

· 论 著 ·

血清 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达与脓毒症患者病情严重程度及患者预后的关系

张春丽¹, 徐满林¹, 崔亚萍¹, 丁智颖², 周 艺²

中国科学院合肥肿瘤医院: 1. 重症监护室; 2. 急诊科, 安徽合肥 230001

摘要:目的 探讨血清长链非编码 RNA 核富集丰富转录物 1 (lncRNA NEAT1)、微小 RNA-106a-5p (miR-106a-5p) 表达与脓毒症患者病情严重程度及患者预后的关系。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 7 月在该院诊治的 185 例脓毒症患者作为研究组, 另选同期在该院体检的健康志愿者 215 例作为对照组。研究组根据疾病严重程度分为轻度组 ($n=92$)、重度组 ($n=58$) 和休克组 ($n=35$)。研究组根据预后情况分为预后良好组 ($n=121$) 和预后不良组 ($n=64$)。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达, 以及 Pearson 相关性分析研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达的相关性。StarBase 分析 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 结合位点, 采用多因素 Logistic 回归分析患者预后不良的影响因素。受试者工作特征曲线分析 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 联合对患者预后不良的诊断价值。结果 研究组 lncRNA NEAT1 表达高于对照组, miR-106a-5p 表达低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达呈负相关 ($r=-0.413, P<0.001$), 且两者之间存在结合位点。随着脓毒症严重程度的增加, lncRNA NEAT1 表达升高, miR-106a-5p 表达降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。预后不良组急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白、lncRNA NEAT1 高于预后良好组, miR-106a-5p 表达低于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。APACHE II 评分、SOFA 评分、lncRNA NEAT1 升高是患者预后不良的独立危险因素, miR-106a-5p 是独立保护因素 ($P<0.05$)。两者联合诊断的曲线下面积为 0.918 (95% CI: 0.868~0.953), 优于各自单独诊断 ($Z_{\text{两者联合-lncRNA NEAT1}}=4.112, Z_{\text{两者联合-miR-106a-5p}}=4.023, P<0.05$)。结论 随着脓毒症患者疾病严重程度的增加 lncRNA NEAT1 表达升高, miR-106a-5p 表达下降, 两者联合诊断患者预后不良临床价值较高。

关键词: 脓毒症; 长链非编码 RNA 核富集丰富转录物 1; 微小 RNA-106a-5p; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.13.020

中图法分类号: R459.7

文章编号: 1673-4130(2025)13-1647-06

文献标志码: A

The relationship between serum lncRNA NEAT1, miR-106a-5p expression and the severity and prognosis of sepsis patients

ZHANG Chunli¹, XU Manlin¹, CUI Yaping¹, DING Zhiying², ZHOU Yi²

1. Intensive Care Unit; 2. Department of Emergency, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of serum long non coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 (lncRNA NEAT1) and microRNA-106a-5p (miR-106a-5p) and the severity and prognosis of sepsis patients. **Methods** A total of 185 patients with sepsis who were diagnosed and treated in this hospital from August 2021 to July 2024 were selected as the study group, and another 215 healthy volunteers who underwent physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. The research group was divided into the mild group ($n=92$), the severe group ($n=58$) and the shock group ($n=35$) according to the severity of the disease. The research group was divided into the good prognosis group ($n=121$) and the poor prognosis group ($n=64$) according to the prognosis. The expressions of lncRNA NEAT1 and miR-106a-5p were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, and the correlation of the expressions of lncRNA NEAT1 and miR-106a-5p in the study group was analyzed by Pearson correlation analysis. The binding sites of lncRNA NEAT1 and miR-106a-5p were analyzed by StarBase, and the influencing factors of poor prognosis in patients were analyzed by multivariate Logistic regression. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of the combination of lncRNA NEAT1 and miR-106a-5p for poor prognosis in patients. **Results** The expression of

lncRNA NEAT1 in the study group was higher than that in the control group, and the expression of miR-106a-5p was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expressions of lncRNA NEAT1 and miR-106a-5p in the study group were negatively correlated ($r=-0.413$, $P<0.001$), and there were binding sites between the two. With the increase of the severity of sepsis, the expression of lncRNA NEAT1 increased and the expression of miR-106a-5p decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure assessment (SOFA) score, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, and lncRNA NEAT1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, while the expression of miR-106a-5p was lower than that in the good prognosis group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Elevated APACHE II score, SOFA score and lncRNA NEAT1 were independent risk factors for poor prognosis in patients, and miR-106a-5p was an independent protective factor ($P<0.05$). The area under the curve of the combined diagnosis of the two was 0.918 (95%CI: 0.868—0.953), which was superior to the separate diagnosis of each ($Z_{\text{combined with lncRNA NEAT1}}=4.112$, $Z_{\text{combined with miR-106a-5p}}=4.023$, $P<0.05$). **Conclusion** With the increase of disease severity in patients with sepsis, the expression of lncRNA NEAT1 increases and the expression of miR-106a-5p decreases. The combined diagnosis of the two for poor prognosis in patients has a high clinical value.

Key words: sepsis; long non coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1; microRNA-106a-5p; prognosis

脓毒症是感染导致死亡的首要因素,其发病率和病死率随着年龄的增加而显著提升^[1]。脓毒症患者常出现体温升高、呼吸加快、意识障碍等全身炎症表现,当患者进入休克状态还会出现全身湿冷等症状,当患者存在基础疾病时病死率较高^[2]。因此,通过有效的血清标志物及时评估患者情况有利于临床个性化治疗,降低死亡风险。长链非编码 RNA(lncRNA)与微小 RNA(miRNA)都是非编码 RNA 家族重要成员, lncRNA 对 miRNA 具有海绵吸附作用,可与 miRNA 竞争性结合,从而在一定程度上影响 miRNA 对 mRNA 的调节,两者在生物体内发挥着不同但相互关联的作用,共同调控基因表达和生命活动^[3]。长链非编码 RNA 核富集丰富转录物 1(lncRNA NEAT1)是大脑中表达水平极高的 lncRNA,在脓毒症小鼠神经元细胞中表达增加,并且直接与血红蛋白亚单位(Hbb)相互作用,防止其降解。敲除后,小鼠 Hbb 水平增加,神经元树突棘密度增加,焦虑和记忆障碍减少。推测 lncRNA NEAT1 参与调节脓毒症后神经元功能障碍^[4]。miRNA-106a-5p(简称 miR-106a-5p)是重要的抗肿瘤相关 miRNA,参与了机体多种病理过程。据报道,miR-106a-5p 能够通过调节葡萄糖代谢来抑制脓毒症中巨噬细胞的热下垂和炎症反应,是脓毒症的一种潜在治疗选择^[5]。因此,本研究通过检测脓毒症患者血清 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达,探讨两者与患者疾病严重程度及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2024 年 7 月在本院诊治的 185 例脓毒症患者作为研究组,其中男 102 例,女 83 例,平均年龄(62.76±8.54)岁。另选同

期在本院体检的健康志愿者 215 例作为对照组,其中男 117 例,女 98 例,平均年龄(61.44±7.89)岁。研究组根据疾病严重程度^[6]分为轻度组(脓毒症)92 例、重度组(重度脓毒症)58 例和休克组(脓毒症休克)35 例,其中轻度组男 48 例,女 44 例,平均年龄(62.74±8.43)岁;重度组男 32 例,女 26 例,平均年龄(62.59±8.12)岁;休克组男 22 例,女 13 例,平均年龄(63.11±8.64)岁。研究组根据患者随访期间是否死亡分为预后良好组($n=121$)和预后不良组($n=64$)。纳入标准:(1)研究组及其严重程度符合相关诊断标准^[6];(2)发病后 12 h 内入院;(3)预计存活时间超过 48 h。排除标准:(1)自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎急性发作;(2)先天性脏器功能不全;(3)放弃治疗;(4)近 1 年接受免疫抑制剂治疗。本研究经医院伦理委员会批准认可,受试者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达检测 取患者治疗前外周血 5 mL(对照组取体检当天),低温离心(凯特仪器,TD5A-II)后-80℃保存待检。检测前,首先使用 Primer-BLAST 软件设计 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 引物(见表 1),提前预冷离心机,并将检测过程中所用到的仪器和耗材等使用 RNA-free 处理。检测时,使用 RNA 提取试剂盒提取血清 RNA(天根生物,DP419)并检测其质量[吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀为 1.8~2.2],去除基因组 DNA 后,反转录合成第一链 cDNA(艾科瑞生物,AG11705),分别以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、U6 为内参,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)仪(翌圣生物,11214ES92)检测 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表

达,最后使用 2-ΔΔCt 方法计算两者相对表达量(3 次技术重复取均值)。

表 1 qPCR 引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
lncRNA NEAT1	GTAATTTTCGCTCGGCCTGG	TACCCGAGACTACTTCCCA
GAPDH	AGAAGGCTGGGGCTCATTTG	AGGGGCCATCCACAGTCTTC
miR-106a-5p	CACAGAGTGTCGGAGGTGATTC	CCTGTAGTACGGGTATGTTGAGC
U6	GCTGGACTCTAGGGTGCAAG	GAGCATACCAGGTGGTAGTAG

1.2.2 疾病严重程度及器官衰竭程度评估 使用急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分^[7]从急性生理、年龄、慢性健康等评估患者疾病严重程度,评分越高提示患者病情越严重,预后越差。使用序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[8]评估呼吸系统、循环系统、凝血系统、神经系统、肝脏、肾脏这 6 个器官系统的衰竭程度,其评分越高,衰竭程度也越高。

1.3 随访 从患者入院开始,对其进行为期 28 d 的住院随访或门诊复查随访,最后随访时间为 2024 年 8 月。期间患者死亡为预后不良,其余为预后良好。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较用独立样本 *t* 检验,3 组间比较采用 *F* 检验,组间进行 SNK-*q* 检验;计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;Pearson 相关性分析研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达的相关性;StarBase 网站分析 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 的结合位点;多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 联合对脓毒症患者预后不良的诊断价值。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较 两组性别、年龄、体重指数(BMI)比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);研究组 lncRNA NEAT1 表达高于对照组,miR-106a-5p 表达低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达的相关性 研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达呈负相关(*r* = -0.413, *P* < 0.001),且两者之间存在结合位点。见图 1、2。

2.3 各组一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较 随着脓毒症严重程度的增加,lncRNA

NEAT1 表达升高,miR-106a-5p 表达降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 不同预后患者一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较 预后不良组 APACHE II 评分、SOFA 评分、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C 反应蛋白(CRP)、lncRNA NEAT1 高于预后良好组,miR-106a-5p 表达低于预后良好组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

表 2 两组一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组 (<i>n</i> = 215)	研究组 (<i>n</i> = 185)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男性)	117(54.42)	102(55.14)	0.021	0.886
年龄(岁)	61.44 ± 7.89	62.76 ± 8.54	1.609	0.108
BMI(kg/m ²)	22.31 ± 2.24	22.43 ± 2.31	0.527	0.599
lncRNA NEAT1	1.02 ± 0.24	1.49 ± 0.43	13.734	<0.001
miR-106a-5p	1.05 ± 0.28	0.79 ± 0.21	10.367	<0.001

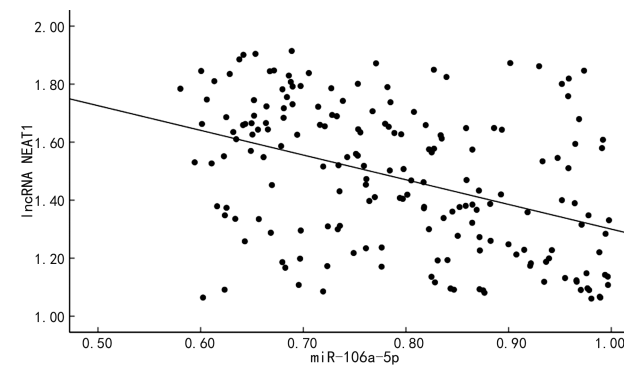


图 1 研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达相关性分析

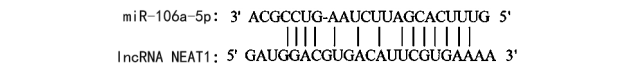


图 2 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 结合位点分析

表 3 各组一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	轻度组(<i>n</i> = 92)	重度组(<i>n</i> = 58)	休克组(<i>n</i> = 35)	χ^2/F	<i>P</i>
性别(男性)	48(52.17)	32(55.17)	22(62.86)	1.170	0.557
年龄(岁)	62.74 ± 8.43	62.59 ± 8.12	63.11 ± 8.64	0.043	0.958

续表 3 各组一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	轻度组(<i>n</i> =92)	重度组(<i>n</i> =58)	休克组(<i>n</i> =35)	χ^2/F	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	22.52±2.28	22.35±2.31	22.32±2.24	0.148	0.863
lncRNA NEAT1	1.35±0.41	1.54±0.47 ^a	1.78±0.52 ^{ab}	12.004	<0.001
miR-106a-5p	0.89±0.24	0.72±0.21 ^a	0.65±0.15 ^{ab}	20.185	<0.001

注:与轻度组比较,^a*P*<0.05,与重度组比较,^b*P*<0.05。

表 4 不同预后患者一般资料及 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后良好组 (<i>n</i> =121)	预后不良组 (<i>n</i> =64)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男性)	68(56.20)	34(53.13)	0.160	0.689
年龄(岁)	62.33±8.12	63.58±8.65	0.974	0.332
BMI(kg/m ²)	22.36±2.28	22.55±2.37	0.532	0.595
合并基础疾病				
糖尿病	35(28.93)	21(32.81)	0.300	0.584
高血脂	27(22.31)	18(28.13)	0.768	0.381
高血压	43(35.54)	26(40.63)	0.463	0.496
泌尿系统疾病	24(19.83)	15(23.44)	0.327	0.568
慢性肾脏病	12(9.92)	7(10.94)	0.047	0.828
吸烟	61(50.41)	35(54.69)	0.306	0.580
饮酒	48(39.67)	30(46.88)	0.891	0.345
原发感染部位			0.882	0.830
腹部	47(38.84)	21(30.88)		
呼吸道	34(28.10)	20(31.25)		
皮肤和软组织	25(20.66)	13(20.31)		
其他	15(12.40)	10(15.63)		
原发感染微生物			1.894	0.388
革兰阴性菌	71(58.68)	31(48.44)		
革兰阳性菌	38(31.40)	24(37.50)		
真菌	12(9.92)	9(14.06)		
APACHE II 评分(分)	9.12±2.68	11.36±3.15	5.084	<0.001
SOFA 评分(分)	5.31±1.57	6.47±2.04	4.298	<0.001
TNF-α(ng/L)	43.35±12.28	54.21±15.46	5.220	<0.001
CRP(ng/L)	17.31±5.21	23.45±7.32	6.598	<0.001
lncRNA NEAT1	1.38±0.35	1.71±0.52	5.127	<0.001
miR-106a-5p	0.85±0.26	0.67±0.18	4.944	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者预后不良的影响因素 以脓毒症患者预后情况为因变量(1=预后不良,0=预后良好),以 APACHE II 评分、SOFA 评分、TNF-α、CRP、lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 为自变量进行回归分析,结果如表 5 所示,APACHE II 评分、SOFA 评分、lncRNA NEAT1 升高是患者预后不良的独立危险因素,miR-106a-5p 是独立保护因素(*P*<0.05)。

2.6 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 表达对脓毒症患者预后不良的诊断价值 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 单独诊断脓毒症患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.783(95%CI:0.717~0.840)、0.807(95%CI:0.743~0.862)。两者联合诊断的 AUC 为 0.918(95%CI:0.868~0.953),优于各自单独诊断($Z_{\text{两者联合-lncRNA NEAT1}}=4.112$ 、 $Z_{\text{两者联合-miR-106a-5p}}=4.023$,*P*<0.05)。见图 3、表 6。

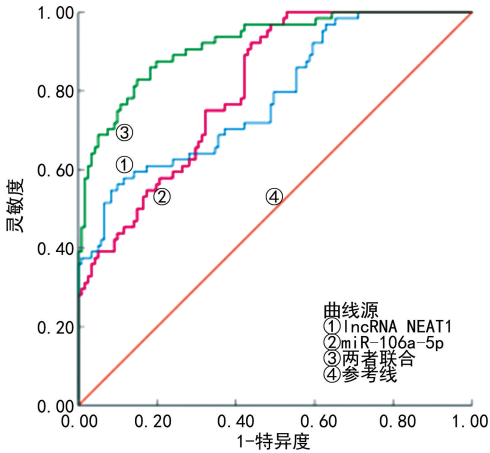


图 3 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 诊断脓毒症患者预后不良的 ROC 曲线

表 5 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者预后不良的影响因素

自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
APACHE II 评分	0.459	0.217	4.468	0.035	1.582	1.034~2.421
SOFA 评分	0.423	0.186	5.179	0.023	1.527	1.061~2.199
TNF-α	0.551	0.296	3.472	0.062	1.736	0.972~3.101
CRP	1.177	0.613	3.689	0.055	3.246	0.976~10.793
lncRNA NEAT1	0.421	0.183	5.301	0.021	1.524	1.064~2.182
miR-106a-5p	-0.744	0.237	9.867	0.002	0.475	0.299~0.756

表 6 lncRNA NEAT1、miR-106a-5p 对脓毒症患者预后不良的诊断价值

项目	AUC	95 %CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
lncRNA NEAT1	0. 783	0. 717~0. 840	<0. 001	1. 527	54. 69	91. 74	0. 464
miR-106a-5p	0. 807	0. 743~0. 862	<0. 001	0. 753	92. 19	56. 20	0. 483
联合诊断	0. 918	0. 868~0. 953	<0. 001	—	82. 81	85. 12	0. 679

注：—表示无数据。

3 讨 论

脓毒症是一种危及生命的疾病,由感染因素(细菌、真菌、病毒等)引起的炎症过度反应导致的多器官衰竭,属于生理、病理和生化异常的综合征。最常见的感染起点是腹腔,然后蔓延至全身。其全球病死率约为 5%,但脓毒症休克病死率可达 50%^[9]。脓毒症的发病机制涉及全身炎症性效应、免疫功能障碍等多个方面,不同原发感染位置主要症状不同,如肺部感染会出现咳嗽、咳痰、胸闷等症状,消化道感染则表现为恶心、呕吐等^[10]。脓毒症涉及多个器官系统的功能障碍,如神经系统障碍,可导致脑功能受损,表现为意识障碍、癫痫或谵妄,即脓毒症相关性脑病,有较高的致残风险^[11]。脓毒症不仅病死率较高,幸存患者可能留下长期后遗症,如肾功能不全,预后不良患者需要长期的医疗护理,给家庭和社会带来较重负担^[12]。因此,及时评估患者疾病严重程度及预后,对选择合适的治疗方案,降低后遗症发生风险意义重大。

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA。虽不具有蛋白质编码能力,但在各种生物过程和疾病中发挥着重要作用,其异常表达与肿瘤发生、转移和耐药性有关。lncRNA 可以充当竞争性内源 RNA,与 miRNA 竞争性结合以减少 miRNA 对其靶 mRNA 的调节^[13]。lncRNA NEAT1 位于人第 11 号染色体上,作为核体副斑(一种核内结构)的核心支架调节转录,还可以通过隔离 RNA 和 DNA 结合蛋白来调控应激反应和先天免疫反应。此外,lncRNA NEAT1 还通过与多种 miRNA 结合,调控其下游蛋白表达,进而调节炎症因子表达、上皮-间质转化等生物学过程及肿瘤发展过程^[14]。在胃癌中,lncRNA NEAT1 过表达后通过上调内质网应激相关蛋白和细胞凋亡相关蛋白的表达促进胃癌细胞的增殖和侵袭,敲低 lncRNA NEAT1 则促进细胞凋亡^[15]。体外研究发现,lncRNA NEAT1 作为 miRNA-9-5p 的竞争性内源 RNA 发挥作用,以促进转铁蛋白受体蛋白 1 (TFRC)和谷氨酸草酰乙酸转氨酶 1(GOT1)的表达,lncRNA NEAT1 过表达增强了小鼠脑毛细血管内皮细胞系中的铁死亡应激,推测 lncRNA NEAT1 在体内外促进 TFRC 和 GOT1 表达来加重脓毒症诱导的铁死亡,进而加重脓毒症相关性脑病^[16]。本研究中,

lncRNA NEAT1 在脓症患者血清中的水平高于健康受试者,并随着疾病严重程度逐渐升高,是患者预后不良的独立影响因素。提示,lncRNA NEAT1 可能通过增加 TFRC 和 GOT1 表达诱导铁死亡调控脓毒症进展,其水平越高,疾病严重程度越严重,预后不良风险也越高。APACHE II 评分与脓毒症严重程度相关,SOFA 评分提示器官衰竭程度,胡浩等^[17]研究发现,脓毒症死亡患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分高于存活患者,是患者死亡的独立影响因素。本研究结果显示,预后不良组 APACHE II 评分、SOFA 评分、TNF-α、CRP 高于预后良好组,APACHE II 评分、SOFA 评分升高是患者预后不良的独立危险因素。提示,脓症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分越高,预后不良风险也越高。

miRNA 即小的非编码 RNA,包含 19~24 个核苷酸,在 mRNA 降解和翻译抑制中起着至关重要的作用,miR-106a-5p 是 miR-17 家族成员,是一种与炎症相关的 miRNA,通过靶向不同的 mRNA 在许多生物过程中发挥各种功能^[18]。研究发现,miR-106a-5p 可调节细胞凋亡和增殖,并且能减轻内皮细胞的损伤,体外研究表明,miR-106a-5p 参与脂多糖诱导的细胞损伤,并且通过调节炎症和氧化应激,缓解脓毒症相关急性肾损伤^[19]。本研究结果显示,研究组 miR-106a-5p 表达低于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$);随着脓毒症严重程度的增加,miR-106a-5p 表达降低,差异有统计学意义($P < 0. 05$);miR-106a-5p 升高是患者预后不良的独立保护因素。提示 miR-106a-5p 通过调控炎症因子水平及氧化应激参与脓毒症进展,其水平越低,预后不良风险越高。有研究表明,lncRNA DLEU2 通过促进 miR-106a-5p 表达促进巨噬细胞 M2 型极化,减轻肺水肿,同时抑制炎症和细胞凋亡反应,进而改善脓毒症诱导的肺损伤,推测 miR-106a-5p 可作为脓毒症治疗和预后评估的重要因子^[20]。本研究结果显示,研究组 lncRNA NEAT1 与 miR-106a-5p 表达呈负相关($r = - 0. 413, P < 0. 001$),且两者之间存在结合位点;两者联合诊断的 AUC 为 0. 918(95%CI:0. 868~0. 953),优于各自单独诊断($Z_{\text{两者联合-lncRNA NEAT1}} = 4. 112, Z_{\text{两者联合-miR-106a-5p}} = 4. 023, P < 0. 05$)。提示 lncRNA NEAT1 与 miR-

106a-5p 相互结合调节脓毒症进展,联合诊断患者预后不良具有一定的临床价值,为预后评估提供了理论依据。

综上所述,随着脓毒症严重程度增加,lncRNA NEAT1 表达升高,而 miR-106a-5p 表达降低,两者是患者预后不良的独立影响因素,联合诊断患者预后不良临床价值较高,可用于指导临床治疗。本研究不足之处在于入组病例数较少可能影响本研究的普适性,对研究结果造成一定的偏倚,后期可增加样本量进一步验证本研究结果。

参考文献

[1] KINGREN M S, STARR M E, SAITO H. Divergent sepsis pathophysiology in older adults[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(16): 1358-1375.

[2] DANIEL M, BEDOUI Y, VAGNER D, et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock; the critical role of mesenchymal stem cells (MSCs)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9274-9281.

[3] GAN Y, LONG J, ZENG Y, et al. lncRNA IL-17RA-1 attenuates LPS-induced sepsis via miR-7847-3p/PRKCG-mediated MAPK signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 14(7): 23204-23215.

[4] WU Y, LI P, LIU L, et al. lncRNA Neat1 regulates neuronal dysfunction post-sepsis via stabilization of hemoglobin subunit beta[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2618-2632.

[5] 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): 107334-107342.

[6] 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]. *临床急诊杂志*, 2018, 38(9): 741-756.

[7] BAYSAN M, ARBOUS M S, STEYERBERG E W, et al. Prediction of inhospital mortality in critically ill patients with sepsis: confirmation of the added value of 24-hour lactate to acute physiology and chronic health evaluation IV[J]. *Crit Care Explor*, 2022, 4(9): e750.

[8] GUPTA T, PUSKARICH M A, DEVOS E, et al. Sequential organ failure assessment component score prediction of in-hospital mortality from sepsis[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 810-817.

[9] KRZYZANIAK K, KRION R, SZYMCZYK A, et al. Exploring neuroprotective agents for sepsis-associated encephalopathy: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10780-10788.

[10] RAMONI D, TIRANDI A, MONTECUCCO F, et al. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(4): 901-917.

[11] BIRCAK-KUCHTOVA B, CHUNG H Y, WICKEL J, et al. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: are we on the track toward clinical implementation? [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 214-225.

[12] HE R R, YUE G L, DONG M L, et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications-a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9010-9015.

[13] ZHANG Y, LUO M, CUI X, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes ferroptosis by modulating the miR-362-3p/MIOX axis as a ceRNA[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1850-1863.

[14] ZHOU Y, ZHANG F, XU F, et al. lncRNA NEAT1 regulates CYP1A2 and influences steroid-induced necrosis[J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 969-980.

[15] ZHOU Y, SHA Z, YANG Y, et al. lncRNA NEAT1 regulates gastric carcinoma cell proliferation, invasion and apoptosis via the miR-500a-3p/XBP-1 axis[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1): 503-508.

[16] WEI X B, JIANG W Q, ZENG J H, et al. Exosome-derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1954-1969.

[17] 胡浩, 张胜利, 邵敏. 脓毒症患者外周血单核细胞 miR-147b 的表达及其与病情严重程度和预后的关系[J]. *广东医学*, 2023, 44(2): 182-187.

[18] DU W, FAN L, DU J. Neuroinflammation-associated miR-106a-5p serves as a biomarker for the diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 248-257.

[19] XU H P, MA X Y, 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, 25(8): 660269-660274.

[20] 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(27): 111519-111526.