti Care, 2014, 21 (5): 340-344. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.05.08.

(收稿日期: 2016-06-21)  
(本文编辑: 孙茜,李银平)