

循环微小 RNA 作为脓毒症生物标志物的研究进展

林海煊 莫泽珣 苏和毅 郭振辉

510010 广东广州, 广州中医药大学研究生学院(林海煊); 510010 广东广州, 广州军区广州总医院老年重症医学科, 广东省老年感染与脏器功能支持重点实验室, 广州市老年感染与脏器功能支持重点实验室(林海煊、莫泽珣、苏和毅、郭振辉)

通讯作者: 郭振辉, Email: micugzh@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.019

【摘要】 脓毒症是机体对感染失控反应导致的能够威胁生命的器官衰竭, 其具有发病急、机制复杂、病死率高等特点, 早期诊治尤为重要。目前用于诊断脓毒症的实验室指标的敏感性和特异性不够理想。微小 RNAs (microRNAs) 是一类不具备编码蛋白质能力的 RNA, 在细胞质中合成, 主要通过微囊泡形式进入循环, 并且能够稳定存在于循环中, 可以被快速检测。通过总结以循环 miRNAs 作为脓毒症生物标志物的研究成果, 分析 miR-150、miR-133a、miR-122、miR-223、miR-4772、miR-297 和 miR-574-5p 等常见 miRNAs 在脓毒症过程中的差异表达特点, 推测其对脓毒症诊断和预后具有评估价值, 可能成为诊断脓毒症及判断预后的生物标志物。

【关键词】 脓毒症; 微小 RNA; 生物标记物; 诊断; 预后

基金项目: 广东省科技计划项目(2012A061400010); 广东省广州市科技计划项目(20150820253); 广东省广州市科研条件建设项目(7411675081103); 广东省广州市科学研究专项(2014J4100033)

Progress in circulating microRNAs as biomarkers of sepsis Lin Haihuan, Mo Zexun, Su Heyi, Guo Zhenhui
Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510010, Guangdong, China (Lin HH);
Department of Geriatric Critical Care Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Geriatric Infection and Organ Function Support, Guangzhou Key Laboratory of Geriatric Infection and Organ Function Support, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, Guangdong, China (Lin HH, Mo ZX, Su HY, Guo ZH)
Corresponding author: Guo Zhenhui, Email: micugzh@126.com

【Abstract】 Sepsis is as life-threatening organ failure caused by a dysregulated host response to infection, with urgent onset, complex mechanism and high mortality. Its early diagnosis and treatment is particularly important. However, the sensitivity and specificity of current laboratory markers for the diagnosis of sepsis is not ideal. MicroRNAs represent a novel group of small RNA molecules that do not encode for proteins. MicroRNAs are synthesized in the cytoplasm and transferred to circulation primarily by micro-vesicles, and they are stable in circulation and can be rapidly detected. The researches regarding circulating miRNA as biomarkers of sepsis were collected to analyze the characteristics of differential expression of miRNAs including miR-150, miR-133a, miR-122, miR-223, miR-4772, miR-297 and miR-574-5p etc. in the pathogenesis of sepsis, which suggest that they can be used as biomarkers for the diagnosis and prognosis of sepsis.

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

Fund program: Guangdong Provincial Science and Technology Planning Project of China (2012A061400010);
Guangzhou Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (20150820253); Guangzhou Construction Program of Research Condition of Guangdong Province (7411675081103); Guangzhou Scientific Research Program of Guangdong Province (2014J4100033)

脓毒症是机体对感染的失控反应导致的能够威胁生命的器官衰竭, 在此基础上, 当患者出现补液无法纠正的低血压以及血乳酸(Lac)水平 >2 mmol/L 时即进展为脓毒性休克。在发达国家, 脓毒症发病率高达 0.1%, 约 2% 住院患者是脓毒症患者^[1]。如今重症监护治疗措施已取得极大进步, 但脓毒症病死率仍居高不下, 20%~50% 脓毒症患者最终死于多器官功能衰竭(MOF)^[2]。早期识别诊断脓毒症, 及早进行有效的抗菌和支持治疗是提高患者存活率的关键。因

此, 寻找早期诊断脓毒症的生物标志物尤为重要。目前用于诊断脓毒症的实验室指标主要有降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等, 但其敏感度和特异度均不够理想。近年来, 微小 RNAs (miRNAs) 被证实可以稳定存在于人外周循环中, 且在不同疾病状态下呈现差异表达。通过微阵列和聚合酶链反应(PCR)等技术, miR-25、miR-133a、miR-146、miR-150 和 miR-223 已被证明在脓毒症中表达失调^[3-4], 且

部分 miRNAs 可用于区分脓毒症的感染类型、严重程度或判断预后等。现将以循环 miRNAs 作为脓毒症生物标志物的研究成果总结如下。

1 miRNAs 的特性

miRNAs 是一类长度约为 22 nt 的非编码 RNA, 在细胞质中合成, 主要通过微囊泡形式进入循环。血浆 miRNAs 与不同 RNA 结合蛋白、脂蛋白相结合或被包裹在微粒中, 具有抗内源性和外源性 RNA 酶、耐酸耐碱、耐高温、可反复冻融、可长时间存储等特性, 能够稳定存在于循环中^[5-6]。

2 循环 miRNAs 作为脓毒症生物标志物

miRNAs 存在于多种体液中, 包括血液、汗液、尿液和乳汁等^[7]。近年研究表明, 在炎症和感染患者血液中可检测到 miRNAs 表达失调^[8-11]。与传统蛋白质标志物相比, miRNAs 具有体积小、化学结构简单、无转录后加工修饰等优点^[12], 同时在临床上可被快速检测。因此, 从生物特性上看, 循环 miRNAs 适合作为诊断脓毒症和判断预后的生物标志物, 总结 7 种常见 miRNAs 在脓毒症中差异表达的特点。

2.1 miR-150: miR-150 表达于成熟的 B、T 细胞中, 可抑制祖 B 细胞 (pro-B) 向前 B 细胞 (pre-B) 过渡^[13]。健康者白细胞受脂多糖 (LPS) 刺激后 miR-150 表达下调^[14]。研究显示, miR-150 敲除小鼠对不同炎症刺激有不同反应^[15], 说明在炎症和脓毒症期间 miR-150 与免疫细胞活化关系密切。

miR-150 是第一个在脓毒症时被检测出的 miRNA, 多项研究表明脓症患者外周血白细胞或单个核细胞 (PBMC) miR-150 表达失调^[16-18]。Vasilescu 等^[19]研究发现, 脓症患者血清 miR-150 分泌减少, 其水平越低, 序贯器官衰竭评分 (SOFA) 越高, 病情越重, 且 miR-150 水平与 IL-18 呈负相关。Ma 等^[20]也证明脓症患者血清 miR-150 水平高于非感染引起的全身炎症反应综合征 (SIRS) 患者和健康者。然而一项纳入了 223 例重症患者 (138 例脓毒症和 85 例非脓毒症) 和 76 例健康者的研究表明, 脓症患者 miR-150 水平仅略低于健康者, 差异无统计学意义; 但同时也观察到 miR-150 水平越低, 脓症患者越容易发展为 MOF^[21]。因此, miR-150 作为诊断脓毒症的标志物还需进一步验证, 可能更适用于判断预后。

2.2 miR-133a: miR-133a 最初被认为是肌细胞特异性的 miRNA, 但研究表明, 急性冠脉综合征 (ACS)、肝纤维化、糖尿病、癌症等多种与全身炎症反应相关的疾病会使循环 miR-133a 表达发生改变^[22-23]。Tacke 等^[24]首先通过制备盲肠结扎穿孔术 (CLP) 小鼠模型证明, miR-133a 表达显著高于对照组; 进一步临床试验发现, 危重患者特别是脓症患者血清 miR-133a 分泌明显增加, 且与脓毒症严重程度、SOFA 评分、CRP、PCT 等密切相关, 提示 miR-133a 可作为判断脓毒症预后的独立预测因子, 其水平越高, 患者存活率越低。因此, 血清 miR-133a 有可能成为一个新的诊断和监测脓毒症的生物标志物。

2.3 miR-122: miR-122 是肝细胞特异性的 miRNA, 当肝脏遭受缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤时, 血清 miR-122 水平显著增

高^[25]。目前有 6 种 miRNAs (miR-223、miR-15a、miR-16、miR-122、miR-193* 和 miR-483-5p) 可用于判断脓毒症患者的预后^[26]; 其中 miR-122 还可作为诊断脓毒症的标志物, 并在评估疾病严重程度上有一定临床价值^[27]。然而, 随后有研究表明, 天冬氨酸转氨酶 / 丙氨酸转氨酶 (AST/ALT) 水平升高、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 延长、纤维蛋白原降低、抗凝血酶原 III 减少等肝功能受损的重症患者血清 miR-122 水平偏高^[25]。重症患者血清 miR-122 水平升高主要与肝细胞损伤相关, 而与原发性 (如细菌感染、脓毒症等) 无关^[25, 28]。说明循环 miR-122 是肝损伤的高度特异性标志物, 但其能否作为脓毒症诊断标志物还需进一步研究。

2.4 miR-223: miR-223 在炎症性疾病和免疫疾病 (炎症性肠病、类风湿性关节炎) 中表达失调^[29-30]。miR-223 敲除脓毒症小鼠的炎症反应更剧烈, 死亡率更高^[31]。Wang 等^[32]发现, 脓症患者血清 miR-223 水平低于健康者和非感染性 SIRS 患者; 另一项研究显示, 脓症患者血清 miR-223 水平反而比健康者高, 且与 TNF- α 、疾病严重程度、不良预后呈正相关^[33]。但是, Benz 等^[34]通过大样本检测发现, 血清 miR-223 水平并不能区分脓毒症和非感染重症患者。出现这些相反结论的原因可能是: 第一, 研究对象异质性较大; 第二, 研究方法不一致: 部分研究者使用外参基因来衡量血清 miR-223 水平, 其他研究者则使用内参基因。值得注意的是, 除脓毒症外, 血清 miR-223 水平在其他疾病中也表现出不同研究得出不同结论的现象, 如肝细胞癌 (HCC)、慢性乙型肝炎等。因此, miR-223 能否作为诊断脓毒症的标志物还需进一步规范实验验证。

2.5 miR-4772: miR-4772-5p-iso 为种属特异性 miRNAs (无鼠源性)。Ma 等^[20]通过大规模测序筛选出与脓毒症相关的 miRNAs, 并扩大样本量用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应 (qRT-PCR) 验证, 结果显示: 脓症患者血清 miR-4772 家族水平高于 SIRS 组和健康对照组; 进一步的体外研究发现, PBMC 受 LPS 刺激后 miR-4772 表达上调。因此, miR-4772 有可能作为人类疾病的生物标志物。

2.6 miR-297 和 miR-574-5p: Wang 等^[35]通过 miRNAs 芯片检测和 PCR 验证, 筛选出存活组和死亡组脓症患者血清中差异表达的 miRNAs 为 miR-297 和 miR-574-5p; 死亡组 miR-297 升高而 miR-574-5p 降低; 血清 miR-574-5p 表达量与预后相关, 联合 SOFA 评分和脓毒症严重程度能较好地预测脓症患者病死率。因此作者认为, miR-574-5p 可作为脓症患者死亡的独立危险因素。

2.7 其他 miRNAs: 有研究者通过大量实验筛选出其他 miRNAs, 并对其在脓毒症诊断及预后评估方面进行了相关研究。脓毒症时白细胞中 let-7a、miR-342-5p 和血清中 miR-146a、miR-181b、miR-499-5p 表达下调^[14, 20, 36-38], 而白细胞中 miR-182、miR-486 和血清中 miR-15a、miR-16 表达上调^[20, 39], 可用于诊断脓毒症。另外, 脓毒症存活患者白细胞中 miR-466I 表达上调^[40], 而血清中 miR-193b* 和 miR-483-5p 表达下调^[41], 可用于判断脓症患者预后。

3 展 望

近年来,已有大量研究提示循环 miRNAs 可作为诊断脓毒症和判断预后的标志物,但并无标准化的样本收集和数据分析流程,例如选择何种参数来标准化血清 miRNAs 的表达量仍有争议,导致有些研究得出相反的结论。相信随着这些问题的解决,miRNAs 极有可能成为诊断脓毒症的新的生物标志物。另外,血培养虽是明确感染类型和指导用药的可靠方法,但其耗时长。有研究表明 miRNAs 可用于鉴别脓毒症患者的感染类型^[42],检测其含量可快速指导脓毒症的治疗,改善患者预后。

参考文献

- [1] De Blasi RA. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (21): 2062–2063. DOI: 10.1056/NEJMc1312359#SA2.
- [2] 李志军. 脓毒症中西医结合诊治专家共识解读 [J]. *浙江医学*, 2015, 37 (13): 1114–1115.
Li ZJ. Interpretation the consensus by experts on applying traditional Chinese medicine combining with western medicine in the diagnosis and treatment of sepsis [J]. *Zhejiang Med J*, 2015, 37 (13): 1114–1115.
- [3] 葛晨,董士民. 微小 RNA 在脓毒症临床实践中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 522–524. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.017.
Ge C, Dong SM. Application of micro RNA in clinical practice of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 522–524. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.017.
- [4] 张建国,丁成志,邵强,等. 体内转染微小 RNA-146a 对脓毒症小鼠肺的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (7): 591–594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.010.
Zhang JG, Ding CZ, Shao Q, et al. The protective effects of transfected microRNA-146a on mice with sepsis-induced acute lung injury in vivo [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (7): 591–594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.010.
- [5] 阮正上. 脓毒症相关的 microRNA 的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22 (1): 41–44. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.01.012.
Ruan ZS. Progress of the sepsis-related microRNA [J]. *Med Recapitulate*, 2016, 22 (1): 41–44. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.01.012.
- [6] Okamura K, Phillips MD, Tyler DM, et al. The regulatory activity of microRNA species has substantial influence on microRNA and 3' UTR evolution [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15 (4): 354–363. DOI: 10.1038/nsmb.1409.
- [7] Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8 (8): 467–477. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.76.
- [8] 李蓓,周璇,陈力,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织微小 RNA 的表达 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (12): 905–909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.012.
Li B, Zhou X, Chen L, et al. Expression of microRNAs in lung homogenates in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (12): 905–909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.12.012.
- [9] 常虹,卢祖能. miR-151a-3p 在急性脑梗死患者血清中的表达及与炎性因子的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 272–276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.016.
Chang H, Lu ZN. The expression of serum miR-151a-3p in patients with acute cerebral infarction and its correlation with pro-inflammatory factors [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 272–276. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.016.
- [10] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等. 脓症患者外周血微小 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 regulative 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.
- [11] 任妙丹,何爱文,陈寿权,等. 心肺复苏后大鼠皮质区凋亡相关性微小 RNA 的表达变化 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (2): 95–98. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.02.005.
Ren MD, He AW, Chen SQ, et al. Expression changes in apoptosis-related microRNA in cerebral cortex after cardiopulmonary resuscitation in rat models of cardiac arrest induced by asphyxia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (2): 95–98. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.02.005.
- [12] Vickers KC, Remaley AT. Lipid-based carriers of microRNAs and intercellular communication [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23 (2): 91–97. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328350a425.
- [13] Davidson-Moncada J, Papavasiliou FN, Tam W. MicroRNAs of the immune system: roles in inflammation and cancer [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1183: 183–194. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05121.x.
- [14] Schmidt WM, Spiel AO, Jilka B, et al. In vivo profile of the human leukocyte microRNA response to endotoxemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380 (3): 437–441. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.190.
- [15] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (1): 96–104. DOI: 10.1097/CCM.0b013e328318192fd9d.
- [16] 曾小莉,张韶岩,张京岚,等. 微小 RNA-150 在脓症患者外周血白细胞的表达及其临床意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10 (4): 360–364. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2011.04.011.
Zeng XL, Zhang SY, Zhang JL, et al. Expression of microRNA-150 in peripheral blood leukocytes in sepsis patients and its clinical significance [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2011, 10 (4): 360–364. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2011.04.011.
- [17] 杨婉花,吴海英,张宏泽,等. MicroRNA-150 联合脉搏指示连续心性输出量检测指标判断脓毒症休克患者预后的临床价值 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44 (6): 659–664. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2015.11.10.
Yang WH, Wu HY, Zhang HZ, et al. Prognostic value of Picco monitoring combined with plasma microRNA-150 detection in septic shock patients [J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2015, 44 (6): 659–664. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2015.11.10.
- [18] Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology [J]. *Cytokine*, 2015, 71 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.09.003.
- [19] 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.
- [20] Ma Y, Vilanova D, Atalar K, et al. Genome-wide sequencing of cellular microRNAs identifies a combinatorial expression signature diagnostic of sepsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e75918. DOI: 10.1371/journal.pone.0075918.
- [21] Roderburg C, Luedde M, Vargas CD, et al. Circulating microRNA-150 serum levels predict survival in patients with critical illness and sepsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e54612. DOI: 10.1371/journal.pone.0054612.
- [22] 吴嘉,宋佳希,刘婷,等. 急性冠状动脉综合征和稳定性冠状动脉疾病患者血清 miR-133a 水平变化的初步探讨 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38 (10): 686–690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.10.009.
Wu J, Song JX, Liu T, et al. Altered levels of serum miR-133a in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease patients [J]. *Chin J Lab Med*, 2015, 38 (10): 686–690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.10.009.

- [23] 项茹, 吴正升, 张晴, 等. miR-133a 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46 (2): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2011.02.002.
- Xiang R, Wu ZS, Zhang Q, et al. Expression of miR-133a in breast carcinoma and its significance [J]. Acta Univ Med Anhui, 2011, 46 (2): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2011.02.002.
- [24] 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.0000000000000131.
- [25] Roderburg C, Benz F, Vargas CD, et al. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases [J]. Liver Int, 2015, 35 (4): 1172-1184. DOI: 10.1111/liv.12627.
- [26] Wang H, Yu B, Deng J, et al. Serum miR-122 correlates with short-term mortality in sepsis patients [J]. Crit Care, 2014, 18 (6): 704. DOI: 10.1186/s13054-014-0704-9.
- [27] 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.
- 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.
- [28] 李义. 血清 miR-122 作为肝癌手术预后的血清标志物的研究 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18 (1): 93-94, 98.
- Li Y. Serum miR-122 as a prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma [J]. 2016, 18 (1): 93-94, 98.
- [29] Haneklaus M, Gerlic M, O'Neill LA, et al. miR-223: infection, inflammation and cancer [J]. J Intern Med, 2013, 274 (3): 215-226. DOI: 10.1111/joim.12099.
- [30] Li YT, Chen SY, Wang CR, et al. Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223 [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (10): 3240-3245. DOI: 10.1002/art.34550.
- [31] Wang X, Huang W, Yang Y, et al. Loss of duplexmiR-223 (5p and 3p) aggravates myocardial depression and mortality in polymicrobial sepsis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842 (5): 701-711. DOI: 10.1016/j.bbads.2014.01.012.
- [32] 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.
- [33] 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. 中华儿科杂志, 2014, 52 (1): 28-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.01.007.
- Wu Y, Li C, He Y, et al. Relationship between expression of microRNA and inflammatory cytokines plasma level in pediatric patients with sepsis [J]. Chin J Pediatr, 2014, 52 (1): 28-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.01.007.
- [34] Benz F, Tacke F, Luedde M, et al. Circulating microRNA-223 serum levels do not predict sepsis or survival in patients with critical illness [J]. Dis Markers, 2015, 2015: 384208. DOI: 10.1155/2015/384208.
- [35] Wang H, Meng K, Wj C, et al. Serum miR-574-5p: a prognostic predictor of sepsis patients [J]. Shock, 2012, 37 (3): 263-267. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318241baf8.
- [36] 刘新农, 展翰翔, 胡三元, 等. 血清 miR-146a 在脓毒症早期诊断中的价值 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2013, 51 (9): 92-94, 99. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.2013.09.020.
- Liu XN, Zhan HX, Hu SY, et al. The role of serum miR-146a in early diagnosis of sepsis [J]. J Shandong Univ (Health Sci), 2013, 51 (9): 92-94, 99. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.2013.09.020.
- [37] Sun X, Icli B, Wara AK, et al. MicroRNA-181b regulates NF- κ B-mediated vascular inflammation [J]. J Clin Invest, 2012, 122 (6): 1973-1990. DOI: 10.1172/JCI61495.
- [38] Wang HJ, Zhang PJ, Chen WJ, et al. Four serum microRNAs identified as diagnostic biomarkers of sepsis [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73 (4): 850-854. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825a7560.
- [39] Wang X, Wang X, Liu X, et al. miR-15a/16 are upregulated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (4): 5683-5690.
- [40] Li Y, Dalli J, Chiang N, et al. Plasticity of leukocytic exudates in resolving acute inflammation is regulated by microRNA and proresolving mediators [J]. Immunity, 2013, 39 (5): 885-898. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.011.
- [41] 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.
- [42] Wu SC, Yang JC, Rau CS, et al. Profiling circulating microRNA expression in experimental sepsis using cecal ligation and puncture [J]. PLoS One, 2013, 8 (10): e77936. DOI: 10.1371/journal.pone.0077936.

(收稿日期: 2016-03-15)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)

• 科研新闻速递 •

硫酸胺对脓毒性休克患者代谢的调节作用： 一项随机双盲安慰剂对照的初步研究

为确定硫酸胺是否可降低感染性休克患者的血乳酸(Lac)水平,最近美国学者进行了一项随机双盲安慰剂对照临床试验。该研究纳入 2010 年至 2014 年美国两家医院 Lac > 3 mmol/L 的成人脓毒性休克患者。所有患者随机接受静脉注射 200 mg 硫酸胺或安慰剂治疗,每日 2 次,连续 7 d 或直至出院。主要评价指标是首次治疗后 24 h Lac 水平,次要评价指标包括休克逆转时间、疾病严重程度和病死率。结果显示:共 715 例患者符合纳入标准,其中 88 例患者接受了研究药物治疗。硫酸胺治疗组与安慰剂组 24 h Lac 水平差异无统计学意义 [mmol/L: 2.5 (1.5, 3.4) 比 2.6 (1.6, 5.1), $P=0.40$],且两组休克逆转时间、疾病严重程度和病死率等差异亦均无统计学意义。在基线水平存在硫酸胺缺乏的患者占 35%,针对这部分患者进行亚组分析显示,其接受硫酸胺治疗 24 h 后 Lac 水平较不存在硫酸胺缺乏者显著降低 [mmol/L: 2.1 (1.4, 2.5) 比 3.1 (1.9, 8.3), $P=0.03$],同时病死率也较不存在硫酸胺缺乏者显著下降 ($P=0.047$)。研究者据此得出结论:对存在高乳酸血症的脓毒性休克患者给予静脉硫酸胺治疗,并不能显著降低 Lac 水平或改善其预后;但对于在基线水平存在硫酸胺缺乏的患者,硫酸胺治疗可显著降低其 24 h Lac 水平,并可能降低患者病死率。

喻文, 罗红敏, 编译自《Crit Care Med》, 2016, 44 (2): 360-367