

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.011

论著·临床

# 新生儿脓毒血症血清 miR-141、miR-181a 水平及对病情严重程度的影响

刘延霞, 麦菁芸, 林则彬, 蒙晶

基金项目: 海南省医药卫生科研项目(21A200130)

作者单位: 570000 海口, 海南现代妇女儿童医院新生儿科(刘延霞、林则彬、蒙晶); 325000 温州医科大学附属二院育英儿童医院新生儿科(麦菁芸)

通信作者: 蒙晶, E-mail: 415969669@qq.com

**【摘要】** 目的 分析新生儿脓毒血症血清 miR-141、miR-181a 水平及对病情严重程度的影响。方法 选取 2021 年 6 月—2022 年 8 月海南现代妇女儿童医院新生儿科诊治脓毒血症患儿 50 例为研究对象, 根据患儿的序贯器官衰竭评分(SOFA)分为轻症组 27 例和重症组 23 例。比较 2 组患儿血清 miR-141、miR-181a、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)水平, 采用 Pearson 法分析血清 miR-141、miR-181a 与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析脓毒血症患儿病情严重程度的影响因素, 采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-141、miR-181a 预测病情严重程度的价值。结果 重症组血清 miR-141 和 miR-181a 水平低于轻症组, CRP、PCT 水平及 APACHE-II 评分高于轻症组( $t = 8.977, 5.972, 9.605, 7.981, 7.054, P$  均  $< 0.001$ ); 血清 miR-141、miR-181a 与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 均呈负相关(miR-141:  $r = -0.570, -0.741, -0.582$ ; miR-181a:  $-0.569, -0.513, -0.576, P$  均  $< 0.001$ )。血清 miR-141 高、miR-181a 高为脓毒血症患儿病情加重的保护因素[ $OR(95\% CI) = 0.33(0.18 \sim 0.52), 0.27(0.14 \sim 0.46)$ ], APACHE-II 评分高、CRP 高和 PCT 高为病情加重的危险因素[ $OR(95\% CI) = 1.56(1.14 \sim 1.83), 2.18(1.52 \sim 2.71), 1.67(1.27 \sim 1.93)$ ]。血清 miR-141、miR-181a 及二者联合预测新生儿脓毒血症病情严重程度的 AUC 分别为 0.936、0.856、0.959, 二者联合优于各自单独预测效能( $Z = 5.318, 9.652, P$  均  $< 0.001$ )。结论 血清 miR-141、miR-181a 在新生儿脓毒血症中低表达, 与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 呈负相关, 其水平升高是脓毒血症患儿病情加重的保护因素, 对新生儿脓毒血症病情变化有较好的预测价值。

**【关键词】** 新生儿脓毒血症; miR-141; miR-181a; 病情严重程度**【中图分类号】** R631<sup>+</sup>.2 **【文献标识码】** A

**Serum levels of miR-141 and miR-181a in neonatal sepsis and their impact on the severity of the condition** Liu Yanxia\*, Mai Jingyun, Lin Zebin, Meng Jing. \*Department of Neonatology, Hainan Modern Women's and Children's Hospital, Hainan Province, Haikou 570000, China

Corresponding author: Meng Jing, E-mail: 415969669@qq.com

Funding program: Hainan Medical and Health Research Project(21A200130)

**【Abstract】 Objective** To investigate the serum levels of miR-141 and miR-181a in neonatal sepsis and their impact on the severity of the condition. **Methods** Fifty children with sepsis diagnosed and treated in the Neonatal Department of Hainan Modern Women's and Children's Hospital from June 2021 to August 2022 were selected as the research subjects. According to the sequential organ failure score (SOFA) of the children, they were divided into a mild group of 27 cases and a severe group of 23 cases. The levels of serum miR-141, miR-181a, C-reactive protein (CRP), Calcitonin (PCT) and acute physiology and chronic health score (APACHE - II) were compared between the two groups. Pearson's method was used to analyze the correlation between serum miR-141, miR-181a and APACHE - II, CRP, PCT. Multifactor logistic regression was used to analyze the factors affecting the severity of sepsis in children; ROC curve was used to analyze the value of miR-181a in predicting disease severity. **Results** The serum levels of miR-141 and miR-181a in the severe group were lower than those in the mild group, while CRP, PCT levels, and APACHE - II scores were higher than those in the mild group ( $t = 8.977, 5.972, 9.605, 7.981, 7.054, P < 0.001$ ); Serum miR-141 and miR-181a were negatively correlated with APACHE - II, CRP,

and PCT (miR-141:  $r = -0.570, -0.741, -0.582$ , miR-181a:  $-0.569, -0.513, -0.576, P < 0.001$ ). High serum miR-141 and miR-181a levels are protective factors for exacerbation of sepsis in children [OR(95% CI)=0.33 (0.18 - 0.52), 0.27 (0.14 - 0.46)], while high APACHE II scores, CRP levels, and PCT levels are risk factors for exacerbation [OR(95% CI)=1.56 (1.14 - 1.83), 2.18 (1.52 - 2.71), 1.67 (1.27 - 1.93)]. The AUC of serum miR-141, miR-181a, and their combination in predicting the severity of neonatal sepsis were 0.936, 0.856, and 0.959, respectively. The combination of the two was superior to their respective independent predictive efficacy ( $Z = 5.318, 9.652, P < 0.001$ ). **Conclusion** The low expression of serum miR-141 and miR-181a in neonatal sepsis is negatively correlated with APACHE-II score, CRP, and PCT. The elevated levels of miR-141 and miR-181a are protective factors for the worsening of sepsis in children, and have good predictive value for the changes in neonatal sepsis.

**【Key words】** Neonatal sepsis; Micro RNA-141; Micro RNA-181a; Severity of the disease

新生儿脓毒血症是指细菌、真菌等微生物在新生儿血液中异常增殖并分泌毒素产生全身炎症反应的一种综合征<sup>[1]</sup>。临床多表现为感染性休克和多器官功能障碍,严重者可迅速死亡<sup>[2]</sup>。研究表明,新生儿脓毒血症的病死率可高达 50%<sup>[3]</sup>。因此,需要找到能预测脓毒血症病情严重程度的指标,从而早期干预,防止病情恶化。研究表明,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)等炎症指标对脓毒血症有较好的诊断价值,但对病情变化的预测不理想<sup>[4]</sup>。近年来研究发现,miR-141、miR-181a 广泛参与炎症反应,对胃炎、类风湿关节炎等疾病有较好的预测价值<sup>[5-6]</sup>,但目前尚无二者与脓毒血症严重程度有关的报道。现分析血清 miR-141、miR-181a 水平对新生儿脓毒血症病情严重程度的影响,建立新的预测指标体系,及时判断脓毒血症病情变化,从而尽早优化治疗方案,防止病情恶化,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2022 年 8 月海南现代妇女儿童医院新生儿科收治脓毒血症患儿 50 例为研究对象。根据患儿的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)分为轻症组 27 例和重症组 23 例。2 组患儿在性别、胎龄、出生体质量、发病日龄、感染部位比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(HL2021013),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:参照“中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)”<sup>[7]</sup>制定:①白细胞水平异常(所有白细胞或中性粒细胞水平变化  $> 10\%$ );②直肠、膀胱、口腔或中心静脉导管测量体温异常( $> 38.5^\circ\text{C}$  或  $< 36^\circ\text{C}$ );③心率  $>$  同年龄组 2 个标准差,持续加快超过 30 min 且无明确病因,或心率  $<$  同年龄组第 10 百分位,持续减慢超过 30 min 且无明确病因;④呼吸频率  $>$  同年龄组 2 个标准差,或需要机

械通气。以上 4 项需包含 2 项以上,且必须包含①或②项。(2) 纳入标准:①符合新生儿脓毒血症诊断;②发病 48 h 内;③之前未接受药物或其他措施治疗。(3) 排除标准:①合并先天性心脏病;②合并血液系统疾病;③合并先天性畸形;④合并新生儿黄疸;⑤合并肝肾功能不全;⑥临床资料不完整。

表 1 轻症组、重症组患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between mild and severe patients

项 目	重症组 (n=23)	轻症组 (n=27)	$t/\chi^2$ 值	P 值	
性别[例(%)]	男	14(60.87)	16(59.26)	0.013	0.908
	女	9(39.13)	11(40.74)		
胎龄( $\bar{x} \pm s$ , 周)	36.85 $\pm$ 7.32	37.46 $\pm$ 7.41	0.291	0.772	
出生体质量( $\bar{x} \pm s$ , g)	3 412.7 $\pm$ 612.6	3 451.6 $\pm$ 637.4	0.219	0.827	
发病日龄( $\bar{x} \pm s$ , d)	7.82 $\pm$ 1.56	8.15 $\pm$ 1.63	0.728	0.470	
感染部位 [例(%)]	肺	15(65.22)	17(62.96)	0.251	0.969
	胃肠道	4(17.39)	5(18.52)		
	颅内	3(13.04)	3(11.11)		
	其他	1(4.35)	2(7.41)		

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-141 和 miR-181a 表达检测:抽取患儿空腹静脉血 3 ml,离心留取上层血清。采用 miRNA 提取分离试剂盒[凯杰生物工程(深圳)有限公司]提取血清 miRNA,采用 miRNA 的 cDNA 反转录试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司)将 miRNA 反转录为 cDNA。根据 miRNA 荧光定量检测试剂盒(上海泽叶生物科技有限公司)说明书配制反转录体系,将配置好的体系放入 Applied Biosystems 的实时荧光定量 PCR 仪进行扩增。反应程序为:95 $^\circ\text{C}$  加热 1 min,95 $^\circ\text{C}$  变性 30 s,58 $^\circ\text{C}$  退火 40 s,72 $^\circ\text{C}$  延伸 30 s,最后 72 $^\circ\text{C}$  加热 5 min 充分反应,共进行 40 个循环。miR-141 和 miR-181a 的引物由上海生物工程公司合成,miR-141 上游引物:5'-GTACCCTCTAGAAGTCGCGCCA-3',下游引物:5'-AGTCACTACTGAAGATCTG-3'; miR-181a 上游

引物:5'-CTCGGCTCTGGCAGTCTATCT-3',下游引物:5'-TCGTTCTCGACCTGCCGGAT-3';内参采用 U6 基因,上游引物:5'-GACTGATGCTCTGGCCGA-3',下游引物:5'-GTCGGGTCTGAAGCATGG-3'。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-141 和 miR-181a 的表达量。

1.3.2 血清 CRP 和 PCT 水平检测:上述血清采用酶联免疫试剂盒进行检测(北京普利莱基因技术有限公司)。准备酶标板,每孔分别滴加血清和标准品 25  $\mu$ l, 37 $^{\circ}$ C 孵育 15 min,再滴加酶底物 100  $\mu$ l,反应 20 min,加入显色液,避光 15 min,最后滴加终止液。将酶标板放入酶标仪(山东云唐科技有限公司,型号:YT-MB96A)中,于 450 nm 波长处检测溶液吸光度,计算 CRP、PCT 水平。

1.3.3 急性生理与慢性健康评分:急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation-II, APACHE-II)测量包含 3 部分:(1)生理状态评分:体温、脉搏、呼吸、血压、血细胞分析、肝肾功能、血气分析、格拉斯哥评分等 12 个项目;(2)年龄评分:为 0~6 分;(3)慢性病理状态评分:择期手术 2 分,其余情况 5 分。将以上三项分数相加,即为总评分。分数越高,患者预后越差,死亡风险越大。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料用频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 方法分析相关性;多因素 Cox 回归分析新生儿脓毒血症预后的危险因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)预测血清 miR-141、miR-181a 对新生儿脓毒血症预后的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-141、miR-181a、CRP、PCT 水平比较 重症组血清 miR-141 和 miR-181a 水平低于轻症组,CRP、PCT 水平高于轻症组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 2。

表 2 轻症组与重症组患者血清 miR-141、miR-181a、CRP、PCT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum miR-141, miR-181a, CRP, and PCT levels between mild and severe patients

组别	例数	miR-141	miR-181a	CRP(mg/L)	PCT( $\mu$ g/L)
轻症组	27	0.99 $\pm$ 0.17	1.02 $\pm$ 0.19	15.97 $\pm$ 3.18	8.72 $\pm$ 1.74
重症组	23	0.61 $\pm$ 0.12	0.74 $\pm$ 0.13	28.16 $\pm$ 5.63	13.85 $\pm$ 2.76
$t$ 值		8.977	5.972	9.605	7.981
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组 APACHE-II 评分比较 重症组 APACHE-II 评分为(32.58  $\pm$  6.47)分,高于轻症组的(21.72  $\pm$  4.35)分( $t/P = 7.054 / < 0.001$ )。

2.3 血清 miR-141、miR-181a 与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 的相关性 脓毒血症患儿血清 miR-141、miR-181a 均与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 呈明显负相关( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 3。

表 3 脓毒血症患儿血清 miR-141、miR-181a 与 APACHE-II 评分、CRP、PCT 的相关性

Tab. 3 Serum miR-141, miR-181a correlation with APACHE-II score, CRP and PCT

指标	APACHE-II 评分		CRP		PCT	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
miR-141	-0.570	<0.001	-0.741	<0.001	-0.582	<0.001
miR-181a	-0.569	<0.001	-0.513	<0.001	-0.576	<0.001

2.4 脓毒血症患儿病情加重的多因素 Logistic 回归分析 以新生儿脓毒血症病情严重程度为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 miR-141 高和 miR-181a 高为脓毒血症患儿病情加重的保护因素( $P$  均  $< 0.01$ ),APACHE-II 评分高、CRP 高和 PCT 高为病情加重的危险因素( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 4。

表 4 脓毒血症患儿病情加重的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis of severity of sepsis in children with sepsis

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR(95% CI)
miR-141 高	-1.108	0.304	13.256	<0.001	0.33(0.18~0.52)
miR-181a 高	-1.309	0.402	10.618	<0.001	0.27(0.14~0.46)
APACHE-II 评分高	0.445	0.125	12.751	<0.001	1.56(1.14~1.83)
CRP 高	0.779	0.252	9.584	<0.001	2.18(1.52~2.71)
PCT 高	0.513	0.174	8.637	<0.001	1.67(1.27~1.93)

2.5 血清 miR-141、miR-181a 对脓毒血症患儿病情变化的 ROC 曲线分析 绘制血清 miR-141、miR-181a 水平预测新生儿脓毒血症病情严重程度的效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示,血清 miR-141、miR-181a 及二者联合预测新生儿脓毒血症病情严重程度的 AUC 分别为 0.936、0.856、0.959,二者联合检测优于各自单独预测效能( $Z = 5.318, 9.652, P < 0.001$ ),见表 5、图 1。

3 讨论

脓毒血症是新生儿常见的死亡原因,发病率逐年增长<sup>[8]</sup>。肺部、胃肠道等是脓毒血症最常发生的部

表 5 血清 miR-141、miR-181a 预测脓毒血症患儿病情变化的价值比较

Tab. 5 Comparison of the value of serum miR-141 and miR-181a in predicting changes in the condition of sepsis in children

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-141	0.674	0.936	0.865 ~ 0.972	0.913	0.926	0.839
miR-181a	0.753	0.856	0.743 ~ 0.954	0.870	0.778	0.648
二者联合		0.959	0.883 ~ 0.991	0.963	0.913	0.876

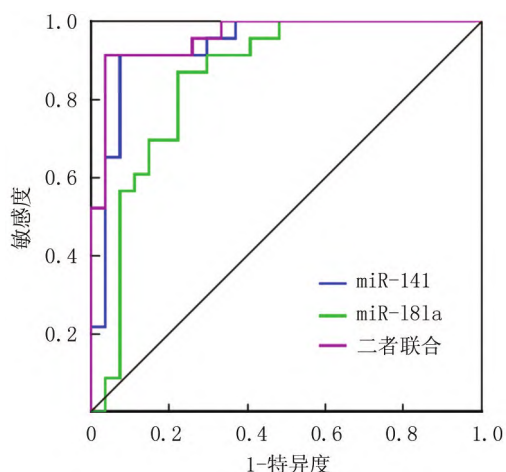


图 1 血清 miR-141、miR-181a 及二者联合预测脓毒血症患儿病情程度的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-141, miR-181a, and their combination in predicting the severity of sepsis in children

位,临床表现为重症肺炎、急性肺损伤、肠道功能紊乱,甚至多器官功能障碍,导致死亡<sup>[9]</sup>。发病机制包括感染引起的血管内皮受损、炎症因子升高、代谢功能异常等,其中炎症因子与感染后病情加重存在密切关联<sup>[10]</sup>。机体产生的内毒素会诱导 caspase 活化,增强鞘氨醇-磷酸 2 受体信号,导致其对炎症小体敏感性增加,激活细胞凋亡途径,从而导致临近组织细胞发生炎症反应,产生细胞损伤,导致脓毒症发生,当炎症反应长时间持续时,会严重抑制免疫功能,引起脓毒症休克,甚至死亡<sup>[11]</sup>。因此,寻找到能准确预测脓毒血症预后的指标很关键。

CRP 是产自肝细胞中的一种急性期蛋白,与非特异性免疫有关,其水平能指示炎症反应程度,然而其在早期升高不明显,通常在严重感染后 18 h 才显著上升,在炎症反应消退后 1 ~ 3 d 才恢复至正常水平,因此其对于预测炎症疾病的预后价值有限<sup>[12]</sup>。PCT 在正常人体内水平较低,当出现脓毒血症时,血清水平迅速增加,在感染早期即可有明显上升,然而其峰值持续

时间过长,不能及时随机体感染好转而下降,因此对于疾病的预后预测价值不理想<sup>[13]</sup>。APACHE- II 评分广泛应用于脓毒血症等严重感染性疾病的评估,但是其主观性较强,存在评价者个体差异问题,因此预后价值不高<sup>[14]</sup>。近年来发现,许多 miRNA 均参与炎症反应,其表达水平与感染的严重程度和预后有关,其中 miR-141 和 miR-181a 在肺炎、类风湿关节炎等炎症疾病的严重程度预测方面都有很好的价值,但是对新生儿脓毒血症病情变化的影响尚无报道<sup>[15-16]</sup>。因此,本研究分析了新生儿脓毒血症血清 miR-141 和 miR-181a 表达水平,比较了二者与以往研究指标 APACHE- II 评分、CRP 和 PCT 的作用大小,从而有力证明了血清 miR-141 和 miR-181a 对病情变化的预测价值。

miR-141 是 miR-200 家族 (miR-141、miR-200a、miR-200b、miR-200c 及 miR-429) 成员之一,是一个成熟的序列,全长共 22 个核苷酸<sup>[17]</sup>。miR-141 可以通过结合不同靶点经多条通路调节一系列的生理过程,可在细胞生长和凋亡、新陈代谢、炎症反应、血管新生等多个生物学过程中发挥重要的调控作用<sup>[18]</sup>。本研究结果提示,miR-141 对于新生儿脓毒血症具有很好的预后预测价值。李静等<sup>[19]</sup>发现,miR-141 水平升高,能抑制脂多糖诱导的肺上皮细胞中 IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达,从而减轻上皮细胞损伤。臧雪凤等<sup>[20]</sup>测量了 167 例高血压性脑出血患者血清 miR-141 水平,发现其与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均呈负相关,miR-141 是高血压性脑出血的预后保护因素,这与本研究结果一致。陈胜乐等<sup>[21]</sup>研究表明,miR-141 抑制炎症反应的机制可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,阻断 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$ 、磷酸化 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  等因子的信号转导,从而降低 IL-1、IL-10、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,从而促进炎症细胞凋亡,缓解炎症反应。然而,也有少数研究认为 miR-141 与炎症反应可能存在相互促进的关系,陈筱涛等<sup>[22]</sup>采集 108 例尿毒症患者外周血,发现 miR-141 高表达与微炎症状态有关,与本研究结果存在争议,原因可能是由于尿毒症患者存在严重肾功能损害,引起血清 miR-141 异常升高所致。

miR-181a 作为一种重要的 miRNA,其包含 2 条前体序列:其中 1 条前体序列位于 1 号染色体反义链,另 1 条位于 9 号染色体正义链,2 条序列经转录后再进一步加工为成熟序列,长度为 23 nt,参与调控靶基因表达<sup>[23]</sup>。作为 miR-181 家族成员,miR-181a 种子区域高度保守,其不仅参与细胞的分化发育,还在介导肿瘤发生、侵袭转移及炎症反应等方面发挥重要作用<sup>[24]</sup>。本研究结果提示,miR-181a 对于新生儿脓毒血症具有较

好的预后价值。杨晓娜等<sup>[25]</sup>发现,慢性阻塞性肺疾病患者血清 miR-181a 低于健康对照组,miR-181a 水平与 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 等炎性因子呈负相关。李强等<sup>[26]</sup>检测了 50 例冠心病患者和 50 例健康人的 miR-181a 水平,发现 miR-181a 在冠心病患者中低表达,以上研究与本研究结果一致。陶凤姣等<sup>[27]</sup>研究表明,miR-181a 可能是通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路,减轻嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润,从而减轻炎性反应。但是也有少数研究结果存在争议,古裕鸟等<sup>[28]</sup>发现新生儿呼吸窘迫综合征血清 miR-181a 升高与病情严重程度呈正相关,这与本研究结果不一致,原因可能是该研究各组间样本量不均衡(非危重组 53 例、危重组 24 例、极危重组 15 例),可能会导致组间测量结果不稳定,同时单组样本量过少(极危重组 15 例)会降低统计效能。

本研究的优点在于通过相关分析表明了 miR-141、miR-181a 与多种炎性因子的相关性强度,采用多因素 Logistic 回归分析得出 miR-141、miR-181a 对病情严重程度的预测作用大小,通过 ROC 曲线得出了 miR-141、miR-181a 的预测准确率,通过多个定量结果证明了二者对病情的预测价值。本研究不足之处在于仅研究了患儿病情轻重这一个因素,在以后的研究中,可以考虑对患儿进行长期随访,采用生存分析研究 miR-141、miR-181a 的远期预后价值。

综上所述,血清 miR-141 和 miR-181a 在新生儿脓毒血症中低表达,与 APACHE-II 评分、CRP 和 PCT 呈负相关,其水平升高是脓毒血症患儿病情严重程度的保护因素,对新生儿脓毒血症病情变化有很好的预测价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘延霞:设计研究方案,论文撰写;麦菁芸:分析试验数据,论文修改;林则彬:实施研究过程,资料搜集整理;蒙晶:提出研究思路,论文审核

**参考文献**

[1] 黄德秋,杨巍,袁鑫. 新生儿脓毒血症细菌分布与耐药和肠道菌群紊乱的相关性研究[J]. 吉林医学,2021,42(12):2925-2927. DOI:10.3969/j.issn.1004-0412.2021.12.035.  
Huang DQ, Yang W, Yuan X. Study on the relationship between bacterial distribution, drug resistance and intestinal flora disturbance in neonatal sepsis [J]. Jilin Medical Science, 2021, 42(12): 2925-2927. DOI:10.3969/j.issn.1004-0412.2021.12.035.

[2] Berlot G, Tomasini A, Zanchi S, et al. The techniques of blood purification in the treatment of sepsis and other hyperinflammatory conditions [J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1723. DOI: 10.3390/jcm12051723.

[3] Areny-Balagueró A, Solé-Porta A, Camprubí-Rimblas M, et al. Bioengineered extracellular vesicles: future of precision medicine for sepsis [J]. Intensive Care Med Exp, 2023, 11(1): 11. DOI: 10.1186/s40635-023-00491-w.

[4] 陈雷,方代华. CD64、PCT、CRP 在小儿脓毒血症早期诊断的效能比较[J]. 现代医学,2021,49(8):852-855. DOI:10.3969/j.issn.1671-7562.2021.08.004.  
Chen L, Fang DH. Comparison of CD64, PCT and CRP in early diagnosis of sepsis in children [J]. Modern Medicine, 2021, 49(8): 852-855. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2021.08.004.

[5] 刘媛媛,李洪春. 血清 LncRNA MEG3、miR-141 表达在类风湿关节炎诊断评估中的价值及与 IL-6、TNF- $\alpha$ 、RF、CRP 的相关性[J]. 解放军医药杂志,2022,34(7):53-57. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.07.012.  
Liu YY, Li HC. The value of serum LncRNA MEG3 and miR-141 expression in the diagnosis and evaluation of rheumatoid arthritis and its correlation with IL-6, TNF- $\alpha$ , RF and CRP [J]. Journal of Chinese People's Liberation Army Medicine, 2022, 34(7): 53-57. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.07.012.

[6] 李霞,杨云,王慧纬,等. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜组织中 TFF2、miR-181a、RKIP 的表达及相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(21):2578-2582. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.005.  
Li X, Yang Y, Wang HW, et al. Expression and correlation of TFF2, miR-181a and RKIP in gastric mucosa tissues of patients with chronic atrophic gastritis [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2022, 43(21): 2578-2582. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.005.

[7] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志,2018,19(9):567-588. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.  
Cao Y, Chai YF, Deng Y, et al. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018) [J]. Journal of Clinical Emergency Medicine, 2018, 19(9): 567-588. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.11.020.

[8] Schuurman AR, Sloot P, Wiersinga WJ, et al. Embracing complexity in sepsis [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 102. DOI: 10.1186/s13054-023-04374-0.

[9] 胡萌. 连续肾脏替代疗法联合液体复苏治疗脓毒血症致急性肾损伤的效果及对血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平和免疫功能的影响[J]. 临床医学,2022,42(11):58-60. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.11.020.  
Hu M. Effects of continuous renal replacement therapy combined with fluid resuscitation in the treatment of acute kidney injury caused by sepsis and its effects on serum TNF- $\alpha$ , IL-6 levels and immune function [J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 42(11): 58-60. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.11.020.

[10] 彭卫华,宋小芬,邹陶,等. 血清降钙素原早期诊断经皮肾镜碎石术后尿脓毒血症的临床意义[J]. 中国医学创新,2022,19(28):117-120. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.05.076.  
Peng WH, Song XF, Zou T, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in early diagnosis of urinary sepsis after percutaneous

- nephrolithotripsy[J]. Chinese Journal of Medical Innovation, 2022, 19 ( 28 ): 117-120. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2017. 05. 076.
- [11] 梁欢, 黄毓慧, 高琴. 非经典途径细胞焦亡在脓毒血症等炎症性疾病中的作用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2021, 46 ( 11 ): 1276-1284. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2021. 210174.
- Liang H, Huang YH, Gao Q. The role of non-classical pathway pyrodeath in inflammatory diseases such as sepsis[J]. Journal of Central South University: Medical Science, 2021, 46 ( 11 ): 1276-1284. DOI: 10. 11817/j. issn. 1672-7347. 2021. 210174.
- [12] 曾秀雅, 练明建, 任小英, 等. PCT、IL-6、CRP、WBC 及其清除率等指标在 ICU 脓毒血症患者中的作用[J]. 医学理论与实践, 2022, 35 ( 11 ): 1820-1823. DOI: 10. 19381/j. issn. 1001-7585. 2022. 11. 007.
- Zeng XY, Lian MJ, Ren XY, et al. Effects of PCT, IL-6, CRP, WBC and their clearance in patients with sepsis in ICU [J]. Journal of Medical Theory and Practice, 2022, 35 ( 11 ): 1820-1823. DOI: 10. 19381/j. issn. 1001-7585. 2022. 11. 007.
- [13] 康露露, 郭宏伟, 任荣, 等. 小儿脓毒血症患者血清 PCT、CRP 及心肌酶谱表达水平及诊断价值分析[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22 ( 9 ): 81-83. DOI: 10. 13638/j. issn. 1671-4040. 2022. 09. 022.
- Kang LL, Guo HW, Ren R, et al. Expression levels of serum PCT, CRP and myocardial enzyme profile in children with sepsis and their diagnostic value [J]. Clinical of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2022, 22 ( 9 ): 81-83. DOI: 10. 13638/j. issn. 1671-4040. 2022. 09. 022.
- [14] 包榕, 陈碧, 王海清, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群计数、APACHE II 对成人社区获得性肺炎短期预后的临床价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51 ( 4 ): 99-103. DOI: 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2022. 04. 023.
- [15] 林广清, 邓玲琳, 彭叶. 温针灸联合中药对类风湿关节炎患者血清 miR-335-5p 和 miR-141 表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41 ( 12 ): 1205-1210. DOI: 10. 13460/j. issn. 1005-0957. 2022. 12. 1205.
- [16] 董觅佳, 白植琴, 沈苗红, 等. miR-181a 和 miR-128-3p 对脓毒症并发急性肺损伤的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32 ( 16 ): 2411-2415. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2022-212370.
- [17] 高丹, 赵志国, 卢丽萍. miR-141 在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26 ( 12 ): 2343-2348. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1006-2084. 2020. 12. 011.
- [18] Mo Y, Leung LL, Mak C, et al. Tumor-secreted exosomal miR-141 activates tumor-stroma interactions and controls premetastatic niche formation in ovarian cancer metastasis [J]. Mol Cancer, 2023, 22 ( 1 ): 4. DOI: 10. 1186/s12943-022-01703-9.
- [19] 李静, 杨琴, 张雪峰, 等. 蓝莓花色苷上调 miR-141 抑制脂多糖诱导的肺上皮细胞炎症损伤机制研究 [J]. 河北医药, 2022, 44 ( 11 ): 1605-1609. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 11. 001.
- [20] 臧雪凤, 史明语, 王礼玲. 高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p、miR-29a-3p 水平变化及临床意义 [J]. 山东医药, 2022, 62 ( 4 ): 16-21. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2022. 04. 004.
- [21] 陈胜乐, 米盼盼, 许雅芳, 等. miR-141-3p 对腰椎间盘突出症大鼠髓核组织核转录因子  $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46 ( 7 ): 798-804. DOI: 10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2021. 07. 009.
- [22] 陈筱涛, 黄存军, 刘韵, 等. 循环 miR-141、Nrf2 表达水平与尿毒症血液透析患者微炎症状态的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21 ( 6 ): 752-756. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2021. 06. 018.
- [23] 曹聪, 黄桂柳, 黄赞松, 等. miR-181a 与消化系统常见肿瘤关系的研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39 ( 3 ): 229-231. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5817. 2017. 03. 023.
- [24] Rippo MR, Olivieri F, Monsurò V, et al. MitomiRs in human inflamm-aging: A hypothesis involving miR-181a, miR-34a and miR-146a [J]. Exp Gerontol, 2014, 56: 154-163. DOI: 10. 1016/j. exger. 2014. 03. 002.
- [25] 杨晓娜, 张莹, 韩笑. miR-181a 在慢性阻塞性肺疾病患者血清中的表达及其与炎症因子和肺功能的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27 ( 9 ): 1499-1503. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 09. 011.
- [26] 李强, 陆士娟, 黄康, 等. MiR-181a 和 MiR-216b 在冠心病患者外周血单个核细胞中表达及意义 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40 ( 8 ): 1187-1192. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2019. 08. 029.
- [27] 陶凤姣, 温航卫, 刘作姣. miR-181a 调控 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路抑制哮喘小鼠气道炎症反应的实验研究 [J]. 热带医学杂志, 2022, 22 ( 6 ): 779-784. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2022. 06. 008.
- [28] 古裕鸟, 霍开明, 庄秀娟, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征血清微小核糖核酸-181a 的表达及与炎症因子的相关性 [J]. 中国医刊, 2020, 55 ( 8 ): 908-911. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2020. 08. 028.

(收稿日期: 2023-02-14)

(上接 498 页)

- [20] 梁怡, 周兴建, 齐刚, 等. TGAb、TMAb 与 Graves 病<sup>131</sup>I 治疗后病情转归的关系 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41 ( 3 ): 312-313. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2012. 03. 019.
- Liang Y, Zhou XJ, Qi G, et al. Relationship between TGAb, TMAb and outcome of Graves' disease <sup>131</sup>I after treatment [J]. Shaanxi Medical Journal, 2012, 41 ( 3 ): 312-313. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2012. 03. 019.
- [21] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism [J]. Lancet, 2016, 388 ( 10047 ): 906-918. DOI: 10. 1016/S0140-6736 ( 16 ) 00278-6.
- [22] 吕进泰, 尹雅英. Graves 病<sup>131</sup>I 治疗的预后因素分析 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2019, 2 ( 3 ): 268-273. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2019. 03. 012.
- Lyu JT, Yin YF. Analysis of prognosis factors on radioactive <sup>131</sup>I treatment of Graves' disease [J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2019, 2 ( 3 ): 268-273. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4114. 2019. 03. 012.

(收稿日期: 2022-11-14)