

• 论著 •

脓毒症患者外周血淋巴细胞中微小 RNA-126 表达量与细胞凋亡及预后的相关性分析

邹琪 赵士兵 吴强 汪华学 何先弟 刘成

蚌埠医学院第一附属医院重症医学科,安徽蚌埠 233000

通信作者:刘成, Email: Piero1623@163.com

【摘要】 目的 分析脓毒症患者外周血淋巴细胞中微小 RNA-126(miR-126)的表达与凋亡及预后的关系,探讨其可能的潜在调控机制。方法 选择2019年1月至12月在蚌埠医学院第一附属医院重症监护病房(ICU)住院治疗的30例一般感染患者和20例脓毒症患者。取外周血分离淋巴细胞,用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 miR-126 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的表达量,同时测定肝肾功能等实验室指标,并计算序贯器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况评分 II(APACHE II),观察 28 d 预后。用 Pearson 法分析 miR-126 与 caspase-3、APACHE II 评分的相关性;用受试者工作特征曲线(ROC)分析 miR-126 对预后的预测价值;同时根据 miR-126 预测预后的最佳截断值将患者分为两组,绘制患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线。结果 与一般感染组比较,脓毒症组患者外周血淋巴细胞中 miR-126 表达量显著降低[miR-126 mRNA ($2^{-\Delta Ct}$): 1.239 ± 0.134 比 1.599 ± 0.110 , $P < 0.01$], caspase-3 表达量和 APACHE II 评分明显升高[caspase-3 mRNA ($2^{-\Delta Ct}$): 1.172 ± 0.132 比 0.901 ± 0.143 , APACHE II (分): 19.75 ± 3.74 比 12.63 ± 3.94 , 均 $P < 0.01$]。Pearson 相关分析显示,感染患者淋巴细胞中 miR-126 表达量与 caspase-3 表达量($r = -0.678$, $P < 0.001$)、APACHE II 评分($r = -0.581$, $P < 0.001$)均呈显著负相关。ROC 曲线分析显示,外周血淋巴细胞 miR-126 表达量预测患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.823 ($P < 0.001$),最佳截断值为 1.395 时,敏感度为 75.0%,特异度为 71.4%,阳性预测值为 81.1%,阴性预测值为 63.6%,阳性似然比为 2.622,阴性似然比为 0.350。此外,以 miR-126 最佳截断值分为高 miR-126 组(miR-126 > 1.395 , 31 例)和低 miR-126 组(miR-126 ≤ 1.395 , 19 例),Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,高 miR-126 组 28 d 累积生存率高于低 miR-126 组(Log-Rank: $\chi^2 = 11.702$, $P = 0.001$)。结论 脓毒症患者外周血淋巴细胞中 miR-126 可能通过促进淋巴细胞凋亡增加来影响免疫状态,其表达量高低能够反映脓毒症患者严重程度及预后。

【关键词】 微小 RNA-126; 淋巴细胞; 脓毒症; 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3; 预后

基金项目: 安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0244, KJ2019A0351); 贝朗蛇牌学院重症科学基金(BBDF-ICU-2018-002); 安徽省蚌埠市科技创新指导类项目(20180332)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200213-00181

Correlation analysis of microRNA-126 expression in peripheral blood lymphocytes with apoptosis and prognosis in patients with sepsis

Zou Qi, Zhao Shibing, Wu Qiang, Wang Huaxue, He Xiandi, Liu Cheng

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China

Corresponding author: Liu Cheng, Email: Piero1623@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of microRNA-126 (miR-126) in peripheral blood lymphocytes with apoptosis and prognosis in patients with sepsis, and to explore its potential regulatory mechanism. **Methods** Thirty patients with general infection and 20 patients with sepsis admitted to the department of intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January to December 2019 were enrolled. Peripheral blood was taken to separate lymphocytes, and the expressions of miR-126 and caspase-3 were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). At the same time, the liver and kidney function and other laboratory indexes were measured, and the sequential organ failure assessment (SOFA) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores were calculated. The 28-day prognosis was observed. Pearson method was used to analyze the correlation between miR-126 and caspase-3, APACHE II score. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of miR-126 on prognosis; at the same time, according to the best cut-off value of miR-126 in predicting prognosis, the patients were divided into two groups, and the 28-day Kaplan-Meier survival curve was drawn. **Results** The expression of miR-126 in peripheral blood lymphocytes of patients with sepsis was lower than that of patients with general infection [miR-126 mRNA ($2^{-\Delta Ct}$): 1.239 ± 0.134 vs. 1.599 ± 0.110 , $P < 0.01$], while the expression of caspase-3 and APACHE II score were significantly increased [caspase-3 mRNA ($2^{-\Delta Ct}$): 1.172 ± 0.132 vs. 0.901 ± 0.143 , APACHE II: 19.75 ± 3.74 vs. 12.63 ± 3.94 , both $P < 0.01$]. Pearson correlation analysis showed that the expression of miR-126 was negatively correlated with the expression of caspase-3

($r = -0.678, P < 0.001$) and APACHE II score ($r = -0.581, P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) for predicting the prognosis by miR-126 expression in peripheral blood lymphocytes was 0.823 ($P < 0.001$). When the best cut-off value was 1.395, the sensitivity was 75.0%, the specificity was 71.4%, the positive predictive value was 81.1%, the negative predictive value was 63.6%, the positive likelihood ratio was 2.622, and the negative likelihood ratio 0.350. In addition, the patients were divided into high miR-126 group (miR-126 > 1.395, $n = 31$) and low miR-126 group (miR-126 \leq 1.395, $n = 19$) according to the best cut-off value of miR-126. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 28-day cumulative survival rate of high miR-126 group was higher than that of low miR-126 group (Log-Rank: $\chi^2 = 11.702, P = 0.001$). **Conclusion** miR-126 in peripheral blood lymphocytes of patients with sepsis may affect immune status by promoting apoptosis of lymphocytes, and its expression level can reflect the severity and prognosis of sepsis.

【Key words】 MicroRNA-126; Lymphocyte; Sepsis; Caspase-3; Prognosis

Fund program: Key Projects of Natural Science Research in Colleges and Universities of Anhui Province of China (KJ2018A0244, KJ2019A0351); Research Fund for Critical Care Science of Bei Lang She Pai College (BBDF-ICU-2018-002); Bengbu City Science and Technology Innovation Guidance Project of Anhui Province of China (20180332)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200213-00181

免疫功能紊乱在脓毒症中贯穿始末,在脓毒症发展中起着关键的作用^[1]。免疫细胞凋亡已被证实是脓毒症免疫功能紊乱的重要机制之一,能够影响脓毒症预后^[2]。近年来,随着上述基础理论的提出,脓毒症免疫调理方面的治疗或干预措施越来越多。虽然脓毒症免疫调节治疗达到了一定预期效果,但我们认识到脓毒症免疫应答是一个较为复杂的网络系统,不能简单地用增强或减弱免疫反应来调节脓毒症免疫状态,改善脓毒症结局。随着基因组学在脓毒症中研究增多,发现多种微小RNA(miRNA)在脓毒症中出现明显差异性表达^[3],其中一部分miRNA参与了脓毒症免疫细胞的调控,对免疫状态调节起到关键作用。

有学者发现,miR-126基因敲除小鼠体内CD4⁺T细胞功能显著增强,并且能够使T细胞向辅助性T细胞1(Th1)细胞亚群分化^[4],说明miR-126能够调控T淋巴细胞。miR-126是否通过脓毒症淋巴细胞凋亡途径进行调控目前仍不清楚。基于上述假设,本研究通过检测脓症患者淋巴细胞miR-126、凋亡相关蛋白天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)的表达,分析miR-126与凋亡的关系,并进一步探讨miR-126对脓症患者预后等的影响。

1 资料和方法

1.1 病例纳入及排除标准:选择2019年1月至12月在本院重症监护病房(ICU)住院治疗的一般感染患者和脓症患者。

1.1.1 纳入标准:脓毒症符合Sepsis-3诊断标准^[5],即感染+序贯器官衰竭评分(SOFA)>2分。

1.1.2 排除标准:①年龄>75岁或<18岁;②血液系统疾病;③风湿免疫性疾病;④肿瘤。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过医院伦理委员会批准(审批号:BYFY-2018KY08),患者或家属知情本研究并签署知情同意书。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 一般指标:入组后记录患者年龄、性别、感染部位;留取外周血,其中15 mL送检血生化、血常规等指标,另外10 mL外周血分离淋巴细胞用于miR-126检测;计算SOFA评分和急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II);观察或随访28 d预后。

1.3.2 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测淋巴细胞miR-126、caspase-3表达

1.3.2.1 外周血淋巴细胞分离:取外周血加于淋巴细胞分离液之上,使用水平转子离心机500×g离心20 min;离心后收集白色淋巴细胞层,与生理盐水混匀后500×g离心10 min,弃上清液,留取管底细胞;重复混匀离心2次即得淋巴细胞。

1.3.2.2 RT-PCR检测:引物序列由江苏凯基生物科技有限公司设计,安徽通用生物有限公司合成。miR-126正义链:5'-TGGCGACGGACATTATTAC-TTT-3',反义链:5'-ACGGCGCATTATTACTCACGG-3'; caspase-3正义链:5'-TTTGAGATGTGTTGCCGT-GCG-3',反义链:5'-GTAACCCCTGCTTAATCGTCA-3'。使用RNA提取试剂盒提取淋巴细胞总RNA,采用分光光度计测定RNA浓度,荧光定量PCR测定miR-126和caspase-3的表达量,循环数法(2^{-ΔCt})分析处理数据。

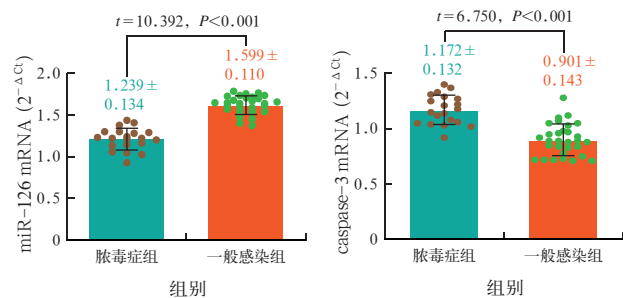
1.4 统计学方法:使用SPSS 24.0软件对所有数据进行分析。计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关性采用Pearson相关分析。

用受试者工作特征曲线(ROC)分析 miR-126 对感染患者 28 d 预后的预测价值,并根据 miR-126 最佳截断值将所有患者分为高 miR-126 组和低 miR-126 组,绘制两组患者 28 d 的 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):最终纳入一般感染患者 30 例,脓毒症患者 20 例。两组患者间年龄、性别和感染部位比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与一般感染组比较,脓毒症组 SOFA 评分、APACHE II 评分、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿素、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)显著升高,白蛋白明显下降(均 $P < 0.05$)。

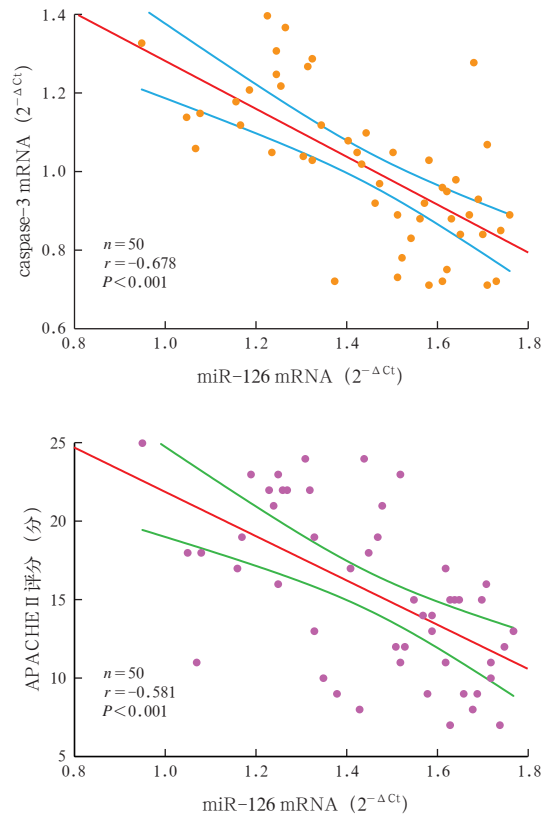
2.2 两组外周血淋巴细胞中 miR-126、caspase-3 表达(图 1):脓毒症组外周血淋巴细胞中 miR-126 表达量较一般感染组明显减低, caspase-3 表达量较一般感染组明显增高(均 $P < 0.01$)。



注: miR-126 为微小 RNA-126, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3

图 1 两组患者外周血淋巴细胞中 miR-126、caspase-3 mRNA 表达比较

2.3 相关性(图 2):所有感染患者外周血淋巴细胞中 miR-126 与 caspase-3 的表达量呈线性负相关,与 APACHE II 评分呈显著负相关(均 $P < 0.01$)。



注: miR-126 为微小 RNA-126, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II

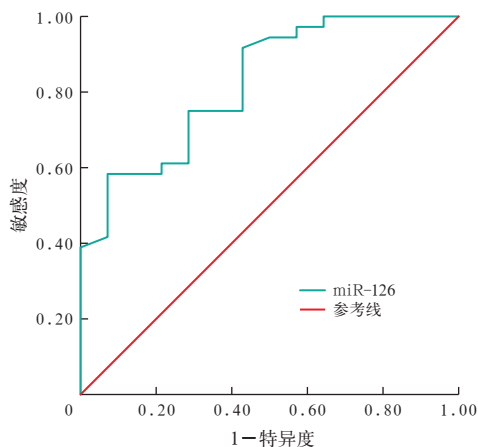
图 2 感染患者外周血淋巴细胞中 miR-126 与 caspase-3 和 APACHE II 评分的相关性

2.4 外周血淋巴细胞 miR-126 表达量对感染患者预后的判断(图 3):淋巴细胞 miR-126 表达量预测感染患者预后的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.823 ($P < 0.001$),最佳截断值为 1.395 时,敏感度为 75.0%,特异度为 71.4%,阳性预测值为 81.1%,阴性预测值为 63.6%,阳性似然比为 2.622,阴性似然比为 0.350。

表 1 脓毒症患者与一般感染患者基线资料比较

组别	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		感染部位[例(%)]				APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
			男性	女性	肺部	血流	腹腔	泌尿系		
脓毒症组	20	44.15 ± 8.85	13	7	10(50.0)	4(20.0)	5(25.0)	1(5.0)	19.75 ± 3.74	10.75 ± 2.79
一般感染组	30	46.47 ± 9.90	21	9	16(53.3)	3(10.0)	9(30.0)	2(6.7)	12.63 ± 3.94	7.43 ± 2.21
t / χ^2 值		0.845	0.138		0.053	0.339	0.149	0.133	6.380	4.681
P 值		0.402	0.710		0.817	0.560	0.700	0.715	<0.001	<0.001
组别	例数(例)	尿素(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SCr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	28 d 死亡[例(%)]		
脓毒症组	20	15.50 ± 3.98	167.50 ± 70.50	183.3 ± 88.14	23.45 ± 3.97	15.50 ± 3.98	347.05 ± 93.82	8(40.0)		
一般感染组	30	7.16 ± 1.83	91.90 ± 34.16	102.83 ± 50.44	25.93 ± 3.50	7.16 ± 1.83	139.83 ± 60.85	6(20.0)		
t / χ^2 值		10.037	5.066	4.985	2.329	10.037	9.490	2.381		
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.024	<0.001	<0.001	0.123		

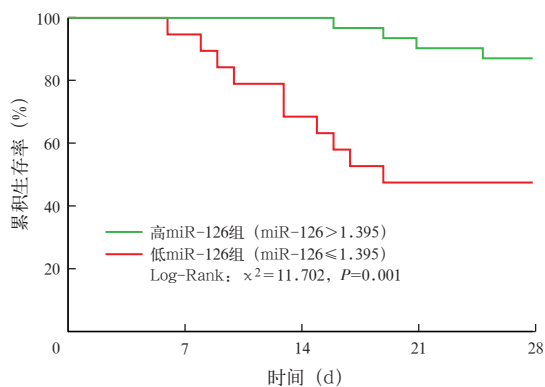
注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, BUN 为血尿素氮, SCr 为血肌酐



注: miR-126 为微小 RNA-126, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图3 外周血淋巴细胞中 miR-126 表达量对感染患者预后判断的 ROC 曲线

2.5 不同 miR-126 水平感染患者 28 d 预后(图4):以 miR-126 表达量预测预后的最佳截断值为分界,将所有患者分为高 miR-126 组(miR-126 > 1.395, 31 例)和低 miR-126 组(miR-126 ≤ 1.395, 19 例)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,高 miR-126 组患者 28 d 累积生存率明显高于低 miR-126 组(Log-Rank: $\chi^2 = 11.702, P = 0.001$)。



注: miR-126 为微小 RNA-126

图4 不同外周血淋巴细胞 miR-126 水平两组感染患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

脓毒症是 ICU 中常见的严重感染性疾病,可导致多个器官功能障碍,病死率高^[6],发病机制复杂,其中包括免疫功能紊乱、线粒体功能障碍、细胞凋亡等。有研究表明,免疫细胞凋亡在脓毒症免疫功能紊乱中起关键作用^[7]。如果细胞凋亡发生异常,将会打破内环境的稳定,通过外源性或内源性的细胞凋亡途径激活 caspase-3,从而启动凋亡,所以 caspase-3 可以很好地反映细胞凋亡程度。

近年来,脓毒症免疫功能紊乱是重症医学中的

研究重点,因为免疫细胞受损和功能障碍能影响脓毒症的进程^[8]。有研究者发现,脓毒症会使 T 淋巴细胞凋亡增加,认为 T 淋巴细胞的无反应性与 T 淋巴细胞凋亡密切相关^[9]。脓毒症免疫状态受到抑制与淋巴细胞凋亡导致免疫功能紊乱有关^[10]。本研究显示,脓症患者外周血淋巴细胞 caspase-3 表达明显增加,与上述观点保持一致。根据上述理论,有学者使用凋亡抑制剂来抑制免疫细胞凋亡,可以改善免疫状态,使病死率降低^[11]。随着目前对 miRNA 研究的深入,学者们除了使用药物调控脓毒症免疫状态研究外,还对脓毒症有关的 miRNA 进行了研究,发现多种 miRNA 参与了免疫细胞的调控,有研究者发现, miR-142-3p 可以调控诱导型调节性 T 细胞功能和凋亡,并且增强了调节性 T 细胞在体外和体内的抗细胞凋亡能力及存活功能^[12];上调 miR-26a 可以缓解脂多糖(LPS)诱导的线粒体损伤、细胞凋亡和炎症反应^[13];对 miR-21-5p 过表达可以抑制高氧性急性肺损伤大鼠 II 型肺泡上皮细胞凋亡^[14];脓症患者体内 miR-155 和 miR-146 参与对炎症因子释放的调节,可导致脓毒症免疫失衡^[15];miR-155 能够明显抑制肺泡巨噬细胞炎症反应^[16];过表达 miR-146b 能够导致细胞 S 期的缺陷和凋亡,从而影响对 T 细胞受体(TCR)的免疫应答,导致 CD4⁺T 细胞数量相对减少^[17]。本研究显示,脓症患者外周血淋巴细胞中 miR-126 表达量较一般感染者明显减少,可能与淋巴细胞数量和状态有关,影响脓毒症免疫状态。miR-126 可通过血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2)轴调控浆细胞样树突细胞的功能,参与感染中的固有免疫应答^[18]。也有研究证实, miR-126 通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B(PI3K/AKT)通路可以诱导调控 T 细胞,证明其具有调控机体免疫应答的作用^[19]。敲除 miR-126 基因可增强体内 CD4⁺T 细胞的功能活性,促进 CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞分化^[20]。上述研究均说明 miR-126 参与了免疫状态的调节,与免疫细胞有关。

有研究表明,抑制 miR-126 可减轻炎症反应,抑制丝裂素活化蛋白激酶 / c-Jun 氨基末端激酶(MAKP/JNK)通路,导致细胞凋亡增多^[21]。抑制 miR-126 还可以使 caspase-3 活性增加,诱导细胞凋亡^[22]。也有研究证实,miR-126 可能通过 PI3K/AKT 通路影响内皮细胞凋亡^[23]。上述研究说明 miR-126 与细胞凋亡有关。本研究显示,淋巴细胞中 miR-126 与 caspase-3 表达量呈线性负相关,说明 miR-126 通

过调控淋巴细胞凋亡进行免疫调理作用,与上述研究结论一致。

目前,APACHE II评分已广泛用于ICU中,是质控不可或缺的重要指标之一,能够反映各类患者疾病严重程度^[24]。郝金香等^[25]研究发现,血清中miR-122表达水平与患者病情严重程度及预后相关,并且miR-122联合APACHE II评分对患者预后具有较高的评估价值。本研究显示,miR-126表达量与感染患者APACHE II评分呈线性负相关,表明外周血淋巴细胞中miR-126表达量能反映患者感染的严重程度;进一步分析显示,高miR-126组患者的28d累积生存率明显升高,说明外周血淋巴细胞中miR-126表达量可以反映患者预后。

综上所述,本研究显示,脓毒症患者外周血淋巴细胞中miR-126表达明显减少,可能通过促进淋巴细胞凋亡增加来影响免疫状态。miR-126表达量能够反映感染的严重程度,在脓毒症预后判断方面具有一定的预测价值。但脓毒症淋巴细胞中miR-126调控细胞凋亡的具体机制仍不清楚,期待下一步更深层次的基础研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Xu R, Lin F, Bao C, et al. Mechanism of C5a-induced immunologic derangement in sepsis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14 (9): 792-793. DOI: 10.1038/cmi.2017.68.

[2] Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D, et al. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25 (4): 477-483. DOI: 10.1016/j.coi.2013.05.006.

[3] Hasegawa D, Yamakawa K, Taniguchi K, et al. Clinical significance of microRNAs in patients with sepsis: protocol for a systematic review and Meta-analysis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9 (4): 211. DOI: 10.3390/diagnostics9040211.

[4] Chu F, Hu Y, Zhou Y, et al. MicroRNA-126 deficiency enhanced the activation and function of CD4⁺ T cells by elevating IRS-1 pathway [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191 (2): 166-179. DOI: 10.1111/cei.13067.

[5] 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.

[6] Rahmel T. SSC international guideline 2016: management of sepsis and septic shock [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2018, 53 (2): 142-148. DOI: 10.1055/s-0043-114639.

[7] Riché F, Chousterman BG, Valleur P, et al. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 42. DOI: 10.1186/s13054-017-1934-4.

[8] Ge Y, Huang M, Wu Y, et al. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (2): 2027-2039. DOI: 10.1111/jcmm.14902.

[9] Atmatzidis S, Koutelidakis IM, Chatzimavroudis G, et al. Detrimental effect of apoptosis of lymphocytes at an early time point of experimental abdominal sepsis [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 321. DOI: 10.1186/1471-2334-11-321.

[10] Girardot T, Rimmelé T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22 (2): 295-305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3.

[11] Waiser J, Budde K, Schütz M, et al. Comparison between bortezomib

and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (3): 1246-1251. DOI: 10.1093/ndt/gfr465.

[12] 高骥. miRNA-142-3p 调控诱导型调节性 T 细胞功能和凋亡的作用机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2019. Gao J. Mechanism of miRNA-142-3p in regulating the function and apoptosis of induced regulatory T cells [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019.

[13] 李彦, 叶璐. 干扰长链非编码 RNA TUG1 上调 miR-26a 缓解 LPS 诱导的脓毒症大鼠线粒体损伤和免疫紊乱 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36 (2): 125-131. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.202000021.

[14] 张伟, 徐乐, 陈森, 等. miR-21-5p 过表达对高氧性急性肺损伤大鼠 AEC II 早期凋亡的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (8): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.013. Zhang W, Xu L, Chen M, et al. Effect of overexpression of microRNA-21-5p on early apoptosis of type II alveolar epithelial cells in rats with hyperoxic acute lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (8): 978-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.013.

[15] Pfeiffer D, Roßmanith E, Lang I, et al. miR-146a, miR-146b, and miR-155 increase expression of IL-6 and IL-8 and support HSP10 in an *in vitro* sepsis model [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0179850. DOI: 10.1371/journal.pone.0179850.

[16] 彭巍, 赵宁, 刘琴, 等. 微小 RNA-155 可降低脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞炎症反应 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (11): 1061-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.010. Peng W, Zhao N, Liu Q, et al. MicroRNA-155 reduces inflammatory response induced by lipopolysaccharide in alveolar macrophages [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (11): 1061-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.010.

[17] Burger ML, Xue L, Sun Y, et al. Premalignant PTEN-deficient thymocytes activate microRNAs miR-146a and miR-146b as a cellular defense against malignant transformation [J]. *Blood*, 2014, 123 (26): 4089-4100. DOI: 10.1182/blood-2013-11-539411.

[18] Agudo J, Ruza A, Tung N, et al. The miR-126-VEGFR2 axis controls the innate response to pathogen-associated nucleic acids [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (1): 54-62. DOI: 10.1038/ni.2767.

[19] Qin A, Wen Z, Zhou Y, et al. MicroRNA-126 regulates the induction and function of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells through PI3K/AKT pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (2): 252-264. DOI: 10.1111/jcmm.12003.

[20] 崔盼盼, 胡燕, 陶弋婧, 等. miR-126 敲减增强小鼠 CD4⁺T 细胞体内活性并促进其向 Th1 细胞分化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32 (3): 347-351. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007690. Cui PP, Hu Y, Tao YJ, et al. miR-126 knockdown enhances the activity of murine CD4⁺T cells *in vivo* and promotes their differentiation into Th1 cells [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2016, 32 (3): 347-351. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007690.

[21] Yu CD, Miao WH, Zhang YY, et al. Inhibition of miR-126 protects chondrocytes from IL-1 β induced inflammation via upregulation of Bel-2 [J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7 (6): 414-421. DOI: 10.1302/2046-3758.76.BJR-2017-0138.R1.

[22] Cheng XW, Wan YF, Zhou Q, et al. MicroRNA-126 inhibits endothelial permeability and apoptosis in apolipoprotein E-knockout mice fed a high-fat diet [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (3): 3061-3068. DOI: 10.3892/mmr.2017.6952.

[23] Chen L, Wang J, Wang B, et al. MiR-126 inhibits vascular endothelial cell apoptosis through targeting PI3K/Akt signaling [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95 (3): 365-374. DOI: 10.1007/s00277-015-2567-9.

[24] Goldhill DR, Withington PS. Mortality predicted by APACHE II. The effect of changes in physiological values and post-ICU hospital mortality [J]. *Anaesthesia*, 1996, 51 (8): 719-723. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07882.x.

[25] 郝金香, 许俊旭, 梁勇, 等. miR-122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (6): 694-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.007. Hao JX, Xu JX, Liang Y, et al. Prognostic value of microRNA-122 combined with APACHE II score in patient with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (6): 694-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.007.

(收稿日期: 2020-02-13)