

血清 miR-92a 和 miR-146a 表达水平联合肺部超声评分预测 ARDS 严重程度及预后的价值

余岳芬¹ 刘振华¹ 廖海燕¹ 何燕莲¹ 李材忠²

¹儋州市人民医院超声医学科,海南儋州 571799; ²儋州市人民医院呼吸内科,海南儋州 571799

通信作者:余岳芬, Email: 22839226@qq.com

【摘要】目的 探讨血清微小 RNA-92a (miR-92a) 和微小 RNA-146a (miR-146a) 表达水平联合肺部超声评分 (LUS) 预测急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 严重程度及预后的价值。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2020 年 3 月儋州市人民医院收治的 116 例 ARDS 患者。于患者入院当日,采用实时荧光定量反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平,并对 12 个肺区进行肺部超声检查,总分即为 LUS 评分。分析 28 d 不同预后 (存活组与死亡组) 以及不同程度 ARDS 患者 [轻度组: 200 mmHg < 氧合指数 (OI) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 中度组: 10 mmHg < OI ≤ 200 mmHg, 重度组: OI ≤ 100 mmHg] 各指标的差异,应用多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患者死亡危险因素;绘制受试者工作特征曲线 (ROC),分析 miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分预测 ARDS 患者死亡的价值。**结果** 116 例 ARDS 患者均纳入分析,死亡组 39 例,存活组 77 例;轻度组 20 例,中度组 38 例,重度组 58 例。死亡组血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分均明显高于存活组 [miR-92a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.75 ± 1.64 比 2.10 ± 0.78, miR-146a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.93 ± 0.72 比 0.76 ± 0.20, LUS 评分 (分): 25.80 ± 4.75 比 13.40 ± 3.60, 均 $P < 0.01$]。随 ARDS 患者病情程度加重,血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分逐渐升高 (F 值分别为 8.115、6.740、6.216, 均 $P < 0.01$)。重度组血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分均明显高于中度组和轻度组 [miR-92a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.65 ± 1.62 比 2.87 ± 1.16、1.94 ± 0.68, miR-146a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.85 ± 0.58 比 1.30 ± 0.51、0.68 ± 0.17, LUS 评分 (分): 24.15 ± 4.65 比 18.60 ± 4.20、12.20 ± 3.15, 均 $P < 0.01$]。多因素 Logistic 回归分析显示, OI 低 [优势比 (OR) = 2.748, 95% 可信区间 (95%CI) 为 1.913 ~ 6.225, $P = 0.024$], LUS 评分高 (OR = 1.685, 95%CI 为 1.183 ~ 2.758, $P = 0.016$)、血清 miR-92a (OR = 2.560, 95%CI 为 1.806 ~ 5.627, $P < 0.001$) 及 miR-146a (OR = 1.984, 95%CI 为 1.375 ~ 3.816, $P = 0.008$) 表达水平高是 ARDS 患者死亡的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线下面积 (AUC) 明显高于三者单独预测 (0.918 比 0.842、0.825、0.807, 均 $P < 0.01$), 其敏感度和特异度均较高, 分别为 94.0%、85.2%。**结论** 血清 miR-92a、miR-146a 表达水平和 LUS 评分与 ARDS 患者病情严重程度及预后有关, 三者联合预测 ARDS 患者预后具有较好的价值。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 微小 RNA-92a; 微小 RNA-146a; 肺部超声评分; 预后

基金项目: 海南省医学科研基金资助 (176027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200409-00268

The value of serum microRNA-92a and microRNA-146a levels combined with pulmonary ultrasound score in predicting the severity and prognosis of acute respiratory distress syndrome

Yu Yuefen¹, Liu Zhenhua¹, Liao Haiyan¹, He Yanlian¹, Li Caizhong²

¹Department of Ultrasonography, Danzhou People's Hospital, Danzhou 571799, Hainan, China; ²Department of Respiratory Medicine, Danzhou People's Hospital, Danzhou 571799, Hainan, China

Corresponding author: Yu Yuefen, Email: 22839226@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the value of serum microRNA-92a (miR-92a) and microRNA-146a (miR-146a) expression levels combined with lung ultrasound score (LUS) in predicting the severity and prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** 116 patients with ARDS admitted to Danzhou People's Hospital from January 2017 to March 2020 were enrolled. On the day of admission, the expression levels of serum miR-92a and miR-146a were detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcript-polymerase chain reaction (RT-PCR), and pulmonary ultrasound examination was performed in 12 lung regions, with the total score as LUS score. The difference of each index was analyzed among the ARDS patients with different 28-day prognosis (survival group and death group) and different severity [mild group: 200 mmHg < oxygenation index (OI) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), moderate group: 100 mmHg < OI ≤ 200 mmHg, severe group: OI ≤ 100 mmHg]. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of death in patients with ARDS. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of miR-92a and miR-146a combined with LUS score in predicting the death of patients with ARDS. **Results** 116 ARDS patients were included, 39 cases in the death group, 77 cases in the survival group; 20 cases in the mild group, 38 cases in the moderate group and 58 cases in the severe group. The expression levels

of serum miR-92a, miR-146a and LUS score in the death group were significantly higher than those in the survival group [miR-92a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.75 ± 1.64 vs. 2.10 ± 0.78 , miR-146a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.93 ± 0.72 vs. 0.76 ± 0.20 , LUS score: 25.80 ± 4.75 vs. 13.40 ± 3.60 , all $P < 0.01$]. With the aggravation of ARDS patients, the expression levels of serum miR-92a and miR-146a and LUS score gradually increased (F values were 8.115, 6.740 and 6.216 respectively, all $P < 0.01$). The expression levels of serum miR-92a, miR-146a and LUS score in severe group were significantly higher than those in the moderate group and mild group [miR-92a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 3.65 ± 1.62 vs. 2.87 ± 1.16 , 1.94 ± 0.68 ; miR-146a ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.85 ± 0.58 vs. 1.30 ± 0.51 , 0.68 ± 0.17 ; LUS score: 24.15 ± 4.65 vs. 18.60 ± 4.20 , 12.20 ± 3.15 , all $P < 0.01$]. Multivariate Logistic regression analysis showed that low OI [odds ratio (OR) = 2.748, 95% confidence interval (95%CI) was 1.913–6.225, $P = 0.024$], high LUS score (OR = 1.685, 95%CI was 1.183–2.758, $P = 0.016$), high expression levels of serum miR-92a (OR = 2.560, 95%CI was 1.806–5.627, $P < 0.001$) and miR-146a (OR = 1.984, 95%CI was 1.375–3.816, $P = 0.008$) were independent risk factors for the death of ARDS patients. ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC) of patients with ARDS predicted by miR-92a and miR-146a combined with LUS score was significantly higher than that predicted by the three alone (0.918 vs. 0.842, 0.825, 0.807, all $P < 0.01$), and the sensitivity (94.0%) and specificity (85.2%) were higher. **Conclusion** The expression levels of serum miR-92a, miR-146a and LUS score are related to the severity and prognosis of the patients with ARDS, and the combination of the three indicators has better value in predicting the prognosis of the patients with ARDS.

[Key words] Acute respiratory distress syndrome; MicroRNA-92a; MicroRNA-146a; Pulmonary ultrasound score; Prognosis

Fund program: Research Funded Projects in Hainan Province of China (176027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200409-00268

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床上常见急危重症, 其起病急骤, 病情进展迅速, 病死率极高, 对患者生命健康造成了极大的威胁^[1]。微小 RNA (miRNA) 作为一类新型的基因调控分子, 可通过影响靶基因的表达而调控炎症通路和免疫反应, 在 ARDS 发病过程中起重要作用^[2]。有研究显示, miR-92a 及 miR-146a 在急性肺损伤 (ALI) 中表达发生变化, 参与多个信号通路和各种免疫炎症反应过程, 在 ARDS 发病过程中发挥重要的调控作用^[3-4]。肺部超声评分 (LUS) 是评估肺部通气改变的常用指标, 在判断 ARDS 病情严重程度及预后评估方面具有一定作用^[5]。本研究中通过检测 ARDS 患者血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平及 LUS 评分, 探讨 miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分预测 ARDS 严重程度及预后的价值, 旨在为 ARDS 的救治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准: 选择 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 1 日本院收治的 ARDS 患者。

1.1.1 纳入标准: ① ARDS 诊断符合 2012 年柏林标准^[6]; ② 在本院接受治疗且能配合本次研究者。

1.1.2 排除标准: ① 发病时间超过 24 h, 临床诊断不明确者; ② 合并恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、肺结核、慢性阻塞性肺疾病及心源性肺水肿等; ③ 病历资料记录不完整者。

1.1.3 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 (审批号: 2017-283), 并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 一般资料: 记录患者入院时的年龄、性别、体重指数、基础疾病、病因、心率、呼吸频率、平均动脉压 (MAP)、呼气末正压 (PEEP)。采用动脉血气分析仪测定动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂), 并计算氧合指数 (OI)。

1.2.2 miR-92a 及 miR-146a 检测: 于患者入院当日采集静脉血 5 mL, 置于无抗凝剂的离心管中, 离心分离血清, -80 °C 低温冰箱保存待测。采用实时荧光定量反转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测。以 U6 作为内参, miRNA 反转录反应体系 15 μL: 5 μL RNA 模板, 3 μL U6 及 miRNA 特异性茎环引物, 0.15 μL 100 mmol/L 脱氧核糖核苷酸 (dNTPs), 1.00 μL 反转录酶, 1.50 μL 10× 反转录缓冲液, 0.19 μL RNase 抑制剂, 4.16 μL 双蒸水。PCR 总反应体系 20 μL: 1 μL 引物及探针 Mix (20×), 10 μL TaqMan 通用混合物溶液 (2×), 1.33 μL 反转录产物 cDNA, 7.67 μL 双蒸水。每个反应体系中荧光信号达到所设定阈值经历的循环数即为 Ct 值, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-92a 及 miR-146a 的表达水平。

1.2.3 LUS 评分: 使用索诺声超声仪, 选用相控阵凸面探头, 探头频率 3.5 ~ 10.0 MHz。患者取仰卧位, 由同一位经过专门超声训练的观察者进行肺部超声检查, 分别对患者两侧前胸壁、侧胸壁及后胸壁的上、下部共 12 个肺区进行检查。依据超声影像标准^[7]进行定量评估: 正常通气区记 0 分, 肺通气减少区记 1 分, 重度肺通气减少区记 2 分, 肺实变区记 3 分。每个区域以最严重的表现进行评分, 12 个

肺区评分的总和即为 LUS 评分,分值在 0~36 分,得分越高表示病情越严重。

1.3 分组分析:依据住院 28 d 生存情况,将 ARDS 患者分为存活组和死亡组;根据 OI 将患者分为 ARDS 轻度组 (200 mmHg<OI≤300 mmHg)、ARDS 中度组 (100 mmHg<OI≤200 mmHg)、ARDS 重度组 (OI≤100 mmHg),分析各组间指标的差异。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本均数比较采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。用多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患者死亡的危险因素。绘制受试者工作特征曲线 (ROC),分析 miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分预测患者死亡的价值,ROC 曲线下面积 (AUC) 比较采用 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:共入选 116 例患者,男性 74 例,女性 42 例;年龄 30~82 岁,平均 (55.38 ± 10.27) 岁;28 d 死亡 39 例,存活 77 例;轻度 ARDS 20 例,中度 ARDS 38 例,重度 ARDS 58 例。

2.2 死亡组与存活组一般资料比较 (表 1):死亡组 MAP 及 OI 均明显低于存活组,PEEP 明显高于存活组 (均 *P*<0.05);而两组性别、年龄、体重指数、基础疾病、病因、呼吸频率、心率及 PaCO₂ 比较差异均无统计学意义 (均 *P*>0.05)。

2.3 死亡组与存活组血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分比较 (表 2):死亡组 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分均明显高于存活组,差异均有统计学意义 (均 *P*<0.01)。

表 2 不同 28 d 预后两组 ARDS 患者血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	miR-92a (2 ^{-ΔΔCt})	miR-146a (2 ^{-ΔΔCt})	LUS 评分 (分)
存活组	77	2.10 ± 0.78	0.76 ± 0.20	13.40 ± 3.60
死亡组	39	3.75 ± 1.64	1.93 ± 0.72	25.80 ± 4.75
<i>t</i> 值		14.150	11.735	11.618
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,miR-92a 为微小 RNA-92a,miR-146a 为微小 RNA-146a,LUS 评分为肺部超声评分

2.4 不同严重程度 ARDS 患者血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分比较 (表 3):随病情程度加重,ARDS 患者血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分逐渐升高,组间两两比较差异均有统计学意义 (均 *P*<0.01)。

表 3 不同严重程度 ARDS 患者血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	miR-92a (2 ^{-ΔΔCt})	miR-146a (2 ^{-ΔΔCt})	LUS 评分 (分)
轻度组	20	1.94 ± 0.68	0.68 ± 0.17	12.20 ± 3.15
中度组	38	2.87 ± 1.16 ^a	1.30 ± 0.51 ^a	18.60 ± 4.20 ^a
重度组	58	3.65 ± 1.62 ^{ab}	1.85 ± 0.58 ^{ab}	24.15 ± 4.65 ^{ab}
<i>F</i> 值		8.115	6.740	6.216
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,miR-92a 为微小 RNA-92a,miR-146a 为微小 RNA-146a,LUS 评分为肺部超声评分;与轻度组比较,^a*P*<0.01;与中度组比较,^b*P*<0.01

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患者死亡危险因素 (表 4):以 ARDS 患者是否死亡为因变量,将死亡组与存活组间差异有统计学意义的指标,如 MAP、PEEP、OI、血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平、LUS 评分进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,OI 低、血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平升高、LUS 评分高是 ARDS 患者发生死亡的独立危险因素 (均 *P*<0.05)。

表 1 不同 28 d 预后两组 ARDS 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病因 [例 (%)]				糖尿病史 [例 (%)]	高血压史 [例 (%)]	
					严重感染	重症肺炎	多发伤	肺挫伤			手术
存活组	77	48 (62.3)	54.90 ± 10.15	23.34 ± 2.28	42 (54.5)	18 (23.4)	8 (10.4)	6 (7.8)	3 (3.9)	7 (9.1)	15 (19.5)
死亡组	39	26 (66.7)	56.15 ± 10.38	23.17 ± 2.14	23 (59.0)	7 (17.9)	6 (15.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	5 (12.8)	9 (23.1)
χ^2/t 值		0.210	1.376	0.725			0.206			0.388	0.204
<i>P</i> 值		0.647	0.193	0.510			0.650			0.533	0.651

组别	例数 (例)	冠心病史 [例 (%)]	呼吸频率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PEEP (cmH ₂ O, $\bar{x} \pm s$)	OI (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
存活组	77	5 (6.5)	24.60 ± 4.73	103.85 ± 14.62	86.30 ± 16.28	39.40 ± 7.52	8.70 ± 2.15	158.72 ± 26.40
死亡组	39	3 (7.7)	25.50 ± 5.20	105.20 ± 16.45	61.25 ± 12.74	38.25 ± 7.24	13.20 ± 3.17	115.36 ± 16.20
χ^2/t 值		0.058	0.827	0.914	4.335	1.106	6.815	7.283
<i>P</i> 值		0.810	0.341	0.295	0.026	0.240	<0.001	<0.001

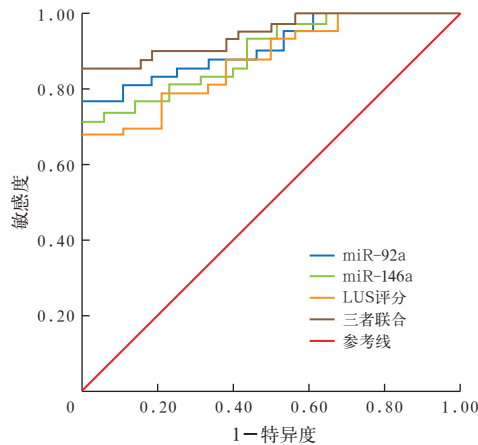
注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,MAP 为平均动脉压,PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压,PEEP 为呼气末正压,OI 为氧合指数;1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa

表4 多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患者死亡危险因素

因素	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
MAP	0.072	0.020	1.745	0.987	0.893 ~ 1.415	0.193
PEEP	0.103	0.045	2.452	1.125	0.927 ~ 1.712	0.087
OI	1.365	0.904	4.528	2.748	1.913 ~ 6.225	0.024
LUS 评分	0.694	0.175	4.836	1.685	1.183 ~ 2.758	0.016
miR-92a	1.178	0.812	7.390	2.560	1.806 ~ 5.627	<0.001
miR-146a	0.827	0.406	5.117	1.984	1.375 ~ 3.816	0.008

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, MAP 为平均动脉压, PEEP 为呼气末正压, OI 为氧合指数, LUS 评分为肺部超声评分, miR-92a 为微小 RNA-92a, miR-146a 为微小 RNA-146a, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.6 血清 miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分预测 ARDS 患者死亡的价值(图 1; 表 5): 血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分均可以预测 ARDS 患者死亡, AUC 均大于 0.8, 其最佳截断值分别为 2.72、1.18、17.30 分。miR-92a、miR-146a、LUS 评分三者联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 明显高于 miR-92a、miR-146a、LUS 评分单项指标(Z 值分别为 4.217、4.502、4.913, 均 $P < 0.05$); 三者联合预测的敏感度和特异度分别为 94.0%、85.2%, 也高于 3 个单项指标。



注: miR-92a 为微小 RNA-92a, miR-146a 为微小 RNA-146a, LUS 评分为肺部超声评分, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平联合 LUS 评分预测 ARDS 患者死亡的 ROC 曲线

表5 血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平联合 LUS 评分预测 ARDS 患者死亡的价值

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
miR-92a	2.72	0.842	0.782 ~ 0.898	<0.001	85.3	79.0	82.6	82.0	4.062	0.186	0.643
miR-146a	1.18	0.825	0.764 ~ 0.885	<0.001	84.0	77.5	80.7	80.5	3.733	0.206	0.615
LUS 评分	17.30	0.807	0.750 ~ 0.868	0.002	76.0	80.2	77.3	79.4	3.838	0.299	0.562
三者联合		0.918	0.856 ~ 0.977	<0.001	94.0	85.2	88.6	91.0	6.351	0.070	0.792

注: miR-92a 为微小 RNA-92a, miR-146a 为微小 RNA-146a, LUS 评分为肺部超声评分, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项

3 讨论

ARDS 的发生发展伴随肺组织水、气的变化, 影像学表现为肺组织不同程度的实变和不同区域的肺通气改变。肺部超声作为一种非侵入性检查, 具有无创、快捷、安全、可重复性强、无电离辐射等优点, 可用于评估重症呼吸系统疾病的病情变化和指导临床治疗^[8]。LUS 评分是通过超声征象进行评分的一种方法, 不仅能较好地显示肺尖部及肺内局灶性病变, 同时可进一步评估肺损伤的严重程度, 在预测 ARDS 的预后和指导临床治疗中具有重要的作用^[9]。miRNA 是一类长度为 18 ~ 25 个核苷酸组成的小分子非编码 RNA, 参与了 ARDS 的发生发展, 在 ARDS 炎症反应和细胞凋亡中起着重要的调控作用, 可能成为 ARDS 潜在的诊断新指标和治疗新靶点^[10]。Rajasekaran 等^[11]研究发现, 在 ARDS 中 miRNA 表达发生变化, miRNA 参与上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞的病理生理过程, 决定了 ARDS 患者的病程进展和预后。

本研究显示, 死亡组血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分均明显高于存活组, 随 ARDS 患者病情程度加重, 血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分逐渐升高, 重度组升高最明显。说明血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分升高与 ARDS 患者的病情严重程度有关。本研究中高 LUS 评分者肺部的氧合作用和通气功能较差, 甚至出现肺部通气的缺失, 易导致肺衰竭, 增加死亡风险。Caltabeloti 等^[12]通过 LUS 评分可有效评估 ARDS 肺部通气面积的变化, 进而早期发现肺部通气的缺失, 提示其可有效评估患者的病情和预后, 从而更好地指导临床医师给出治疗方案和措施。Cao 等^[13]研究表明, ARDS 患者 miRNA 表达水平明显升高, 且 miRNA 表达水平与 ARDS 患者病情严重程度和预后密切相关。本研究多因素 Logistic 回归分析显示, OI 低、LUS 评分高、血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平高是 ARDS 患者死亡的独立危险因素, 提

示在 ARDS 患者治疗过程中,需高度警惕上述各指标的异常情况,并积极采取相应的治疗措施,以降低 ARDS 患者的死亡风险。Chen 等^[14]研究显示, OI 与 ARDS 病情严重程度有关, OI 低是 ARDS 患者死亡的独立影响因素,可作为评估 ARDS 严重程度的重要指标。谢永鹏等^[15]研究发现,随治疗时间的延长,存活组 LUS 评分呈明显下降趋势,而死亡组则呈显著上升趋势,表明 LUS 评分对判断 ARDS 病情严重程度、预测预后以及为早期制定临床干预策略可提供有效依据。本研究应用 ROC 曲线分析显示,血清 miR-92a 表达水平 ≥ 2.72 、miR-146a 表达水平 ≥ 1.18 及 LUS 评分 ≥ 17.30 分预测 ARDS 患者死亡的敏感度和特异度相对较好,其 AUC 均大于 0.8;此外,三者联合预测 ARDS 患者死亡的 AUC 明显大于三者单独预测。提示 miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分对预测 ARDS 患者预后具有更高的临床价值。Zhao 等^[16]研究显示, LUS 评分以 16.5 分为截断值时,预测 ARDS 患者预后的 AUC 为 0.846,表明早期 LUS 评分是预测 ARDS 患者预后的较好指标。Zhu 等^[17]研究认为, miR-92a 表达异常可对 ARDS 的病理生理过程进行调控,与 ARDS 患者病情进展相关, miR-92a 高表达是 ARDS 发生的危险生物标志物。另有研究表明,脓毒症诱导的 ALI 患者 miR-146a 水平显著升高, miR-146a 表达异常与 ALI 的疾病发展和疾病严重程度有关,可作为预测 ALI 死亡和评估治疗效果的新型生物标志物^[18]。

综上,本研究表明,血清 miR-92a 及 miR-146a 表达水平和 LUS 评分与 ARDS 患者病情严重程度及预后有关,是 ARDS 患者死亡的独立危险因素; miR-92a 及 miR-146a 联合 LUS 评分可以早期、简便、快捷地预测 ARDS 患者的预后。但本研究仍处于初步探索阶段,未来仍需要更多的临床研究来进一步证实血清 miR-92a 及 miR-146a 和 LUS 评分在 ARDS 患者中的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dres M, Austin PC, Pham T, et al. Acute respiratory distress syndrome cases volume and ICU mortality in medical patients [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (1): e33-e40. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002816.
- [2] Ferruelo A, Peñuelas Ó, Lorente JA. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (2): 34. DOI: 10.21037/atm.2018.01.10.
- [3] Fu L, Zhu P, Qi S, et al. MicroRNA-92a antagonism attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced pulmonary inflammation and injury in mice through suppressing the PTEN/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 703-711.

DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.040.

- [4] Dai L, Zhang G, Cheng Z, et al. Knockdown of lncRNA MALAT1 contributes to the suppression of inflammatory responses by up-regulating miR-146a in LPS-induced acute lung injury [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59 (6): 581-592. DOI: 10.1080/03008207.2018.1439480.
- [5] Lv W, Wang S, Wang L, et al. G994T polymorphism in exon 9 of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene and lung ultrasound score as prognostic markers in evaluating the outcome of acute respiratory distress syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (4): 3174-3180. DOI: 10.3892/etm.2019.7281.
- [6] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [7] 张斌, 吴秀, 曹薇, 等. 肺部超声评分在呼吸重症疾病中的应用 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18 (1): 93-97. DOI: 10.7507/1671-6205.201707025.
Zhang B, Wu X, Cao W, et al. Application of lung ultrasound score in severe respiratory diseases [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2019, 18 (1): 93-97. DOI: 10.7507/1671-6205.201707025.
- [8] Huang D, Ma H, Xiao Z, et al. Diagnostic value of cardiopulmonary ultrasound in elderly patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18 (1): 136. DOI: 10.1186/s12890-018-0666-9.
- [9] See KC, Ong V, Tan YL, et al. Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 203. DOI: 10.1186/s13054-018-2105-y.
- [10] Zheng Y, Liu SQ, Sun Q, et al. Plasma microRNAs levels are different between pulmonary and extrapulmonary ARDS patients: a clinical observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 23. DOI: 10.1186/s13613-018-0370-1.
- [11] Rajasekaran S, Pattarayan D, Rajaguru P, et al. MicroRNA regulation of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231 (10): 2097-2106. DOI: 10.1002/jcp.25316.
- [12] Caltabeloti F, Monsel A, Arbelot C, et al. Early fluid loading in acute respiratory distress syndrome with septic shock deteriorates lung aeration without impairing arterial oxygenation: a lung ultrasound observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): R91. DOI: 10.1186/cc13859.
- [13] Cao Y, Lyu YI, Tang J, et al. MicroRNAs: Novel regulatory molecules in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4 (5): 523-527. DOI: 10.3892/br.2016.620.
- [14] Chen WL, Lin WT, Kung SC, et al. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (8): 205. DOI: 10.3390/jcm7080205.
- [15] 谢永鹏, 钱颖, 刘克喜, 等. ARDS 患者机械功与肺部超声评分的相关性以及二者对预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (6): 704-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.009.
Xie YP, Qian Y, Liu KX, et al. Correlation analysis between mechanical power and lung ultrasound score and their evaluation of prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (6): 704-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.009.
- [16] Zhao Z, Jiang L, Xi X, et al. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 98. DOI: 10.1186/s12890-015-0091-2.
- [17] Zhu Z, Liang L, Zhang R, et al. Whole blood microRNA markers are associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5 (1): 38. DOI: 10.1186/s40635-017-0155-0.
- [18] Han Y, Li Y, Jiang Y. The prognostic value of plasma microRNA-155 and microRNA-146a level in severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury patients [J]. *Clin Lab*, 2016, 62 (12): 2355-2360. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160511.

(收稿日期: 2020-04-09)