

• 论 著 •

脓毒症患儿外周血 miR-146a、miR-223 的表达及与预后的关系*

王 琳¹, 高 洁^{1△}, 耿 芳²

河北省唐山市妇幼保健院:1. 病案科;2. 检验科,河北唐山 063000

摘 要:**目的** 探讨脓毒症患儿外周血 miR-146a、miR-223 的表达及与预后的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月该院收治的 93 例脓毒症患儿为脓毒症组,同期选取该院 93 例体检健康儿童为对照组,比较两组一般资料、外周血 miR-146a、miR-223 水平及血清 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平。根据急性生理与慢性健康(APACHE II)评分将脓毒症患儿分为轻度组 42 例,中度组 29 例和重度组 22 例,比较 3 组各指标水平,并采用 Pearson 相关分析脓毒症患儿 miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分的相关性。根据 28 d 内存活情况将脓毒症患儿分为存活组 69 例和死亡组 24 例,比较两组 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平在评估脓毒症患儿预后中的临床价值。**结果** 与对照组比较,脓毒症组 miR-146a、miR-223、CRP、PCT 水平升高($P < 0.05$)。脓毒症病情程度越严重,患儿 miR-146a、miR-223、CRP、PCT 水平越高($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II、SOFA 评分均呈正相关($P < 0.05$)。与存活组比较,死亡组 miR-146a、miR-223、CRP、PCT 水平更高($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,miR-146a、miR-223 在评估患儿预后中的曲线下面积(AUC)均 > 0.8 ,而 CRP、PCT 在评估患儿预后中的 AUC 均 < 0.8 。**结论** 脓毒症患儿 miR-146a、miR-223、PCT 及 CRP 水平升高,并与患儿病情严重程度及炎症反应密切相关,miR-146a、miR-223 水平在评估患儿预后中均具有一定临床价值,但 PCT 及 CRP 水平在评估患儿预后中的临床价值并不显著。

关键词:脓毒症; miR-146a; miR-223; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.005

中图法分类号:R725.9

文章编号:1673-4130(2022)10-1172-05

文献标志码:A

Expression of miR-146a and miR-223 in peripheral blood of children with sepsis and their relationship with prognosis*

WANG Lin¹, GAO Jie^{1△}, GENG Fang²

1. Department of Medical Records; 2. Department of Clinical Laboratory, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of miR-146a and miR-223 in peripheral blood of children with sepsis and their relationship with prognosis. **Methods** From January 2019 to January 2021, 93 children with sepsis treated in the hospital were selected as the sepsis group, and 93 healthy children with physical examination in the hospital were selected as the control group during the same period. The general data, the levels of miR-146a and miR-223 in peripheral blood, and the levels of serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were compared between the two groups. According to the acute physiology and chronic health (APACHE II) score, children with sepsis were divided into mild group (42 cases), moderate group (29 cases) and severe group (22 cases), and the index levels of the three groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation of miR-146a and miR-223 levels with CRP and PCT levels, APACHE II score and sequential organ failure (SOFA) score in children with sepsis. According to the survival status within 28 d, the children with sepsis were divided into the survival group (69 cases) and the death group (24 cases). The levels of miR-146a, miR-223, CRP and PCT were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the clinical value of miR-146a, miR-223, CRP and PCT levels in evaluating the prognosis of children. **Results** Compared with the control group, the levels of miR-

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20201479)。

作者简介:王琳,女,技师,主要从事病案管理和脓毒症患儿相关研究。△ 通信作者,E-mail:ccccwl023@163.com。

146a, miR-223, CRP and PCT in the sepsis group were increased ($P < 0.05$). The more severe the degree of sepsis, the higher the levels of miR-146a, miR-223, CRP and PCT in children ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that the levels of miR-146a and miR-223 were positively correlated with the CRP, PCT levels, APACHE II score and SOFA score ($P < 0.05$). Compared with the survival group, the levels of miR-146a, miR-223, CRP and PCT in the death group were higher ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of miR-146a and miR-223 in evaluating the prognosis of children were both > 0.8 , while the AUC of CRP and PCT in evaluating the prognosis of children were both < 0.8 . **Conclusion** The levels of miR-146a, miR-223, PCT and CRP in children with sepsis are increased, and are closely related to the severity of the disease and inflammatory response in children. The levels of miR-146a and miR-223 have certain clinical value in evaluating the prognosis of children, but the levels of PCT and CRP have no significant clinical value in evaluating the prognosis of children.

Key words: sepsis; miR-146a; miR-223; prognosis

脓毒症是一类常见的全身炎症反应综合征,其主要病理过程为在感染、创伤等因素作用下体内炎症因子及趋化因子水平升高,导致机体处于过度免疫反应状态,造成机体在清除病原体过程中对自身组织、器官也产生一定损伤^[1-3]。流行病学资料显示,每年约有 1 800 万例新发脓毒症患者,部分患者甚至进展为脓毒症休克、多器官功能衰竭,严重威胁患者生命健康^[4-6]。随着社会的发展,人们生活方式的改变,脓毒症发病率呈逐年上升趋势,给家庭乃至社会带来沉重负担^[7]。目前,微生物培养为脓毒症诊断的金标准,但该方法存在耗时较长、准确率不高等缺点^[8],因此,探讨生物学指标用于脓毒症患儿病情严重程度判断及预后评估,有十分重要的临床意义。微小 RNA (miRNA) 是一类内源性非编码小 RNA 分子,其可以通过调节机体基因表达抑制炎症反应等过程^[9]。miRNA 在细胞增殖、凋亡、分化等过程中发挥重要作用。有研究表明,miRNA 可作为生物标志物用于疾病的诊断及预后评估^[10]。miR-146a 可影响机体炎症反应,已广泛运用于炎症反应疾病的诊断及评估中^[11]。也有研究证实,miR-223 在脓毒症患者炎症反应过程中发挥重要作用^[12]。基于此,本研究通过探讨脓毒症患儿外周血 miR-146a、miR-223 的表达及与预后的关系,旨在为临床上诊治脓毒症患儿提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 93 例脓毒症患儿为脓毒症组,其中男 53 例,女 40 例;平均年龄(1.93 ± 0.34)岁。选取同期于本院进行体检的 93 例体检健康儿童为对照组,其中男 57 例,女 36 例;平均年龄(1.95 ± 0.28)岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义,具有可比性。脓毒症患儿纳入标准:(1)符合《脓毒症与感染性休克的国际共识》第三版相关诊断标准^[13];(2)重症监护室住院时间 ≥ 48 h;(3)入院时急性生理与慢性健康

(APACHE II)评分 > 12 分;(3)临床资料完整;(4)年龄 ≤ 12 周岁。排除标准:(1)入院时接受抗感染治疗者;(2)合并免疫缺陷疾病者;(3)合并其他感染性疾病者;(4)依从性差者。本研究经本院医学伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象于入组时抽取静脉血 7 mL,分成 2 管,1 管 2 mL,1 管 5 mL,2 mL 那管以 3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,采用散射比浊法检测 C-反应蛋白(CRP)水平(仪器购自深圳普门科技有限公司),采用上转换发光技术(仪器购自北京热景生物)检测降钙素原(PCT)水平,试剂均购自唐山惠康生化免疫试剂有限公司;5 mL 那管采用 RNA 提取试剂盒提取外周全血 RNA,并根据反转录试剂盒进行反转录,根据 SYBR 实时荧光定量(qPCR)试剂盒(购自中国杭州博日科技有限公司)说明书进行 qPCR。反应体系为 95 °C 预变性 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 循环 35 次。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各组 miR-146a 和 miR-223 相对表达水平,U6 为内参,每个标本重复 3 次,取平均值。引物由中国北京鼎国生物科技有限公司合成,miR-146a 上游引物序列为 5'-CGGATCCTTGGTCTCCTCCAGATGTTTAT-3',下游引物序列为 5'-CCTCGAGTCATTAAAGTGATTCTCCAA G-3';miR-223 上游引物序列为 5'-GCGCTGTCAGTTTGTCAAATACCC-3',下游引物序列为 5'-CGAATACCTCGGACC-3';U6 上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物序列为 5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'。

脓毒症组于入院时进行 APACHE II 评分及序贯器官衰竭(SOFA)评分,并根据 APACHE II 评分将脓毒症组患儿分为轻度组(42 例)、中度组(29 例)和重度组(22 例)。APACHE II 评分包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分 3 方面,分值越高代表患者预后越差^[14]。SOFA 评分主要内容为对患儿以连续的形式进行单个器官功能评价,分值越高代表患儿预

后越差。随访 28 d 根据脓毒症患者存活情况分为存活组(69 例)和死亡组(24 例)。

1.3 观察指标 比较两组一般资料、CRP、PCT、miR-146a、miR-223 水平;比较存活组和死亡组 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平在评估患者预后中的临床价值。比较脓毒症患者中轻、中、重度组上述指标水平,并采用 Pearson 相关分析脓毒症患者 miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析;绘制 ROC 曲线分析脓毒症患者 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平在评估预后中的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各指标水平比较 与对照组比较,脓毒症组外周血 miR-146a、miR-223 mRNA 水平及血清 CRP、PCT 水平升高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情程度脓毒症患者各指标水平比较 与轻度组比较,中度组和重度组脓毒症患者外周血 miR-146a、miR-223 mRNA 水平及血清 CRP、PCT 水平升高($P < 0.05$);与中度组比较,重度组脓毒症患者外周血 miR-146a、miR-223 mRNA 水平及血清 CRP、PCT 水平升高($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	miR-146a	miR-223	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
脓毒症组	93	5.41±1.72	12.26±4.48	39.46±4.54	2.14±0.61
对照组	93	1.82±0.78	4.74±1.98	2.21±0.83	0.38±0.12
<i>t</i>		18.156	14.806	77.833	27.301
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 脓毒症患者的 miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析 脓毒症患者的 miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

2.4 存活组和死亡组 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平比较 与存活组比较,死亡组 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平升高($P < 0.05$),见表 4。

表 2 不同病情程度脓毒症患者各指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-146a	miR-223	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
轻度组	42	3.87±1.25	9.24±2.17	36.03±4.17	1.49±0.36
中度组	29	5.62±1.53 ^a	13.08±2.28 ^a	39.41±4.58 ^a	2.24±0.56 ^a
重度组	22	7.72±1.74 ^{ab}	15.91±3.02 ^{ab}	42.98±4.91 ^{ab}	3.27±0.85 ^{ab}
<i>F</i>		50.694	58.318	18.677	70.92
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

表 3 脓毒症患者的 miR-146a、miR-223 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析

指标	CRP		PCT		APACHE II 评分		SOFA 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-146a	0.334	0.018	0.378	0.024	0.496	<0.001	0.442	<0.001
miR-223	0.226	0.008	0.219	0.033	0.427	<0.001	0.463	<0.001

表 4 存活组和死亡组 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-146a	miR-223	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
死亡组	24	7.76±1.72	15.98±2.94	38.81±5.22	3.36±0.43
存活组	69	4.59±1.73	10.97±2.18	36.09±4.01	3.07±0.34
<i>t</i>		7.723	8.826	2.646	3.470
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.010	0.001

2.5 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平在评估脓毒症患者预后中的临床价值 miR-146a 最佳临界

值为 4.837,其在评估患儿预后的 AUC 为 0.898;miR-223 最佳临界值为 12.362,其在评估患儿预后的

AUC 为 0.875;CRP 最佳临界值为 39.391 mg/L,其评估患儿预后的 AUC 为 0.654;PCT 最佳临界值为 3.197 ng/mL,其评估患儿预后的 AUC 为 0.714,见表 5、图 1。

表 5 miR-146a、miR-223、CRP 及 PCT 水平在评估患儿预后中的临床价值

指标	最佳临界值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度
miR-146a	4.837	0.898	0.837~0.959	0.924	0.768
miR-223	12.362	0.875	0.785~0.965	0.833	0.884
CRP	39.391 mg/L	0.654	0.506~0.801	0.542	0.826
PCT	3.197 ng/mL	0.714	0.570~0.859	0.750	0.710

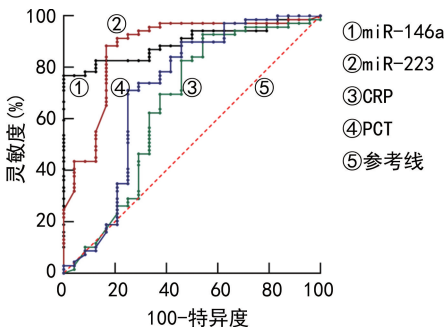


图 1 ROC 曲线结果

3 讨 论

脓毒症的本质为机体对病原体的免疫反应引起过度炎症反应,进而导致自身组织器官的损伤。研究表明,临床对脓毒症的诊断延迟、病情及预后评估不准确将导致脓毒症患者病死率升高,因此早期治疗及对病情进行有效评估具有十分重要的临床意义[8]。

脓毒症患者体内会释放大量炎症因子,而这一类炎症因子可促进机体抵御病原体的侵袭,但当炎症因子水平过度表达时又会引起免疫反应的失衡,导致免疫功能紊乱。目前,临床上采用部分炎症因子作为评估病情的辅助指标之一。PCT 主要由甲状腺 C 细胞分泌,正常生理条件下,PCT 水平极低,而一旦患者发生感染时,肝脏巨噬细胞及单核细胞在内毒素等因素的刺激下,机体大量分泌 PCT,导致血清 PCT 水平升高,并在感染 12~24 h 时达到峰值[15-16]。CRP 是一类急性时相反应蛋白,具有出现时间早,水平升高迅速等特点。当机体发生感染性疾病时,CRP 水平将会出现不同程度的升高。研究表明,CRP 作为检测机体炎症反应的敏感性指标,当机体发生感染时,其水平将升高,且水平变化往往不受放化疗药物及激素类药物的影响[17-18]。本研究结果显示,相较于健康儿童,脓毒症患儿 CRP、PCT 水平均有所升高。但研究表明,PCT 水平升高主要由细菌性感染或细菌释放的内毒素和炎症因子所致,而机体发生病毒性感染或在其他因素刺激下往往并不会引起 PCT 水平升高,而脓毒症往往也受病毒感染影响[15]。此外 CRP 在自身免

疫性疾病、烧伤等情况下水平也有所升高,具有特异性较差的缺点[17-18]。因此将 PCT 或 CRP 作为脓毒症的生物标志物往往存在各自的缺点,难以获得较好的效果。笔者进一步发现,相较于存活组,死亡组 PCT 及 CRP 水平均有所升高,但 CRP 及 PCT 水平在评估患者预后中的 AUC<0.8,且灵敏度及特异度不高。这也进一步说明 CRP 及 PCT 作为脓毒症的生物标志物中存在一定不足。

miRNA 是一类内源性非编码小 RNA 分子,可调控细胞分化、增殖、凋亡、代谢等生物学过程,且其水平异常往往与炎症反应及免疫调节等过程密切相关[9]。miR-146a 为 miRNA 家族成员之一,既往研究发现,在 miR-146a 与巨噬细胞极化存在密切联系,在巨噬细胞抵抗病原菌入侵的炎症反应过程中,miR-146a 呈过表达[19]。已有研究证实,miR-146a 可能参与脓毒症的发生发展[20]。侯果等[21]的研究发现,相较于健康人群,脓毒症患者外周血 miR-146a 水平升高,本研究也得到较为一致的结论。此外,本研究还发现,随着患者病情严重程度的增加,其外周血 miR-146a 水平也有所升高,且 miR-146a 水平与 CRP、PCT 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈正相关,这也提示脓毒症患者 miR-146a 水平升高,并与患者病情程度及炎症反应程度密切相关。miR-223 为近年来发现的一类位于 X 染色体上的 miRNA,其在骨髓谱系中呈特异性表达,既往已有研究报道了 miR-223 可作为生物标志物用于疾病的诊断及病情评估[22]。还有研究证实,miR-223 与机体造血功能、免疫反应等过程密切相关,并可调节机体炎症反应,并提示 miR-223 可能参与脓毒症的发生发展[23]。本研究结果显示,相较于健康儿童,脓毒症患儿 miR-223 水平升高,并与患者病情程度及炎症反应程度密切相关,这也进一步证实 miR-223 参与脓毒症的发生发展。本研究也通过 ROC 曲线分析了 miR-146a 和 miR-223 在评估脓毒症患儿预后中的临床价值,结果显示,miR-146a 最佳临界值为 4.837,其在评估患儿预后中的 AUC 为 0.898;miR-223 最佳临界值为 12.362,其在评估患儿预后中的 AUC 为 0.875,提示 miR-146a 和 miR-223 在评估脓毒症患儿预后中均具有一定的临床价值。

综上所述,脓毒症患儿 miR-146a、miR-223、PCT、CRP 水平升高,并与患儿病情严重程度及炎症反应密切相关,miR-146a、miR-223 水平在评估脓毒症患儿预后中均具有一定临床价值,但 PCT 及 CRP 水平在评估患儿预后中的临床价值并不显著。但本研究也存在以下不足:(1)未动态观察各指标变化情况,难以获得连续性资料;(2)研究所纳入样本量较少,且样本来源为单中心。因此,后续仍需多中心、大

样本的研究进一步加以证实。

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] AZIZ M,ODE Y,ZHOU M,et al. B-1a cells protect mice from sepsis-induced acute lung injury[J]. Mol Med,2018,24(1):26.
- [3] DENG S,ZHANG L,MO Y,et al. Mdivi-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting MAPKs,oxidative stress and apoptosis[J]. Pulm Pharmacol Ther,2020,62:101918.
- [4] ZHANG W,JIA J,LIU Z,et al. Circulating microRNAs as bio-markers for sepsis secondary to pneumonia diagnosed via sep-sis 3. 0[J]. BMC Pulm Med,2019,19(1):93.
- [5] COLBERT J F,FORD J A,HAEGER S M,et al. A model-specific role of microRNA-223 as a mediator of kidney injury during ex-perimental sepsis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2017,313(2):553-559.
- [6] EMR B M,ALCAMO A M,CARCILLO J A,et al. Pediatric sepsis up-date;how are children different[J]. Surg Infect,2018,19(2):176-183.
- [7] YO C H,HSU T C,LEE M T G,et al. Trend and outcome of sepsis in children;a nationwide cohort study[J]. J Paediatr Child Health,2018,54(7):776-783.
- [8] SCHENZ J,WEIGAND M A,UHLE F. Molecular and biomarker-based diagnostics in early sepsis;current challenges and future perspectives[J]. Expert Rev Mol Diagn,2019,19(12):1069-1078.
- [9] OJHA R,NANDANI R,PANDEY R K,et al. Emerging role of circulating microRNA in the diagnosis of human infectious diseases[J]. Cell Physiol,2019,234(2):1030-1043.
- [10] PASCUT D,CAVALLETTO L,PRATAMA M Y,et al. Serum miRNA are promising biomarkers for the detection of early hepatocellular carcinoma after treatment with direct-acting antivirals[J]. Cancers (Basel),2019,11(11):E1773
- [11] 安静,张睿,刘晓乐. 依托咪酯通过 miR-146a 调节 TLR4 通路对内毒素急性肺损伤小鼠炎症反应的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(2):159-163.
- [12] 颜维孝,宋亚娣,李娟,等. 患儿脓毒症 miR-223 表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(23):3548-3552.
- [13] SHANKAR-HARI M,PHILLIPS G S,LEVY M L,et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock;for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):775-787.
- [14] DESAI S,LAKHANI J D. Utility of SOFA and APACHE II score in sepsis in rural set up MICU[J]. J Assoc Physicians India,2013,61(9):608-611.
- [15] SAGER R,KUTZ A,MUELLER B,et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited[J]. BMC Med,2017,15(1):15.
- [16] ANT L,GOMEZ M M,KHEIR M M,et al. Should pre-operative antibiotics be tailored according to patient 's comorbidities and susceptibility to organisms[J]. J Arthroplasty,2017,32(4):1089-1094.
- [17] AISSOU L,SORBETS E,LALLMAHOMED E,et al. Prognostic and diagnostic value of elevated serum concentration of procalcitonin in patients with suspected heart failure. A review and Meta-analysis[J]. Biomarkers,2018,23(5):407-413.
- [18] NEUVILLE M,VINCLAIR C,CALLY R,et al. Place of biomarkers in the management of pulmonary infections [J]. Rev Mal Respir,2019,36(3):405-414.
- [19] PASCUT D,CAVALLETTO L,PRATAMA M Y,et al. Serum miRNA are promising biomarkers for the detection of early hepatocellular carcinoma after treatment with direct-acting antivirals[J]. Cancers (Basel),2019,11(11):E1773.
- [20] 刘旭辉,王韧,张献玲,等. 血清 miR-146a 作为脓毒症诊断标记物的研究[J]. 实用医学杂志,2017,33(7):1103-1105.
- [21] 侯果,余追. MiRNA 作为脓毒症及其并发症生物标志物的研究进展[J]. 微循环学杂志,2018,28(4):81-85.
- [22] DING Q,SHEN L,NIE X,et al. MiR-223-3p overexpression in-hibits cell proliferation and migration by regulating inflammation-associated cytokines in glioblastomas [J]. Pathol Res Pract,2018,214(9):1330-1339.
- [23] YE D,ZHANG T,LOU G,et al. Role of miR-223 in the patho-physiology of liver diseases [J]. Exp Mol Med,2018,50(9):128.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-01-28)