

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.012

论著·临床

# 老年脓毒症相关性脑病患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达及对临床预后评价

李雪莲, 冷凌涵, 张丽涓, 向相, 宋家志, 陈陶江, 韩强, 王平



基金项目: 四川省医学科研课题项目(S20089)

作者单位: 611130 成都, 成都中医药大学附属第五人民医院重症医学科

通信作者: 王平, E-mail: 511189735@qq.com

**【摘要】目的** 分析老年脓毒症相关性脑病(SAE)患者血清外泌体长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1 (LncNEAT1)、长链非编码 RNA SRY 盒转录因子 2 重叠转录本(LncSOX2OT)的表达及对临床预后意义。**方法** 选择 2020 年 2 月—2022 年 2 月就诊于成都中医药大学附属第五人民医院重症医学科的老年 SAE 患者 96 例为 SAE 组, 根据 28 d 内生存状态再分为生存亚组( $n=50$ )和死亡亚组( $n=46$ ), 以同期诊治的无 SAE 的脓毒症患者 60 例为非 SAE 组。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清外泌体中 LncNEAT1、LncSOX2OT 的表达水平。多因素 Logistic 回归分析老年 SAE 患者预后的影响因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 对老年 SAE 患者预后的诊断价值。**结果** SAE 组血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 的相对表达高于非 SAE 组( $t/P=16.726/<0.001, 21.803/<0.001$ )。死亡亚组 SAE 患者 C 反应蛋白、降钙素原、神经元特异性烯醇化酶、APACHE II 评分、SOFA 评分、LncNEAT1、LncSOX2OT 均高于生存亚组( $t/P=14.197/<0.001, 4.535/<0.001, 19.253/<0.001, 8.442/<0.001, 5.670/<0.001, 9.861/<0.001, 6.931/<0.001$ )。SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关( $r/P=0.812/<0.001, 0.761/<0.001, 0.833/<0.001, 0.598/<0.001$ )。降钙素原高、C 反应蛋白高、神经元特异性烯醇化酶高、APACHE II 评分高、SOFA 评分高、LncNEAT1 高及 LncSOX2OT 高是影响 SAE 患者 28 d 生存预后的独立危险因素 [ $OR(95\% CI)=1.459(1.195 \sim 1.782), 1.464(1.164 \sim 1.841), 1.334(1.086 \sim 1.639), 1.644(1.223 \sim 2.210), 1.779(1.295 \sim 2.444), 1.347(1.050 \sim 1.728), 1.578(1.122 \sim 2.219)$ ]。血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 二者联合预测 SAE 患者 28 d 生存预后诊断的 AUC 为 0.914, 高于单项指标的 0.846、0.834 ( $Z/P=3.864/<0.001, 3.915/<0.001$ )。**结论** 老年 SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达升高, 是影响老年 SAE 患者预后的独立危险因素, 并对老年 SAE 患者生存预后具有较高的评估价值。

**【关键词】** 脓毒症相关性脑病; 长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1; SRY 盒转录因子 2 重叠转录本; 外泌体; 预后; 老年人

【中图分类号】 R639;742

【文献标识码】 A

**The expression of serum extracellular vesicles LncNEAT1 and LncSOX2OT in elderly patients with sepsis related encephalopathy and their clinical prognostic evaluation** Li Xuelian, Leng Linghan, Zhang Lijian, Xiang Xiang, Song Jiazhi, Chen Taojiang, Han Qiang, Wang Ping.

Department of Critical Care Medicine, The Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Province, Chengdu 611130, China

Corresponding author: Wang Ping, E-mail: 511189735@qq.com

Funding program: Sichuan Medical Research Project (S20089)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of abundant transcript 1 (LncNEAT1) and long chain non coding RNA SRY box transcription factor 2 overlapping transcript 2 (LncSOX2OT) in serum extracellular vesicles of elderly sepsis associated encephalopathy (SAE) patients and their clinical prognostic significance. **Methods** Ninety-six elderly SAE patients who visited the Intensive Care Department of the Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from February 2020 to February 2022 were selected as the SAE group. They were further divided into survival subgroups ( $n=50$ ) and death subgroups ( $n=46$ ) based on their survival status within 28 days. 60 sepsis patients without SAE who were diagnosed and treated during the same period were selected as the non-SAE group. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of LncNEAT1 and LncSOX2OT in serum

extracellular vesicles. Multivariate logistic regression analysis of prognostic factors in elderly SAE patients. The diagnostic value of receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of serum exosomes LncNEAT1 and LncSOX2OT in the prognosis of elderly SAE patients. **Results** The relative expression of serum extracellular vesicles LncNEAT1 and LncSOX2OT in the SAE group was higher than that in the non SAE group ( $t/P=16.726/ <0.001$ ,  $21.803/ <0.001$ ). C-reactive protein, procalcitonin, neuron specific enolase, APACHE II score, SOFA score, LncNEAT1, LncSOX2OT in the death subgroup of SAE patients were higher than those in the survival subgroup ( $t/P=14.197/ <0.001$ ,  $4.535/ <0.001$ ,  $19.253/ <0.001$ ,  $8.442/ <0.001$ ,  $5.670/ <0.001$ ,  $9.861/ <0.001$ ,  $6.931/ <0.001$ ). The serum exosomes LncNEAT1 and LncSOX2OT in SAE patients were positively correlated with APACHE II score and SOFA score ( $r/P=0.812/ <0.001$ ,  $0.761/ <0.001$ ,  $0.833/ <0.001$ ,  $0.598/ <0.001$ ). High levels of procalcitonin, C-reactive protein, neuron specific enolase, APACHE II, SOFA, LncNEAT1, and LncSOX2OT are independent risk factors affecting the 28 day survival prognosis of SAE patients [  $OR(95\% CI)=1.459 (1.195 - 1.782)$ ,  $1.464 (1.164 - 1.841)$ ,  $1.334 (1.086 - 1.639)$ ,  $1.644 (1.223 - 2.210)$ ,  $1.779 (1.295 - 2.444)$ ,  $1.347 (1.050 - 1.728)$ ,  $1.578 (1.122 - 2.219)$  ]. The combined prediction of serum extracellular vesicles LncNEAT1 and LncSOX2OT for 28 day survival prognosis in SAE patients had an AUC of 0.914, which was higher than the single indicator of 0.846 and 0.834 ( $Z/P=3.864/ <0.001$ ,  $3.915/ <0.001$ ). **Conclusion** The increased expression of serum extracellular vesicles LncNEAT1 and LncSOX2OT in elderly SAE patients is an independent risk factor affecting the prognosis of elderly SAE patients, and has high evaluation value for the survival and prognosis of elderly SAE patients.

**【Key words】** Sepsis related encephalopathy; Long chain non-coding RNA nuclei are rich in transcript 1; SRY box transcription factor 2 overlapping transcrip; Exosomes; Prognosis; Elderly

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是继发于中枢神经系统以外的感染引起的弥漫性脑功能损伤,病死率较高<sup>[1-2]</sup>。寻找能够评估 SAE 预后的生物标志物具有重要临床意义。外泌体是直径为 30 ~ 150 nm 小囊泡,包含蛋白、脂质及 RNA 等<sup>[3]</sup>。长链非编码 RNA 核富含丰富的转录本 1 (long noncoding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1, lncNEAT1) 能够调节神经元棘突密度,参与 SAE 的疾病进展<sup>[4-5]</sup>。长链非编码 RNA SRY 盒转录因子 2 重叠转录本 (long noncoding RNA SOX2 overlapping transcript, LncSOX2OT) 是调节性别决定区 Y 框蛋白 2 (sex determining region Y-box2, SOX2) 的非编码 RNA, 可导致脓症患者心肌细胞线粒体功能障碍的发生<sup>[6]</sup>。目前 SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达尚不清楚,本研究通过检测 SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 的表达,分析两者与生存预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月就诊于成都中医药大学附属第五人民医院重症医学科的老年 SAE 患者 96 例为 SAE 组,男 51 例,女 45 例,年龄 ( $71.95 \pm 6.04$ ) 岁; 体质量指数 ( $21.07 \pm 2.76$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 受教育年限 ( $4.61 \pm 1.85$ ) 年; 合并症: 高血压史 31 例,糖尿病史 17 例; 感染部位: 肺部感染 42 例,尿路感染 19 例,血液感染 22 例,腹腔感染 13 例; 根据 SAE 患者 28 d 内生存状态将 SAE 组再分为生存亚组 ( $n=50$ ) 和死亡亚组 ( $n=46$ )。以同期诊治的无 SAE 的脓

毒症患者 60 例为非 SAE 组,男 33 例,女 27 例,年龄 ( $70.78 \pm 5.96$ ) 岁; 体质量指数 ( $21.18 \pm 2.72$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 受教育年限 ( $4.69 \pm 1.91$ ) 年; 合并症: 高血压 20 例,糖尿病 10 例; 感染部位: 肺部感染 30 例,尿路感染 13 例,血液感染 10 例,腹腔感染 7 例。SAE 组和非 SAE 组患者性别、年龄、体质量指数、受教育年限、高血压史、糖尿病史及感染部位比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会审核通过 (2019SF-106), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①脓毒症诊断符合脓毒症 3.0 诊断标准<sup>[7]</sup>; ②SAE 诊断排除药物效应、电解质紊乱、代谢紊乱及脑膜炎、脑炎等原发性中枢神经系统病理状态及非感染性全身炎症反应等引起的认知功能障碍,表现为谵妄,注意力,定向力障碍和书写能力等受损; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并颅脑感染、脑血管疾病、脑占位性疾病、阿尔茨海默病及癫痫等颅内病变; ②肝性脑病、肺性脑病、肾性脑病等其他器官功能障碍继发的意识障碍; ③甲状腺危象,甲状腺功能减退及糖尿病并发症等能够引起意识障碍的内分泌与代谢性疾病; ④水电解质紊乱、精神疾病及药物中毒等引起的意识障碍; ⑤妊娠、哺乳期女性。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 的相对表达量检测: 患者入院后次日留取清晨空腹肘静脉血 5 ml, 室温静置 1 h,  $2\ 500\ \text{r}/\text{min}$  离心 10min, 留取上层

血清。利用外泌体 RNA 分离提取试剂盒(购自北京百奥莱博公司,货号 BTN180807)提取血清外泌体,取血清 0.5 ml 加入外泌体分离试剂 0.1 ml,4℃ 室温孵育 30 min,离心去上清,加入缓冲液 0.2 ml 重悬。加入外泌体核酸提取溶液 A 0.6 ml,混匀后静置 3 min,加入溶液 B 0.7 ml,混匀后离心加入溶液 C 1 ml,离心取上清后加入无酶水重悬外泌体总 RNA 0.2 ml。逆转录为 cDNA 后,采用荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司,型号 ABI7500)检测血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 的相对表达量,实时荧光定量 PCR 试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 SR1110。引物由华大公司设计合成。PCR 总反应体系 20 μl:模板 0.5 μl,2 × SYBR Green Premix 10 μl,正反向引物各 1 μl,无酶水 7.5 μl。反应程序:94℃ 预变性 5 min、95℃ 变性 30 s、62℃ 退火 30 s、70℃ 延伸 30 s,变性退火延伸共 35 个循环。引物序列:LncNEAT1 正向序列 5'-ACGGGCA-CACATCAAGCATA-3'、反向序列 5'-AGCCTCAGC-CCCCTATACAA-3'; LncSOX2OT 正向序列 5'-GGGCTCTGTGCTCAAGTCCG-3'、反向序列 5'-CGCTCTGGTAGTCTGGGC-3'; GAPDH 正向序列 5'-TGAGGC-CGCTGCTGAGTATGTCG-3'; 反向序列:5'-CCA-CAGTCTTCTGGGTGGCAGTG-3'。2<sup>-ΔΔCt</sup> 法对血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 的相对表达量进行定量分析。

1.3.2 SAE 严重程度评估:对 96 例 SAE 患者应用急性生理学及慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 进行评分,范围 0 ~ 72 分,分值越高,病情越重。根据入院 24 h 内呼吸系统、血液系统、肝脏系统等 6 个系统的相应参数,进行序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA 评分),范围 0 ~ 24 分,分值越高,病情越重。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态性分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 相关系数分析血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达与临床指标的相关性;采用 Logistic 回归多因素分析影响 SAE 患者 28 d 生存预后的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 对 SAE 患者 28 d 生存预后的诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 亚组临床资料比较 死亡亚组 SAE 患者 C 反

应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、APACHE II 评分、SOFA 评分高于生存亚组(*P* 均 < 0.01),其他资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 生存亚组与死亡亚组 SAE 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between survival subgroup and death subgroup

项 目	生存亚组 ( <i>n</i> = 50)	死亡亚组 ( <i>n</i> = 46)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	27(54.00)	24(52.17)	0.032	0.858
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	71.69 ± 5.98	72.23 ± 6.12	0.437	0.663
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	20.96 ± 2.65	21.19 ± 2.74	0.418	0.677
受教育年限( $\bar{x} \pm s$ , 年)	4.66 ± 1.79	4.75 ± 1.88	0.240	0.811
合并高血压[例(%)]	15(30.00)	16(34.78)	0.299	0.584
合并糖尿病[例(%)]	8(16.00)	9(19.56)	0.209	0.648
感染部位				
肺部	22(44.00)	20(43.48)	0.058	0.996
[例(%)] 尿路	10(20.00)	9(19.57)		
血液	11(22.00)	11(23.91)		
腹腔	7(14.00)	6(13.04)		
CRP( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	60.14 ± 8.27	90.31 ± 12.31	14.197	<0.001
PCT( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	15.19 ± 2.17	17.25 ± 2.28	4.535	<0.001
WBC( $\bar{x} \pm s$ , × 10 <sup>9</sup> /L)	19.11 ± 3.64	20.24 ± 3.79	1.490	0.140
NSE( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)	7.56 ± 1.22	13.56 ± 1.80	19.253	<0.001
APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	26.14 ± 3.41	32.37 ± 3.82	8.442	<0.001
SOFA 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	10.20 ± 2.83	13.54 ± 2.94	5.670	<0.001

2.2 SAE 组和非 SAE 组血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达比较 SAE 组血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 相对表达量分别为(2.45 ± 0.65)、(3.02 ± 0.74),明显高于非 SAE 组的(0.93 ± 0.34)、(0.85 ± 0.27)(*t* = 16.726、21.803, *P* 均 < 0.001)。

2.3 2 亚组血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达比较 生存亚组血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 相对表达量分别为(1.82 ± 0.59)、(2.52 ± 0.69),明显低于死亡亚组(3.13 ± 0.71)、(3.56 ± 0.78)(*t* = 9.861、6.931, *P* 均 < 0.001)。

2.4 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 表达与 APACHE II 评分、SOFA 评分相关性分析 Pearson 相关系数分析结果显示,SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈明显正相关(*r* = 0.812, 0.761, 0.833, 0.598, *P* 均 < 0.001)。

2.5 SAE 患者 28 d 生存预后的多因素 Logistic 回归分析 以 SAE 患者 28 d 生存预后为因变量(死亡 = 1, 生存 = 0),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,降钙素原高、C 反应蛋白高、神经元特异性烯醇化酶高、APACHE II 评

分高、SOFA 评分高、LncNEAT1 高及 LncSOX2OT 高是影响 SAE 患者 28 d 生存预后的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 影响 SAE 患者 28 d 生存预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis on the 28 day survival prognosis of SAE patients

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
PCT 高	0.378	0.102	13.734	<0.001	1.459(1.195~1.782)
CRP 高	0.381	0.117	10.604	<0.001	1.464(1.164~1.841)
NSE 高	0.288	0.105	7.523	<0.001	1.334(1.086~1.639)
APACHEII 评分高	0.497	0.151	10.833	<0.001	1.644(1.223~2.210)
SOFA 评分高	0.576	0.162	12.642	<0.001	1.779(1.295~2.444)
LncNEAT1 高	0.298	0.127	5.506	<0.001	1.347(1.050~1.728)
LncSOX2OT 高	0.456	0.174	6.868	<0.001	1.578(1.122~2.219)

2.6 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 对 SAE 患者 28 d 生存预后的评估价值 绘制血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 对 SAE 患者 28 d 生存预后的评估价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示, 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 及二者联合对 SAE 患者 28 d 生存预后诊断的 AUC 分别为 0.846、0.834、0.914, 二者联合高于单项指标检测 ( $Z = 3.864, 3.915, P$  均  $< 0.001$ ), 见表 3、图 1。

表 3 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 对 SAE 患者 28 d 生存预后的评估价值

Tab. 3 Evaluation value of serum extracellular vesicles LncNEAT1 and LncSOX2OT for the 28 day survival prognosis of SAE patients

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncNEAT1	3.24	0.846	0.792~0.889	0.702	0.825	0.527
LncSOX2OT	3.63	0.834	0.783~0.867	0.698	0.862	0.560
二者联合		0.914	0.863~0.964	0.904	0.813	0.717

### 3 讨论

SAE 是脓毒症常见的并发症, 患者致残率、致死率较高<sup>[8]</sup>。SAE 缺乏典型的临床表现, 目前无特异性生物标志物及影像学改变, 其诊断过程仍为排除性诊断。目前认为 SAE 的发生与神经炎性反应、血脑屏障功能障碍及氨基酸和神经递质异常有关<sup>[9]</sup>。虽然炎性反应及中枢神经系统损伤标志物如降钙素原、神经元特异性烯醇化酶等标志物一定程度上能够反映 SAE 患者病情程度, 但在评估 SAE 患者预后方面仍存在敏感度及特异度不高等缺点, 临床应用价值有限<sup>[10]</sup>。深入研究 SAE 疾病机制, 寻找能够评估 SAE 预后的生物标志物, 有利于 SAE 的早期诊治, 降低 SAE 死亡率。

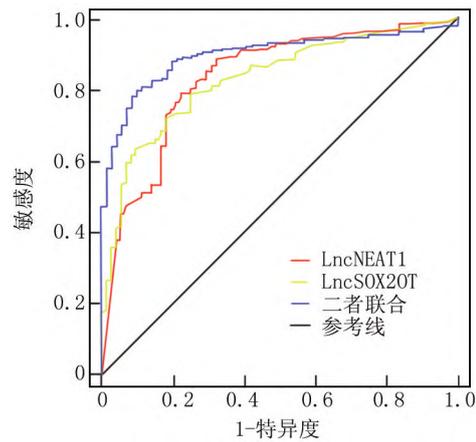


图 1 血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 及联合对 SAE 患者 28 d 生存预后的评估价值 ROC 曲线

Fig. 1 ROC of serum extracellular vesicles LncNEAT1, LncSOX2OT, and their combination on the 28 day survival prognosis of SAE patients

外泌体是细胞释放的直径在几十纳米到几百纳米不等的磷脂双分子层细胞外囊泡, 能够使核酸、蛋白等分子进行细胞间通讯<sup>[3]</sup>。近年来发现, 脓毒症患者血清外泌体中的核酸及蛋白等内容物可通过促进细胞死亡, 参与 SAE 疾病的发生发展, 是潜在的生物标志物<sup>[4]</sup>。LncNEAT1 是近年来发现的新的非编码 RNA, 其能够加重脓症患者炎性反应感染程度, 导致多器官功能衰竭, 是新的预后相关生物标志物<sup>[11]</sup>。本研究中, SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1 水平升高, 与 SAE 病情程度有关, 提示 LncNEAT1 参与脓症患者 SAE 的疾病发生和发展。SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1 升高与患者机体炎性反应程度较重有关。研究表明, 肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素  $1\beta$  等促炎细胞因子能够诱导单核巨噬细胞中 LncNEAT1 的表达上调, LncNEAT1 能够以外泌体形式分泌到细胞外, 进一步发挥促炎的生物学效应<sup>[11]</sup>。此外, LncNEAT1 的水平升高能够使神经细胞和脑微血管内皮细胞功能出现障碍, 加重 SAE 患者病情严重程度。研究发现, 脓毒症小鼠血清外泌体中 LncNEAT1 表达升高, 其作为分子海绵结合微小 RNA-9-5p, 上调转铁蛋白受体基因的表达, 促进脑微血管内皮细胞株 bEnd. 3 细胞的铁死亡的发生, 导致 SAE 疾病的发生发展<sup>[12]</sup>。尚有研究表明, 脓毒症小鼠神经细胞中 LncNEAT1 表达明显增加, LncNEAT1 能够直接与血红蛋白  $\beta$  亚单位相互作用, 抑制突触后密度蛋白 95, 降低神经元树突棘密度, 导致神经元功能障碍<sup>[5]</sup>。本研究中, 血清外泌体 LncNEAT1 升高是 SAE 患者不良生存预后的独立危险因素, 提示

检测 SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1 水平有助于评估患者临床预后。分析其原因,一方面可能是 LncNEAT1 的表达能够加重患者机体炎症反应程度,促进 SAE 患者病情进展。研究发现,在脂多糖诱导的脓毒症小鼠模型中,LncNEAT1 的表达上调能够激活微小 RNA-31-5p/POU 结构域 2 类转录因子 1 通路,促进小鼠腹腔巨噬细胞 RAW264.7 释放大量的白介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎细胞因子,加重脓毒症疾病严重程度<sup>[13]</sup>。另一方面,LncNEAT1 还能够通过激活心肌细胞中 Toll 样受体 2/核因子  $\kappa$ B 信号通路,促进脂多糖诱导的脓毒症小鼠心肌细胞凋亡,增加脓毒症小鼠死亡率<sup>[14]</sup>。

LncSOX2OT 编码基因位于人类 3 号染色体,表达于发育中大脑皮质,参与调节神经干细胞的增殖和分化,与恶性肿瘤、中枢神经系统疾病的发生发展有关<sup>[15-16]</sup>。近年来发现,LncSOX2OT 的异常表达上调能够抑制细胞间黏附分子 1 的表达,促进人心肌细胞 AC16 的氧化应激反应和炎症反应损伤,促进心肌细胞凋亡<sup>[17]</sup>。本研究中,SAE 患者血清外泌体 LncSOX2OT 升高,与病情程度呈正相关,表明 LncSOX2OT 促进 SAE 的疾病进展。LncSOX2OT 的表达升高可能与 rs9839776 位点的单核苷酸多态性有关,rs9839776 位点 CC 等位基因人群脓毒症发生率显著高于 TT 等位基因<sup>[18]</sup>。研究发现,脂多糖诱导的脓毒症动物模型中,LncSOX2OT 的表达上调能够抑制 SOX2 的表达,促进线粒体分裂蛋白 Drp1 的表达升高,引起线粒体功能障碍,过度氧化应激及炎症反应导致认知功能障碍及 SAE 的发生<sup>[6, 19]</sup>。本研究证实,血清外泌体 LncSOX2OT 水平能够评估 SAE 患者的生存预后。其原因可能是 LncSOX2OT 能加重 SAE 患者病情严重程度,导致患者不良预后。有学者利用盲肠结扎穿孔术建立 C57BL/6J 雄性小鼠脓毒症模型中发现,LncSOX2OT 基因敲除可通过下调 SOX2 表达抑制脓毒症诱导的小鼠海马神经元凋亡,改善小鼠认知功能的损伤,抑制 LncSOX2OT/SOX2 信号通路可能是治疗或预防脓毒症相关性脑病神经退行性变的有效方法<sup>[20]</sup>。笔者进一步绘制 ROC 曲线,发现血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 联合检测对 SAE 患者生存预后具有较高的评估价值,诊断的敏感度和特异度分别为 0.904,0.813。临床医生可根据血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 水平对 SAE 患者的预后进行评估,及早进行干预治疗,从而改善 SAE 患者的预后。

综上所述,老年 SAE 患者血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 水平升高,两者表达与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关,均参与 SAE 的疾病进展。血清

外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 水平升高是影响 SAE 患者 28 d 生存预后的独立危险因素,两项联合对 SAE 患者 28 d 生存预后具有较高的预测价值。本研究也存在不足,本研究随访时间有限,未能对血清外泌体 LncNEAT1、LncSOX2OT 水平在评估 SAE 患者长期认知功能障碍中的临床价值进行深入研究,有待今后设计前瞻性多中心临床试验进一步研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李雪莲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;冷凌涵:实施研究过程,资料搜集整理;张丽涓:进行统计学分析;向相:课题设计,论文撰写;宋家志:核对、整理资料,检查数据;陈陶江:论文审核,论文修改;韩强:参与研究设计和试验过程;王平:提出研究思路,分析试验数据

**参考文献**

- [1] Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist [J]. Rom J Intern Med, 2020, 58 (3): 129-137. DOI: 10. 2478/rjim-2020-0012.
- [2] Tauber SC, Djukic M, Gossner J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: An update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19 (2): 215-231. DOI: 10. 1080/14787210. 2020. 1812384.
- [3] 陈雯雯,甘忠桥,秦建华. 微流控技术在外泌体分离分析中的研究进展 [J]. 色谱, 2021, 39 (9): 968-980. DOI: 10. 3724/SP. J. 1123. 2021. 07005.
- Chen WW, Gan ZQ, Qin JH. Research progress of microfluidics technology in the separation and analysis of exosomes [J]. Chromatography, 2021, 39 (9): 968-980. DOI: 10. 3724/SP. J. 1123. 2021. 07005.
- [4] Hashemian SM, Pourhanifeh MH, Fadaei S, et al. Non-coding RNAs and exosomes: Their role in the pathogenesis of sepsis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21 (7): 51-74. DOI: 10. 1016/j. omnt. 2020. 05. 012.
- [5] Wu Y, Li P, Liu L, et al. LncRNA Neat1 regulates neuronal dysfunction post-sepsis via stabilization of hemoglobin subunit beta [J]. Mol Ther, 2022, 30 (7): 2618-2632. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2022. 03. 011.
- [6] Chen M, Guan Y, Li A, et al. LncRNA SOX2OT mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. DNA Cell Biol, 2019, 38 (11): 1197-1206. DOI: 10. 1089/dna. 2019. 4839.
- [7] 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.
- [8] 汪浪,张智琪,沈雪,等. 老年脓毒症患者临床特征及预后影响因素 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21 (4): 377-383. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222021.
- Wang L, Zhang ZQ, Shen X, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of elderly sepsis patients [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21 (4): 377-383. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222021.
- [9] 储靖,蒋毅,于泳浩,等. 对乙酰氨基酚对小鼠脓毒症相关性脑病的影响及其与铁死亡的关系 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41 (3): 335-338. DOI: 10. 3760/ema. j. cn131073. 20201113. 00319.
- Chu J, Jiang Y, Yu YH, et al. The effect of Paracetamol on sepsis related encephalopathy in mice and its relationship with Ferroptosis [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2021, 41 (3): 335-338.

- DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20201113.00319.
- [10] 李晓亮,谢江帆,叶向阳,等.脑缺血缺氧性损伤标志物在烧伤脓毒症患者脓毒症相关性脑病早期诊断中的价值[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(1):21-28. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.
- Li XL,Xie JF,Ye XY,et al.The value of markers of hypoxic ischemic injury in the early diagnosis of sepsis related encephalopathy in burn sepsis patients [J]. Chinese Journal of Burns and Wound Repair,2022,38(1):21-28. DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20211006-00346.
- [11] He F,Zhang C,Huang Q. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of sepsis [J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(32):16470-16481. DOI:10.1097/MD.00000000000016470.
- [12] Wei XB,Jiang WQ,Zeng JH,et al. Exosome-derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 axis[J]. Mol Neurobiol,2022,59(3):1954-1969. DOI:10.1007/s12035-022-02738-1.
- [13] Yang Y,Xue J,Qin L,et al. LncRNA NEAT1 promotes inflammatory response in sepsis via the miR-31-5p/POU2F1 axis [J]. Inflammation,2021,44(4):1518-1528. DOI:10.1007/s10753-021-01436-9.
- [14] Wang SM,Liu GQ,Xian HB,et al. LncRNA NEAT1 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulating the TLR2/NF-κB signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(11):4898-4907. DOI:10.26355/eurrev\_201906\_18078.
- [15] Li Z,Jiang P,Li J,et al. Tumor-derived exosomal lnc-Sox2ot promotes EMT and stemness by acting as a ceRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Oncogene,2018,37(28):3822-3838. DOI:10.1038/s41388-018-0237-9.
- [16] Knauss JL,Miao N, Kim SN,et al. Long noncoding RNA Sox2ot and transcription factor YY1 co-regulate the differentiation of cortical neural progenitors by repressing Sox2 [J]. Cell Death Dis,2018,9(8):799-804. DOI:10.1038/s41419-018-0840-2.
- [17] Zhu W,Peng F,Cui X,et al. LncRNA SOX2OT facilitates LPS-induced inflammatory injury by regulating intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) via sponging miR-215-5p [J]. Clin Immunol,2022,238(9):1090-1096. DOI:10.1016/j.clim.2022.109006.
- [18] Wu Z,Yu Y,Fu L,et al. LncRNA SOX2OT rs9839776 polymorphism reduces sepsis susceptibility in southern Chinese children [J]. J Inflamm Res,2020,13(7):1095-1101. DOI:10.2147/JIR.S281760.
- [19] Xiao Z,Zhang X,Li G,et al. Tibial fracture surgery in elderly mice caused postoperative neurocognitive disorder via SOX2OT lncRNA in the hippocampus [J]. Mol Brain,2023,16(1):36-44. DOI:10.1186/s13041-023-01024-y.
- [20] Yin J,Shen Y,Si Y,et al. Knockdown of long non-coding RNA SOX2OT downregulates SOX2 to improve hippocampal neurogenesis and cognitive function in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. J Neuroinflammation,2020,17(1):320-328. DOI:10.1186/s12974-020-01970-7.

(收稿日期:2023-06-07)

(上接 1071 页)

- [12] 苏睿,张丽艳,高志利,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL10 和 CXCL11 水平变化及临床意义[J].疑难病杂志,2022,21(4):383-388. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.010.
- Su R,Zhang LY,Gao ZL,et al. Changes and clinical significance of serum CXCL10 and CXCL11 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbation [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (4): 383-388. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 010.
- [13] 荆晶,李凤森,徐丹,等.益气固表丸对烟熏联合脂多糖诱导的慢性阻塞性肺疾病模型大鼠树突状细胞免疫功能的调节作用[J].中国医药,2022,17(11):1712-1717. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.025.
- Jing J,Li FS,Xu D,et al. Regulatory effect of Yiqi Gubiao pill on immune function of dendritic cell in model rats with chronic obstructive pulmonary disease induced by smoke combined with lipopolysaccharide [J]. China Medicine, 2022, 17 (11): 1712-1717. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 11. 025.
- [14] Zhu M,Ye M,Wang J,et al. Construction of potential miRNA-mRNA regulatory network in COPD plasma by bioinformatics analysis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2020,15:2135-2145. DOI:10.2147/COPD.S255262.
- [15] Jiang K,Yang J,Guo S,et al. Peripheral circulating Exosome-Mediated delivery of miR-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation [J]. Mol Ther,2019,27(10):1758-1771. DOI:10.1016/j.ymthe.2019.07.003.
- [16] De Smet EG, Van Eeckhoutte HP, Avila Cobos F, et al. The role of miR-155 in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD [J]. Mucosal Immunol, 2020, 13 (3): 423-436. DOI: 10. 1038/s41385-019-0241-6.
- [17] Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation [J]. Br J Pharmacol,2018,175(16):3190-3199. DOI:10.1111/bph.14116.
- [18] 李果,陈小兵,李刚,等.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与基质金属蛋白酶9在不同时期COPD患者外周血中的表达变化及意义[J].中国临床新医学,2021,14(7):685-690. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.10.
- Li G,Chen XB,Li G,et al. Expression changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in peripheral blood of patients with COPD at different stages and their significances [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 17 (11): 1712-1717. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.025.
- [19] Zielinski MR, Gibbons AJ. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms [J]. Front Cell Infect Microbiol,2022,12:853096. DOI:10.3389/fcimb.2022.853096.
- [20] Patke A,Murphy PJ,Onat OE,et al. Mutation of the human circadian clock Gene CRY1 in familial delayed sleep phase disorder [J]. Cell,2017,169(2):203-215. e13. DOI:10.1016/j.cell.2017.03.027.
- [21] Climent M, Viggiani G, Chen YW, et al. MicroRNA and ROS crosstalk in cardiac and pulmonary diseases [J]. Int J Mol Sci,2020,21(12):4370. DOI:10.3390/ijms21124370.
- [22] Hu Y,He T,Zhu J,et al. The link between circadian clock genes and autophagy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mediators Inflamm,2021,2021:2689600. DOI:10.1155/2021/2689600.

(收稿日期:2023-06-16)