

• 论 著 •

血浆 miR-107-5p、miR-210 水平与脓毒症并发急性肾损伤患者肾功能、炎症指标及预后的关系*

郑源任, 李云婷[△], 冯奇桃, 李诗阳, 林芳崇

海南医学院第二附属医院急诊科, 海南海口 570000

摘 要:目的 探讨血浆 miR-107-5p、miR-210 水平与脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者肾功能、炎症指标及预后的关系。方法 选择 2015 年 5 月至 2020 年 3 月该院重症监护病房收治的 210 例脓毒症患者, 其中 86 例并发 AKI(AKI 组), 124 例未并发 AKI(NAKI 组)。检测 2 组 miR-107-5p、miR-210、肾功能指标[尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)]及炎症指标[C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]水平。采用 Pearson 相关分析 miR-107-5p、miR-210 水平与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 之间的相关性。采用 Cox 比例回归分析 miR-107-5p、miR-210 与脓毒症并发 AKI 患者预后的关系;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 miR-107-5p、miR-210 预测脓毒症并发 AKI 患者预后的价值。结果 AKI 组 miR-210、miR-107-5p、BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 水平高于 NAKI 组($P<0.05$);AKI 组患者入院 28 d 内死亡 33 例, 存活 53 例, 死亡患者 miR-210、miR-107-5p、BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 水平高于存活患者($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示 miR-210、miR-107-5p 水平与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 呈正相关($P<0.05$)。多因素 Cox 比例回归分析结果显示 Cys-C、miR-210、miR-107-5p 是脓毒症并发 AKI 患者死亡的危险因素($OR=2.252$ 、 2.149 、 2.115 , $P<0.05$)。ROC 曲线显示, miR-107-5p、miR-210 预测脓毒症并发 AKI 患者死亡的最佳临界值为 6.91、7.03, AUC 分别为 0.878、0.814。结论 脓毒症并发 AKI 患者血浆 miR-107-5p、miR-210 水平较未并发 AKI 患者明显增高, 二者水平升高与肾损伤程度、炎性反应程度和不良预后相关, 可以作为脓毒症并发 AKI 患者预后评估的辅助指标。

关键词:miR-107-5p; miR-210; 脓毒症; 急性肾损伤; 肾功能; 炎性反应; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.011

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2021)11-1327-06

文献标志码:A

Relationship between the levels of plasma miR-107-5p and miR-210 and renal function, inflammatory indicators and prognosis in patients with sepsis complicated with acute kidney injury*

ZHENG Yuanren, LI Yunting[△], FENG Qitao, LI Shiyang, LIN Fangchong

Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of plasma miR-107-5p and miR-210 and renal function, inflammatory indicators and prognosis in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 210 patients with sepsis admitted to the intensive care unit of the hospital from May 2015 to March 2020 were selected, of which 86 were complicated with AKI (AKI group) and 124 were not complicated without AKI (NAKI group). The levels of miR-107-5p and miR-210, renal function indicators [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), cystatin C (Cys-C)] and inflammation indicators [C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)] were detected in the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of miR-107-5p and miR-210 and BUN, Scr, Cys-C, CRP and PCT. Cox proportional regression was used to analyze the relationship between miR-107-5p and miR-210 and the prognosis of patients with sepsis complicated with AKI. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) and area under the curve (AUC) were used to analyze the value of miR-107-5p and miR-210 in predicting the prognosis of patients with sepsis complicated with AKI. **Results** The levels of miR-210, miR-107-5p, BUN, Scr, Cys-C, CRP and PCT in the AKI group were higher than those in the NAKI group ($P<0.$

* 基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(1801320371A2004)。

作者简介: 郑源任, 女, 主管护师, 主要从事危重症诊治方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1085578615@qq.com。

本文引用格式: 郑源任, 李云婷, 冯奇桃, 等. 血浆 miR-107-5p、miR-210 水平与脓毒症并发急性肾损伤患者肾功能、炎症指标及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1327-1332.

05); In the AKI group, 33 patients died and 53 patients survived within 28 days after admission, the levels of miR-210, miR-107-5p, BUN, Scr, Cys-C, CRP and PCT in the dead patients were higher than those in the survival patients ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of miR-210 and miR-107-5p were positively correlated with BUN, Scr, Cys-C, CRP, and PCT ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional regression analysis showed that Cys-C, miR-210, miR-107-5p were risk factors for death in patients with sepsis complicated with AKI ($OR = 2.252, 2.149, 2.115, P < 0.05$). The ROC curve showed that the best cut-off values for miR-107-5p and miR-210 to predict the death of patients with sepsis complicated with AKI were 6.91 and 7.03, and the AUC were 0.878 and 0.814, respectively. **Conclusion** The levels of plasma miR-107-5p and miR-210 in patients with sepsis complicated with AKI are significantly higher than those in patients without AKI. The increase of the two levels is related to the degree of kidney injury, the degree of inflammatory reaction and the poor prognosis, and which can be used as auxiliary indicators for prognostic evaluation of patients with sepsis complicated with AKI.

Key words: miR-107-5p; miR-210; sepsis; acute kidney injury; renal function; inflammatory response; prognosis

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征, 可导致危及生命的器官功能障碍, 肾是最易受累器官之一, 脓毒症“细胞因子风暴”可引起急性肾损伤(AKI)和死亡^[1]。早期预测脓毒症并发 AKI 具有重要意义, 微小 RNA(miR)是具有基因转录、蛋白质合成调控的内源性非编码 RNA, 在维持体内平衡中具有重要作用, 其表达异常与多种疾病的发生、发展有关。现有研究发现, miR 在 AKI 中表达异常, 对 AKI 诊断、预后预测具有潜在作用^[2]。缺血再灌注损伤是引起 AKI 的主要原因, 急性肾小管坏死或细胞凋亡是 AKI 的主要病理基础, miR-107-5p 参与肾小管内皮细胞增殖、凋亡调控机制^[3]。miR-210 是缺血调控关键因子, 参与肾脏缺血再灌注损伤过程, 在 AKI 患者血浆中水平上调, 与 AKI 临床分期明显相关^[4]。本研究检测脓毒症患者血浆 miR-107-5p、miR-210 水平, 探讨其与脓毒症并发 AKI 肾功能、炎症指标以及预后的关系, 旨在为临床诊治、预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 5 月至 2020 年 3 月我院重症监护病房(ICU)收治的 210 例脓毒症患者作为研究对象。纳入标准: (1)脓毒症诊断参考欧洲危重病医学会制订的脓毒症诊断标准^[5]; (2)年龄 18~70 岁; (3)既往无脓毒症病史。排除标准: (1)血液系统、免疫系统疾病患者; (2)既往有肾病综合征、肾小球肾炎、肾癌等原发性肾脏疾病病史患者; (3)入住 ICU 后 48 h 内死亡者。采集患者入院 24 h 内的一般人口学资料(年龄、性别)、体质量指数(BMI)、基础疾病、感染部位、脓毒症分级(脓毒症、脓毒症休克^[6])、床旁监护仪记录的入院 24 h 平均动脉压(MAP)及平均心率(HR)。其中男 118 例, 女 92 例; 年龄 18~70 岁, 平均(51.03 ± 4.02)岁; 脓毒症 146 例, 脓毒症休克 64 例。根据是否并发 AKI 将 210 例患者分为 AKI 组(86 例)和 NAKI 组(124 例)。AKI 患者符合诊断标准^[7]: 48 h 内血肌酐(Scr)升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$; 7 d 内 Scr 升至 ≥ 1.5 倍基线值; 连续 6 h 尿量 $< 0.5 \text{ mL/}$

(kg · h); 排除系统红斑狼疮、创伤、大手术后等其它因素引起的肾损伤。AKI 组和 NAKI 组临床基本资料比较, 年龄、脓毒症分级比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而性别、BMI、基础疾病、感染部位、MAP、HR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。本研究获得本院伦理委员会批准。患者家属均知情同意并签署同意书, 诊疗期间保障患者隐私和安全。

1.2 方法

1.2.1 急性生理与慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分 APACHE II 评分根据患者入 ICU 24 h 内临床指标(体温、HR、呼吸、MAP、血氧分压、电解质、肌酐、白细胞计数、神经功能等)最差值计算^[8]。

1.2.2 肾功能、炎症指标及 miR-107-5p、miR-210 水平检测 于入院 24 h 内采集外周静脉血 6 mL, 平均分装于干燥试管和 EDTA 抗凝管, 干燥试管标本用于检测肾功能和炎症指标, EDTA 抗凝管标本用于检测血浆 miR-107-5p、miR-210 相对水平。血标本均以离心半径 10 cm, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清、血浆 -80 °C 保存于超低温冰箱。采用 AU400 全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司)检测血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验在 Model 550 酶标仪(美国伯乐生命医学产品公司)上检测血清胱抑素 C(Cys-C)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平, 试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司。

采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-107-5p、miR-210 水平, 方法如下: 取血浆标本加入 Trizol(美国 Invitrogen 公司)充分混匀, 提取总 RNA, 使用 ND-1000 紫外分光光度计(美国 NanoDrop 公司)检测 RNA 纯度和完整性, 选择 A260/A280 比值为 1.8~2.0 的 RNA 样品, 而后按照试剂盒说明加入 M-MLV 反转录酶(Epicentre 公司)将其转录为 cDNA。CFX96 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad)检测 miR-107-5p、miR-210 水平。引物合成及序列测定由上海基康公司完成, 序列如下: miR-107-5p 上游引物为 5'-

GGAGCAGCATTGTACAGG-3',下游引物为 5'-CAGTGC GTGTCGTGGA-3';miR-210 上游引物为 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',下游引物为 5'-CTGTGCGTGTGACAGCGGCTGA-3'。以 U6 为内参,U6 上游引物为 5'-AGAGAAGATTAGCATGGAC-CCTG-3',下游引物为 5'-ATCCAGTGCAGGGTC-

CGAGG-3'。反应条件:95 ℃变性 15 s,65 ℃退火 20 s;75 ℃延伸 15 s,共 40 个循环。以 U6 snRNA 为内参,2^{-ΔΔCt} 计算各组的 miR-107-5p、miR-210 相对水平,共做 3 次平行试验,取平均值,其中 ΔΔCt_{miR-107-5p} = ΔCt_{miR-107-5p} - ΔCt_{U6 snRNA},ΔΔCt_{miR-210} = ΔCt_{miR-210} - ΔCt_{U6 snRNA}。

表 1 AKI 组与 NAKI 组临床基本资料

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	基础疾病[n(%)]			
			男	女		糖尿病	高血压	冠心病	高脂血症
AKI 组	86	52.35±3.26	49(56.98)	37(43.02)	24.12±3.25	26(30.23)	30(34.88)	16(18.60)	32(37.21)
NAKI 组	124	50.12±3.02	69(55.65)	55(44.35)	24.02±3.17	28(22.58)	32(25.81)	27(21.77)	37(29.84)
t/χ ²		5.093	0.037		0.222	1.557	2.011	0.313	1.251
P		<0.001	0.848		0.824	0.212	0.156	0.576	0.263

组别	n	感染部位[n(%)]				脓毒症分级[n(%)]		MAP	HR
		泌尿系统	导管相关 血流感染	腹腔感染	其他	脓毒症	脓毒症休克	($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	($\bar{x}\pm s$,次/分)
AKI 组	86	23(26.74)	29(33.72)	21(24.42)	13(15.12)	51(59.30)	35(40.70)	102.35±6.35	93.35±7.18
NAKI 组	124	37(29.84)	40(32.26)	35(28.23)	12(9.68)	95(76.61)	29(23.39)	103.24±6.42	92.76±7.09
t/χ ²			1.741			7.182		0.993	0.590
P			0.628			0.007		0.322	0.556

1.2.3 随访 统计脓毒症并发 AKI 患者入院 28 d 内存活情况,将存活患者归为存活组,死亡患者归为死亡组。

1.3 统计学处理 使用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理分析。符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 Student's t 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ² 检验。采用 Pearson 相关分析 miR-107-5p、miR-210 水平与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 的相关性;采用单因素和多因素 Cox 比例回归分析脓毒症并发 AKI 患者死亡的危险因素。

采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及 ROC 曲线下面积(AUC)分析 miR-107-5p、miR-210 水平对脓毒症并发 AKI 患者预后的预测价值。所有统计均采用双侧检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AKI 组与 NAKI 组 APACHE II 评分及 miR-107-5p、miR-210、肾功能指标、炎症指标水平比较 AKI 组 APACHE II 评分,以及 miR-107-5p、miR-210、BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 水平均高于 NAKI 组(P<0.05),见表 2。

表 2 AKI 组与 NAKI 组 APACHE II 评分及 miR-107-5p、miR-210、肾功能指标、炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	APACHE II 评分(分)	miR-107-5p	miR-210	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	Cys-C (mg/L)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
AKI 组	86	23.15±6.24	6.01±2.03	6.21±2.11	31.82±9.45	567.95±77.27	2.71±1.46	142.12±26.35	14.72±5.23
NAKI 组	124	15.02±3.74	2.01±0.46	1.97±0.40	5.43±0.64	73.26±12.08	0.83±0.31	103.26±14.76	7.15±1.42
t/χ ²		11.791	21.404	21.043	31.027	70.137	13.908	13.633	15.338
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AKI 组 miR-107-5p、miR-210 水平与肾功能指标、炎症指标相关性 AKI 组 miR-107-5p、miR-210 水平与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 呈正相关(P<0.05),见表 3。

2.3 不同预后脓毒症并发 AKI 患者的 miR-107-5p、miR-210、肾功能指标、炎症指标水平比较 根据患者入院 28 d 内预后情况,将 86 例脓毒症并发 AKI 患者

分为死亡组和存活组,其中死亡组 33 例(38.37%),死亡组 53 例(61.63%)。死亡组的 miR-107-5p、miR-210、BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 水平高于存活组(P<0.05),见表 4。

2.4 影响脓毒症并发 AKI 患者预后的因素 以脓毒症并发 AKI 患者 28 d 存活情况为因变量(赋值:0=存活,1=死亡),以年龄、性别(赋值:0=女,1=

男)、基础疾病(赋值:0=糖尿病,1=高血压,2=冠心病,3=高脂血症)、感染部位(赋值:0=泌尿系统,1=导管相关血流感染,2=腹腔感染,3=其他)、脓毒症分级(赋值:0=脓毒症,1=脓毒症休克)、MAP、HR、APACHE II 评分、miR-107-5p、miR-210、BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 为自变量,建立 Cox 比例危险模型。单因素 Cox 比例回归分析显示,BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT、APACHE II 评分、miR-107-5p、miR-210 与脓毒症并发 AKI 患者预后有关($P<0.05$),见表 5。多因素 Cox 比例回归分析显示,Cys-C、miR-210、miR-107-5p 是脓毒症并发 AKI 患者死亡的危险

因素($P<0.05$),见表 6。

表 3 miR-107-5p、miR-210 水平与肾功能指标、炎症指标的相关性

指标	miR-107-5p		miR-210	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUN	0.619	0.009	0.596	<0.001
Scr	0.535	0.010	0.632	<0.001
Cys-C	0.785	<0.001	0.705	<0.001
CRP	0.542	0.006	0.512	0.013
PCT	0.553	0.002	0.547	0.004

表 4 不同预后脓毒症并发 AKI 患者 miR-107-5p、miR-210、肾功能指标、炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-107-5p	miR-210	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	Cys-C(mg/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
死亡组	33	7.26±1.53	7.48±1.46	35.12±6.09	602.35±42.87	3.42±0.75	151.42±13.52	16.03±3.91
存活组	53	5.23±1.02	5.42±1.15	24.13±1.71	21.22±30.54	1.68±0.43	136.33±10.11	11.54±2.05
<i>t</i>		7.387	7.275	12.414	73.322	13.686	5.903	6.976
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 影响脓毒症并发急性肾损伤患者预后的单因素 Cox 比例回归分析

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.313	0.203	2.377	1.368(0.865~1.402)	0.261
性别	0.339	0.183	3.432	1.404(0.912~1.564)	0.136
基础疾病	0.306	0.201	2.318	1.358(0.842~1.498)	0.218
感染部位	0.264	0.195	1.833	1.302(0.962~1.435)	0.482
脓毒症分级	0.351	0.258	1.851	1.420(0.981~1.523)	0.425
MAP	0.265	0.207	1.639	1.303(0.972~1.435)	0.543
HR	0.313	0.203	2.377	1.368(0.865~1.402)	0.261
BUN	0.503	0.196	6.586	1.654(1.502~1.835)	0.009
Scr	0.534	0.203	6.920	1.706(1.642~1.957)	0.007
Cys-C	0.542	0.186	8.491	1.719(1.632~1.953)	0.007
CRP	0.513	0.215	5.693	1.670(1.547~1.802)	0.013
PCT	0.573	0.195	8.635	1.774(1.605~1.995)	0.005
APACHE II 评分	0.631	0.224	7.935	1.879(1.523~2.031)	0.003
miR-107-5p	0.682	0.203	11.287	1.978(1.623~2.153)	<0.001
miR-210	0.709	0.211	11.291	2.032(1.829~2.535)	<0.001

表 6 影响脓毒症并发急性肾损伤患者预后的多因素 Cox 比例回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
BUN	0.186	0.125	2.214	1.204(0.912~1.332)	0.302
Scr	0.196	0.136	2.077	1.217(0.953~1.431)	0.426
APACHE II 评分	0.185	0.124	2.226	1.203(0.911~1.330)	0.295
CRP	0.201	0.168	1.431	1.223(0.964~1.473)	0.623
PCT	0.167	0.151	1.223	1.182(0.835~1.284)	0.729
Cys-C	0.812	0.182	19.905	2.252(1.905~2.435)	<0.001
miR-107-5p	0.765	0.199	14.778	2.149(1.835~2.354)	<0.001
miR-210	0.749	0.186	16.216	2.115(1.824~2.307)	<0.001

2.5 miR-107-5p、miR-210 对脓毒症并发 AKI 患者预后的预测效能 绘制 miR-107-5p、miR-210 预测脓毒症并发 AKI 患者预后的 ROC 曲线,结果显示,当 miR-107-5p、miR-210 的最佳临界值为 6.91、7.03 时,二者预测脓毒症并发 AKI 患者预后的 AUC 为 0.878(95% CI: 0.798~0.959)、0.814(95% CI: 0.717~0.912),灵敏度为 81.82%、84.85%,特异度为 84.91%、81.13%,约登指数为 0.67、0.66,见图 1。

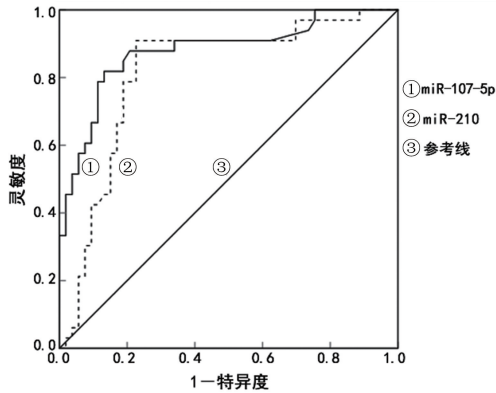


图 1 miR-107-5p、miR-210 预测脓毒症并发 AKI 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是一种常见的致命疾病,AKI 是脓毒症最常见的并发症之一,脓毒症并发 AKI 的病理生理机制尚不清楚,可能与肾小管上皮细胞氧化应激、微血管功能障碍、炎症反应以及对炎症损伤的代谢反应等有关。脓毒症患者病死率与器官功能障碍有关,并发 AKI 可使脓毒症患者病死率增加 6-8 倍^[9]。目前缺乏预测脓毒症患者并发 AKI 的灵敏度和特异度高的指标,导致 AKI 错过最佳诊治时机。miR 主要通过与 mRNA 的 3'-非翻译区结合来调节细胞功能,组织特异性强,半衰期长,可稳定存在于外周血液中,逐渐成为疾病诊断、预后判断的无创生物学指标^[10]。

miR-107-5p 是 miR-107 家族成员之一,在人类心脏、骨骼肌、大脑、肺、肝、肾、脾和胎盘中广泛而稳定表达,在细胞对缺血应激反应、细胞代谢、细胞周期调控、组织损伤修复中发挥重要作用^[11]。既往研究显示,miR-107-5p 异常表达与缺血性脑梗死^[11]、肥胖^[12]、肿瘤^[13]和肾脏疾病的发生、发展^[14]有关。本研究发现,AKI 组 miR-107-5p 水平较 NAKI 组升高($P<0.05$),说明 miR-107-5p 可能参与了脓毒症并发 AKI 发病过程,这是因为感染引起的肾血流量减少是脓毒症并发 AKI 的主要病理基础,内皮细胞的激活在脓毒症并发 AKI 中起关键作用,脓毒症期间病原菌刺激内皮细胞分泌大量炎症因子,引起肾小管细胞损伤^[15]。BUN、Scr、Cys-C 是肾损伤诊断的重要指标,Cys-C 可敏感反映肾小球滤过率。相关性分析结果显示,miR-107-5p 水平与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 呈正相关($r=0.619、0.535、0.785、0.542、0.553,P<0.05$),说明 miR-107-5p 可能在脓毒症患

者炎症反应、肾损伤中发挥调控作用,参与 AKI 发病过程。可能的机制为 miR-107-5p 靶向内皮细胞中双重特异性磷酸酶 7,促使纹状体细胞外信号调节激酶磷酸化,诱导肿瘤坏死因子- α 分泌,进而介导肾小管上皮细胞收缩、E-钙黏蛋白分泌减少、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶释放和肾小管细胞损伤凋亡,导致 Scr 水平升高,肾损伤加重^[3]。miR-107-5p 还可靶向核糖体蛋白 S19,抑制核糖体蛋白 S19 表达,抑制肾小管上皮细胞增殖,促使其凋亡^[16]。

miR-210 是重要的缺氧诱导基因,位于人类 11p15.5 染色体,受缺氧调控因子(HIF)1 α 、HIF2 α 调控,缺氧转录因子核因子- κ B 也可与 miR-210 结合,诱导 miR-210 表达^[17]。miR-210 具有调控细胞周期、促使干细胞存活、抑制线粒体代谢、促使细胞分化、诱导血管生成等作用^[17]。近期研究发现,miR-210 在肾损伤中表达异常,参与肾脏缺血再灌注损伤过程^[18]。本研究发现,miR-210 在 AKI 组中水平明显升高,与 LORENZEN 等^[19]报道结果一致;相关性分析结果显示,miR-210 与 BUN、Scr、Cys-C、CRP、PCT 呈正相关($r=0.596、0.632、0.705、0.512、0.547,P<0.05$),提示 miR-210 参与脓毒症患者肾损伤过程。miR-210 参与脓毒症并发 AKI 的机制可能为脓毒症患者伴随的炎症反应影响了肾脏局部血流动力学,引发肾脏缺血再灌注损伤,导致肾脏局部缺氧,刺激 HIF 表达,miR-210 作为 HIF 靶基因和靶分子,在 HIF 过度活化下表达明显上调^[18]。miR-210 过表达可发挥负向调控 HIF 作用,通过靶向肾小管内皮细胞中 HIF-1 抑制因子 mRNA 3'UTR,直接抑制 HIF-1 表达及其介导的细胞凋亡通路,进而降低肾脏缺氧性损伤^[20]。

本研究发现,miR-210、miR-107-5p 在脓毒症并发 AKI 患者死亡组中的水平高于存活组,Cox 回归分析结果显示,miR-210、miR-107-5p 是脓毒症并发 AKI 患者死亡的危险因素($OR=2.149、2.115,P<0.05$),说明 miR-210、miR-107-5p 水平增高可能预示着不良临床结局的发生,miR-210、miR-107-5p 可以为预测脓毒症并发 AKI 患者的预后提供有价值的信息。ROC 曲线分析 miR-210、miR-107-5p 预测脓毒症并发 AKI 患者预后的 AUC 为 0.878(95% CI: 0.798~0.959)、0.814(95% CI: 0.717~0.912),灵敏度和特异度均在 80% 以上,证实 miR-210、miR-107-5p 对脓毒症并发 AKI 患者的预后具有预测价值,同时提示对于 miR-210、miR-107-5p 水平升高的脓毒症并发 AKI 患者应高度警惕不良临床结局的发生。LORENZEN 等^[19]报道 miR-210 是脓毒症并发 AKI 患者 28 d 死亡的独立预测因子。本研究回归分析同样显示,Cys-C 与脓毒症并发 AKI 患者 28 d 生存状况有关,Cys-C 是慢性肾衰竭、AKI 诊断的敏感指标,可用于预测 AKI 患者的死亡风险^[21]。

综上所述,脓毒症并发 AKI 患者血浆 miR-107-5p、miR-210 水平较未并发 AKI 患者明显增高,二者

水平升高与肾损伤程度、炎性反应程度和不良预后相关,并有望成为脓毒症并发 AKI 患者预后评估的潜在生物学标志物和临床治疗的新靶点。

参考文献

- [1] 黄林枫,熊岚,吴奎,等. 脓毒症患儿血浆 miR-146a、miR-223 表达与 IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化的临床意义分析[J]. 现代生物医学进展,2017,17(32):6324-6327.
- [2] 徐志育,谢晓红,朱永,等. 血清 miR-125b、miR-142-3p 表达与脓毒症预后的关系及其预测价值[J]. 疑难病杂志,2020,19(7):714-718.
- [3] WANG S S, ZHANG Z D, WANG J, et al. MiR-107 induces TNF- α secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1):45-51.
- [4] Lin Y J, Ding Y, Song S P, et al. Expression patterns and prognostic value of miR-210, miR-494, and miR-205 in middle-aged and old patients with sepsis-induced acute kidney injury[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 19(3):249-256.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6):401-426.
- [7] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):179-184.
- [8] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2):97-101.
- [9] SHEN Y, YU J, JING Y, et al. MiR-106a aggravates sepsis-induced acute kidney injury by targeting THBS2 in mice model[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(6):e201900602.
- [10] 赵阳,崔丽艳. microRNA 作为急性肾损伤早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(8):633-636.
- [11] TAKUMA A, ABE A, SAITO Y, et al. Gene expression analysis of the effect of ischemic infarction in whole blood[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2335-2338.
- [12] YOUSSEF E M, ELFIKY A M, BANGLY S, et al. Expression profiling and analysis of some miRNAs in subcutaneous white adipose tissue during development of obesity[J]. Genes Nutr, 2020, 15(1):8-12.
- [13] BAO W, ZHANG Y, LI S, et al. MiR-107-5p promotes tumor proliferation and invasion by targeting estrogen receptor- α in endometrial carcinoma[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3):1575-1585.
- [14] JIANG Z P, ZHOU T B. Role of miR-107 and its signaling pathways in diseases[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2014, 34(5):338-341.
- [15] FANI F, REGOLISTI G, DELSANTE M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2018, 31(3):351-359.
- [16] SUN W, ZHU Q, YAN L, et al. Mesenchymal stem cells alleviate acute kidney injury via miR-107-mediated regulation of ribosomal protein S19[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(23):765-768.
- [17] 张建楠,孙崇毅. 细胞缺氧调控关键因子 miR-210 研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(6):524-525.
- [18] 刘丽丽. HIF-1 α /miR-210 在缺氧性肾损伤中的功能和调节机制研究[D]. 北京:军事科学院, 2018.
- [19] LORENZEN J M, KIELSTEIN J T, HAFER C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7):1540-1546.
- [20] LIU L L, LI D, HE Y L, et al. MiR-210 protects renal cell against hypoxia-induced apoptosis by targeting HIF-1 α [J]. Mol Med, 2017, 23(10):258-271.
- [21] YANG T, SUN S, LIN L, et al. Predictive factors upon discontinuation of renal replacement therapy for long-term chronic dialysis and death in acute kidney injury patients[J]. Artif Organs, 2017, 41(12):1127-1134.

(收稿日期:2020-09-21 修回日期:2021-01-21)

(上接第 1326 页)

- [17] VALGA F, MONZÓN T, HENRIQUEZ F, et al. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as markers of erythropoietin resistance in chronic haemodialysis patients: a multicentre cross-sectional study[J]. Nefrologia, 2020, 40(3):320-327.
- [18] 张国娟,黄雯. 血小板/淋巴细胞比值与维持性血液透析患者炎症状态的关系[J]. 中国血液净化, 2017, 16(7):459-462.
- [19] AHBAP E, SAKACI T, KARA E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in eval-

uation of inflammation in end-stage renal disease[J]. Clin Nephrol, 2016, 85(4):199-208.

- [20] 方燕,张伟明,严玉澄,等. 维持性血液透析患者 6 年死亡情况及危险因素分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(3):364-368.
- [21] BOUCHARA A, YI D, PASTURAL M, et al. Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) predict mortality in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2018, 94(5):983-992.

(收稿日期:2020-09-29 修回日期:2021-03-19)