

核酸水平在脓毒症预后评估中的价值研究进展

徐晓 许巍

中国医科大学附属盛京医院儿童重症监护室, 沈阳 110000

通信作者: 许巍, Email: tomxu.123@163.com

【摘要】 脓毒症是由感染引起的难治性危重症。临床医生运用相关指标结合脓症患者生理状态和个人经验来监测病情并评估预后, 有助于防止病情发展, 降低病死率。为早期诊断和及时治疗并且改善患者预后, 新的脓毒症诊治指南不断出现, 然而早期识别重症患者及预测预后仍很困难。目前, 一系列有关脓毒症生物标志物的基础和临床研究层出不穷, 但仍缺乏敏感度和特异度均较高的标志物。近年来, 将核酸用于评估脓毒症患者的病情和预测预后越来越受到研究者的关注。本文对细胞游离 DNA(cf-DNA)、血浆线粒体 DNA(mtDNA)、微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)在脓毒症病理过程中的作用及其与预后的关系进行综述, 以期为更加深入地了解脓毒症发生发展机制, 以及寻找评估脓毒症病情和预后的标志物提供新的思路。

【关键词】 脓毒症; 病死率; 预后; 核酸

基金项目: 国家自然科学基金(81771621, 81270726); 辽宁省重点研发指导计划项目(2019JH8/10300023); 辽宁省自然科学基金(20170541023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200512-00378

Progress of nucleic acid as biomarkers on the prognostic evaluation of sepsis

Xu Xiao, Xu Wei

Department of Intensive Care Unit for Children, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

Corresponding author: Xu Wei, Email: tomxu.123@163.com

【Abstract】 Sepsis is a refractory critical illness caused by infection. Clinicians use relevant biological indicators, combined with the physiological status and personal experience of sepsis patients to monitor the condition and assess the prognosis, which helps in preventing the development of the condition and reduce the mortality. New guidelines for the diagnosis and treatment of sepsis continue to emerge for early diagnosis and timely treatment and improve patient prognosis. However, it is still difficult to identify severe patients at an early stage and predict prognosis. At present, a series of basic and clinical studies on sepsis biomarkers are emerging, but no marker can achieve 100% sensitivity and specificity at the same time. In recent years, the use of nucleic acids to assess the condition of patients with sepsis and predict the prognosis has received increasing attention from researchers. This article reviews the role of cell-free DNA (cf-DNA), plasma mitochondrial DNA (mtDNA), microRNA (miRNA), and long-chain noncoding RNA (lncRNA) in the pathological process of sepsis and its relationship with prognosis, with a view of providing a deeper understanding of the mechanism of sepsis occurrence and development, as well as finding new markers for evaluating the condition and prognosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Mortality; Prognosis; Nucleic acid

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771621, 81270726); Liaoning Provincial Key Research and Development Program Guide of China (2019JH8/10300023); Natural Science Foundation of Liaoning Province of China (20170541023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200512-00378

脓毒症是重症监护病房(ICU)常见的难治性疾病之一, 是由于宿主对感染反应失调而造成严重的危及生命的器官功能紊乱, 预后并发症多^[1], 病情加重可发展为脓毒性休克, 引发循环、细胞和代谢异常^[2]。每年因脓毒症死亡的人数超过 21.5 万^[3], 院内病死率为 18%~30%^[4], 年病死率持续增长, 甚至高达 80%^[5]。目前仍没有任何一项生物标志物能确切反映脓毒症患者的预后。不同患者感染后的机体反应不同, 受损伤器官不同, 损伤程度或轻或重, 患者的基础疾病或者机体功能等都会影响脓毒症预后。随着基础研究的深入, 非功能 RNA 尤其是游离 DNA(cf-DNA)在脓毒症中的改变也引起临床医生的关注, 而它们是否可以比较准确地反

映脓毒症患者的确切病情和预后呢? 现就核酸在脓毒症过程中释放入血的水平与疾病预后的关系进行综述, 以期为临床研究和更深入的游离核酸机制研究提供参考。

1 细胞 cf-DNA

细胞 cf-DNA 又称胞外 DNA。早期研究者发现, 肿瘤患者血浆细胞 cf-DNA 水平明显高于非肿瘤患者, 且肿瘤转移患者倾向于含有更高水平的血浆细胞 cf-DNA^[6]。近年来, 关于细胞 cf-DNA 在多种疾病中作用的研究层出不穷。目前认为, 细胞 cf-DNA 是由凋亡和坏死的细胞裂解释放的, 在脓毒症、创伤、应激、心肌损伤和肿瘤中均存在不同程度的升高。

细胞 cf-DNA 的变化与脓毒症免疫细胞特别是巨噬细胞功能改变有关。细胞 cf-DNA 水平升高与疾病严重程度和预后可能有相关性。M1 型巨噬细胞具有促进炎症反应、快速消灭病原体的能力; M2 型巨噬细胞具有修复和保持组织结构完整性的能力。脓毒症早期主要依靠 M1 型巨噬细胞快速消灭病原体,但持续过度的炎症反应会造成组织器官坏死,最终导致死亡。因此,维持 M1 型和 M2 型巨噬细胞导致的促炎反应与修复之间的平衡非常重要。Xin 等^[7]通过建立小鼠实验模型表明,细胞 cf-DNA 水平与 M1 型/M2 型巨噬细胞比例呈正相关($R^2=0.8539$)。Clementi 等^[8]为探究细胞 cf-DNA 水平对脓毒症预后的影响,开展了一项纳入 34 例患者的对照研究,结果表明,细胞 cf-DNA 水平在脓毒症患者体内明显升高,更容易并发急性肾衰竭(ARF),肾脏替代治疗需求更高,预后相对更差。一项纳入 108 例患者的回顾性研究显示,cf-DNA 对脓毒症患者预后的预测效能较好,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.961;联合降钙素原(PCT)和急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)后, AUC 更大,为 0.982^[9]。目前 cf-DNA 相关研究大多为小样本量研究,其预后评价能力还有待商榷。

2 血浆线粒体 DNA (mtDNA)

血浆 mtDNA 是在疾病状态下细胞或线粒体损伤释放至循环中的 cf-DNA。循环 mtDNA 可能有两种存在形式,即游离型和颗粒结合型,至于以哪种存在形式为主,哪种存在形式与疾病的发生相关,尚需进一步研究^[10]。

血浆 mtDNA 可作为重症患者死亡的预测因子。Harrington 等^[11]的系统综述显示,共 16 项研究分析了 mtDNA 水平与病死率之间的关系,其中 11 项(68.8%)报告二者相关性存在统计学意义; 10 项研究计算了 mtDNA 预测死亡的 AUC,为 0.61~0.95。血浆 mtDNA 通过激活 Toll 样受体 9(TLR9)通路诱发脓毒症患者急性肾损伤(AKI),通过 TLR9/髓样分化因子 88(MyD88)/核转录因子- κ B(NF- κ B)通路诱发脓毒症患者的急性肺损伤(ALI)^[12]。氧化损伤的线粒体 DNA(ox-mtDNA)会介导脓毒症相关 ALI 的形成,导致过度的炎症反应和肺组织细胞死亡^[13]; mtDNA 单核苷酸多态性与脓毒症发病机制相关^[14]; 线粒体单倍群可能使接受过重大心脏手术的患者更容易发生严重脓毒症,但是在接受过腹部手术的患者中没有发现上述情况^[15]; 线粒体单倍群 R 可提高严重脓毒症患者的长期存活率,单倍群 JT 的存在则提示 30 d 存活率更高^[16]。Yan 等^[17]为探究血浆 mtDNA 在脓毒症诊断和预后中的价值,纳入了 123 例脓毒症确诊患儿,按照诊断标准分为普通脓毒症组(70 例)和重症脓毒症组(53 例),并随机选择 30 例非脓毒症感染患儿和 30 例健康儿童作为对照,结果显示,重症脓毒症组血浆 mtDNA 水平高于普通脓毒症组($\text{ng/L}: 1502.77$ 比 667.35 , $P<0.001$); 随着器官衰竭程度升高,血浆 mtDNA 水平逐渐升高,且死亡组明显高于存活组($\text{ng/L}: 1269.89$ 比 865.10 , $P<0.001$)。Yang 等^[18]以 200 例脓毒症患者为研究对象,进行了为期 28 d 的前瞻性研究,脓毒症患者的诊断严格按照 Sepsis-3 诊断标准, 200 例

患者 28 d 存活与死亡例数比为 138 : 62,存活组单核细胞 mtDNA 拷贝数明显高于死亡组(406.68 比 320.57 , $P=0.001$); 该研究者进一步以 mtDNA 拷贝数 362.61 为划分标准,将所有患者分为高单核细胞 mtDNA 拷贝数组和低单核细胞 mtDNA 拷贝数组,运用 Kaplan-Meier 处理分析,结果提示,高单核细胞 mtDNA 拷贝数组 28 d 存活率较低单核细胞 mtDNA 拷贝数组更高($P<0.05$)。

3 微小 RNA (miRNA)

miRNA 是由 19~23 个核苷酸组成的具有调控基因表达作用的非蛋白编码 RNA,参与众多生理病理过程,如细胞增殖、分化、凋亡、迁移和损伤等。近十余年对 miRNA 的生物学行为研究十分广泛,涉及肿瘤、炎症、发育、衰老以及创伤等多个方面,但是对于血液中游离状态的 miRNA 在人体疾病中的意义尚不明确。

微小 RNA-223(miR-223)是 X 染色体上独立转录表达的基因,参与调控造血系统,在许多炎症性疾病和感染性疾病中扮演重要角色。在炎症肠病中,miRNA 通过直接抑制紧密连接蛋白 claudin-8 或上调炎症因子白细胞介素-7(IL-7)来促进炎症反应^[19]; 在类风湿关节炎中,miR-223 通过抑制芳香烃受体/芳香烃核转录因子(AHR/ARNT)促进炎症反应^[20]; 在肺结核中,miRNA 通过调节 NF- κ B 信号通路的表达来抑制巨噬细胞凋亡,从而调节免疫反应^[21]; miR-223-3p 可通过靶向参与谷氨酸受体信号传递的 mRNA 来降低神经元对谷氨酸的敏感性,从而保护实验性自身免疫性脑脊髓炎神经元免于变性^[22]; 在心肌梗死中,miR-223 通过调节三磷酸鸟苷酶激活蛋白 1(RASA1)的表达来促进心肌梗死后心肌纤维化的发生^[23]; miR-223 可通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)途径保护缺氧诱导的新生小鼠心肌细胞(NRCM)和 H9c2 心肌细胞免受缺氧诱导的凋亡及过度自噬^[24]。

脓毒症的病死率主要受多器官受累严重程度的影响。为了探究 miR-223 在脓毒症中对肾脏的影响,Colbert 等^[25]用不同方法处理 miR-223 基因敲除脓毒症小鼠模型,同时选取野生型小鼠进行对照,结果显示,miR-223 对不同方法处理下的脓毒症小鼠影响不同:腹腔注射脂多糖(LPS)会加剧 miR-223 基因敲除小鼠的 ARF,但是在盲肠结扎穿孔术(CLP)处理的 miR-223 基因敲除小鼠中则会减轻 ARF 的严重程度。2020 年一项研究显示,miR-223-3p 可改善内毒素急性肝炎(EAH)大鼠单核细胞、中性粒细胞和早期活化巨噬细胞的浸润,下调促炎细胞因子 IL-6、IL-12 和趋化因子 CCL2、CCL3、CXCL1、CXCL2 的转录表达; 该研究还显示,在纤维性非酒精性脂肪性肝炎(NASH)中,miR-223-3p 可显著减轻肝纤维化的发展和肝星状细胞(HSCs)活化; miR-223-3p 通过影响 EAH 和 NASH 中裂解的 IL-1 β 及成熟的 IL-1 β 与 NOD 样受体家族结构域(NLRP3)的合成,以及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 p10(caspase-1 p10)的活化来阻断 NLRP3 炎症体的激活,从而起到治疗急性慢性肝炎的作用^[26]。

Wu 等^[19]采用前瞻性研究方法,将 187 例脓毒症患者和 186 例健康成人配对进行对照研究,收集相关数据分析显示,脓毒症组 miR-223 的表达明显高于健康对照组 ($P < 0.001$),且死亡组明显高于存活组 ($P < 0.001$); miR-223 预测死亡的 AUC 为 0.60,敏感度和特异度分别为 83.5%、38.9%。miR-223 在多种疾病中都扮演着不同而又重要的角色,有的是促进疾病发生,有的是抑制疾病发展,但是对于 miR-223 在脓毒症中作用的认识仍旧匮乏,未来需要开展更多的研究进一步探讨。

miR-155 可以通过减轻脓毒症所致的心排量减少及增强左心室收缩功能来保护晚期脓毒症引起的心功能障碍,从而提高存活率^[27]。动物实验表明,脓毒症心肌中 miR-155 的表达上调促进了心肌微血管通透性增加和水肿、收缩功能障碍、炎症的发生以及一氧化氮/环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G (NO/cGMP/PKG) 信号通路的过度激活^[28-30]。miR-155 缺失可以使血清脂肪酶暴露的动脉环恢复血管紧张素 II (Ang II) 和凝血酶反应蛋白-1 的活性,减轻脓毒症相关的心功能障碍,从而降低死亡率^[31]。Liu 等^[32]研究了 miR-155 与疾病严重程度和预后的关系,发现脓症患者血清 miR-155 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$),且与反映脓毒症严重程度的序贯器官衰竭评分 (SOFA) 呈正相关 ($r = 0.641, P < 0.05$); 同时,miR-155 预测 28 d 存活的 AUC 为 0.763 ($P < 0.05$)。Han 等^[33]选择了 44 例严重脓症患者、102 例脓症患者和 19 例健康志愿者作为研究对象,结果显示,严重脓毒症及脓毒症所致 ALI 患者血浆 miR-155 和 miR-146a 水平均显著高于健康对照组,血浆 miR-155 可预测严重脓毒症及脓毒症所致 ALI 患者 30 d 死亡, AUC 为 0.78。

miR-25 具有靶向调节高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 表达和巨噬细胞炎性因子释放的作用。研究表明,与健康对照组相比,脓症患者血清和外周血单个核细胞中 HMGB1 表达升高, miR-25 表达降低;进一步体外实验结果表明, LPS 处理后巨噬细胞 HMGB1 的表达和 p65 磷酸化水平均上调,而 miR-25 的表达降低,抑制 miR-25 的表达可能通过上调 HMGB1 的表达,促进炎性细胞因子分泌,从而导致脓毒症的发生^[34]。脓症患者体内 miR-25 表达可能与氧化应激有关,且 miR-25 表达 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) ≤ 0.492 时, 28 d 病死率升高,提示 miR-25 有望成为抗氧化治疗的靶点^[35]。

miR-125b 在免疫系统发育和免疫宿主防御中具有重要作用,可以通过调控信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的数量及转录活性来调节 PCT 表达^[36]。在表达 miR-125b 的慢病毒转染小鼠实验中, miR-125b 可以通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 介导的 NF- κ B 活化,显著抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达,减少巨噬细胞和中性粒细胞在心肌中的聚集,降低血清肿瘤坏死因子 (TNF) 和 IL 的水平,抑制抑癌基因 p53 和凋亡相关基因 Bax、Bak1 的表达,同时明显抑制脓毒症诱导的心肌细胞凋亡;与未转染慢病毒的对照组相比, miR-125b 表达增加可减轻脓毒症诱导的心功能不全,显

著提高存活率^[37]。

miR-150 具有调节内皮细胞产生和血管形成的作用。在小鼠实验中发现, miR-150 可通过抑制血管生成素-2 (Ang-2) 的产生和信号转导来减轻脓毒症引起的血管损伤,从而降低死亡率^[38]。Roderburg 等^[39]对 223 例危重病患者 (其中 138 例符合脓毒症标准) 的血清 miR-150 水平进行分析,并与 76 例健康对照者进行比较,结果显示,血清 miR-150 水平与肝肾功能障碍相关,低 miR-150 血清水平与不良预后相关; miR-150 预测 28 d 病死率的 AUC 为 0.95 ($P < 0.05$),敏感度和特异度分别为 98.7%、84.6%。

miR-122 是一种主要表达于肝脏组织的特异性 RNA,可参与调控肝脏细胞的增殖、分化和凋亡,是肝细胞损伤和肝脏疾病的标志物。Wang 等^[40]在一项纳入 232 例患者的队列研究中发现, miR-122 可预测不同 ICU 患者的 28 d 病死率。Rahmel 等^[41]采用前瞻性研究方法,以 30 d 存活率作为结局指标,结果显示,死亡组脓症患者 miR-122 表达量是非脓毒症感染对照组的 40 倍; miR-122 的表达量 ($2^{-\Delta Ct}$) 为 0.04 时,预测预后的 AUC 为 0.728 ($P < 0.001$),敏感度和特异度分别为 42.5%、94.1%;多因素 Logistic 回归分析显示, miR-122 是 30 d 死亡的独立危险因素。

4 长链非编码 RNA (lncRNA)

lncRNA 是一类真核细胞内普遍存在的转录本长度超过 200 nt 的 RNA,位于基因间区,属于调控性非编码 RNA。lncRNA 在细胞内的生物学作用多样,虽然本身不编码蛋白质,但在细胞核或细胞质内调控蛋白编码基因,从多层次调控基因的表达水平,与肿瘤形成、病毒复制和炎症损伤等病理过程紧密相关。

循环中游离的 lncRNA 是否可以作为评估脓毒症严重程度或者判断预后的指标是临床医生关心的问题之一。一项针对 152 例脓毒症患者和 150 例健康对照者的研究表明, lncRNA 核富集丰富转录体 1 (NEAT1) 的血浆水平与反映预后的炎性因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 呈显著正相关,而与保护性细胞因子 IL-10 呈显著负相关,同时能够反映脓毒症患者的病情严重程度和预后;亚组分析结果提示, lncRNA NEAT1 表达增加是发生脓毒症的独立危险因素 ($P < 0.01$);死亡组患者 lncRNA NEAT1 的表达量较存活组明显增加 ($P = 0.006$),而且 lncRNA NEAT1 预测死亡的 AUC 为 0.641^[42]。在一项针对 22 例脓毒症患者和 22 例健康志愿者外周血标本中 lncRNA 基因芯片的研究中发现,两组间有 1316 个 lncRNAs 存在差异表达,与健康对照组比较,脓症患者有 771 个下调,545 个上调,其中以 lncRNA ENST00000452391.1、uc001vj1.1、uc021zxw.1 在脓毒症与健康对照组间的差异尤其明显,以 lncRNA ENST00000504301.1 和 ENST00000452391.1 在脓毒症死亡组与存活组之间的表达差异更为显著^[43]。NED25 基因的 lncRNA 可以通过调控 miR-125b/STAT3/PCT/NO 信号通路调节下游的信号通路, NED25 基因的 lncRNA 下调与脓毒症发生相关^[44]。一项大鼠研究显示,转移相关肺腺癌转录体 1 (lncMALAT1) 通过与

miR-125b 和 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK)/NF- κ B 通路的相互作用加重了脓毒症的心脏炎症及功能障碍^[45]。与存活者相比, lncRNA 交叉蛋白 1/2 (ITSN1/2) 在死亡者中高表达, 预测脓毒症患者预后的 AUC 为 0.654^[46]。lncRNA 肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶 2a 抑制基因 1 (ZFAS1) 与脓毒症发生风险和严重程度呈负相关, 一定程度上可以作为辅助预测预后的指标, AUC 为 0.628^[47]。

综上所述, 传统上我们更多依赖炎症发生时的细胞因子、免疫调节蛋白或者急性炎症蛋白, 如 PCT 和内皮细胞特异性分子 -1 等, 评估脓毒症的严重程度和判断预后, 也发展出了各种病理生理评分, 如 APACHE II 评分和 SOFA 评分等; 而对于脓毒症发生发展和修复等病理过程中起着重要调控作用的核酸在循环中存在的意义, 及其对脓毒症患者临床状态的评估价值缺少关注。大量研究证实, mtDNA、cf-DNA、miRNA 和 lncRNA 均与脓毒症预后相关, 深入研究相关机制, 可能为脓毒症的治疗提供新的靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 775-787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [4] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [5] 周晓, 刘景峰, 冀晓俊, 等. 炎症指标对全身性感染患者 AKI 的预测价值: 7 年 753 例病例报告分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (4): 346-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.012.
- [6] Zhou X, Liu JF, Ji XJ, et al. Predictive value of inflammatory markers for acute kidney injury in sepsis patients: analysis of 753 cases in 7 years [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (4): 346-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.012.
- [7] Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy [J]. *Cancer Res*, 1977, 37 (3): 646-650.
- [8] Xin Y, Gao X, Wang W, et al. Circulating cell-free DNA indicates M1/M2 responses during septic peritonitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477 (4): 589-594. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.092.
- [9] Clementi A, Virzi GM, Brocca A, et al. The role of cell-free plasma DNA in critically ill patients with sepsis [J]. *Blood Purif*, 2016, 41 (1-3): 34-40. DOI: 10.1159/000440975.
- [10] 黄天宝, 杨志燕, 陈少剑, 等. 血浆游离 DNA 对脓毒症预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (10): 925-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.003.
- [11] Huang TB, Yang ZY, Chen SJ, et al. Predictive value of plasma cell-free DNA for prognosis of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (10): 925-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.003.
- [12] Chiu RW, Chan LY, Lam NY, et al. Quantitative analysis of circulating mitochondrial DNA in plasma [J]. *Clin Chem*, 2003, 49 (5): 719-726. DOI: 10.1373/49.5.719.
- [13] Harrington JS, Huh JW, Schenck EJ, et al. Circulating mitochondrial DNA as predictor of mortality in critically ill patients: a systematic review of clinical studies [J]. *Chest*, 2019, 156 (6): 1120-1136. DOI: 10.1016/j.chest.2019.07.014.
- [14] Zeng ZG, Li D, Liu F, et al. Mitochondrial DNA plays an important role in lung injury induced by sepsis [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120 (8) [2020-03-08]. DOI: 10.1002/jcb.28142.
- [15] 周亮, 谭利平. 线粒体 DNA 在脓毒症相关性 ALI/ARDS 发病机制中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 253-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190905-00050.
- [16] Zhou L, Tan LP. Role of mitochondrial DNA in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome induced by sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (2): 253-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190905-00050.
- [17] Han GX, Song Y, Chen L, et al. The role of mitochondrial DNA mutations in a Han Chinese population on sepsis pathogenesis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (14): 3247-3252.
- [18] Jiménez-Sousa MA, Tamayo E, Guzmán-Fulgencio M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups are associated with severe sepsis and mortality in patients who underwent major surgery [J]. *J Infect*, 2015, 70 (1): 20-29. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.005.
- [19] Yang Y, Shou Z, Zhang P, et al. Mitochondrial DNA haplogroup R predicts survival advantage in severe sepsis in the Han population [J]. *Genet Med*, 2008, 10 (3): 187-192. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318163c343.
- [20] Yan HP, Li M, Lu XL, et al. Use of plasma mitochondrial DNA levels for determining disease severity and prognosis in pediatric sepsis: a case control study [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18 (1): 267. DOI: 10.1186/s12887-018-1239-z.
- [21] Yang Y, Yang J, Yu B, et al. Association between circulating mononuclear cell mitochondrial DNA copy number and in-hospital mortality in septic patients: a prospective observational study based on the Sepsis-3 definition [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (2): e0212808. DOI: 10.1371/journal.pone.0212808.
- [22] Wu X, Yang J, Yu L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (27): e11352. DOI: 10.1097/MD.00000000000011352.
- [23] Ogando J, Tardáguila M, Díaz-Alderete A, et al. Notch-regulated miR-223 targets the aryl hydrocarbon receptor pathway and increases cytokine production in macrophages from rheumatoid arthritis patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20223. DOI: 10.1038/srep20223.
- [24] Xi X, Zhang C, Han W, et al. MicroRNA-223 is upregulated in active tuberculosis patients and inhibits apoptosis of macrophages by targeting FOXO3 [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19 (12): 650-656. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0090.
- [25] Morquette B, Jużwik CA, Drake SS, et al. MicroRNA-223 protects neurons from degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Brain*, 2019, 142 (10): 2979-2995. DOI: 10.1093/brain/awz245.
- [26] Liu X, Xu Y, Deng Y, et al. MicroRNA-223 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting RASA1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46 (4): 1439-1454. DOI: 10.1159/000489185.
- [27] Liu X, Deng Y, Xu Y, et al. MicroRNA-223 protects neonatal rat cardiomyocytes and H9c2 cells from hypoxia-induced apoptosis and excessive autophagy via the Akt/mTOR pathway by targeting PARP-1 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 118: 133-146. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.03.018.
- [28] Colbert JF, Ford JA, Haeger SM, et al. A model-specific role of microRNA-223 as a mediator of kidney injury during experimental sepsis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313 (2): F553-F559. DOI: 10.1152/ajprenal.00493.2016.
- [29] Jimenez CC, Del Pilar H, Tameda M, et al. MicroRNA 223 3p negatively regulates the NLRP3 inflammasome in acute and chronic liver injury [J]. *Mol Ther*, 2020, 28 (2): 653-663. DOI: 10.1016/j.yjthe.2019.09.013.
- [30] Zhou Y, Song Y, Shaikh Z, et al. MicroRNA-155 attenuates late sepsis-induced cardiac dysfunction through JNK and β -arrestin 2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (29): 47317-47329. DOI: 10.18632/oncotarget.17636.
- [31] Elton TS, Selemon H, Elton SM, et al. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes [J]. *Gene*, 2013, 532 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.gene.2012.12.009.
- [32] Corsten MF, Papageorgiou A, Verheesen W, et al. MicroRNA profiling identifies microRNA-155 as an adverse mediator of cardiac

- injury and dysfunction during acute viral myocarditis [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (4): 415–425. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267443.
- [30] Heymans S, Corsten MF, Verhesen W, et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circulation*, 2013, 128 (13): 1420–1432. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001357.
- [31] Vasques-Nóvoa F, Laundos TL, Cerqueira RJ, et al. MicroRNA-155 amplifies nitric oxide/cGMP signaling and impairs vascular angiotensin II reactivity in septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): e945–e954. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003296.
- [32] Liu J, Shi K, Chen M, et al. Elevated miR-155 expression induces immunosuppression via CD39⁺ regulatory T-cells in sepsis patient [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 40: 135–141. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.09.016.
- [33] 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.
- [34] Zhu C, Chen T, Liu B. Inhibitory effects of miR-25 targeting HMGB1 on macrophage secretion of inflammatory cytokines in sepsis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (4): 5027–5033. DOI: 10.3892/ol.2018.9308.
- [35] Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Clinical evaluation of circulating microRNA-25 level change in sepsis and its potential relationship with oxidative stress [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (7): 7675–7684.
- [36] Zhang F, Fan X, Bai Y, et al. miR-125b regulates procalcitonin production in monocytes by targeting Stat3 [J]. *Microbes Infect*, 2016, 18 (2): 102–108. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.027.
- [37] Ma H, Wang X, Ha T, et al. MicroRNA-125b prevents cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by targeting TRAF6-mediated nuclear factor κB activation and p53-mediated apoptotic signaling [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214 (11): 1773–1783. DOI: 10.1093/infdis/jiw449.
- [38] Rajput C, Tauseef M, Farazuddin M, et al. MicroRNA-150 suppression of angiotensin-2 generation and signaling is crucial for resolving vascular injury [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (2): 380–388. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306997.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Rahmel T, Schäfer ST, Frey UH, et al. Increased circulating microRNA-122 is a biomarker for discrimination and risk stratification in patients defined by sepsis-3 criteria [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5): e0197637. DOI: 10.1371/journal.pone.0197637.
- [42] Huang Q, Huang C, Luo Y, et al. Circulating lncRNA NEAT1 correlates with increased risk, elevated severity and unfavorable prognosis in sepsis patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (9): 1659–1663. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.06.008.
- [43] Dai Y, Liang Z, Li Y, et al. Circulating long noncoding RNAs as potential biomarkers of sepsis: a preliminary study [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21 (11): 649–657. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0061.
- [44] Le Y, Chen T, Xun K, et al. Expression of the long intergenic non-coding RNA (lincRNA) of the NED25 gene modulates the microRNA-125b, STAT3, nitric oxide, and procalcitonin signaling pathways in patients with sepsis [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4555–4566. DOI: 10.12659/MSM.907496.
- [45] Chen H, Wang X, Yan X, et al. LncRNA MALAT1 regulates sepsis-induced cardiac inflammation and dysfunction via interaction with miR-125b and p38 MAPK/NFκB [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 69–76. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.038.
- [46] Zeng Q, Wu J, Yang S. Circulating lncRNA ITS1N1-2 is upregulated, and its high expression correlates with increased disease severity, elevated inflammation, and poor survival in sepsis patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 (4): e22836. DOI: 10.1002/jcla.22836.
- [47] Xu Y, Shao B. Circulating long noncoding RNA ZNF1 antisense RNA negatively correlates with disease risk, severity, inflammatory markers, and predicts poor prognosis in sepsis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (9): e14558. DOI: 10.1097/MD.00000000000014558.

(收稿日期: 2020-05-12)

• 科研新闻速递 •

一项关于埃博拉病毒病疗法的随机对照试验

尽管目前已开发出几种针对埃博拉病毒病 (EVD) 的实验性疗法,但尚缺乏随机对照临床试验数据。为此,有学者进行了一项随机对照试验,以评估这些疗法的安全性和有效性。在刚果民主共和国 2018 年 8 月暴发的 EVD 疫情期间,研究人员对 4 种疗法进行了临床试验比较。受试对象为在反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 分析中埃博拉病毒 RNA 阳性的任何年龄的患者。所有患者在接受标准治疗的基础上,按照 1:1:1:1 的比例随机分组,分别接受静脉注射三联单克隆抗体混合制剂 ZMapp 治疗 (对照组)、单独抗病毒药 Remdesivir 治疗、单独接受单克隆抗体 MAb114 治疗或三联单克隆抗体混合制剂 REGN-EB3 治疗。REGN-EB3 组是在后期试验方案中添加的治疗组,因此研究人员将这些患者的数据与添加 REGN-EB3 组时或之后纳入的 ZMapp 组患者 (ZMapp 亚组) 的数据进行比较。主要评价指标是患者的 28 d 病死率。结果显示:2018 年 11 月 20 日至 2019 年 8 月 9 日,研究人员共招募了 681 例患者;数据和安全监察委员会于 2019 年 8 月 9 日建议将该试验的剩余部分患者只分配到 MAb114 组和 REGN-EB3 组;提出该建议的依据是试验中期分析结果显示,在病死率方面,这两个组均优于 ZMapp 和 Remdesivir 组。治疗第 28 天,MAb114 组 174 例患者中有 61 例 (35.1%) 死亡,而 ZMapp 组 169 例患者中有 84 例 (49.7%) 死亡,两组比较差异有统计学意义 ($P=0.007$);REGN-EB3 组 155 例患者中有 52 例 (33.5%) 死亡,ZMapp 亚组 154 例患者中有 79 例 (51.3%) 死亡,两组比较差异有统计学意义 ($P=0.002$)。患者入院前症状持续时间较短、病毒载量低、血清肌酐和转氨酶水平基线值较低均与其生存改善相关。4 起严重不良事件被判定为可能与试验药物相关。研究人员据此得出结论:MAb114 和 REGN-EB3 在降低 EVD 病死率方面均优于 ZMapp。科学和伦理上合理的临床研究可以在疾病暴发期间开展,而且这些研究有助于我们对疾病暴发采取应对措施。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2019,381(24):2293–2303