

• 论 著 •

血清 miR-30a-5p、RUNX2 与脓毒症所致急性肺损伤患者病情严重程度和预后的关系*

唐 源¹, 张晴晴², 李 岩¹, 杨 健¹, 罗 彬¹, 王博青^{1△}

1. 新疆医科大学第五附属医院重症医学科, 新疆乌鲁木齐 830000; 2. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院妇科, 新疆库尔勒 831000

摘 要:**目的** 探讨血清微小 RNA-30a-5p(miR-30a-5p)、Runt 相关转录因子 2(RUNX2)与脓毒症所致急性肺损伤(ALI)患者病情严重程度和预后的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 2 月新疆医科大学第五附属医院收治的脓毒症所致 ALI 患者 193 例(ALI 组)和同时期 54 例单纯脓毒症患者(非 ALI 组),脓毒症所致 ALI 患者根据氧合指数分为轻度 ALI 组(57 例)、中度 ALI 组(64 例)、重度 ALI 组(72 例),根据 28 d 预后情况分为死亡组(71 例)和存活组(122 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-30a-5p 水平,酶联免疫吸附试验检测血清 RUNX2 水平,通过在线数据库预测 miR-30a-5p 与 RUNX2 的结合位点。采用 Pearson 相关系数分析 miR-30a-5p 与 RUNX2 在脓毒症所致 ALI 患者中的相关性,Spearman 相关系数分析脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平与氧合指数的相关性;以脓毒症所致 ALI 患者预后为因变量,采用多因素非条件 Logistic 回归确定其影响因素,绘制受试者工作特征曲线评价血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者预后的预测价值。**结果** 与非 ALI 组比较,ALI 组血清 miR-30a-5p 水平降低,RUNX2 水平升高($t=-11.749, 11.691, P<0.001$)。miR-30a-5p 与 RUNX2 在 3'-非翻译区 3 348~3 354 处存在结合位点,miR-30a-5p 与 RUNX2 在脓毒症所致 ALI 患者中呈负相关($r=-0.759, P<0.001$)。血清 miR-30a-5p 水平在重度 ALI 组、中度 ALI 组、轻度 ALI 组中依次降低($P<0.001$),RUNX2 水平在重度 ALI 组、中度 ALI 组、轻度 ALI 组中依次升高($P<0.001$)。脓毒症所致 ALI 患者氧合指数与血清 miR-30a-5p 水平呈负相关($r=-0.749, P<0.001$),与 RUNX2 水平呈正相关($r=0.723, P<0.001$)。脓毒症所致 ALI 患者死亡的独立保护因素为氧合指数增加($OR=0.988, 95\%CI: 0.981\sim 0.996, P<0.05$),miR-30a-5p 水平升高($OR=0.814, 95\%CI: 0.744\sim 0.892, P<0.05$),独立危险因素为序贯器官衰竭评估(SOFA)评分增加($OR=1.391, 95\%CI: 1.116\sim 1.734, P<0.05$),血乳酸水平升高($OR=1.824, 95\%CI: 1.211\sim 2.748, P<0.05$),RUNX2 水平升高($OR=1.366, 95\%CI: 1.170\sim 1.595, P<0.05$)。血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合预测脓毒症所致 ALI 患者死亡的曲线下面积为 0.895($95\%CI: 0.842\sim 0.934$),大于血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平单独预测的 0.788($95\%CI: 0.724\sim 0.844$)、0.786($95\%CI: 0.721\sim 0.842$; $Z=4.015, 3.746, P<0.001$)。**结论** 血清 miR-30a-5p 水平降低、RUNX2 水平升高与脓毒症所致 ALI 患者病情加重和死亡风险增加有关,血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合预测脓毒症所致 ALI 患者预后的价值较高。

关键词: 脓毒症; 微小 RNA-30a-5p; Runt 相关转录因子 2; 急性肺损伤; 病情严重程度; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.010 **中图法分类号:**R563
文章编号:1673-4130(2025)08-0948-07 **文献标志码:**A

Relationship between serum miR-30a-5p, RUNX2 and severity and prognosis of patients with sepsis-induced acute lung injury*

TANG Yuan¹, ZHANG Qingqing², LI Yan¹, YANG Jian¹, LUO Bin¹, WANG Boqing^{1△}

1. Intensive Care Unit, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Gynecology, Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture People's Hospital, Korla, Xinjiang 831000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microRNA-30a-5p (miR-30a-5p), Runt-associated transcription factor 2 (RUNX2) and the severity and prognosis of patients with sepsis-induced acute lung injury (ALI). **Methods** A total of 193 patients with sepsis-induced ALI (ALI group) and 54 patients with simple sepsis (non-ALI group) admitted to the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical Uni-

* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项项目(WJWY-202434)。
作者简介:唐源,男,主治医师,主要从事重症感染、血流动力学方向的研究。△ 通信作者,E-mail:897671303@qq.com。

versity from January 2021 to February 2024 were selected, and the patients with sepsis-induced ALI were divided into a mild ALI group (57 cases), a moderate ALI group (64 cases), and a severe ALI group (72 cases) according to the oxygenation index, and were divided into a death group (71 cases) and a survival group (122 cases) according to the 28 day prognosis situation. Serum miR-30a-5p level was detected by real time fluorescent quantitative PCR, serum RUNX2 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the binding sites of miR-30a-5p and RUNX2 were predicted by online database. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the correlation between miR-30a-5p and RUNX2 in patients with sepsis-induced ALI, and Spearman's correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum miR-30a-5p, RUNX2 levels and oxygenation index in patients with sepsis-induced ALI. With the prognosis of patients with sepsis-induced ALI as the dependent variable, multivariate unconditional Logistic regression was used to determine their influencing factors, and receiver operating characteristic curve was plotted to evaluate the prognostic value of serum miR-30a-5p and RUNX2 levels in patients with sepsis-induced ALI. **Results** Compared with the non-ALI group, serum miR-30a-5p level was lower and RUNX2 level was higher in the ALI group ($t = -11.749, 11.691, P < 0.001$). There was a binding site between miR-30a-5p and RUNX2 at the 3'-untranslated region 3 348-3 354. miR-30a-5p was negatively correlated with RUNX2 in patients with sepsis-induced ALI ($r = -0.759, P < 0.001$). The level of serum miR-30a-5p increased in the severe ALI group, the moderate ALI group and the mild ALI group in turn ($P < 0.001$), and the level of RUNX2 decreased in the severe ALI group, the moderate ALI group and the mild ALI group in turn ($P < 0.001$). Oxygenation index was negatively correlated with serum miR-30a-5p level ($r = -0.749, P < 0.001$), and positively correlated with RUNX2 level in patients with sepsis-induced ALI ($r = 0.723, P < 0.001$). Independent protective factors for death in patients with sepsis-induced ALI were increased oxygenation index ($OR = 0.988, 95\%CI: 0.981-0.996, P < 0.05$), elevated miR-30a-5p ($OR = 0.814, 95\%CI: 0.744-0.892, P < 0.05$), and independent risk factors were increased Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ($OR = 1.391, 95\%CI: 1.116-1.734, P < 0.05$), elevated blood lactate ($OR = 1.824, 95\%CI: 1.211-2.748, P < 0.05$), and elevated RUNX2 ($OR = 1.366, 95\%CI: 1.170-1.595, P < 0.05$). The area under the curve of serum miR-30a-5p and RUNX2 levels combined to predict the death in patients with sepsis-induced ALI was 0.895 ($95\%CI: 0.842-0.934$), which was greater than 0.788 ($95\%CI: 0.724-0.844$) of serum miR-30a-5p and 0.786 ($95\%CI: 0.721-0.842$) of RUNX2 levels alone ($Z = 4.015, 3.746, P < 0.001$). **Conclusion** Increased miR-30a-5p level and decreased RUNX2 level are associated with the aggravation of the disease and the increased risk of death in patients with sepsis-induced ALI. The combination of serum miR-30a-5p and RUNX2 levels has relatively high value in predicting the prognosis of patients with sepsis-induced ALI.

Key words: sepsis; microRNA-30a-5p; Runt-associated transcription factor 2; acute lung injury; severity; prognosis

脓毒症是病原微生物和(或)其毒素引起宿主对感染的反应失调,而导致危及生命安全的器官功能障碍^[1]。2023 年一项回顾性分析报道,我国住院患者脓毒症发生率为 0.36%,病死率为 28.4%^[2]。肺是脓症患者最易受到损伤的靶器官之一,急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)作为脓症患者肺损伤的严重形式,在世界范围内病死率高达 43%^[3]。炎症反应失控是脓毒症所致 ALI/ARDS 的病理基础^[4]。有研究表明,微小 RNA(miR)可通过影响多种靶基因表达参与脓毒症所致 ALI 的过程^[5]。HUANG 等^[6]通过 miR 微阵列分析发现,miR-30a-5p 是 ARDS 的差异表达 miR 之一。Runt 相关转录因子 2(RUNX2)是一种转录因子,能通过调控免疫细胞功能促进炎症的发生发展^[7]。ZHOU 等^[8]报道,

RUNX2 在 ALI 大鼠肺组织中呈高表达,并可增强肺部炎症反应。然而,关于血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者的临床意义尚不清楚,本研究旨在探讨血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平与脓毒症所致 ALI 患者病情严重程度和预后的关系,以期改善脓毒症所致 ALI 患者预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 2 月新疆医科大学第五附属医院收治的脓毒症所致 ALI 患者 193 例(ALI 组),女 85 例,男 108 例;年龄 33~87 岁,平均(65.59±8.41)岁;感染部位:呼吸系统、血液系统、消化系统、神经系统、泌尿系统、其他分别有 79 例、61 例、12 例、14 例、16 例、11 例;基础疾病:慢性肝病、糖尿病、脑血管病、高血压、冠心病分别有 15 例、

46 例、45 例、73 例、23 例；氧合指数(动脉血氧分压/吸入气体氧浓度) 53.00 ~ 299.73 mmHg, 平均 142.86(83.54, 220.13)mmHg。根据氧合指数将脓毒症所致 ALI 患者分为轻度 ALI 组(>200 mmHg ~ ≤300 mmHg, 57 例)、中度 ALI 组(>100 mmHg ~ ≤200 mmHg, 64 例)、重度 ALI 组(≤100 mmHg, 72 例)；并根据入院 28 d 预后情况分为死亡组(71 例)和存活组(122 例)。另选取同时期 54 例单纯脓毒症患者(非 ALI 组), 女 22 例, 男 32 例；年龄 27 ~ 83 岁, 平均(65.22 ± 7.83)岁；感染部位：呼吸系统、血液系统、消化系统、神经系统、泌尿系统、其他分别有 22 例、17 例、3 例、4 例、4 例、4 例。ALI 组和非 ALI 组年龄、性别和感染部位比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。患者或家属自愿签署知情同意书。纳入标准：(1)年龄 ≥ 18 岁；(2)符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[9]脓毒症诊断标准；(3)符合《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》^[3]ALI 诊断标准；(4)初次确诊脓毒症和 ALI；(5)信息完全。排除标准：(1)恶性肿瘤；(2)主动出院或放弃治疗；(3)先天性气道畸形、先天性肺发育不良等肺部先天性疾病；(4)自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂；(5)慢性阻塞性肺疾病、肺结核、哮喘等肺部疾病；(6)血液系统疾病；(7)肺移植史；(8)合并脓毒症致肾损伤、心脏损伤、肠道损伤等其他脓毒症相关器官损伤。本研究经新疆医科大学第五附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平检测 收集所有患者入院时 4 mL 肘静脉血, 3 000 × g 离心 15 min, 取上层血清用两支试剂管保存。取 1 管血清加入 MolPure® TRIeasy™ 总 RNA 提取试剂[翌圣生物科技(上海)股份有限公司, 货号: 19211ES60]提取血清总 RNA, EzDrop 1000C 超微量/比色皿分光光度计(杭州厚泽生物科技有限公司)鉴定 RNA 浓度、纯度合格后, 使用 miRNA 一链 cDNA 合成试剂[翌圣生物科技(上海)股份有限公司, 货号: 11148ES10]转录合成 cDNA。参考一步法实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂(上海圻明生物科技有限公司, 货号: B-11047)说明书进行 qPCR 检测。miR-30a-5p 正向引物 5'-GT-GATAATGTAGCGAGATTTT-3'; 反向引物 5'-AAAATCTCGCTACATTATCAC-3'; 内参 U6 正向引物 5'-GTCCAAGGGTAGCCAAGGATG-3'; 反向引物 5'-CATCCTTGGCTACCCTTGGAC-3'。反应体系: 2 × One Step SYBR qPCR Buffer 10 μL, One Step SYBR Enzyme mix 2 μL, 正、反向引物各 0.4 μL, 50 × High Rox 或 Low Rox 4 μL, cDNA 0.5 μL, ddH₂O 增加至 20 μL; 反应程序: 95 °C 10 min 1 次, 95 °C 3 min 1 次, 95 °C 10 s, 60 °C 40 s 40 次; miR-

30a-5p 相对表达量用 2^{-ΔΔCt} 法表示。使用上海晶抗生物工程有限公司提供的 RUNX2 酶联免疫吸附试验试剂(货号: JK-ELISA-06760)检测剩余血清的 RUNX2 水平。

1.2.2 资料收集 收集脓毒症所致 ALI 患者临床资料, 包括性别、年龄、感染部位、基础疾病、心率、呼吸频率、机械通气时间、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[3]、白细胞计数、C 反应蛋白、血尿酸、血肌酐、血红蛋白、降钙素原、血乳酸和血小板计数。

1.2.3 结合位点预测 通过 TargetScan 数据库(https://www.targetscan.org/vert_72/)、StarBase 数据库(<https://rnasysu.com/encori/>)和 miRWalk 数据库(<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>)等数据库预测 miR-30a-5p 与 RUNX2 的结合位点。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。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, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用曼惠特尼 U 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关系数分析 miR-30a-5p 与 RUNX2 在脓毒症所致 ALI 患者中的相关性, Spearman 相关系数分析脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平与氧合指数的相关性; 以脓毒症所致 ALI 患者预后为因变量, 采用多因素非条件 Logistic 回归确定脓毒症所致 ALI 患者的影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平比较 ALI 组血清 miR-30a-5p 水平(0.80 ± 0.15)低于非 ALI 组(1.11 ± 0.18), RUNX2 水平[(22.17 ± 4.41)ng/mL]高于非 ALI 组(15.81 ± 3.25)ng/mL($t = -11.749$, 11.691, $P < 0.001$)。

2.2 血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平在脓毒症所致 ALI 患者中的相关性 StarBase 数据库预测结果见图 1, miR-30a-5p 与 RUNX2 在 3'-非翻译区 3 348 ~ 3 354 处存在结合位点。miR-30a-5p 与 RUNX2 在脓毒症所致 ALI 患者中呈负相关($r = -0.759$, $P < 0.001$)。

2.3 不同病情严重程度脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平比较 血清 miR-30a-5p 水平在重度 ALI 组、中度 ALI 组、轻度 ALI 组中依次升高($P < 0.001$), RUNX2 水平在重度 ALI 组、中度 ALI 组、轻度 ALI 组中依次降低($P < 0.001$)。见表 1。

2.4 脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p、

RUNX2 水平与氧合指数的相关性 脓毒症所致 ALI 患者氧合指数与血清 miR-30a-5p 水平呈负相关($r = -0.749, P < 0.001$),与 RUNX2 水平呈正相关($r = 0.723, P < 0.001$)。

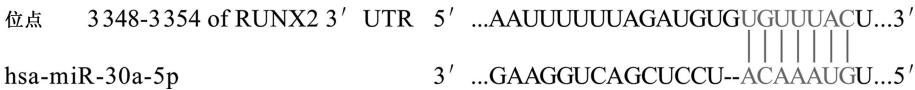


图 1 miR-30a-5p 与 RUNX2 的结合位点图

表 1 不同病情严重程度脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-30a-5p	RUNX2(ng/mL)
轻度 ALI 组	57	0.63±0.07	26.61±2.33
中度 ALI 组	64	0.78±0.05 ^a	23.06±2.73 ^a
重度 ALI 组	72	0.95±0.09 ^{ab}	17.86±2.52 ^{ab}
<i>F</i>		567.554	377.476
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度 ALI 组比较,^a $P < 0.05$;与中度 ALI 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 脓毒症所致 ALI 患者预后的影响因素 193 例脓毒症所致 ALI 患者 28 d 死亡 71 例,死亡率为 36.79%(71/193)。单因素分析结果显示,死亡组和

存活组氧合指数、机械通气时间、SOFA 评分、降钙素原、血乳酸、miR-30a-5p、RUNX2 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组性别、年龄、感染部位、基础疾病、心率、呼吸频率等资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。以脓毒症所致 ALI 患者预后(死亡/存活=1/0)为因变量,表 2 单因素分析中差异有统计学意义的项目[氧合指数、机械通气时间、SOFA 评分、降钙素原、血乳酸、miR-30a-5p、RUNX2]为自变量(均原值录入),多因素非条件 Logistic 回归结果显示,氧合指数增加和 miR-30a-5p 水平升高为脓毒症所致 ALI 患者死亡的独立保护因素($P < 0.05$),SOFA 评分增加,血乳酸水平、RUNX2 水平升高为独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	死亡组(<i>n</i> =71)	存活组(<i>n</i> =122)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
性别			0.966	0.326
男	43(60.56)	65(53.28)		
女	28(39.44)	57(46.72)		
年龄(岁)	66.48±9.04	65.07±8.01	1.120	0.264
感染部位			4.240	0.515
呼吸系统	35(49.30)	44(36.07)		
血液系统	19(26.76)	42(34.43)		
消化系统	5(7.04)	7(5.74)		
神经系统	4(5.63)	10(8.20)		
泌尿系统	4(5.63)	12(9.84)		
其他	4(5.63)	7(5.74)		
基础疾病				
慢性肝病	8(11.27)	7(5.74)	1.915	0.166
糖尿病	21(29.58)	25(20.49)	2.041	0.153
脑血管病	19(26.76)	26(21.31)	0.745	0.388
高血压	29(40.85)	44(36.07)	0.436	0.509
冠心病	10(14.09)	13(10.66)	0.503	0.478
氧合指数(mmHg)	87.59(74.70,147.95)	183.40(96.47,248.48)	−6.129	<0.001
心率(次/分)	111.15±7.29	109.63±6.78	1.464	0.145
呼吸频率(次/分)	28.66±4.89	27.26±5.25	1.832	0.069
机械通气时间(d)	5.00(4.00,7.00)	4.00(2.00,5.00)	−3.593	<0.001
SOFA 评分(分)	12.00(11.00,14.00)	10.00(8.00,12.00)	−5.128	<0.001

续表 2 单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]				
项目	死亡组($n=71$)	存活组($n=122$)	$\chi^2/t/U$	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	12.99(10.66, 19.50)	14.39(8.13, 16.88)	-0.617	0.537
C 反应蛋白(mg/L)	108.81(83.43, 146.66)	114.02(84.82, 123.59)	-1.211	0.226
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	452.25(253.93, 560.68)	375.48(287.46, 457.33)	-1.863	0.063
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	87.23(79.12, 101.15)	81.39(64.00, 104.69)	-1.390	0.165
血红蛋白(g/L)	91.18(79.43, 123.51)	99.52(89.97, 124.41)	-1.745	0.081
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	12.81(7.28, 16.42)	7.78(6.10, 11.38)	-3.811	<0.001
血乳酸(mmol/L)	3.49(1.86, 4.66)	2.23(1.50, 2.66)	-4.614	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	184.78(142.26, 210.54)	185.48(117.75, 287.46)	-1.475	0.140
miR-30a-5p	0.71 $\pm$ 0.13	0.86 $\pm$ 0.13	-7.756	<0.001
RUNX2(ng/mL)	25.01 $\pm$ 3.98	20.52 $\pm$ 3.77	7.820	<0.001

2.6 血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者死亡的预测价值 通过 Logistic 回归拟合血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合预测脓毒症所致 ALI 患者死亡的概率[$\text{Logit}(P)=-0.582-0.105\times \text{miR-30a-5p}+0.359\times \text{RUNX2}$]。ROC 曲线结果显

示,血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合预测脓毒症所致 ALI 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.895,大于血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平单独预测的 0.788、0.786($Z=4.015, 3.746, P<0.001$)。见表 4。

表 3 多因素分析						
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
氧合指数增加	-0.012	0.004	8.616	0.003	0.988	0.981~0.996
机械通气时间延长	0.228	0.135	2.842	0.092	1.255	0.964~1.636
SOFA 评分增加	0.330	0.112	8.630	0.003	1.391	1.116~1.734
降钙素原水平升高	0.089	0.48	3.464	0.063	1.093	0.995~1.200
血乳酸水平升高	0.601	0.209	8.273	0.004	1.824	1.211~2.748
miR-30a-5p 水平升高	-0.205	0.046	19.598	<0.001	0.814	0.744~0.892
RUNX2 水平升高	0.312	0.079	15.553	<0.001	1.366	1.170~1.595

表 4 血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者死亡的预测价值							
指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-30a-5p	0.788	0.724~0.844	<0.001	0.71	59.15	86.07	0.452
RUNX2	0.786	0.721~0.842	<0.001	23.21 ng/mL	64.79	76.23	0.410
二者联合	0.895	0.842~0.934	<0.001	0.38	83.10	81.97	0.651

3 讨 论

脓毒症是病原微生物感染后引起的一种全身炎症反应综合征,可通过炎症反应损伤多组织器官引起多器官功能障碍而导致患者死亡,肺由于免疫活性强和外环境接触频繁等原因更易出现脓毒症相关损伤而引发 ALI,导致肺顺应性降低、肺血管通透性增加、生理死腔增加、动静脉分流增多、肺水肿和严重低氧血症,可进一步加剧脓毒症病理进程,增加脓毒症患者病死率^[10-11]。脓毒症所致 ALI 的机制复杂,目前治疗多以肺保护机械通气策略为主,尚无针对其的特异性治疗措施,故患者预后一直较差,是当前呼吸与急

危重医学科的难题^[12]。本研究中,36.79%的脓毒症所致 ALI 患者在入院 28 d 内死亡,与国内学者报道相近^[13],提示脓毒症所致 ALI 患者预后差。寻找可靠的生物标志物,早期、准确地评估脓毒症所致 ALI 患者病情严重程度和预后对指导临床个体化治疗和预后改善很有必要。

炎症反应失控在脓毒症所致 ALI 中扮演重要角色,病原微生物和(或)其毒素侵入引起免疫系统过度激活后,炎症消退延迟/障碍和自限性机制被打破导致炎症反应失控,炎症反应通过损伤肺泡、肺毛细血管屏障和诱导细胞凋亡,导致 ALI 发生发展^[14]。

miRNA 作为重要的非编码 RNA 分子,能通过抑制靶 mRNA 翻译或促进其降解,从而调控促炎或抗炎细胞因子参与脓毒症所致 ALI 过程^[5]。miR-30a-5p 是定位于人染色体 6q13 上的一个炎症相关 miRNA,miR-30a-5p 在盲肠结扎穿刺建立的脓毒症小鼠模型中呈低表达,其表达上调能靶向细胞因子信号传导抑制因子 3(SOCS3)减少炎症和器官损伤^[15]。在肺腺癌中,上调 miR-30a-5p 表达能靶向葡萄糖胺酸转移酶 3,抑制炎症信号通路核因子- κ B(NF- κ B)激活^[16]。脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型中,miR-30a-5p 在肺组织、血清和支气管肺泡灌洗液中水平降低,上调 miR-30a-5p 表达能靶向 SOCS3 阻断 NF- κ B 信号通路激活,从而减少肺组织炎症和细胞凋亡^[17]。DENG 等^[18]通过 RNA 测序技术发现,肺组织 miR-30a-5p 是脓毒症诱导 ALI 小鼠差异表达 miRNA 之一。但关于血清 miR-30a-5p 水平对脓毒症所致 ALI 患者的临床意义尚不清楚。本研究中,脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p 水平随着病情加重而降低,miR-30a-5p 水平升高为脓毒症所致 ALI 患者死亡的独立保护因素,这说明血清 miR-30a-5p 水平升高与脓毒症所致 ALI 患者病情严重程度减轻和预后改善有关。分析原因,miR-30a-5p 能靶向下调 SOCS3 表达,抑制 SOCS3 与 I κ B 激酶复合物相互作用阻止 NF- κ B 的核转位和释放,从而抑制 NF- κ B 信号通路介导的多种促炎细胞因子释放,减轻炎症反应对肺泡、肺血管的损伤,从而减轻脓毒症所致 ALI 病情和改善预后^[17,19]。同时,miR-30a-5p 能靶向下调磷酸二酯酶 7A 表达,抑制下调磷酸二酯酶 7A 通过削弱环状腺苷酸单磷酸抗炎作用引起的促炎细胞因子释放,从而减轻脓毒症所致 ALI 病情和改善预后^[20]。

RUNX2 是主要由骨骼、牙齿和软骨组织表达的一种转录调节因子,不仅在骨骼发育和成骨细胞分化中起重要作用,还能通过调控 NF- κ B、Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)等炎症信号通路,促进炎症的发生发展^[21]。脂多糖、肽聚糖和免疫复合物建立的体外脓毒症肺损伤模型中,下调 RUNX2 表达能抑制 NF- κ B 信号通路活性,抑制白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子表达^[8]。体内盲肠结扎穿刺建立的 ALI 小鼠模型和体外脂多糖刺激小鼠肺微血管内皮细胞模型中,敲低 RUNX2 表达能减少肺微血管内皮细胞炎症和损伤^[22]。但关于血清 RUNX2 水平对脓毒症所致 ALI 患者的临床意义尚不清楚。本研究中,脓毒症所致 ALI 患者血清 RUNX2 水平随着病情加重而升高,为脓毒症所致 ALI 患者死亡的独立危险因素,这说明血清 RUNX2 水平升高与脓毒症所致 ALI 患者病情加重和预后不良有关。究其原因,RUNX2 作为多功能转录因子,能通过激活 NF- κ B、JAK/STAT 等炎症

信号通路,加剧肺组织细胞炎症损伤,导致脓毒症所致 ALI 患者病情加重和死亡风险增加。有研究表明,敲低 RUNX2 表达可以抑制 NF- κ B、JAK/STAT 信号通路激活,从而减轻脂多糖诱导的肺炎炎症损伤^[8,23]。

本研究通过在线数据库预测发现,miR-30a-5p 与 RUNX2 在 3'-非翻译区 3 348~3 354 处存在结合位点,miR-30a-5p 与 RUNX2 在脓毒症所致 ALI 患者中呈负相关。这提示 miR-30a-5p 与 RUNX2 可能同时影响脓毒症所致 ALI 过程。LI 等^[23]研究也证实,miR-30a-5p 与 RUNX2 在 ALI 中具有靶向关系,miR-30a-5p 能靶向下调 RUNX2 表达,抑制 JAK/STAT 和 NF- κ B 信号通路,减轻肺组织炎症损伤,从而减缓 ALI 进展。本研究结果还显示,氧合指数、SOFA 评分和血乳酸水平能独立影响脓毒症所致 ALI 患者预后。考虑原因为氧合指数增加说明脓毒症所致 ALI 患者肺通气/血流比例平衡更好,组织器官可以获得更好的灌注,故死亡风险更低^[24];SOFA 评分越高说明脓毒症所致 ALI 患者各器官损伤更严重,血乳酸水平越高说明脓毒症所致 ALI 患者组织灌注更差,故死亡风险更低^[25]。ROC 曲线结果显示,血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合预测脓毒症所致 ALI 患者死亡的 AUC 为 0.895,大于血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平单独预测的 0.788、0.786。这提示血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平有助于预测脓毒症所致 ALI 患者预后,联合检测血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平预测效能更高。

综上所述,脓毒症所致 ALI 患者血清 miR-30a-5p 水平升高和 RUNX2 水平降低,二者可能同时影响其病情严重程度和预后,血清 miR-30a-5p、RUNX2 水平联合对脓毒症所致 ALI 患者预后有较高的预测价值,但还需进一步多中心研究验证该结论的可靠性。

参考文献

- [1] 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]. 中华急诊医学杂志,2020,29(7):885-895.
- [2] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023,27(1):84.
- [3] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会,《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会,王西墨,等. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):400-408.
- [4] 薛燕红,杨秀芬. 脓毒症急性肺损伤的发病机制及治疗进展[J]. 河北医科大学学报,2024,45(4):406-412.
- [5] 钱镭元,修光辉,孙洁,等. lncRNA-miRNA-mRNA 轴在脓毒症炎症免疫机制中的研究进展[J]. 华中科技大学学

报(医学版),2023,52(1):117-122.

[6] HUANG C,XIAO X,CHINTAGARI N R,et al. microRNA and mRNA expression profiling in rat acute respiratory distress syndrome[J]. BMC Med Genomics,2014,7(7):46.

[7] KORINSKAYA S,PARAMESWARAN S,WEIRAUCH M T,et al. Runx transcription factors in T cells: what is beyond thymic development[J]. Front Immunol,2021,8(12):701924.

[8] ZHOU M H,ZHANG L,SONG M J,et al. microRNA-218 prevents lung injury in sepsis by inhibiting RUNX2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(23):8438-8446.

[9] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.

[10] 中国物联网智能辅助 ARDS 诊治专家组. 物联网辅助成人急性呼吸窘迫综合征诊治中国专家共识[J]. 中国临床医学,2022,29(5):719-730.

[11] 中国研究型医院学会危重医学专委会,宁波诺丁汉大学 GRADE 中心. 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J]. 中华急诊医学杂志,2023,32(10):1304-1318.

[12] WANG D H,JIA H M,ZHENG X,et al. Attributable mortality of ARDS among critically ill patients with sepsis: a multicenter, retrospective cohort study[J]. BMC Pulm Med,2024,24(1):110.

[13] 尚红亮,李鹏,吕艳超. 血清 SIRT3、SIRT6 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征及预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(4):385-391.

[14] XU Y,XIN J,SUN Y,et al. Mechanisms of sepsis-induced acute lung injury and advancements of natural small molecules in its treatment [J]. Pharmaceuticals (Basel),2024,17(4):472.

[15] ZHOU S X,LI J J,ZHAO W,et al. ADAR1 alleviates inflammation in a murine sepsis model via the ADAR1-miR-30a-SOCS3 axis[J]. Mediators Inflamm,2020,2020:9607535.

[16] LI Y,ZHAO J,ZHANG W,et al. LINC02535/miR-30a-5p/GALNT3 axis contributes to lung adenocarcinoma progression via the NF-κB signaling pathway[J]. Cell Cycle,2022,21(23):2455-2470.

[17] ZHOU T,CHEN Y L. The functional mechanisms of miR-30b-5p in acute lung injury in children[J]. Med Sci Monit,2019,25(1):40-51.

[18] DENG W,LU Y,HU P,et al. Integrated analysis of non-coding RNA and mRNA expression profiles in exosomes from lung tissue with sepsis-induced acute lung injury [J]. J Inflamm Res,2023,16(9):3879-3895.

[19] 宋凯,湛立娜,章静,等. 脓毒症肺损伤相关信号转导通路研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2023,29(6):854-858.

[20] WANG H,SONG S,MU X,et al. Long non-coding RNA HOTAIR knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome and the associated inflammatory response by modulating the microRNA-30a-5p/PDE7A axis [J]. Exp Ther Med,2021,22(4):1160.

[21] KIM H J,KIM W J,RYOO H M,et al. Post-translational regulations of transcriptional activity of RUNX2[J]. Mol Cells,2020,43(2):160-167.

[22] GAO P,WU B,DING Y,et al. circEXOC5 promotes acute lung injury through the PTBP1/Skp2Runx2 axis to activate autophagy [J]. Life Sci Alliance,2022,6(1):e202201468.

[23] LI P,YAO Y,MA Y,et al. MiR-30a-5p ameliorates LPS-induced inflammatory injury in human A549 cells and mice via targeting RUNX2[J]. Innate Immun,2021,27(1):41-49.

[24] 张龙玉,梁连春,马春华,等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 FGF21、SP-A 表达及其与预后的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(1):8-12.

[25] 罗晓洁,王巍巍,王怡萌,等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者 28 d 死亡的无创预测研究[J]. 国际医药卫生导报,2024,30(2):263-268.

(收稿日期:2024-08-15 修回日期:2024-12-26)

(上接第 947 页)

[20] 汪燕. IGF-1 治疗常见中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 河北医科大学学报,2021,42(2):240-245.

[21] 钱旭东,李国芸,卜一,等. lncRNA SNHG14 通过 miR-181c-5p/SOX6 信号轴调控缺血性脑卒中神经元细胞凋亡[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(12):41-48.

[22] 杨明辉,关东升,赵凰宏,等. 熊果酸减轻 Aβ25-35 诱导的神经细胞氧化应激和细胞凋亡[J]. 中成药,2021,43(5):1340-1345.

[23] ZHANG L M,WANG M H,YANG H C,et al. Dopaminergic neuron injury in Parkinson's disease is mitigated by interfering lncRNA SNHG14 expression to regulate the miR-133b/α-synuclein pathway[J]. Aging (Albany NY),2019,11(21):9264-9279.

[24] YUAN X,WU Y,LU L,et al. Long noncoding RNA SNHG14 knockdown exerts a neuroprotective role in MPP⁺-induced Parkinson's disease cell model through mediating miR-135b-5p/KPNA4 axis[J]. Metab Brain Dis,2022,37(7):2363-2373.

[25] XU F,BIAN N,LI X. SNHG14 elevates NFAT5 expression through sequestering miR-375-3p to promote MPP⁺-induced neuronal apoptosis,inflammation,and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. Neurochem Res,2024,21(2):102-105.

(收稿日期:2024-07-02 修回日期:2024-12-08)