

· 论 著 ·

miR-146b 对脓毒症并发 ARDS 的预测及与预后的关系分析*

魏旭升, 李小芳[△], 黄彪, 王友华, 陈先理

重庆市大足区人民医院重症医学科, 重庆 402360

摘要:目的 探讨微小分子核糖核酸-146b(miR-146b)对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的预测价值及与预后的关系。方法 选取该院 2016 年 9 月至 2020 年 9 月收治的脓毒症患者 272 例作为脓毒症组,同期于该院体检的健康志愿者 92 例作为对照组,根据脓毒症组是否发生 ARDS 分成 ARDS 组、非 ARDS 组。比较各组血清 miR-146b 水平,利用 Logistic 多元回归模型分析脓毒症患者 ARDS 发生的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146b 评估脓毒症并发 ARDS 的曲线下面积(AUC)。根据 ARDS 组的血清 miR-146b 水平分成高水平组、低水平组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图,分析 miR-146b 水平与患者预后的关系。结果 脓毒症组血清 miR-146b 水平低于对照组($P < 0.05$),且 ARDS 组血清 miR-146b 水平低于非 ARDS 组($P < 0.05$)。Logistic 多元回归分析提示肺部感染、胰腺炎合并胰周感染、序贯器官功能衰竭(SOFA)评分 ≥ 6 分、感染性休克是脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素($P < 0.05$),而氧合指数为 200~300 mm Hg、血清 miR-146b 水平 ≥ 0.90 是脓毒症患者发生 ARDS 的保护因素($P < 0.05$)。miR-146b 评估脓毒症并发 ARDS 风险的 AUC 为 0.793。2 周内,miR-146b 高水平组的生存率高于 miR-146b 低水平组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 12.051, P = 0.001$)。结论 脓毒症并发 ARDS 患者的血清 miR-146b 水平下降,其对 ARDS 的发生风险有一定评估价值,且有望成为预测该病预后的指标。

关键词:脓毒症; 微小分子核糖核酸-146b; 急性呼吸窘迫综合征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.011

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2022)11-1329-05

文献标志码:A

MiR-146b in predicting sepsis complicating ARDS and its relationship with prognosis*WEI Xusheng, LI Xiaofang[△], HUANG Biao, WANG Youhua, CHEN Xianli

Department of Critical Care Medicine, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of microRNA-146b(miR-146b) in sepsis complicating acute respiratory distress syndrome(ARDS) and its relationship with prognosis. **Methods** A total of 272 patients with sepsis admitted to this hospital from September 2016 to September 2020 were selected as the sepsis group, and 92 healthy volunteers undergoing physical examination in this hospital during the same period served as the control group. The sepsis group, they were divided into the ARDS group and non-ARDS group according to whether ARDS occurred. The serum miR-146b level were compared among the various groups, and the Logistic multiple regression model was used to analyze the risk factors of ARDS occurrence in the patients with sepsis. The receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to analyze the area under the curve(AUC) of miR-146b for evaluating sepsis complicating ARDS. The ARDS group was divided into the high level group and low level group according to the serum miR-146b level. The Kaplan-Meier survival curve was drawn to analyze the relationship between serum miR-146b level with the patient's prognosis. **Results** The serum miR-146b level in the sepsis group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), moreover serum miR-146b level in ARDS group was lower than that in the non-ARDS group ($P < 0.05$). The Logistic multiple regression analysis showed that the pulmonary infection, pancreatitis complicating peripancreatic infection, SOFA score ≥ 6 points and septic shock were the risk factors of ARDS occurrence in the patients with sepsis ($P < 0.05$). The oxygenation index of 200-300 mm Hg and the expression level of serum miR-146b level ≥ 0.90 were protective factors of ARDS occurrence in the patients with sepsis ($P < 0.05$). AUC of miR-146b for assessing the occurrence risk of sepsis complicating ARDS was 0.793. The survival rate of the miR-146b high level group was higher than that of the miR-146b low level group (Log-rank $\chi^2 = 12.051, P =$

* 基金项目:重庆市卫生计生委科学研究项目(2017MSXM184)。

作者简介:魏旭升,男,副主任医师,主要从事重症医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: lxf202120212021@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220427.1806.006.html\(2022-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220427.1806.006.html(2022-04-28))

0.001). **Conclusion** The serum miR-146b level in the patients with sepsis complicating ARDS is decreased, which has a certain evaluation value for the occurrence risk of ARDS, moreover is expected to be an indicator for predicting the prognosis of the disease.

Key words: sepsis; microRNA-146b; acute respiratory distress syndrome; prognosis

脓毒症大多因严重创伤、烧伤、外科大手术、感染等因素所致,每年患病率以 1.5%~8.0% 速度增长,病死率为 30%~70%^[1]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症的一种常见并发症,其发病机制比较复杂,受损部位主要为肺实质,急性发作表现包括双肺炎症、低氧血症,随着病情进展可引起多脏器功能衰竭^[2]。研究表明脓毒症并发 ARDS 患者的病死率为 50%~90%,预后非常差^[3]。目前,我国现代医学取得了较大进展,针对该病治疗也提出了一些干预措施,虽然对控制病情有一定作用,但病死率仍居高不下^[4]。因此,临床需寻求新的治疗靶点,为改善该病预后提供依据。近年来,有学者指出微小核糖核酸(microRNA, miR)在多种生物功能中均发挥了作用,与机体生理、病理改变有关,可能通过对脓毒症发病信号通路进行调控,参与该病进展^[5]。动物实验发现,miR-146b 参与了多脏器损伤过程,例如肺、肝、肾等,但作用机制不明^[6]。而脓毒症并发 ARDS 可引起多脏器损伤,但现阶段临床尚未明确 miR-146b 与脓毒症并发 ARDS 之间的关系,基于此,本研究旨在分析 miR-146b 对脓毒症并发 ARDS 的预测价值及与预后的关系,为该病治疗寻求新靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 9 月至 2020 年 9 月收治的脓症患者 272 例作为脓毒症组,纳入同期于本院体检的健康志愿者 92 例作为对照组。根据脓

毒症组是否发生 ARDS 分成 ARDS 组、非 ARDS 组。脓毒症根据脓毒症 3.0 标准^[7]进行诊断:(1)明确诊断为感染或疑似感染,同时序贯器官功能衰竭(SOFA)评分≥2 分;(2)快速序贯器官功能衰竭(qSOFA)评分包括收缩压低于 100 mm Hg、呼吸频率高于 22 次/分、意识改变 3 项内容,满足其中 2 项。ARDS 诊断标准^[8]:(1)已明确临床发病,或有新发呼吸症状,或加重 7 d 内;(2)经 CT 或 X 线片提示双侧肺透光度减低,无法通过肿瘤、肺不张、肺结节、胸腔积液等原因解释;(3)呼吸衰竭无法通过体液超负荷、心力衰竭等原因解释,若无危险因素,则经超声心动图将高静水压性肺水肿排除;(4)氧合指数低于 300 mm Hg。脓毒症组纳入标准:满足脓毒症 3.0 标准中关于该病的诊断标准;入院后立即行血清 miR-146b 检测;年龄≥18 岁;入院前 3 个月内无免疫抑制剂、激素等治疗史。对照组纳入标准:同期体检的志愿者,身体健康状况良好;在体检当日接受血清 miR-146b 检测;年龄≥18 岁。排除标准:诊断前有心肺复苏术、器官移植术史;合并肝硬化;患艾滋病、乙型肝炎等传染性疾病;病史不详;妊娠、哺乳期女性;既往有其他影响肺透光度的病史,如慢性阻塞性肺疾病。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象或其家属自愿签署知情同意书。两组基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组基线资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	有饮酒史 (n)	有吸烟史 (n)	合并高血压 (n)	合并糖尿病 (n)	感染部位(n)		SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女						肺内	肺外	
脓毒症组	272	152	120	50.39±9.64	48	62	66	52	84	188	6.28±1.07
对照组	92	49	43	48.83±10.87	11	15	—	—	—	—	—
χ^2 或 t		0.191		1.298	1.639	1.736	—	—	—	—	—
P		0.662		0.195	0.200	0.188	—	—	—	—	—

注:—表示无数据。

1.2 主要仪器与试剂 主要仪器:高速离心机(山东博科生物产业有限公司生产, TGL-16M)、微量移液器(赛默飞世尔科技公司生产, 赛默飞 F3 系列)、离心管(赛默飞世尔科技公司生产, 509-GRD-Q)、荧光定量聚合酶链反应检测仪(杭州博日科技有限公司生产, FQD-48A)。主要试剂:蒸馏水、异丙醇、无水乙醇均由江苏纳科科技有限公司提供;miRNA 检测试剂、Trizol 试剂、引物由赛默飞世尔科技公司提供。

1.3 方法 两组受试者均采集 3 mL 空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 分离血清,

存至-70 °C 环境待检。利用实时反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-146b, 具体操作如下。(1)提取总 RNA:取出血清后常规复温,取 400 μ L 血清放入无菌离心管(经 RNA 酶灭活),加入 400 μ L 裂解液,混匀,在室温下反应 5 min;在 4 °C 环境下 12 000 r/min 离心 10 min,取上清液于新离心管内;加入 400 μ L 氯仿,混匀 30 s,在室温下反应 5 min;在 4 °C 下 12 000 r/min 离心 15 min,取无色水相于无菌离心管内,液体体积约 600 μ L;取无水乙醇 200 μ L 加入,混匀,可见少量沉淀物,将沉淀物与液体移至吸附

柱 miRspin, 室温下反应 5 min, 待吸附柱完全吸附混合液, 在 4 °C 环境下 12 000 r/min 离心 30 s, 弃吸附柱, 留取流出液; 取 300 μL 流出液备用, 加无水乙醇 200 μL, 混匀, 将混合液移至吸附柱内, 室温下反应 2 min, 使吸附柱完全吸附溶液, 4 °C 下 12 000 r/min 离心 30 s, 弃流出液, 此时 miRNA 留置于吸附柱内。加入 500 μL 蛋白液, 室温下反应 2 min, 在 4 °C 下 12 000 r/min 离心 30 s, 取 600 mL 漂洗液加入, 室温下反应 2 min, 在 4 °C 下 12 000 r/min 离心 30 s, 弃流出液, 重复上述操作, 将 miRNA 以外的物质洗脱。将装有混合液的吸附柱置于新无菌离心管内, 在 4 °C 下 12 000 r/min 离心 1 min, 弃流出液; 再次将吸附柱转入新无菌离心管内, 加入 30 μL RNase-Free ddH₂O, 室温下反应 2 min, 在 4 °C 下 12 000 r/min 离心 2 min, 留取流出液, 即获得总 RNA, 检测 RNA 浓度、纯度。(2) 将 RNA 反转录为 cDNA 并进行 PCR 扩增。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 2 min, 94 °C 变性 20 s, 60 °C 退火、延伸 34 s, 45 个循环。引物序列: miR-146b 上游引物序列为 5'-ACACTCCAGCTGGGT-GAGAACTGAATTCCA-3', 下游引物序列为 5'-TGTCGTGGAGTCGGCAATTC-3'; 内参引物 U6 上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACTA-3', 下游引物序列为 5'-ACGAATTTGCGTGT-CATCCTTGC-3'。经 2^{-ΔΔCt} 计算血清 miR-146b 相对表达水平。

1.4 观察指标 比较各组血清 miR-146b 水平; 收集 ARDS 组、非 ARDS 组其他资料, 包括性别、年龄, 是否合并高血压、糖尿病, 是否有吸烟史、饮酒史、泌尿系统感染、肺部感染、胰腺炎合并胰周感染、腹腔感染、感染性休克, 以及 SOFA 评分[以均值(四舍五入)作为截断值, 将患者分为 <6 分组和 ≥6 分组]、氧合指数(200~300 mm Hg 为轻度, 100~<200 mm Hg 为中度, <100 mm Hg 为重度^[8])、miR-146b(水平是否大于均值)的情况, 分析脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计数资料用例数、百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验。利用 Logistic 多元回归模型分析脓毒症患者 ARDS 发生的危险因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146b 评估脓毒症并发 ARDS 的曲线下面积(AUC)。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图分析脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-146b 与预后的关系。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症组、对照组及 ARDS 组、非 ARDS 组血清 miR-146b 水平比较 脓毒症组血清 miR-146b 水平为 0.90 ± 0.35, 低于对照组的 1.62 ± 0.53, 差异有统计学意义(*t* = 14.818, *P* < 0.001)。在 272 例脓毒症患者中, 有 82 例(30.15%) 发生 ARDS, 190 例(69.85%) 未发生 ARDS, 分别纳入 ARDS 组、非

ARDS 组。ARDS 组血清 miR-146b 水平为 0.78 ± 0.23, 低于非 ARDS 组的 0.95 ± 0.30, 差异有统计学意义(*t* = 4.581, *P* < 0.001)。

2.2 脓毒症患者发生 ARDS 的单因素分析 单因素分析结果提示, ARDS 组肺部感染、胰腺炎并胰周感染、SOFA 评分 ≥ 6 分、氧合指数 < 100 mm Hg、感染性休克、miR-146b < 0.90 的比例均高于非 ARDS 组 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 脓毒症患者发生 ARDS 的单因素分析[n(%)]

指标	<i>n</i>	ARDS 组 (<i>n</i> = 82)	非 ARDS 组 (<i>n</i> = 190)	χ^2	<i>P</i>
性别					
男	152	50(60.98)	102(53.68)	1.235	0.266
女	120	32(39.02)	88(46.32)		
年龄(岁)					
<50	116	38(46.34)	78(41.05)	0.655	0.418
≥50	156	44(53.66)	112(58.95)		
饮酒史					
有	48	16(19.51)	32(16.84)	0.281	0.596
无	224	66(80.49)	158(83.16)		
吸烟史					
有	62	20(24.39)	42(22.11)	0.170	0.680
无	210	62(75.61)	148(77.89)		
高血压					
有	66	22(26.83)	44(23.16)	0.420	0.517
无	206	60(73.17)	146(76.84)		
糖尿病					
有	52	16(19.51)	36(18.95)	0.012	0.913
无	220	66(80.49)	154(81.05)		
泌尿系统感染					
有	28	8(9.76)	20(10.53)	0.037	0.848
无	244	74(90.24)	170(89.47)		
肺部感染					
有	84	50(60.98)	34(17.89)	49.805	<0.001
无	188	32(39.02)	156(82.11)		
胰腺炎合并胰周感染					
有	50	30(36.59)	20(10.53)	25.926	<0.001
无	222	52(63.41)	170(89.47)		
腹腔感染					
有	126	28(34.15)	98(51.58)	7.001	0.008
无	146	54(65.85)	92(48.42)		
SOFA 评分(分)					
<6	130	24(29.27)	106(55.79)	16.147	<0.001
≥6	142	58(70.73)	84(44.21)		
氧合指数(mm Hg)					
200~300	106	12(14.63)	94(49.47)	40.036	<0.001
100~<200	116	40(48.78)	76(40.00)		
<100	50	30(36.59)	20(10.53)		

续表 2 脓毒症患者发生 ARDS 的单因素分析[n(%)]

指标	n	ARDS 组 (n=82)	非 ARDS 组 (n=190)	χ^2	P
感染性休克					
有	62	36(43.90)	26(13.68)	29.721	<0.001
无	210	46(56.10)	164(86.32)		
miR-146b					
<0.90	80	48(58.54)	32(16.84)	47.963	<0.001
≥0.90	192	34(41.46)	158(83.16)		

表 3 脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素多元回归分析

变量	量化赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
肺部感染	无=0,有=1	1.292	0.280	21.330	<0.001	3.641	2.104~6.301
胰腺炎合并胰周感染	无=0,有=1	1.594	0.517	9.522	0.002	4.925	1.789~13.558
SOFA 评分	<6 分=0, ≥6 分=1	0.506	0.198	6.499	0.011	1.658	1.124~2.446
氧合指数	<100 mm Hg=0	—	—	—	—	—	—
	100~<200 mm Hg=1	-0.143	0.091	2.446	0.118	0.867	0.725~1.037
	200~300 mm Hg=2	-0.078	0.018	18.837	<0.001	0.925	0.893~0.958
感染性休克	无=0,有=1	0.486	0.146	11.020	0.001	1.625	1.220~2.164
miR-146b	<0.90=0, ≥0.90=1	-0.110	0.024	20.099	<0.001	0.896	0.854~0.940

注:—表示无数据。

2.4 血清 miR-146b 对脓毒症并发 ARDS 风险的评估价值 血清 miR-146b 评估脓毒症并发 ARDS 风险的 AUC 为 0.793 (95% CI: 0.733 ~ 0.853, $P < 0.001$, 标准误: 0.030), 最佳临界值为 0.840, 灵敏度为 83.70%, 特异度为 70.00%。见图 1。

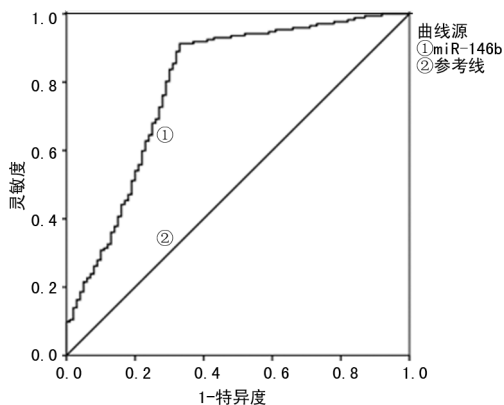


图 1 血清 miR-146b 评估脓毒症并发 ARDS 风险的 ROC 曲线

2.5 血清 miR-146b 与脓毒症并发 ARDS 患者预后的关系分析 脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-146b 水平为 0.78 ± 0.23 , 以均值为界分成高水平组 (miR-146b 水平 ≥ 0.78 , $n = 44$)、低水平组 (miR-146b 水平 < 0.78 , $n = 38$)。高水平组 2 周内病死率为 9.09% (4/44), 生存率为 90.91% (40/44)。低水平组 2 周内病死率为 42.11% (16/38), 生存率为 57.89% (22/38)。2 周内, miR-146b 高水平组的生存率高于 miR-146b 低表达组, 差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2 =$

2.3 脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素多元回归分析 经 Logistic 多元回归模型对相关变量量化赋值, 以表 3 中差异有统计学意义的变量为自变量 X, 以是否发生 ARDS 为因变量 Y (否=0, 是=1), 结果提示肺部感染、胰腺炎合并胰周感染、SOFA 评分 ≥ 6 分、感染性休克是脓毒症患者发生 ARDS 的危险因素 ($P < 0.05$), 而氧合指数为 200~300 mm Hg、血清 miR-146b 水平 ≥ 0.90 是脓毒症患者发生 ARDS 的保护因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

12.051, $P = 0.001$), 见图 2。

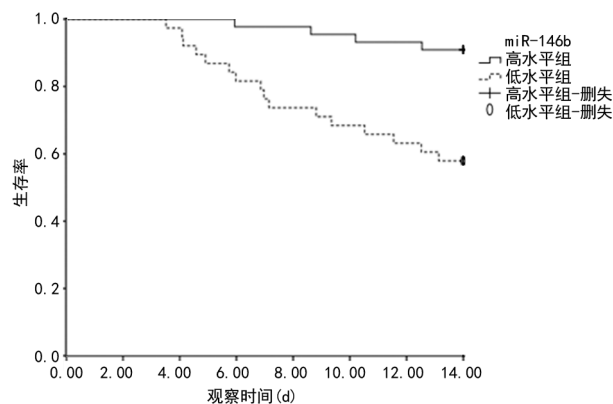


图 2 不同血清 miR-146b 表达患者的生存函数图

3 讨论

脓毒症是比较常见的急危重症, 治疗难度非常大, 病死率高, ARDS 是脓毒症的一种严重并发症, 它可增加脓毒性患者感染性休克的发生率与病死率。ARDS 的发病机制可能如下: (1) 机体发生感染后, 可导致中性粒细胞在肺部大量聚集, 促进炎症介质释放, 致肺损伤加重, 一旦炎症、毒素侵害肺泡巨噬细胞, 则会进一步释放氧自由基, 加重炎症, 从而诱发 ARDS; (2) 机体发生感染后, 大量白细胞介素、肿瘤坏死因子等释放, 对炎症反应有诱导作用, 导致抗炎、促炎介质处于失衡状态, 炎症细胞的激活过度能诱发全身炎症反应, 参与 ARDS 的发生过程^[9]。脓毒症所致的 ARDS 已成为重症监护病房 (ICU) 病死率增加的重要因素, 既往大多给予机械通气、控制感染、维护脏

器功能等干预,但病死率未得到良好控制,因此,临床需积极寻求新的治疗靶点,探索新的治疗思路。研究表明 miR-146b 在脏器功能损害过程中可能发挥了一定作用,其可能通过调节炎症相关的信号通路,参与脏器病变进展过程^[10]。因此,本研究考虑分析 miR-146b 在脓毒症并发 ARDS 中的作用机制,更深入地了解该病的潜在机制,以便改善预后。

本研究结果发现,脓毒症患者的血清 miR-146b 水平低于健康者,且 ARDS 患者的血清 miR-146b 水平低于非 ARDS 患者。有学者发现,在激活、上调人单核细胞后,miR-146b 水平会迅速增高,且能靶向作用于肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6),负反馈调节炎症通路,具有抑炎作用^[11]。脓毒症及 ARDS 的发生过程则均有炎症介质参与,例如彭婷婷等^[12]指出脓毒症的发生及严重程度与炎症因子水平有关,王川江等^[13]则认为 ARDS 患者可能存在失控性炎症。在本研究中,脓毒症及脓毒症并发 ARDS 患者的血清 miR-146b 水平相对较低,这可能是由于患者机体存在炎症反应所致,血清 miR-146b 水平下调提示抗炎作用削弱,导致病情进展。动物实验提示,miR-146b-3p 上调能对磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶信号通路介导的炎症进行抑制,从而改善脓毒症小鼠的 ARDS 症状,这也表明 miR-146b 水平与脓毒症并发 ARDS 有关^[14]。

本研究结果显示,脓症患者发生 ARDS 可能与肺部感染、胰腺炎并胰周感染、SOFA 评分、感染性休克、氧合指数有关,这些均为常见因素,与既往研究^[15]结果一致。此外,本研究证实脓症患者发生 ARDS 还与 miR-146b 水平有关,且血清 miR-146b 水平对 ARDS 的发生存在预测价值。miR-146b 可能通过负性调节炎症通路参与 ARDS 的发生,其水平越高,则对机体炎症的抑制作用越好,而水平越低则会加重炎症,增加发生 ARDS 的风险。本研究证实血清 miR-146b 与脓毒症并发 ARDS 患者预后相关,其水平 ≥ 0.90 的患者生存率更高。李林成等^[16]发现,miR-146b 转染之后能提升脓毒症小鼠的 miR-146b 水平,抑制炎症介质生成,使脏器受损程度减轻,表明 miR-146b 对脏器功能有保护作用,也更加论证了本研究结论的可靠性。在以后的脓毒症并发 ARDS 治疗中,miR-146b 有望成为新的治疗靶点。

综上所述,miR-146b 在脓毒症并发 ARDS 患者血清中的表达明显下降,其对脓症患者并发 ARDS 的风险及预后均有一定评估价值。本研究局限性为收集的影响 ARDS 发生的单因素较少,且脓毒症并发 ARDS 的病例数偏少,未来还需进一步完善临床资料的收集,并扩大样本量进行深入探讨。

参考文献

- [1] JEAN-LOUIS V, OPAL S M, MARSHALL J C, et al. Sepsis definitions: time for change[J]. Lancet (London, England), 2018, 381(9868): 774-775.
- [2] AUBLANC M, PERINEL S, GUERIN C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. [J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(1): 24-29.
- [3] BEIN T, WEBER-CARSTENS S, APFELBACHER C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(1): 35-40.
- [4] 尹文, 李俊杰, 张斌, 等. 急性呼吸窘迫综合征诊疗新进展[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(2): 81-85.
- [5] 王江, 赵世峰, 谢菲, 等. 微小 RNA 在脓毒症中的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 734-736.
- [6] XIA S F, DUAN X M, CHENG X R, et al. Role of miR-383 and miR-146b in different propensities to obesity in male mice[J]. J Endocrinol, 2017, 234(2): 201-216.
- [7] ZHOU X, YE Y, TANG G. Sepsis screening tools in the era of sepsis 3. 0[J]. Surg Infect, 2018, 19(5): 553-558.
- [8] SWEENEY R M, MCAULEY D F. Acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2416-2430.
- [9] MCCORMACK V, TOLHURST-CLEAVER S. Acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis in a respiratory ICU over a 16-year period[J]. Crit Care Med, 2017, 45(10): e1087-e1090.
- [10] 李强, 张明伟, 李建明, 等. miR-146b 促进诱导多能干细胞向神经元样细胞的分化[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(17): 2711-2716.
- [11] WANG X, YU Y. MiR-146b protect against sepsis induced mice myocardial injury through inhibition of Notch1[J]. J Mol Histol, 2018, 49(4): 411-417.
- [12] 彭婷婷, 刘云红, 轩凯. 脓症患者炎症因子与内毒素变化和细菌类型及病情的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(4): 487-491.
- [13] 王川江, 徐盼. 过度自噬对白介素-1 β 在急性呼吸窘迫综合征中失控性炎症的调节作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(1): 15-20.
- [14] LIU Y, ZHU J Q, JIN X H, et al. Up-regulation of miR-146b-3p protects septic mice with acute respiratory distress syndrome by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Bioenerg Biomembr, 2020, 52(4): 229-236.
- [15] 薛洪刚. 脓症患者并发呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(20): 3383-3385.
- [16] 李林成, 刘铭传, 张家宁, 等. 微小 RNA146b 对脓毒症小鼠炎症反应和脏器损伤的影响[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(5): 102-108.