

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.012

论著 · 临床

# 脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平与病情及预后的关系

姜文娟,任阳,李百远,李婷婷,郑艳妮



基金项目: 陕西省科技计划项目(2019M027);延安大学附属医院培育基金项目(2022PT-27)

作者单位: 716000 陕西延安,延安大学附属医院重症医学科(姜文娟、李百远、李婷婷、郑艳妮),老年病科(任阳)

通信作者: 郑艳妮, E-mail: 107614945@qq.com

【摘要】目的 探讨脓毒症患者血清 miR-106a-5p、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3(PFKFB3)水平与病情及预后的关系。方法 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 9 月延安大学附属医院重症医学科收治的脓毒症患者 152 例为脓毒症组,根据病情程度分为普通脓毒症亚组 84 例和脓毒性休克亚组 68 例,根据 90 d 患者预后分为死亡亚组 60 例和存活亚组 92 例,另选取同期医院健康体检志愿者 76 例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 miR-106a-5p 相对表达量,酶联免疫吸附法检测血清 PFKFB3 水平;使用在线数据库预测 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点;通过 Pearson 相关系数分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性;多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能。结果 与健康对照组比较,脓毒症组血清 miR-106a-5p 水平降低、PFKFB3 水平升高( $t/P=22.855/<0.001$ 、 $17.897/<0.001$ );miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关( $r/P=-0.669/<0.001$ );与普通脓毒症亚组比较,脓毒性休克亚组血清 miR-106a-5p 水平降低、PFKFB3 水平升高( $t/P=4.285/<0.001$ 、 $4.101/<0.001$ );152 例脓毒症患者入院后 90 d 病死率为 39.47% (60/152);脓毒性休克、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高、急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分高、PFKFB3 高为脓毒症患者死亡的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=7.933(1.932\sim32.570)$ 、 $1.262(1.104\sim1.443)$ 、 $1.070(1.025\sim1.116)$ 、 $1.034(1.013\sim1.055)$ ],miR-106a-5p 高为独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.850(0.785\sim0.920)$ ];血清 miR-106a-5p、PFKFB3 及二者联合预测脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.782、0.892,二者联合高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测的 AUC( $Z/P=3.388/0.001$ 、 $3.695/<0.001$ )。结论 脓毒症组血清 miR-106a-5p 水平降低和 PFKFB3 水平升高与病情加重及预后不良相关,血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平联合对预后的预测效能较高。

【关键词】 脓毒症;微小 RNA-106a-5p;6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3;预后

【中图分类号】 R631 【文献标识码】 A

Association of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels with disease severity and prognosis in sepsis patients Jiang Wenjuan\*, Ren Yang, Li Baiyuan, Li Tingting, Zheng Yanni.\* Department of Critical Care Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Science and Technology Plan (2019M027); Yan'an University Affiliated Hospital Cultivation Fund Project (2022PT-27)

Corresponding author: Zheng Yanni, E-mail: 107614945@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate miR-106a-5p and 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as sepsis biomarkers. Methods A total of 152 sepsis patients admitted to the ICU of the Affiliated Hospital of Yan'an University between January 2022 and September 2024 were selected as the sepsis group. Based on disease severity, they were divided into a general sepsis subgroup ( $n=84$ ) and a septic shock subgroup ( $n=68$ ). According to 90-day outcomes, patients were further categorized into a survival group and a death group. Additionally, 76 healthy volunteers undergoing routine physical examinations during the same period were included as the healthy control group. Serum levels of miR-106a-5p and PFKFB3 were measured using real-time quantitative PCR and ELISA, respectively. The binding site between miR-106a-5p and the 3'-UTR of PFKFB3 was predicted using an online database. Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels. Multivariate logistic regression was performed to identify independent prognostic factors, and ROC curves

were used to evaluate the predictive value of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels. **Results** Compared with the healthy control group, the sepsis group showed significantly lower serum miR-106a-5p levels and higher PFKFB3 levels ( $t/P=22.855/<0.001$ ,  $17.897/<0.001$ ). A binding site was identified at position 1506-1512 of the PFKFB3 3'-UTR. Serum miR-106a-5p levels were negatively correlated with PFKFB3 levels in sepsis patients ( $r/P=0.669/<0.001$ ). Compared with the general sepsis subgroup, the septic shock subgroup had lower miR-106a-5p levels and higher PFKFB3 levels ( $t/P=7.025/<0.001$ ,  $6.770/<0.001$ ). The 90-day mortality rate was 39.47% (60/152). Septic shock, higher SOFA scores, higher APACHE II scores, and elevated PFKFB3 were identified as independent risk factors for death, whereas high miR-106a-5p was an independent protective factor [ $OR(95\% CI)=7.933(1.932-32.570), 1.262(1.104-1.443), 1.070(1.025-1.116), 1.034(1.013-1.055), 0.850(0.785-0.920)$ ]. The AUCs for predicting prognosis using serum miR-106a-5p, PFKFB3, and their combination were 0.790, 0.782, and 0.892, respectively, with the combined prediction outperforming either marker alone ( $Z/P=3.388/0.001$ ,  $3.695/<0.001$ ). **Conclusion** The miR-106a-5p/PFKFB3 axis correlates with sepsis severity and outcomes, offering synergistic prognostic value.

**【Key words】** Sepsis; miR-106a-5p; 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3; Prognosis

全球每年新发脓毒症患者 4 890 万例,死亡 1 100 万例<sup>[1]</sup>。我国重症监护室脓毒症发生率为 33.6%,其中脓毒症和脓毒性休克 90 d 病死率分别为 33.5%~53.3%、48.7%<sup>[2]</sup>。炎症反应、氧化应激、细胞凋亡是脓毒症发生发展的关键机制<sup>[3]</sup>。研究表明,微小 RNA (microRNA, miR) 能调控多种靶基因参与脓毒症过程<sup>[4]</sup>。miR-106a-5p 是一种保守 miR, Chen 等<sup>[5]</sup>通过 RNA 测序发现,miR-106a-5p 为脓毒症患者差异表达的 miR 之一。6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 是一种糖酵解酶,能通过调控糖酵解促进炎症反应<sup>[6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup>实验报道,PFKFB3 在脓毒症小鼠中高表达,并能促进脓毒症诱导的急性肺损伤。血清 miR-106a-5p、PFKFB3 对脓毒症患者的临床价值尚不清楚,本研究拟分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平与病情及预后的关系,旨在为改善患者预后提供更多依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 9 月延安大学附属医院重症医学科收治的脓毒症患者 152 例为脓毒症组,男 102 例、女 50 例,年龄 32~78 ( $58.45\pm 8.15$ ) 岁。根据病情程度分为普通脓毒症亚组 84 例和脓毒性休克亚组 68 例。另按照 2:1 比例选取医院同期健康体检志愿者 76 例为健康对照组,男 53 例、女 23 例,年龄 18~77 ( $57.52\pm 7.12$ ) 岁。脓毒症组与健康对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过 (IIT-R-20250128 号),受试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入住重症监护室时间  $\geq 48$  h;②年龄  $>18$  岁;③符合脓毒症国际

3.0 诊断标准<sup>[8]</sup>;④临床资料完整。(2) 排除标准:①原发性心、肝、肾、脑等重要器官功能不全者;②自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;③精神病患者;④恶性肿瘤;⑤自动出院或放弃治疗;⑥不能接受随访或失访。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 临床资料收集:** 性别、年龄、感染部位、基础疾病、机械通气时间、血压、呼吸频率、心率、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分、急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、血尿酸 (UA)、血肌酐 (SCr)。

**1.3.2 血清 miR-106a-5p 相对表达量与 PFKFB3 水平检测:** 于患者入住重症监护室时、健康对照组体检时采集肘静脉血 3 ml,离心取血清保存至检测。取部分血清,加入总 RNA 提取试剂 [和元李记 (上海) 生物技术有限公司,货号: AN51L758] 提取总 RNA,逆转录为 cDNA (武汉科昊佳生物科技有限公司,货号: K1622)。参照实时荧光定量聚合酶链式反应试剂说明书进行扩增 (苏州近岸蛋白质科技股份有限公司,货号: E096)。反应体系:  $2\times$  SYBR Green qPCR Master Mix (ROX2 plus) 10  $\mu$ l、上下游引物各 0.4  $\mu$ l、cDNA 模板 2  $\mu$ l、ddH<sub>2</sub>O 补足至 20  $\mu$ l;反应程序: 95℃ 5 min 1 次, 95℃ 10 s, 60℃ 30 s, 70℃ 10 s, 共计 40 次。miR-106a-5p 上游引物 5'-GCGCAAAGTGCTAACAGTGC-3', 下游引物 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3', U6 上游引物 5'-GGATGTAGCCCTTCTCTA-3', 下游引物 5'-ATAACATCAACAGCCAGAT-3'。以 U6 为内参,  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 miR-106a-5p 相对表达量。采用酶联免疫吸附法检测

PFKFB3 水平[维百奥(北京)生物科技有限公司试剂盒,货号:NBE-232695]。

1.3.3 结合位点预测:通过在线数据库(StarBase; [https://www.targetscan.org/vert\\_72/](https://www.targetscan.org/vert_72/))预测 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点。

1.3.4 随访与预后:根据脓毒症患者入院后 90 d 随访预后情况分为死亡亚组 60 例和存活亚组 92 例<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用  $t$  检验;Pearson 相关系数分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性;多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平比较 与健康对照组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平[( $1.16 \pm 0.16$ )、( $103.63 \pm 26.10$  ng/L)]比较,脓毒症组血清 miR-106a-5p 相对表达量( $0.69 \pm 0.14$ )降低,PFKFB3 水平( $187.11 \pm 44.09$  ng/L)升高( $t/P = 22.855 / < 0.001$ 、 $17.897 / < 0.001$ )。

2.2 脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性 数据库预测显示,miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关( $r/P = -0.669 / < 0.001$ ),见图 2。

Position 1506-1512 of PFKFB3 3' UTR 5' ...GAGCUGCUGGCUUUUGCACUUUU...3'  
hsa-miR-106a-5p 3' ...GAUGGACGUGACAUCGUGAAAA...5'

图 1 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点

Fig.1 Binding sites of miR-106a-5p to PFKFB3

2.3 不同病情程度脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平比较 与普通脓毒症亚组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平[( $0.73 \pm 0.15$ )、( $174.55 \pm 40.92$  ng/L)]比较,脓毒性休克亚组血清 miR-106a-5p 相对表达量( $0.64 \pm 0.11$ )降低,PFKFB3 水平( $202.62 \pm 43.19$  ng/L)升高( $t/P = 4.285 / < 0.001$ 、 $4.101 / < 0.001$ )。

2.4 不同预后脓毒症患者临床资料比较 152 例脓毒症患者入院后 90 d 病死率为 39.47% (60/152)。与存活亚组比较,死亡亚组脓毒性休克比例、机械通气时间  $\geq 3$  d 比例、SOFA 评分、APACHE II 评分增加,

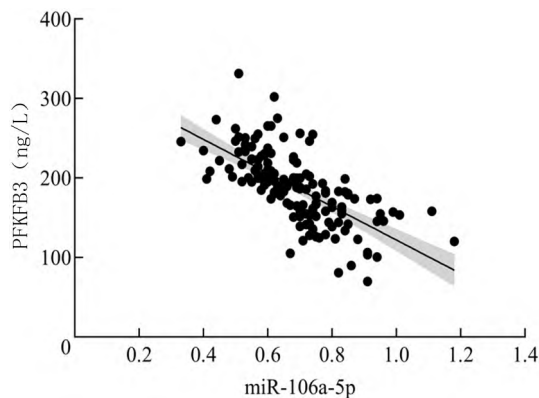


图 2 脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平的相关性

Fig.2 Correlation between serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels in sepsis patients

PFKFB3 水平升高,miR-106a-5p 水平降低( $P < 0.01$ ),见表 1。

2.5 多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素

以脓毒症患者预后为因变量(不良/良好 = 1/0),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:脓毒性休克、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、PFKFB3 高为脓毒症患者预后不良的独立危险因素,miR-106a-5p 高为独立保护因素( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素

Tab.2 Factors influencing the prognosis of sepsis patients by multivariate Logistic analysis

| 自变量               | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI        |
|-------------------|-----------|-------|--------|--------|-------|--------------|
| 常量                | -2.812    | 2.889 | 0.947  | 0.330  | 0.060 | -            |
| 脓毒性休克             | 2.071     | 0.721 | 8.261  | 0.004  | 7.933 | 1.932~32.570 |
| 机械通气时间 $\geq 3$ d | 1.412     | 0.754 | 3.505  | 0.061  | 4.106 | 0.936~18.010 |
| SOFA 评分高          | 0.233     | 0.068 | 11.607 | 0.001  | 1.262 | 1.104~1.443  |
| APACHE II 评分高     | 0.067     | 0.022 | 9.690  | 0.002  | 1.070 | 1.025~1.116  |
| miR-106a-5p 高     | -0.162    | 0.040 | 16.159 | <0.001 | 0.850 | 0.785~0.920  |
| PFKFB3 高          | 0.034     | 0.010 | 10.628 | 0.001  | 1.034 | 1.013~1.055  |

2.6 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能 绘制血清 miR-106a-5p、PFKFB3 预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-106a-5p、PFKFB3 及二者联合预测脓毒症患者预后的 AUC 分别为 0.790、0.782、0.892,二者联合高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测的 AUC ( $Z/P = 3.388 / 0.001$ 、 $3.695 / < 0.001$ ),见表 3、图 3。

表 1 不同预后脓毒症患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of sepsis patients with different prognoses

| 项 目                                       |       | 存活亚组 (n=92)   | 死亡亚组 (n=60)   | $\chi^2/t$ 值 | P 值    |
|-------------------------------------------|-------|---------------|---------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                  | 男     | 59(64.13)     | 43(71.67)     | 0.934        | 0.334  |
|                                           | 女     | 33(35.87)     | 17(28.33)     |              |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                    |       | 57.55±8.30    | 59.83±7.80    | 1.695        | 0.092  |
| 收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)                |       | 92.76±4.42    | 91.62±5.15    | 1.460        | 0.146  |
| 舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)                |       | 64.91±7.26    | 64.15±10.61   | 0.527        | 0.599  |
| 呼吸频率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)              |       | 26.62±5.46    | 27.77±4.85    | 1.323        | 0.188  |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)                |       | 110.96±5.71   | 111.97±7.03   | 0.972        | 0.333  |
| 吸烟史[例(%)]                                 |       | 50(54.35)     | 35(58.33)     | 0.234        | 0.629  |
| 饮酒史[例(%)]                                 |       | 41(44.57)     | 29(48.33)     | 0.208        | 0.649  |
| 感染部位[例(%)]                                | 泌尿系统  | 8(8.70)       | 4(6.67)       | 1.556        | 0.907  |
|                                           | 神经系统  | 7(7.61)       | 7(11.67)      |              |        |
|                                           | 消化系统  | 7(7.61)       | 4(6.67)       |              |        |
|                                           | 血液系统  | 30(32.61)     | 17(28.33)     |              |        |
|                                           | 呼吸系统  | 32(34.78)     | 24(40.00)     |              |        |
|                                           | 其他    | 8(8.70)       | 4(6.67)       |              |        |
| 病情程度[例(%)]                                | 普通脓毒症 | 66(71.74)     | 18(30.00)     | 25.591       | <0.001 |
|                                           | 脓毒性休克 | 26(28.27)     | 42(70.00)     |              |        |
| 基础疾病[例(%)]                                | 糖尿病   | 20(21.74)     | 17(28.33)     | 0.857        | 0.354  |
|                                           | 高血压   | 32(34.78)     | 24(40.00)     | 0.425        | 0.515  |
|                                           | 冠心病   | 14(15.22)     | 10(16.67)     | 0.057        | 0.811  |
| 机械通气时间[例(%)]                              | <3 d  | 68(73.91)     | 27(45.00)     | 12.953       | <0.001 |
|                                           | ≥3 d  | 24(26.09)     | 33(55.00)     |              |        |
| SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)               |       | 10.43±5.97    | 17.23±5.40    | 7.117        | <0.001 |
| APACHE II 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)          |       | 21.74±15.08   | 38.77±16.04   | 6.636        | <0.001 |
| Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)                  |       | 108.94±23.87  | 102.92±32.17  | 1.242        | 0.217  |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L) |       | 13.39±6.66    | 13.86±5.14    | 0.468        | 0.641  |
| PLT( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L) |       | 182.14±53.33  | 167.24±46.85  | 1.765        | 0.080  |
| CRP( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)                |       | 118.55±51.57  | 134.54±55.25  | 1.816        | 0.071  |
| PCT( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)                |       | 7.56±3.91     | 8.73±3.11     | 1.951        | 0.053  |
| UA( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)               |       | 381.78±124.87 | 429.52±162.73 | 1.932        | 0.056  |
| SCr( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)              |       | 79.41±33.54   | 86.13±28.41   | 1.280        | 0.203  |
| miR-106a-5p( $\bar{x}\pm s$ )             |       | 0.75±0.13     | 0.61±0.11     | 7.025        | <0.001 |
| PFKFB3( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)             |       | 169.94±37.19  | 213.43±40.96  | 6.770        | <0.001 |

表 3 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能

Tab.3 The predictive power of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels on the prognosis of sepsis patients

| 指 标         | 截断值         | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| miR-106a-5p | 0.65        | 0.790 | 0.717~0.852 | 0.850 | 0.565 | 0.415 |
| PFKFB3      | 208.82 ng/L | 0.782 | 0.707~0.844 | 0.650 | 0.815 | 0.465 |
| 二者联合        |             | 0.892 | 0.832~0.937 | 0.733 | 0.902 | 0.635 |

3 讨 论

虽然目前感染控制、液体复苏、血流动力学支持、多器官支持疗法等治疗措施不断改进,但由于脓毒症病情进展迅速,个体差异大,其预后一直较差<sup>[10-11]</sup>。鉴于其严重形势,早期识别脓毒症患者病情及预后,对促进早期干预和改善预后的意义重大。目前临床常用

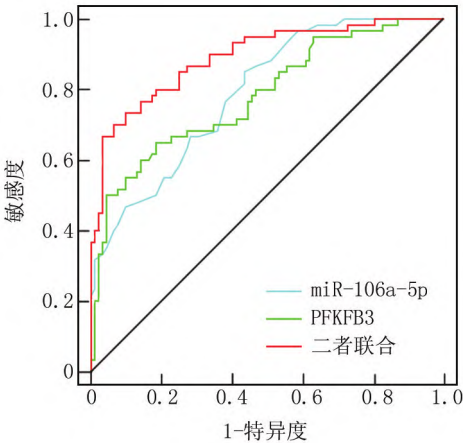


图 3 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for predicting the prognosis of sepsis patients based on serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels



SOFA 评分、APACHE II 评分评估病情和预后,但 SOFA 评分更多用于脓毒症的诊断,且评分系统依赖多个临床参数,计算复杂,动态监测能力有限<sup>[12-13]</sup>。因此,有必要寻找价廉、简便和可重复性高的血清指标。

感染刺激宿主免疫系统激活免疫细胞后,能释放大促炎细胞因子导致炎症级联反应失衡,进而引起全身性炎症反应综合征,并激活氧化应激和诱导细胞凋亡,从而导致内皮损伤、微循环障碍、凝血功能紊乱、组织低灌注和多器官功能损害,促进脓毒症的发生发展<sup>[3]</sup>。miR 是一种与靶基因 3'非翻译区结合后负向调控其表达的非编码 RNA,能通过调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等机制来参与脓毒症过程<sup>[14]</sup>。miR-106a-5p 定位于人染色体 Xq26.2,已被证实多种病理生理过程中发挥重要的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用<sup>[15-17]</sup>。在盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症相关急性肾损伤模型中,miR-106a-5p 表达下调,而其上调可靶向抑制高迁移率族蛋白 B1,减少促炎因子和凋亡基因的表达,同时增强抗氧化酶水平,从而缓解肾脏氧化应激、炎症反应和细胞凋亡<sup>[18]</sup>。类似地,在脓毒症相关急性肺损伤模型中,miR-106a-5p 通过靶向乳铁蛋白促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少肺部炎症反应和细胞凋亡<sup>[19]</sup>。这些研究均表明,miR-106a-5p 在脓毒症过程中可能通过抑制炎症反应、减少氧化损伤和抑制细胞凋亡发挥保护作用。同时,Chen 等<sup>[5]</sup>研究发现,脓症患者血清中 miR-106a-5p 表达水平显著降低。本研究进一步证实,脓症患者血清 miR-106a-5p 水平明显降低,且在脓毒性休克患者及死亡患者中下降更为显著。其机制可能是,miR-106a-5p 能靶向下调高迁移率族蛋白 B1、乳铁蛋白等基因表达,减少促炎细胞因子、活性氧、凋亡因子产生,并上调抗氧化酶的表达,从而减少炎症反应风暴、缓解氧化损伤、抑制器官细胞凋亡,延缓脓症患者病情进展并降低死亡风险<sup>[18-20]</sup>。

糖酵解是葡萄糖在细胞质内通过一系列酶促反应分解为丙酮酸或乳酸的过程,能通过促进免疫细胞代谢重编程,为炎症反应信号传导提供能量和代谢中间产物,从而促进脓毒症炎症反应进展<sup>[21]</sup>。PFKFB3 是多种细胞内存在的一种糖酵解酶,能通过催化果糖-6-磷酸合成果糖-2,6-二磷酸,加速将葡萄糖转化为丙酮酸,从而促进糖酵解,与炎症反应增强密切相关<sup>[6]</sup>。PFKFB3 在脓毒症相关急性肺损伤中高表达,能通过糖酵解增强 CXC 趋化因子受体 4 中性粒细胞形成中性粒细胞外陷阱,加剧炎症反应和组织损伤<sup>[22]</sup>。PFKFB3 高表达还能促进巨噬细胞糖酵解和 M1 极化,

从而加剧脓毒症小鼠肺部炎症反应<sup>[23]</sup>。反之,抑制 PFKFB3 表达能下调糖酵解,从而减轻脓毒症模型肠道、肺脏等组织器官损伤<sup>[24-25]</sup>。本研究发现,脓症患者血清 PFKFB3 水平升高,脓毒性休克患者进一步升高,且血清 PFKFB3 水平升高会增加患者死亡风险。其机制可能是,PFKFB 能通过增强糖酵解促进中性粒细胞激活和中性粒细胞外陷阱形成,产生大量促炎因子,加剧组织损伤和炎症反应;同时 PFKFB 介导的糖酵解能促进巨噬细胞向 M1 型极化,分泌大量促炎因子进一步加剧全身炎症反应和组织器官损伤,加重脓症患者病情和增加死亡风险<sup>[26]</sup>。Wang 等<sup>[27]</sup>实验也报道,下调 PFKFB 能抑制糖酵解来减少脓毒症小鼠全身炎症反应,从而改善多器官损伤。

本研究通过在线数据预测和相关性分析发现,miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,且脓症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关,提示 miR-106a-5p 和 PFKFB3 可能同时影响脓毒症病情及预后。Chen 等<sup>[28]</sup>也指出,miR-106a-5p 能靶向下调 PFKFB3 抑制巨噬细胞糖酵解、炎症反应和细胞炎性坏死,从而改善脓毒症相关炎症反应,进一步佐证了本研究结果。本研究 ROC 曲线显示,二者联合的预测效能高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测。说明同时检测血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平具备更高的预后预测效能,有利于指导临床医师更好地识别高风险患者,优化个体化治疗方案,改善患者预后。

#### 4 结 论

综上所述,血清 miR-106a-5p 水平降低和 PFKFB3 水平升高与脓症患者病情加重及预后不良有关,二者联合预测预后的效能较高。但本研究样本量有限,未来需开展多中心、大样本的研究以提高结果的普适性;同时仅检测了血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平,未进一步探讨其具体机制,未来可结合细胞与动物实验深入研究其作用机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

姜文娟:研究命题的提出、设计及实施,病例采集、数据分析,论文撰写;郑艳妮:数据处理、分析,论文修订;任阳:数据处理、分析;李百远、李婷婷:病例采集

#### 参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Liu YC, Yao Y, Yu MM, et al. Frequency and mortality of sepsis

- and septic shock in China: A systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22 ( 1 ) : 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8.
- [ 3 ] Marshall T, Dysert K, Young M, et al. Pathophysiology of sepsis [J]. Crit Care Nurs Q, 2025, 48 ( 2 ) : 88-92. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000552.
- [ 4 ] Khidr EG, El-Sayyad GS, Abulsoud AI, et al. Unlocking the potential of miRNAs in sepsis diagnosis and prognosis: From pathophysiology to precision medicine[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2025, 39( 2 ) : e70156. DOI:10.1002/jbt.70156.
- [ 5 ] Chen G, Zhang W, Wang C, et al. Identification of prognostic biomarkers of sepsis and construction of ceRNA regulatory networks[J]. Sci Rep, 2025, 15( 1 ) : 2850. DOI: 10.1038/s41598-024-78502-3.
- [ 6 ] Zhou L, Li J, Wang J, et al. Pathogenic role of PFKFB3 in endothelial inflammatory diseases[J]. Front Mol Biosci, 2024, 11: 1454456. DOI:10.3389/fmolb.2024.1454456.
- [ 7 ] Li W, Li Y, Xiao L, et al. Micheliolide attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and PFKFB3-driven glycolysis [J]. J Transl Med, 2025, 23 ( 1 ) : 181. DOI:10.1186/s12967-024-05906-0.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] 白娟,杨蓉,贺外信.血清凝血酶—抗凝血酶Ⅲ复合物、可溶性fms 样酪氨酸激酶-1 水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系[J].国际检验医学杂志, 2024, 45 ( 16 ) : 1946-1951. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.006.
- [ 10 ] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学, 2020, 40 ( 7 ) : 577-588. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.07.001.
- [ 11 ] De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023[J]. Crit Care Med, 2024, 52( 2 ) : 268-296. DOI:10.1097/CCM.0000000000006135.
- [ 12 ] 王静.脓毒症相关生物标志物的研究进展[J].疑难病杂志, 2023, 22 ( 5 ) : 540-545. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 05.020.
- [ 13 ] 王晶,郭涛,杨婷雯,等.活化凝血时间、纤维蛋白凝速率联合APACHE II 评分对脓毒症患者 28 天预后的评估价值[J].微循环学杂志, 2025, 35 ( 1 ) : 16-20. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-1740. 2025.01.003.
- [ 14 ] Valsamaki A, Vazgiourakis V, Mantzaris K, et al. MicroRNAs in sepsis [J]. Biomedicines, 2024, 12 ( 9 ) : 2049. DOI: 10.3390/biomedicines12092049.
- [ 15 ] Ghafouri-Fard S, Shoorai H, Sabernia T, et al. Circular RNAs and inflammation: Epigenetic regulators with diagnostic role[J]. Pathol Res Pract, 2023, 251: 154912. DOI:10.1016/j.prp.2023.154912.
- [ 16 ] Xiang Q, Wang J, Wang T, et al. Combination of baicalein and miR-106a-5p mimics significantly alleviates IL-1 $\beta$ -induced inflammatory injury in CHON-001 cells[J]. Exp Ther Med, 2021, 21( 4 ) : 345. DOI:10.3892/etm.2021.9776.
- [ 17 ] Tang J, Yan B, Tang Y, et al. Baicalein ameliorates oxidative stress and brain injury after intracerebral hemorrhage by activating the Nrf2/ARE pathway via miR-106a-5p/PHLPP2 axis [J]. Int J Neurosci, 2023, 133 ( 12 ) : 1380-1393. DOI: 10.1080/00207454.2022.2080676.
- [ 18 ] Xu HP, Ma XY, Yang C. Circular RNA TLK1 promotes sepsis-associated acute kidney injury by regulating inflammation and oxidative stress through miR-106a-5p/HMGB1 axis [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 660269. DOI:10.3389/fmolb.2021.660269.
- [ 19 ] He W, Xu C, Huang Y, et al. Therapeutic potential of ADSC-EV-derived lncRNA DLEU2: A novel molecular pathway in alleviating sepsis-induced lung injury via the miR-106a-5p/LXN axis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130: 111519. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111519.
- [ 20 ] Deng C, Zhao L, Yang Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43( 3 ) : 520-528. DOI:10.1038/s41401-021-00676-7.
- [ 21 ] Sun Z, Song Y, Li J, et al. Potential biomarker for diagnosis and therapy of sepsis: Lactylation [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11 ( 10 ) : e1042. DOI:10.1002/iid3.1042.
- [ 22 ] Liu D, Xiao M, Zhou J, et al. PFKFB3 promotes sepsis-induced acute lung injury by enhancing NET formation by CXCR4hi neutrophils [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123: 110737. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110737.
- [ 23 ] He Q, Yin J, Zou B, et al. WIN55212-2 alleviates acute lung injury by inhibiting macrophage glycolysis through the miR-29b-3p/FOXO3/PFKFB3 axis [J]. Mol Immunol, 2022, 149: 119-128. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.06.005.
- [ 24 ] Zhang Y, Liu Y, Xie Z, et al. Inhibition of PFKFB preserves intestinal barrier function in sepsis by inhibiting NLRP3/GSDMD [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8704016. DOI: 10.1155/2022/8704016.
- [ 25 ] Chen S, Zhang Q, Sun L, et al. HP promotes neutrophil inflammatory activation by regulating PFKFB2 in the glycolytic metabolism of sepsis [J]. PLoS One, 2024, 19 ( 1 ) : e0296266. DOI: 10.1371/journal.pone.0296266.
- [ 26 ] Xiao M, Liu D, Xu Y, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in sepsis [J]. Ann Med, 2023, 55 ( 1 ) : 1278-1289. DOI: 10.1080/07853890.2023.2191217.
- [ 27 ] Wang D, Bi X, Zhao L, et al. Targeting SphK1/S1PR3 axis ameliorates sepsis-induced multiple organ injury via orchestration of macrophage polarization and glycolysis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2025, 1872 ( 1 ) : 119877. DOI: 10.1016/j.bbamer.2024.119877.
- [ 28 ] Chen Y, Zhang P, Han F, et al. MiR-106a-5p targets PFKFB3 and improves sepsis through regulating macrophage pyroptosis and inflammatory response [J]. J Biol Chem, 2024, 300( 6 ) : 107334. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107334.

( 收稿日期: 2025-04-19 )