

• 论 著 •

脓毒症相关性脑病患者血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达与脑损伤程度及预后的关系*

单林玲¹, 王雯娟¹, 张淳化², 陈友青^{1△}

1. 安康市中医医院检验科, 陕西安康 725000; 2 安康市中心医院神经外科, 陕西安康 725000

摘要:目的 探讨脓毒症相关性脑病(SAE)患者血清长链非编码 RNA X 失活特异性转录本(LncRNA XIST)、微小 RNA-122-5p(miR-122-5p)表达与脑损伤程度及预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月安康市中医医院收治的 108 例 SAE 患者(SAE 组)和 52 例单纯脓毒症患者(非 SAE 组)作为研究对象。将 108 例 SAE 患者根据脑损伤程度分为轻度脑损伤组[格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 13~14 分, 27 例]、中度脑损伤组(GCS 评分 9~12 分, 36 例)、重度脑损伤组(GCS 评分 3~8 分, 45 例), 根据 28 d 预后情况分为死亡组(51 例)和存活组(57 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达, Star-Base 数据库预测 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 的结合位点, Pearson 相关分析 SAE 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达的相关性, 多因素非条件 Logistic 回归分析血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达与 SAE 患者预后的关系, 受试者工作特征曲线分析血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达对 SAE 患者的预测效能。结果 与非 SAE 组比较, SAE 组血清 LncRNA XIST 表达升高, miR-122-5p 表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。LncRNA XIST 与 miR-122-5p 存在结合位点, SAE 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达呈负相关($P < 0.05$)。轻度脑损伤组、中度脑损伤组、重度脑损伤组血清 LncRNA XIST 表达依次升高, miR-122-5p 表达依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。SAE 患者入院后 28 d 病死率为 47.22%(51/108), 与存活组比较, 死亡组血清 LncRNA XIST 表达升高, miR-122-5p 表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高、LncRNA XIST 高表达为 SAE 患者死亡的独立危险因素, GCS 评分高、miR-122-5p 高表达为独立保护因素($P < 0.05$)。血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达联合预测 SAE 患者死亡的曲线下面积大于血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达单独预测($P < 0.05$)。结论 SAE 患者血清 LncRNA XIST 高表达、miR-122-5p 低表达与脑损伤程度加重和预后不良有关, 血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达联合检测对 SAE 患者预后具有较高的预测效能。

关键词:脓毒症相关性脑病; 长链非编码 RNA X 失活特异性转录本; 微小 RNA-122-5p; 脑损伤程度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.010

中图法分类号:R459.7;R747.9

文章编号:1673-4130(2025)11-1329-07

文献标志码:A

Serum LncRNA XIST and miR-122-5p expression in sepsis-associated encephalopathy patients and their relationship with the severity of brain injury and prognosis*

SHAN Linling¹, WANG Wenjuan¹, ZHANG Chunhua², CHEN Youqing^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi 725000, China; 2. Department of Neurosurgery, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum long non-coding RNA X-inactive specific transcript (LncRNA XIST) and microRNA-122-5p (miR-122-5p) expression and the severity of brain injury and prognosis in patients with sepsis-associated encephalopathy (SAE). **Methods** A total of 108 SAE patients (SAE group) and 52 patients with sepsis only (non-SAE group) admitted to the Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to December 2023 were selected as the study subjects. According to the degree of brain injury, the SAE patients were categorized into mild brain injury group [Glasgow Coma Scale (GCS) score 13–14, 27 cases], moderate brain injury group (GCS score 9–12, 36 cases), and severe

* 基金项目:陕西省级科技计划项目(2020JM1075);安康市中医医院科技发展孵化基金项目(2023YJ23)。

作者简介:单林玲,女,主管技师,主要从事临床检验及血液学与骨髓形态学方向研究。△ 通信作者, E-mail:75338458@qq.com。

brain injury group (GCS score 3—8, 45 cases). Based on the 28-day prognosis, they were divided into death group (51 cases) and survival group (57 cases). Serum LncRNA XIST and miR-122-5p expression levels were measured using real-time quantitative PCR. The binding site of LncRNA XIST and miR-122-5p was predicted using the StarBase database, and Pearson correlation analysis was performed to evaluate the relationship between serum LncRNA XIST and miR-122-5p expression in SAE patients. Multivariate unconditional Logistic regression was used to determine the association between serum LncRNA XIST, miR-122-5p expression, and prognosis in SAE patients. Receiver operating characteristic curves were used to assess the predictive efficacy of LncRNA XIST and miR-122-5p expression for SAE prognosis. **Results** Compared with non-SAE group, serum LncRNA XIST expression was increased and miR-122-5p expression was decreased in SAE group, with statistical significance ($P<0.05$). There were binding sites between LncRNA XIST and miR-122-5p, and the expression of LncRNA XIST in serum of SAE patients was negatively correlated with that of miR-122-5p ($P<0.05$). Serum LncRNA XIST expression in mild brain injury group, middle brain injury group and severe brain injury group was increased successively, while miR-122-5p expression was decreased successively, with statistical significance ($P<0.05$). The 28-day mortality rate of SAE patients after admission was 47.22% (51/108). Compared with the survival group, the expression of serum LncRNA XIST was higher in the death group, and the expression of miR-122-5p was lower, with statistical significance ($P<0.05$). High sequential organ failure assessment (SOFA) score and high expression of LncRNA XIST were independent risk factors for death in SAE patients, while high GCS scores and high miR-122-5p expression of were independent protective factors ($P<0.05$). The combined expression of serum LncRNA XIST and miR-122-5p predicted the death of SAE patients with greater area under the curve than that of serum LncRNA XIST and miR-122-5p alone ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum LncRNA XIST and decreased miR-122-5p expression levels are associated with the severity of brain injury and poor prognosis in SAE patients. The combined detection of LncRNA XIST and miR-122-5p has a high predictive value for SAE prognosis.

Key words: sepsis-associated encephalopathy; long non-coding RNA X-inactive specific transcript; miRNA-122-5p; brain injury severity; prognosis

脓毒症是休克、创伤、烧伤、感染等疾病过程一种由微生物和(或)其毒素引起的全身炎症反应综合征,具有进展快和病死率高的特点,我国住院患者脓毒症发病率约 421.85/10 万,院内病死率为 30.0%^[1-2]。脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症过程中常见的并发症,并发率在 40.0%~62.1%,其病死率较非 SAE 脓症患者增加 20%^[3-4]。因此,及时对 SAE 患者脑损伤程度和预后进行评估非常重要。有研究表明,非编码 RNA 能通过影响神经炎症、氧化应激、细胞凋亡等参与 SAE 的发生发展^[5]。X 失活特异性转录本(XIST)是一种长链非编码 RNA(LncRNA),是脓毒症免疫调节的重要因子^[6]。微小 RNA(miRNA)-122-5p 是一种高度保守的 miRNA,其血清水平有助于脓毒症诊断^[7]。有研究报道,在脓毒症相关神经炎症大鼠模型中,LncRNA XIST 高表达和 miR-122-5p 低表达,且与神经炎症反应相关^[8]。然而,关于 SAE 患者血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达与脑损伤程度及预后的关系尚不清楚,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月安康市中医医院重症监护室(ICU)收治的 SAE 患者 108 例(SAE 组),年龄 26~84 岁,平均(56.82±

10.55)岁;女 35 例、男 73 例;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 33 例、45 例、8 例、8 例、8 例、6 例;格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分^[9]3~14 分,中位评分 9.50 分。根据脑损伤程度将 SAE 患者分为轻度脑损伤组(GCS 评分 13~14 分,27 例)、中度脑损伤度组(GCS 评分 9~12 分,36 例)、重度脑损伤度组(GCS 评分 3~8 分,45 例)^[10]。另选取同期安康市中医医院收治的单纯脓症患者 52 例(非 SAE 组),年龄 22~75 岁,平均(55.33±8.67)岁;女 15 例、男 37 例;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 14 例、23 例、4 例、6 例、2 例、3 例。两组年龄、性别、感染部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者或家属均自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)病理资料完整;(2)年龄≥18 岁;(3)脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[11]诊断标准;(4)根据既往研究将 SAE 定义为脓毒症伴 GCS 评分≤14 分或谵妄,并排除因酗酒、外伤、神经系统疾病、精神疾病等导致的脑损伤^[12]。排除标准:(1)原发性脑损伤(先天性脑发育不良、创伤性脑损伤、缺血性脑卒中、出血性脑卒中、癫痫、颅内感染等);(2)自身免疫性疾病;(3)长期酗酒

或吸毒；(4)入 ICU 时间<24 h；(5)继发性脑病(肝性脑病、肺脑病、尿毒症脑病、心肺复苏后昏迷等)；(6)血液系统疾病；(7)严重烧伤和外伤患者；(8)恶性肿瘤；(9)妊娠及哺乳期女性。本研究经安康市中医医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达水平检测 收集所有患者入 ICU 时床旁静脉血,1 500×g 离心 10 min 留存血清,加入 Trizol 试剂(上海晶抗生物工程有限公司,货号:JK2663)提取血清总 RNA, Takara 反转录试剂[Prime Script RT Master Mix (Perfect Real Time),北京智杰方远科技有限公司,货号:RR036A]转录合成互补脱氧核糖核酸。使用 ABI 2720 型聚合酶链式反应(PCR)扩增仪(美国应用生物)并参考 qPCR 试剂[Fast Real qPCR Pre Mix (SYBR Green),天根生化科技(北京)有限公司,货号:FP217]说明书进行扩增。反应体系:2×Fast Real qPCR Pre Mix(SYBR Green)5 μL,50×ROX Reference Dye 0.4 μL,正向引物 0.4 μL,反向引物 0.4 μL,cDNA 0.5 μL,RNase-Free ddH₂O 补足到 10 μL。反应程序:95℃ 2 min 1 次,95℃ 5 s、60℃ 10 s、72℃ 15 s 共 40 次循环。LncRNA XIST 正向引物为 5'-TCACATCTGTGTTTCAGTCACCGTT-3',反向引物为 5'-AACCCGCAACCTCAGTCTCTC-3'; LncRNA XIST 内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)正向引物为 5'-CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG-3';反向引物为 5'-GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT-3'; miR-122-5p 正向引物为 5'-TATTCGCACTGGATACGACACAAAC-3';反向引物为 5'-GCCCCGTGGAGTGTGACAATGGT-3'; miR-122-5p 内参 U6 正向引物为 5'-GCTTCGGCAGCATATACTAAAAT-3';反向引物为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达水平。

1.2.2 资料收集 收集 SAE 患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病、感染部位、病原菌类型、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[11]、GCS 评分、生命体征(心率、血压、呼吸频率、体温)、实验室检查(血肌酐、血尿酸、血红蛋白、血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白、降钙素原、白细胞计数、血小板计数)和入 ICU 时间。

1.2.3 结合位点预测 通过 StarBase 数据库(<https://rnasysu.com/encori/>)预测 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 的结合位点。

1.3 预后分组 SAE 患者经接受常规抗感染、药物治疗、机械通气、器官支持等治疗,根据入院后 28 d 预后情况分为死亡组(51 例)和存活组(57 例)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS28.0 软件进行数据分

析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *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;偏态资料以 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Pearson 相关分析 SAE 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达的相关性,多因素非条件 Logistic 回归确定血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达与 SAE 患者预后的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达对 SAE 的预测效能。检验水准 $\alpha=0.05$,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达比较 与非 SAE 组比较,SAE 组血清 LncRNA XIST 表达升高,miR-122-5p 表达水平降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA XIST	miR-122-5p
SAE 组	108	1.88±0.39	0.64±0.11
非 SAE 组	52	1.36±0.20	0.89±0.15
<i>t</i>		10.976	10.915
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达的关系 StarBase 数据库预测结果显示,LncRNA XIST 与 miR-122-5p 存在结合位点,见图 1。Pearson 相关性显示,SAE 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达呈负相关(*r*=-0.700,*P*<0.001),见图 2。



图 1 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 的结合位点图

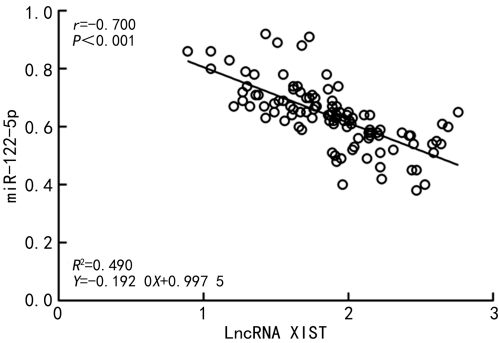


图 2 SAE 患者血清 LncRNA XIST 与 miR-122-5p 表达的关系

2.3 不同脑损伤程度 SAE 患者血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达比较 轻脑损伤度组、中脑损伤度组、重脑损伤度组血清 LncRNA XIST 表达依次升高,miR-122-5p 表达依次降低(*P*<0.05)。见表 2。

2.4 SAE 患者预后的单因素分析 108 例 SAE 患者入院后 28 d 病死率为 47.22%(51/108)。见表 3, 单因素分析显示,与存活组比较,死亡组 SOFA 评分和 LncRNA XIST 表达更高,GCS 评分和 miR-122-5p 表达更低,入 ICU 时间更长,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组其余资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 不同脑损伤程度 SAE 患者血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA XIST	miR-122-5p
轻度脑损伤组	27	1.41±0.17	0.73±0.08
中度脑损伤组	36	1.82±0.21 ^a	0.68±0.07 ^a
重度脑损伤组	45	2.21±0.28 ^{ab}	0.55±0.08 ^{ab}
<i>F</i>		200.254	94.139
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度脑损伤组比较,^a $P<0.05$;与中度脑损伤组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 SAE 患者预后的多因素非条件 Logistic 回归分

表 3 SAE 患者预后的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	死亡组(<i>n</i> =51)	存活组(<i>n</i> =57)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.047	0.828
男	35(68.63)	38(66.67)		
女	16(31.37)	19(33.33)		
年龄(岁)	58.84±12.35	55.02±8.32	1.865	0.066
吸烟史	19(37.25)	19(33.33)	0.182	0.670
饮酒史	25(49.02)	27(47.37)	0.029	0.864
基础疾病			0.050	0.823
冠心病	7(13.73)	7(12.28)		
高血压	20(39.22)	21(36.84)	0.064	0.800
糖尿病	16(31.37)	10(17.54)	2.816	0.093
感染部位			2.655	0.753
呼吸系统	14(27.45)	19(33.33)		
血液系统	25(49.02)	20(35.09)		
消化系统	4(7.84)	4(7.02)		
神经系统	3(5.88)	5(8.77)		
泌尿系统	3(5.88)	5(8.77)		
其他	2(3.92)	4(7.02)		
病原菌类型			0.041	0.980
革兰阳性菌	26(50.98)	28(49.12)		
革兰阴性菌	20(39.22)	23(40.35)		
真菌	5(9.80)	6(10.53)		
SOFA 评分(分)	14.00(6.00,20.00)	8.00(4.50,10.00)	-3.855	<0.001
GCS 评分(分)	6.00(4.00,11.00)	11.00(8.50,14.00)	-5.015	<0.001
生命体征			0.384	0.702
心率(次/分)	73.10±16.72	72.00±12.93		
收缩压(mmHg)	83.90±14.85	87.65±15.42	-1.283	0.202

析 以 SAE 患者预后(死亡/存活=1/0)为因变量,以表 1 单因素分析中差异有统计学意义的项目 SOFA 评分、GCS 评分、入 ICU 时间、LncRNA XIST、miR-122-5p 为自变量(均原值录入),进行多因素非条件 Logistic 回归。SOFA 评分高、LncRNA XIST 高表达为 SAE 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$),GCS 评分高、miR-122-5p 高表达为独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达对 SAE 患者死亡的预测效能 通过 Logistic 回归建立联合预测 SAE 患者死亡的概率模型[$\text{Logit}(P)=2.435+0.371\times\text{LncRNA XIST}-0.149\times\text{miR-122-5p}$]。见表 5,ROC 曲线显示,血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达联合预测 SAE 患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.892,大于血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达单独预测的 0.795、0.789($Z=2.953$ 、 2.989 , 均 $P=0.003$)。

续表 3 SAE 患者预后的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	死亡组($n=51$)	存活组($n=57$)	$\chi^2/t/Z$	P
舒张压(mmHg)	44.94±11.03	46.23±12.48	−0.565	0.573
呼吸频率(次/分)	13.35±3.75	12.35±4.04	1.331	0.186
体温(℃)	36.14±0.73	36.21±0.55	−0.580	0.563
实验室检查			1.882	0.063
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	88.77±21.33	80.01±26.92		
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	302.54(254.09,582.86)	359.41(253.13,490.20)		
血红蛋白(g/L)	104.18±29.00	104.35±24.58	−0.033	0.974
血清淀粉样蛋白 A(mg/L)	40.38(32.74,48.05)	39.46(26.22,45.30)	−1.545	0.122
C 反应蛋白(mg/L)	111.78±27.74	101.54±27.46	1.925	0.057
降钙素原($\mu\text{g/L}$)	13.43(8.73,18.13)	10.25(6.60,15.41)	−1.929	0.054
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	13.55±3.14	12.51±7.07	1.005	0.318
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	166.69(96.71,201.97)	214.46(133.06,286.52)	−1.819	0.069
LncRNA XIST	2.09±0.32	1.69±0.35	6.255	<0.001
miR-122-5p	0.58±0.09	0.69±0.10	−6.321	<0.001
入 ICU 时间(d)	7.00(4.00,11.00)	5.00(2.00,7.00)	−2.673	0.008

表 4 SAE 患者预后的多因素非条件 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
SOFA 评分高	0.184	0.066	7.707	0.006	1.202	1.056~1.369
GCS 评分高	−0.331	0.117	8.002	0.005	0.718	0.571~0.903
入 ICU 时间长	0.119	0.082	2.144	0.143	1.127	0.960~1.322
LncRNA XIST 高表达	0.428	0.115	13.832	<0.001	1.535	1.225~1.923
miR-122-5p 高表达	−0.112	0.047	5.602	0.018	0.894	0.815~0.981

表 5 血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达对 SAE 患者死亡的预测效能

项目	AUC	95%CI	P	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
LncRNA XIST	0.795	0.707~0.867	<0.001	1.73	88.24	57.89	0.461
miR-122-5p	0.789	0.700~0.862	<0.001	0.62	64.71	77.19	0.419
二者联合	0.892	0.817~0.943	<0.001	—	94.12	71.93	0.661

注：—表示无数据。

3 讨 论

SAE 是脓毒症引发的急性弥散性脑功能障碍,以脑血管障碍、血脑屏障损伤、神经元功能障碍及微循环紊乱为主要病理特征,这些病理变化可导致脑缺血缺氧、脑组织代谢紊乱和神经元凋亡,进而引起意识障碍、认知功能下降、癫痫发作和昏迷等症状^[13]。SAE 早期的脑功能障碍通常具有可逆性,若能及时治疗和干预,脑损伤可能在脓毒症控制后逐渐恢复,而中重度脑损伤病死率极高,患者即使幸存也常遗留严重认知功能和神经功能障碍,是导致脓毒症患者残疾和死亡的重要原因^[14]。因此有必要寻找可靠的生物标志物,帮助临床医师及时评估 SAE 患者脑损伤程度及预后,以促进治疗方案制订和患者预后改善。

神经炎症在 SAE 的发生和发展中起着关键作

用,脓毒症引发的全身性炎症反应能通过免疫细胞激活、血脑屏障损伤等机制进入神经系统,激活脑内小胶质细胞引发神经炎症反应,导致神经元损伤、细胞凋亡、脑微循环障碍、神经传递功能抑制等,促进 SAE 的发生发展^[15]。LncRNA 为一类能通过“海绵效应”与 miRNA 竞争结合减弱 miRNA 对靶基因抑制作用的非编码 RNA 分子,LncRNA XIST 是基因定位于人染色体 Xq13.2 区域,在神经炎症中发挥重要作用。在阿尔茨海默病小鼠中,敲低 LncRNA XIST 能结合果蝇 zeste 基因增强子人类同源物 2,减轻 β 淀粉样蛋白诱导的神经炎症和神经元凋亡,从而改善脑功能^[16];在神经性疼痛大鼠中,敲低 LncRNA XIST 能靶向 miR-320a/runt 相关转录因子 2 抑制神经炎症,改善神经功能^[17]。近年研究发现,LncRNA XIST 与

脓毒症相关急性心肌损伤、急性肝损伤等脓毒症相关靶器官损伤密切相关, LncRNA XIST 通过增强炎症促进相关器官损伤^[18-19]。刘维娜等^[20]报道, 血清 LncRNA XIST 表达与脓毒症患者病情程度和预后有关。故推测血清 LncRNA XIST 表达可能影响 SAE 患者脑损伤和预后。

本研究中, SAE 患者血清 LncRNA XIST 表达升高, 并随着脑损伤程度加重而升高, 是死亡的独立危险因素, 说明血清 LncRNA XIST 表达升高与 SAE 患者脑损伤程度加重和预后不良密切相关。分析原因可能是, LncRNA XIST 能靶向特定 miRNA (如 miR-122-5p、miR-320a), 减少 miRNA 表达以削弱其对促炎因子的抑制作用, 增强神经炎症反应和神经元损伤^[8, 17]。同时, LncRNA XIST 还是小胶质细胞活化的重要 LncRNA, 其能促进小胶质细胞向促炎型极化, 增强神经系统中促炎细胞因子释放, 加剧神经炎症和神经元凋亡, 从而导致脑损伤加重和预后降低^[21-22]。在实验模型中也观察到, 敲低 LncRNA XIST 能减轻脓毒症大鼠小胶质细胞活化和神经系统炎症因子表达^[8]。

miRNA 为一类通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区结合来抑制 mRNA 翻译或促进其降解的非编码 RNA, miR-122-5p 基因定位于人染色体 18q21. 31 区域。有研究显示, 在大脑中动脉闭塞大鼠模型中, 静脉注射 miR-122-5p 模拟物能减少诱导型一氧化氮合酶表达, 从而改善神经炎症和卒中结局^[23]; 在创伤性脑损伤小鼠中, 上调 miR-122-5p 能抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体活化和核因子- κ B 磷酸化, 促进小胶质细胞向抗炎型极化, 从而减弱神经炎症反应损伤^[24]。这表明 miR-122-5p 在神经炎症中发挥重要作用。有实验研究发现, miR-122-5p 能抑制炎症因子表达, 减轻脓毒症诱导的急性肾损伤和急性肝损伤^[25-26]。ABOU 等^[27]报道显示, 血清 miR-122-5p 有助于脓毒症的诊断。故推测血清 miR-122-5p 表达可能影响 SAE 患者脑损伤和预后。

本研究中, SAE 患者血清 miR-122-5p 表达降低, 并随着脑损伤程度加重而降低, 其升高是死亡的独立保护因素, 说明血清 miR-122-5p 表达升高与 SAE 患者脑损伤程度减轻和死亡风险降低密切相关。分析原因可能是, miR-122-5p 能靶向 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 和高迁移率族蛋白 B1 抑制核因子- κ B 信号通路, 减少促炎因子释放和抑制小胶质细胞向促炎型极化, 改善神经炎症反应和神经元损伤, 从而降低脑损伤程度并改善预后^[24-25]; 同时 miR-122-5p 能靶向下调甘露聚糖结合凝集素关联丝氨酸蛋白酶 1, 改善凝血异常造成的脑部微循环障碍, 增加脑组织氧气和血流灌注, 从而改善脑损伤和预后^[27]。

本研究通过在线数据库和相关性分析发现, Lnc-

cRNA XIST 与 miR-122-5p 存在结合位点, 且二者在 SAE 患者血清表达呈负相关, 这提示 LncRNA XIST 和 miR-122-5p 可能同时影响 SAE 患者脑损伤和预后。WANG 等^[28]也指出, LncRNA XIST 能靶向 miR-122-5p 上调蛋白激酶 η 表达, 促进小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 从而加剧脓毒症介导的神经炎症。进一步佐证了本研究结果。本研究还发现, SOFA 评分和 GCS 评分能影响 SAE 患者预后, 考虑与 SOFA 评分越高反映患者病情更严重和 GCS 评分越高反映患者脑损伤更轻有关。本研究通过 ROC 曲线分析发现, 血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达联合预测 SAE 患者死亡的 AUC 大于血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达单独预测, 说明血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达有助于预测 SAE 患者预后, 而联合检测血清 LncRNA XIST、miR-122-5p 表达可以提升预测效能。

综上所述, 血清 LncRNA XIST 高表达、miR-122-5p 低表达与 SAE 患者脑损伤程度加重和预后不良密切相关, 二者联合对 SAE 患者预后的有较高的预测效能。但 SAE 患者预后影响因素较多, 本研究未能全部纳入, 同时样本量较少, 可能限制了结果的可靠性, 未来还需多中心研究进行验证。

参考文献

[1] DE BACKER D, DEUTSCHMAN C S, HELLMAN J, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023[J]. Crit Care Med, 2024, 52(2): 268-296.

[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] 张莉, 于湘友, 马龙, 等. 脓毒症相关性脑病早期危险因素预警预测模型的构建与分析[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(2): 124-130.

[4] JIN J, YU L, ZHOU Q, et al. Improved prediction of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit sepsis patients with an innovative nomogram tool [J]. Front Neurol, 2024, 2(15): 1344004.

[5] SUN P, HAMBLIN M H, YIN K J. Non-coding RNAs in the regulation of blood-brain barrier functions in central nervous system disorders[J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19(1): 27.

[6] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, HUSSEN B M, et al. Regulatory role of non-coding RNAs on immune responses during sepsis [J]. Front Immunol, 2021, 12(12): 798713.

[7] ABOU EL-KHIER N T, ZAKI M E, ALKASABY N M. Study of microRNA-122 as a diagnostic biomarker of sepsis[J]. Egypt J Immunol, 2019, 26(2): 105-116.

[8] 王慧芳. LncRNA XIST 通过靶向 miR-122-5p/PKC η 调控脓毒症相关的脑室周边白质内神经炎症反应的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2024.

- [9] TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale [J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84.
- [10] 刘媛, 于媛媛, 代建霞. 血清 Tau 蛋白、Ghrelin 在脓毒症相关性脑病鉴别诊断中的应用及意义[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(3): 327-330.
- [11] 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.
- [12] MOLNÁR L, FÜLESDI B, NÉMETH N, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a review of literature[J]. *Neurol India*, 2018, 66(2): 352-361.
- [13] 王旭, 曲艳平, 贺文廷, 等. 脓毒症相关性脑病发病机制的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(5): 53-56.
- [14] 潘旭升, 丁治国, 陈桂荣, 等. 脓毒症相关性脑病研究进展及展望[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30(4): 507-512.
- [15] QIN N, MIAO Y, XIE L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: autophagy and miRNAs regulate microglial activation[J]. *Physiol Rep*, 2024, 12(5): e15964.
- [16] YAN X W, LIU H J, HONG Y X, et al. LncRNA XIST induces A β accumulation and neuroinflammation by the epigenetic repression of NEP in Alzheimer's disease[J]. *J Neurogenet*, 2022, 36(1): 11-20.
- [17] LU Z, ZHANG Y, LI Y. LncRNA FTX ameliorates neuropathic pain by targeting miR-320a in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(3): 291-300.
- [18] WANG X, LI X L, QIN L J. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(9): 1118-1129.
- [19] SHEN C, LI J. LncRNA XIST silencing protects against sepsis-induced acute liver injury via inhibition of BRD4 expression[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 194-205.
- [20] 刘维娜, 杨志勇. 血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达与脓毒症患者病情严重程度及患者预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(17): 2537-2542.
- [21] ZHANG M, YANG J K, MA J. Regulation of the long noncoding RNA XIST on the inflammatory polarization of microglia in cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 924.
- [22] ZHAO K P, WANG X Y, SHAO M Q, et al. Silencing of long noncoding RNA X-inactive specific transcript alleviates A β 1-42-induced microglia-mediated neurotoxicity by shifting microglial M1/m² polarization[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 12(37): 3946320231184988.
- [23] LV B, CHENG X, SHARP F R, et al. MicroRNA-122 mimic improves stroke outcomes and indirectly inhibits NOS2 after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Front Neurosci*, 2018, 10(12): 767.
- [24] 康璐璐, 龙小兵, 王静, 等. miR-122-5p 调节创伤性脑外伤后小胶质细胞极化减弱炎症反应[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(8): 1077-1084.
- [25] ZHANG J, CHEN Q, DAI Z, et al. miR-22 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via targeting the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(2): 409-421.
- [26] LIU S, XIE J, DUAN C, et al. ADAR1 inhibits macrophage apoptosis and alleviates sepsis-induced liver injury through miR-122/BCL2A1 signaling [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(2): 134-150.
- [27] WANG H, ZHANG C, ZHANG C, et al. MicroRNA-122-5p regulates coagulation and inflammation through MASP1 and HO-1 genes[J]. *Infect Genet Evol*, 2022, 6(100): 105268.
- [28] WANG H, LI Y, JIANG S, et al. LncRNA XIST regulates sepsis associated neuroinflammation in the periventricular white matter of CLP rats by miR-122-5p/PKC η axis[J]. *Front Immunol*, 2023, 12(14): 1225482.

(收稿日期: 2024-10-01 修回日期: 2025-02-04)

(上接第 1328 页)

- [20] LE MERCIER I, CHEN W, LINES J L, et al. VISTA regulates the development of protective antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 1933-1944.
- [21] BHATT R S, BERJIS A, KONGE J C, et al. KIR3DL3 is an inhibitory receptor for HHLA2 that mediates an alternative immunoinhibitory pathway to PD1[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(2): 156-169.
- [22] WANG Y, LIU Y, LIAO H, et al. Serum HBV DNA plus RNA reflecting cccDNA level before and during NAs treatment in HBeAg positive CHB patients[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 858-866.
- [23] GAO N, GUAN G, XU G, et al. Integrated HBV DNA and cccDNA maintain transcriptional activity in intrahepatic HBsAg-positive patients with functional cure following PEG-IFN-based therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(10): 1086-1098.
- [24] ZHAO Y, ZHAO L, JIN H, et al. Plasma methylated GNB4 and Riplet as a novel dual-marker panel for the detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Epigenetics*, 2023, 19(1): 2299044.
- [25] WANG J, YANG K, YANG X, et al. HHLA2 promotes hepatoma cell proliferation, migration, and invasion via SPP1/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(7): 1275-1287.

(收稿日期: 2024-09-22 修回日期: 2025-01-22)