

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.02.005  
文章编号: 1005-8982(2020)02-0027-07

临床研究·论著

## 血清 microRNA-122a、microRNA-124a 及 microRNA-125b 对脓毒症休克并发肝损伤 早期诊断及预后评估的临床价值\*

桑珍珍, 高杰, 贾春梅, 李勇

(沧州市中心医院 急诊科, 河北 沧州 061001)

**摘要:** **目的** 探讨 microRNA-122a (miR-122a)、microRNA-124a (miR-124a) 及 microRNA-125b (miR-125b) 对脓毒症休克合并肝损伤的早期诊断及预后评估的临床价值。**方法** 选取 2016 年 12 月—2019 年 2 月沧州市中心医院急诊重症监护室收治的 254 例脓毒症休克患者作为研究对象。将患者分为肝损伤组和无肝损伤组。肝损伤组按肝损伤严重程度分为轻、中、重度肝损伤组。肝损伤组根据 28 d 转归分为存活组和死亡组。选取同期该院健康体检者 40 例作为对照组。采用 RT-PCR 测定血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 的相对表达量, 并绘制受试者工作特征曲线分析其对脓毒症休克合并肝损伤的早期诊断价值。采用二元 Logistic 回归法分析影响脓毒症休克合并肝损伤患者预后的危险因素。**结果** 肝损伤组急性生理学及慢性健康状况评估 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭估计 (SOFA) 评分、28 d 后的病死率及降钙素原 (PCT) 高于无肝损伤组 ( $P < 0.05$ ), 重度肝损伤组 APACHE II 评分、SOFA 评分、28 d 后的病死率及 PCT 高于轻度、中度肝损伤组 ( $P < 0.05$ ), 肝损伤组、无肝损伤组血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 重度肝损伤组血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量高于轻、中度肝损伤组 ( $P < 0.05$ ), 血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 诊断脓毒症休克合并肝损伤的 AUC 分别为: 0.796 (95% CI: 0.728, 0.854)、0.771 (95% CI: 0.701, 0.832) 和 0.784 (95% CI: 0.715, 0.840), 死亡组治疗 28 d 后 APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、乳酸、肝损伤严重程度, 血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量高于存活组 ( $P < 0.05$ )。肝损伤严重程度 [ $\hat{OR}=5.396$  (95% CI: 2.024, 9.631)]、APACHE II 评分 [ $\hat{OR}=4.565$  (95% CI: 1.965, 7.323)]、SOFA 评分 [ $\hat{OR}=4.623$  (95% CI: 2.538, 6.835)] 和 miR-122a [ $\hat{OR}=2.818$  (95% CI: 1.082, 5.726)] 是影响脓毒症休克合并肝损伤患者预后的危险因素。**结论** 血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 可作为脓毒症休克患者合并肝损伤早期诊断的新型生物标志物, 且 miR-122a 对脓毒症休克合并肝损伤患者的预后评估有一定的临床价值。

**关键词:** 脓毒症; 休克; 药物性肝损伤; 诊断; 预后

**中图分类号:** R631

**文献标识码:** A

## Early diagnosis and prognosis value of serum miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in septic shock complicated with liver injury\*

Zhen-zhen Sang, Jie Gao, Chun-mei Jia, Yong Li

(Department of Emergency, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the early diagnosis and prognosis value of serum miRNA-122a, miRNA-

收稿日期: 2019-07-27

\* 基金项目: 河北省科技厅医学科学研究重点计划 (No: 182777156); 沧州市科技局重点研发计划 (No: 183302028)

124a and miRNA-125b in septic shock complicated with liver injury. **Methods** A total of 254 septic shock patients admitted to EICU were selected as the research subjects. According to the occurrence of acute liver injury, they were divided into the liver injury group (86 cases) and the non-liver injury group (168 cases). Septic shock patients with liver injury were divided into mild liver injury group, moderate liver injury group and severe liver injury group according to the severity of liver injury, and they were divided into survival group and non-survival group according to 28-day mortality. Other 40 healthy individuals were selected as control. The expressions of miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in serum were determined by reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR). Receiver operation characteristic curve(ROC) was used to evaluate the value of miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b for the diagnosis of acute liver injury in septic shock patients. Binary Logistic regression was used to analyze the prognostic risk factors of septic shock patients. **Results** The acute physiology and chronic health assessment II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (sofa) score, mortality and procalcitonin (PCT) after 28 days in liver injury group were higher than those in non liver injury group ( $P < 0.05$ ); Apache II score, SOFA score, mortality and PCT after 28 days in severe liver injury group were higher than those in mild and moderate liver injury group ( $P < 0.05$ ). The relative expression of miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in serum of non liver injury group was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ), and the relative expression of miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in serum of severe liver injury group was higher than that of mild and moderate liver injury group ( $P < 0.05$ ). The AUC of miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in diagnosis of septic shock with liver injury were 0.796 (95% CI: 0.728, 0.854), 0.771 (95% CI: 0.701, 0.832) and 0.784 (95% CI: 0.715, 0.840), respectively. The expression of Apache II score, SOFA score, PCT, lactate, liver injury severity, serum miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b in the death group was higher than that in the survival group ( $P < 0.05$ ). Severity of liver injury [ $\hat{OR} = 5.396$ , (95% CI: 2.024, 9.631)], Apache II score [ $\hat{OR} = 4.565$ , (95% CI: 1.965, 7.323)], SOFA score [ $\hat{OR} = 4.623$ , (95% CI: 2.538, 6.835)] and miRNA-122a [ $\hat{OR} = 2.818$ , (95% CI: 1.082, 5.726)] are risk factors for prognosis of septic shock patients with liver injury. **Conclusions** Serum miRNA-122a, miRNA-124a and miRNA-125b can be used as new biomarkers for early diagnosis of hepatic injury in patients with sepsis, and miRNA-122a has certain clinical value in the evaluation of prognosis in septic shock patients with liver injury.

**Keywords:** Septicopyemia; Shock; chemical and drug induced liver injury; diagnosis; prognosis

脓毒症是由感染引起机体炎症反应失控导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。急性肝损伤可发生在脓毒症的任何阶段,脓毒症休克时肝脏微循环处于低灌注状态,容易出现肝组织和细胞的损伤、缺血和坏死<sup>[2]</sup>。有研究报道, microRNA 在调控炎症及肝功能方面发挥重要作用,但其对脓毒症相关肝损伤的诊断效能及预后价值尚缺乏相关研究<sup>[3-4]</sup>。本研究通过检测脓毒症休克患者血清 microRNA-122a (miR-122a)、microRNA-124a (miR-124a) 及 microRNA-125b (miR-125b) 的相对表达量,分析其对脓毒症休克合并肝损伤早期诊断及预后评估的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月—2019 年 2 月沧州市中心医院急诊重症监护室 (EICU) 收治的 254 例脓毒症休克患者作为研究对象。患者年龄 18 ~ 80 岁,病例资

料完整。根据是否发生肝损伤将患者分为肝损伤组和无肝损伤组,分别有 86 和 168 例。肝损伤组再按肝损伤严重程度分为轻、中、重度肝损伤组,分别有 20、25 和 41 例。肝损伤组治疗 28 d 后根据生存情况分为存活组和死亡组,分别有 26 和 60 例。选取同期本院健康体检者 40 例作为对照组。患者均符合脓毒症与脓毒性休克国际处理指南 (2016 版) 的诊断标准<sup>[1]</sup>: 脓毒症为感染后序贯器官衰竭估计 (SOFA) 评分  $\geq 2$  分; 脓毒性休克指脓症患者经充分液体复苏仍存在持续性低血压,需要血管活性药物维持平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)  $\geq 65$  mmHg, 血乳酸 (Lac) 水平  $>2$  mmol/L。肝损伤组患者同时符合脓毒症相关肝损伤诊断标准<sup>[5]</sup>。排除标准: ①既往有肝脏肿瘤、慢性肝脏疾病、梗阻性黄疸及慢性肝功能障碍急性发作入住 EICU; ②中毒或药物性肝损伤等非脓毒症原因引起的肝损伤; ③年龄  $<18$  岁或  $>80$  岁; ④病例资料完整性不能满足研究要求。本研究符合伦

理学标准,并经医院伦理委员会批准,检查和治疗均获得患者家属的知情同意。

### 1.2 脓毒症相关肝损伤诊断标准

血清谷丙转氨酶 (ALT) 或直接胆红素升高至正常值上限 (normal upper limit, ULN) 2 倍以上;或血清谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 和总胆红素 (TBIL) 同时升高,且其中有  $\geq 1$  项升高至 ULN 的 2 倍以上。ALT 升高定义为  $>80 \mu\text{L}$ , TBIL 升高定义为  $>34.1 \mu\text{mol/L}$ 。轻度组:  $1 < \text{ALT}/\text{ALT}_{\text{ULN}} < 3$  或  $1 < \text{TBIL}/\text{TBIL}_{\text{ULN}} < 2$ ; 中度组:  $3 < \text{ALT}/\text{ALT}_{\text{ULN}} < 5$  或  $2 < \text{TBIL}/\text{TBIL}_{\text{ULN}} < 3$ ; 重度组:  $\text{ALT}/\text{ALT}_{\text{ULN}} > 5$  或  $\text{TBIL}/\text{TBIL}_{\text{ULN}} > 3^{[5]}$ 。

### 1.3 观察指标

记录患者入 EICU 当日的一般资料,包括年龄、性别、感染部位、心率 (HR)、MAP、中心静脉压 (central venous pressure, CVP)、去甲肾上腺素 (NE) 用量、Lac、氧合指数、血常规、生化指标、机械通气、急性生理学和慢性健康状况评估 II (APACHE II) 评分及 SOFA 评分等,记录患者治疗 28 d 后的预后。

### 1.4 标本采集与检测

患者入院当天 (治疗前) 采集患者肘静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血浆于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  保存,待测 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量。血清 miRNA 提取及检测:在 miRBase 上查找目的基因序列,由美国 Invitrogen 公司设计合

成引物,提取血清 miRNAs,合成 cDNA。以 U6 作为内参,在 9700 型基因扩增仪中扩增 miRNAs。RT-PCR 反应条件:  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  预变性 10 min,  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  变性 10 s,  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  退火 60 s, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 的相对表达量。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位数间距  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,比较用  $t$  检验、方差分析、Mann-Whitney  $U$  检验或  $H$  检验;计数资料以构成比或率 (%) 表示,比较用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线,采用二元 Logistic 回归法分析影响脓毒症休克患者预后的危险因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

肝损伤组与无肝损伤组降钙素原 (PCT)、APACHE II 评分、SOFA 评分及治疗 28 d 后病死率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),肝损伤组高于无肝损伤组。见表 1。

轻、中、重度肝损伤组治疗前的 APACHE II 评分、SOFA 评分、治疗 28 d 后病死率及 PCT 水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),重度肝损伤组高于轻、中度肝损伤组。见表 2。

表 1 各组临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	HR / (次 / min, $\bar{x} \pm s$ )	MAP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	CVP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	NE [ $\mu\text{g} / (\text{kg} \cdot \text{min})$ , $\bar{x} \pm s$ ]
对照组	40	58.9 $\pm$ 7.8	20/20	65.2 $\pm$ 7.6	75.6 $\pm$ 10.5	-	-
无肝损伤组	168	56.5 $\pm$ 10.5	86/82	125.5 $\pm$ 15.9	60.58 $\pm$ 8.49	7.28 $\pm$ 4.23	0.79 $\pm$ 0.15
肝损伤组	86	64.9 $\pm$ 11.3	48/38	126.7 $\pm$ 15.6	60.45 $\pm$ 8.76	7.36 $\pm$ 4.87	0.81 $\pm$ 0.26
$t/\chi^2$ 值		1.235	0.863	6.752	23.517	11.643	9.536
<i>P</i> 值		0.248	0.392	0.871	0.483	0.625	0.345

组别	<i>n</i>	Lac / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	氧合指数 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	PCT [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	机械通气例 (%)	APACHE II 评分 / ( $\bar{x} \pm s$ )	SOFA 评分 / $M(P_{25}, P_{75})$
对照组	40	-	-	-	-	-	-
无肝损伤组	168	3.90 $\pm$ 1.52	129.50 $\pm$ 25.36	9.47 (6.84, 13.30)	117 (69.64)	21.72 $\pm$ 3.65	7.0 (5.0, 11.0)
肝损伤组	86	3.87 $\pm$ 1.85	127.64 $\pm$ 27.59	15.47 (9.84, 33.4)	61 (70.93)	25.62 $\pm$ 3.37	14.0 (12.0, 17.0)
$t/Z$ 值		8.264	44.657	15.632	12.386	22.516	3.985
<i>P</i> 值		0.594	0.267	0.006	0.187	0.002	0.009

续表 1

组别	n	感染部位例 (%)					治疗 28 d 后病死率 /%
		肺及胸腔	腹腔	泌尿系	导管	其他部位 <sup>†</sup>	
对照组	40	-	-	-	-	-	-
无肝损伤组	168	33 (19.64)	38 (22.62)	56 (33.33)	9 (5.36)	32 (19.05)	51.78
肝损伤组	86	18 (20.93)	21 (24.41)	28 (32.55)	5 (5.81)	14 (16.3)	69.76
$\chi^2$ 值		5.637	9.565	7.324	2.881	6.749	32.693
P 值		0.852	0.632	0.946	0.327	0.596	0.000

注: † 指除肺、胸腔、腹腔、肝胆系统、导管、泌尿系和肝胆以外其他部位感染, 或者感染部位不明。

表 2 不同程度肝损伤组临床资料比较

组别	n	APACHE II 评分 / ( $\bar{x} \pm s$ )	SOFA 评分 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	治疗 28 d 后病死率 /%	PCT/[ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
轻度肝损伤组	20	21.74 ± 3.51	8.0 (5.0, 11.0)	55.00	9.52 (6.97, 13.46)
中度肝损伤组	25	23.65 ± 3.36 <sup>①</sup>	9.0 (5.0, 11.0) <sup>①</sup>	56.00 <sup>①</sup>	14.39 (9.86, 26.57) <sup>①</sup>
重度肝损伤组	41	26.72 ± 3.62 <sup>①②</sup>	15.0 (12.0, 18.0) <sup>①②</sup>	85.37 <sup>①②</sup>	18.45 (11.24, 39.43) <sup>①②</sup>
F/H/ $\chi^2$ 值		35.697	42.374	9.044	11.593
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与轻度肝损伤组比较,  $P < 0.05$ , ②与中度肝损伤组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.2 各组血清 miR-122a、miR-124a、miR-125b 相对表达量比较

肝损伤组、无肝损伤组和对照组血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 肝损伤组、无肝损伤组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

各组血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度肝损伤组高于轻、中度肝损伤组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 诊断脓毒症休克合并肝损伤的 AUC 分别为: 0.796 (95% CI: 0.728, 0.854)、0.771 (95% CI: 0.701, 0.832) 和 0.784 (95% CI: 0.715, 0.840)。当 miR-122a 表达量最佳临界值为 2.80 时, 其诊断脓毒症休克合并肝损伤的敏感性为 71.76% (95% CI: 67.24%, 76.50%), 特异性为 75.29% (95% CI: 71.36%, 79.48%)。当 miR-124a 表达量最佳临界值为 2.56 时, 其诊断脓毒症休克合并肝损伤的敏感性为 63.53% (95% CI: 60.13%, 67.52%), 特异性为 81.18% (95% CI: 78.96%, 85.47%); 当 miR-125b 表达

表 3 各组血清 miR-122a、miR-124a、miR-125b 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-122a	miR-124a	miR-125b
对照组	40	1.03 ± 0.02	1.12 ± 0.25	1.09 ± 0.26
无肝损伤组	168	2.55 ± 0.45 <sup>①</sup>	2.38 ± 0.31 <sup>①</sup>	2.24 ± 0.22 <sup>①</sup>
肝损伤组	86	2.83 ± 0.56 <sup>①②</sup>	2.56 ± 0.37 <sup>①②</sup>	2.59 ± 0.44 <sup>①②</sup>
F 值		18.735	17.328	9.506
P 值		0.000	0.000	0.001

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与无肝损伤组比较,  $P < 0.05$ 。

表 4 各组入院即刻血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-122a	miR-124a	miR-125b
对照组	40	1.03 ± 0.02	1.12 ± 0.25	1.09 ± 0.26
无肝损伤组	168	2.55 ± 0.45 <sup>①</sup>	2.38 ± 0.31 <sup>①</sup>	2.24 ± 0.22 <sup>①</sup>
轻度肝损伤组	20	2.57 ± 0.34 <sup>①②</sup>	2.49 ± 0.46 <sup>①②</sup>	2.42 ± 0.35 <sup>①②</sup>
中度肝损伤组	25	2.84 ± 0.56 <sup>①②③</sup>	2.58 ± 0.39 <sup>①②③</sup>	2.67 ± 0.22 <sup>①②③</sup>
重度肝损伤组	41	3.54 ± 0.58 <sup>①②③④</sup>	2.76 ± 0.34 <sup>①②③④</sup>	2.85 ± 0.42 <sup>①②③④</sup>
F 值		19.436	23.842	21.398
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与无肝损伤组比较,  $P < 0.05$ ; ③与轻度肝损伤组比较,  $P < 0.05$ ; ④与中度肝损伤组比较,  $P < 0.05$ 。

量最佳临界值为 2.59 时, 其诊断脓毒症休克合并肝损伤的敏感性为 72.90% (95% CI: 69.58%, 78.65%), 特异性为 78.80% (95% CI: 72.66%, 83.73%)。见图 1。

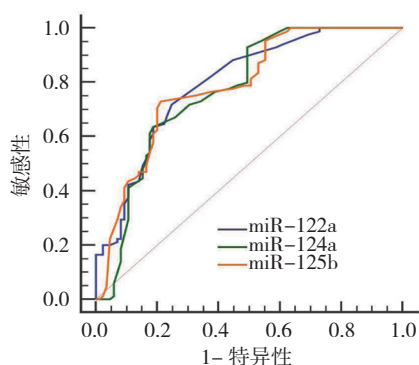


图 1 血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 诊断脓毒症休克合并肝损伤的 ROC 曲线

### 2.3 死亡组与存活组临床资料比较

死亡组与存活组治疗 28 d 后 APACHE II 评分、SOFA 评分、Lac、PCT、肝损伤严重程度, 血清 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 死亡组高于存活组。见表 5。

### 2.4 脓毒症休克合并肝损伤预后危险因素 Logistic 回归分析

以肝损伤严重程度、APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT、Lac、miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 作为自变量, 脓毒症休克合并肝损伤患者入院 28 d 后是否死亡作为因变量 (0 为否, 1 为是) 行二元 Logistic 回归分析。肝损伤严重程度、APACHE II 评分、SOFA 评分和 miR-122a 是影响脓毒症休克合并肝损伤患者预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 死亡组与存活组临床资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	APACHE II 评分 / ( $\bar{x} \pm s$ )	SOFA 评分 M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	EICU 时间 / [d, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	机械通气时间 / [d, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	肝损伤持续时间 / [d, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
存活组	26	57.9 ± 9.8	13/13	14.85 ± 6.53	7.0 (5.0, 10.0)	5 (2, 8)	4 (3, 9)	6 (3, 9)
死亡组	60	65.7 ± 12.6	30/30	28.45 ± 7.39	15.0 (12.0, 18.0)	12 (6, 25)	7 (5, 11)	8 (5, 14)
t/χ <sup>2</sup> /Z 值		1.135	0.287	16.743	12.242	11.526	7.547	2.364
P 值		0.356	0.573	0.000	0.000	0.974	0.293	0.178

组别	n	WBC / (× 10 <sup>9</sup> /L, $\bar{x} \pm s$ )	Lac / [mmol/L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	PCT / [ng/mL, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	轻 / 中 / 重度 肝损伤 / 例	miR-122a ( $\bar{x} \pm s$ )	miR-124a ( $\bar{x} \pm s$ )	miR-125b ( $\bar{x} \pm s$ )
存活组	26	16.78 ± 3.66	3.2 (2.5, 7.8)	7.03 (5.26, 15.63)	9/11/6	2.51 ± 0.52	2.30 ± 0.35	2.21 ± 0.27
死亡组	60	23.78 ± 5.48	4.7 (3.1, 15.4)	22.37 (17.68, 45.92)	11/14/35	3.27 ± 0.36	2.58 ± 0.41	2.83 ± 0.24
t/Z/χ <sup>2</sup> 值		0.197	18.073	23.586	14.482	23.298	7.554	5.763
P 值		0.546	0.000	0.000	0.002	0.000	0.017	0.024

表 6 脓毒症休克合并肝损伤预后危险因素的 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	$\hat{OR}$	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
肝损伤严重程度	3.130	0.785	5.927	5.396	2.024	9.631	0.000
APACHE II 评分	1.518	0.762	3.967	4.565	1.965	7.323	0.016
SOFA 评分	1.062	0.381	7.779	4.623	2.538	6.835	0.001
miR-122a	1.036	0.487	4.525	2.818	1.082	5.726	0.023

### 3 讨论

脓毒症最新定义为感染的宿主反应失调引起的致命性器官功能障碍<sup>[1]</sup>。脓毒性休克为脓毒症的一个亚组,具有较高的病死率,是 ICU 患者主要死亡原因之一<sup>[6]</sup>。脓毒症肝损伤的机制众多,按发病机制不同可分为缺血缺氧性损伤、肝细胞性肝损伤和胆汁淤积性损伤<sup>[7]</sup>。脓毒症休克引起的肝损伤主要为缺血缺氧性损伤,脓毒症休克时肝脏微循环也处于低灌注状态,肝窦内皮细胞功能的紊乱,中性粒细胞浸润,肝组织细胞缺血和坏死<sup>[8]</sup>。

有研究报道,miR-122a 能抑制抗凋亡基 *Bcl-xL*、*Bcl-2* 表达,导致大量淋巴细胞凋亡,免疫功能抑制,脓毒症后期感染难以控制<sup>[9]</sup>。有研究报道,在急性呼吸窘迫综合征患者中,血清 miR-122a 相对表达量的升高与病死率和急性肝损伤有关<sup>[10]</sup>。本研究显示,肝损伤组血清 miR-122a 相对表达量显著高于无肝损伤组,并随肝损伤程度加重呈递增趋势;死亡组患者血清 miR-122a 相对表达量显著高于存活组,表明血清 miR-122a 可用于脓毒症休克合并肝损伤的早期诊断、严重程度和预后评估。

有研究报道,miR-124 参与炎症、自身免疫性及肝脏疾病的发生、发展<sup>[11]</sup>。有研究报道,miR-124a 通过靶向作用于白细胞介素 -11,抑制肝细胞增殖,促进肝细胞凋亡,为肝癌的诊断和临床治疗提供新的靶点<sup>[12]</sup>。miR-124-3p 在大鼠肝撞击损伤模型中作为 *Beclin1* 和 *LC3* 表达的负调控因子,调节肝细胞自噬,减轻肝脏损伤<sup>[13]</sup>。miR-125 参与炎症反应、免疫反应和缺血再灌注损伤、肝脏损伤等生理和病理过程<sup>[14-15]</sup>。在异烟肼诱导的肝损伤过程中,DNA 甲基化可能调控 miR-125b 的表达,影响 STAT-3 的表达,参与肝损伤过程<sup>[16]</sup>。在脂多糖诱导内皮细胞损伤的体外模型中,miR-125b 表达上调时可抑制 TRAF6 介导的 NF- $\kappa$ B 激活,减弱细胞间黏附分子 -1 和血管细胞黏附分子 -1

的表达;在脓毒症小鼠模型中,减少心肌巨噬细胞和中性粒细胞的聚集,降低血清肿瘤坏死因子 - $\alpha$  和白细胞介素 -1 $\beta$  等炎症因子,减轻脓毒症引起的心功能障碍,提高生存率<sup>[17]</sup>。本研究显示,肝损伤组血清 miR-124a、miR-125b 相对表达量高于对照组,随着 miR-125b 相对表达量的升高,肝损伤程度逐渐加重,病死率逐渐升高,血清 miR-125b 相对表达量对脓毒症休克合并肝损伤的早期诊断具有临床价值。

综上所述,通过 ROC 曲线分析发现 miR-122a、miR-124a 及 miR-125b 对脓毒症休克合并肝损伤有早期诊断价值,提示可作为脓毒症休克合并肝损伤的新型生物标志物。通过二元 Logistic 回归分析发现 miR-122a 是影响脓毒症休克患者预后的独立危险因素。本研究尚有许多不足之处:miRNAs 表达量的测量应如何标准化以考虑个体或群体间的差异尚不清楚,需要在细胞、组织及动物水平作进一步深入研究。

### 参 考 文 献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus. definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 姜丽静,倪金迪,孙英杰,等. 脓症患者发生急性肝功能障碍诱因的多因素回归分析 [J]. 肝脏, 2016(4): 286-289.
- [3] RAHMEL T, SCHÄFER S T, FREY U H, 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): DOI: 10.1371/journal.pone.0197637.
- [4] AKAMATSU S, HAYES C N, TSUGE M, et al. Differences in serum microRNA profiles in hepatitis B and C virus infection[J]. J Infect 2015, 70: 273-287.
- [5] BONE R C, BALK R A, CERRA F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. american college of chest physicians/society of critical care medicine[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [6] SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis

- and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42: 1980-1989.
- [7] 潘毅,何飞民,程英,等.脓毒症患者并发急性肝损伤的危险因素分析[J].*当代医学*,2017,23(26):80-82.
- [8] EZZELARAB M B, EKSER B, AZIMZADEH A, et al. Systemic inflammation in xenograft recipients precedes activation of coagulation[J]. *Xenotransplantation*, 2015, 22(1):32-47.
- [9] 殷杰,杨晓燕,虞佳,等. miR-122 表达载体的构建及其对 Bcl-xL, Bcl-2 基因的抑制作用[J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(1): 13-16.
- [10] RAHMEL T, RUMP K, ADAMZIK M, et al. Increased circulating microRNA-122 is associated with mortality and acute liver injury in the acute respiratory distress syndrome[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 75.
- [11] REN J P, WANG L, ZHAO J, et al. Decline of miR-124 in myeloid cells promotes regulatory T-cell development in hepatitis C virus infection[J]. *Immunology*, 2017, 150(2): 213-220.
- [12] YU L, WANG S, LIN X, et al. MicroRNA-124a inhibits cell proliferation and migration in liver cancer by regulating interleukin-11[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 3972-3978.
- [13] NIU Y L, ZHANG Y L, KUN L I, et al. miR-124-3p and miR-140-3p.2 act as negative regulators of Beclin1 and LC3 expression in the liver of rat model with hepatic impact injury[J]. *Biomedical Research*, 2018; 29 (1): 50-56.
- [14] KAI Y, SONG-YANG L, JIAO G, et al. MicroRNA-125b Promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by activating rhoa signaling[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2018, 12: 57-66.
- [15] 苏强,李浪. miRNA-125b 在心脏疾病中的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(7): 718-720.
- [16] LI Y H, REN Q, ZHU L Y, et al. Involvement of methylation of microRNA-122, -125b and -106b in regulation of cyclin G1, CAT-1 and STAT3 target genes in isoniazid-induced liver injury[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19: 11.
- [17] MA H, WANG X, HA T, et al. MicroRNA-125b prevents cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by targeting TRAF6-mediated nuclear factor  $\kappa$ B activation and p53-mediated apoptotic signaling[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(11): 1773-1783.

(李科 编辑)