

• 论 著 •

microRNA-96 与脓毒症新生儿炎症反应的关系研究*

张春磊, 李秀婷, 刘娜, 张成元[△]

潍坊市妇幼保健院儿科, 山东潍坊 261011

摘要:目的 分析微小 RNA-96(miR-96)与新生儿脓毒症(NS)炎症反应的关系。方法 将 2018 年 6 月至 2020 年 4 月在该院治疗的 65 例 NS 患儿作为 NS 组,将同期 65 例非感染性全身炎症反应综合征(SIRS)患儿作为非感染性 SIRS 组,另选 50 例健康体检儿童作为健康组。采用实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)法测定 miR-96 水平,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平,采用 Pearson 相关分析 miR-96 与炎症反应指标的相关性;随访后,将 NS 组分为存活组、死亡组,对比不同预后患儿血清各指标差异,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 miR-96 对 NS 患儿预后的预测价值。结果 NS 组序贯器官衰竭评估评分、急性生理学和慢性健康评价 II (APACHE II) 评分比非感染性 SIRS 组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);NS 组 miR-96 水平比非感染性 SIRS 组、健康组低,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比非感染性 SIRS 组、健康组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关分析结果显示,miR-96 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均呈负相关($r < 0$, $P < 0.05$);死亡组 miR-96 水平比存活组低,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比存活组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);ROC 曲线结果显示,miR-96 预测 NS 患儿病死的 AUC 为 0.903(95%CI:0.846~0.978),以 0.75 为临界值,其灵敏度、特异度分别为 0.894、0.855,约登指数为 0.749。结论 NS 患儿 miR-96 水平下调,炎症因子水平上调,二者呈负相关;且 miR-96 水平对 NS 预后有一定的预测价值。

关键词:微小 RNA-96; 新生儿脓毒症; 炎症反应; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.017

中图法分类号:R446.61

文章编号:1673-4130(2022)17-2131-05

文献标志码:A

Relationship between microRNA-96 and inflammatory response in neonatal sepsis*

ZHANG Chunlei, LI Xiuting, LI Na, ZHANG Chengyuan[△]Department of Pediatrics, Weifang Maternal and Child Health Hospital,
Weifang, Shandong 261011, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between microRNA-96(miR-96) and inflammatory response in neonatal sepsis(NS). **Methods** A total of 65 NS children from the hospital from June 2018 to April 2020 were taken as the NS group, 65 children with non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the same period were included as the non-infectious SIRS group, and another 50 healthy children who underwent the health examination were selected as the health group. The level of serum miR-96 was determined by real-time quantitative PCR (RT-PCR), and the levels of serum inflammatory factors [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α)] were determined by enzyme linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-96 and inflammatory reaction indexes. The NS group was divided into survival group and death group after the follow-up, and the differences of serum indexed in children with different prognosis were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the prognostic value of miR-96 in children with NS was analyzed. **Results** The sequential organ failure assessment(SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score in the NS group were higher than those in the non-infectious SIRS group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The level of miR-96 in the NS group was lower than those in the non-infectious SIRS group and the health group, the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α were higher than those in the non-infectious SIRS group and health group, and the differences were statistically significant($P <$

* 基金项目:山东省潍坊市卫生健康委员会科研项目(WFWSJK-2020-136)。

作者简介:张春磊,男,主治医师,主要从事新生儿疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:weifang2042@163.com。

0.05). Pearson correlation analysis results showed that miR-96 level was negatively correlated with IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels ($r < 0$, $P < 0.05$). The level of miR-96 in the death group was lower than that in the survival group, and the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the AUC of miR-96 in predicting the mortality of children with NS was 0.903 (95% CI: 0.846–0.978). When 0.75 was taken as the cut off value, the sensitivity, the specificity of miR-96 were 0.894, 0.855 and the Jordan index 0.749.

Conclusion The level of miR-96 in children with NS decreases, while the levels of inflammatory factors increase, the two are negatively correlated, and miR-96 level has some predictive value for NS prognosis.

Key words: microRNA-96; neonatal sepsis; inflammatory response; prognosis

脓毒症是指由感染、烧伤等因素导致宿主免疫反应失调而诱发的全身炎症反应综合征(SIRS),也是严重感染、外科手术、休克、创伤等患者的并发症,具有病死率高、发病率高、预后差等特点^[1-2]。近年来,脓毒症在儿童中的发病率呈逐年增长趋势,在病情进展过程中可能造成多器官功能障碍综合征、脓毒症休克,严重威胁患儿生命健康^[3-4]。目前,临床认为新生儿脓毒症(NS)的发病机制与凝血功能异常、组织损伤、全身炎症反应、免疫功能障碍等有关,但临床工作者对NS的病理生理学认知上仍存在一定不足,深入分析本病具体病因及发病机制,尤其是借助测序技术、分子生物学等手段探索新型标志物及靶点,在NS的早期诊断、治疗中尤为重要^[5]。作为一类新型的基因调控分子,微小核糖核酸(miRNA)可通过调节部分蛋白及基因的mRNA表达,而参与多种感染/炎症性疾病的发生、发展过程^[6]。miR-96是miR-183家族重要成员之一,已有诸多研究证实,其在食管癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中表达异常,但目前关于miR-96在NS中表达情况的研究较少,且相关机制尚不清楚^[7]。鉴于此,本研究就miR-96表达与NS及炎症反应的关系进行分析,旨在进一步阐述NS的机制,掌握miR-96表达与炎症反应的相关性,为临床诊治NS提供可靠的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2018年6月至2020年4月在本院住院治疗的65例NS患儿作为NS组,将同期65例非感染性SIRS患儿作为非感染性SIRS组,另选50例健康体检儿童作为健康组。纳入标准:NS组、非感染性SIRS组患儿符合美国重症医学会(ACCM)与欧洲重症医学会(ESICM)联合发布的NS、非感染性SIRS相关诊断标准^[8];家属自愿签署知情同意书。排除标准:伴有心、肝、肾等重大脏器病变;伴有结缔组织疾病、先天性畸形、染色体疾病、先天性遗传代谢病;中途转院或因其他原因而未完成相关指标;入院24h内即出院;出生后不足7d。本研究符合医学伦理委员会制定标准。

1.2 方法

1.2.1 miR-96检测 采集所有受检者外周血2 mL

[健康组于体检当日采集,NS组、非感染性SIRS组于入院后(治疗前)采集],置于EDTA抗凝试管,3 000 r/min离心10 min,取上层血浆于1.5 mL EP管。参考Trizol试剂盒、总RNA提取试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司)说明书提取血浆中总RNA,使用反转录试剂盒将总RNA反转录为cDNA(miR-96引物序列:上游为5'-TCT GGG TAC CGC ACT GGT AGA ATT CAC TG-3',下游为5'-CCT TTC TAG ACC ACG GCA CCA TTC AGG A-3'),按厂家说明书进行操作。以反转录的cDNA为模板,用荧光定量PCR技术(PRISM 7000型定量PCR仪)检测miR-96的表达水平。反应条件:94℃ 10 min,94℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 40 s,重复40循环,72℃ 10 min,采集荧光,以U6作为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-96的相对表达量。U6引物序列:上游引物为5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物为5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。

1.2.2 炎症因子检测 采集所有受检者外周血2 mL[健康组于体检当日采集,NS组、非感染性SIRS组于入院后(治疗前)采集],离心10 min(3 000 r/min,离心半径为6 cm),取血清放于低温冰箱中待测。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,试剂盒购自北京亿鸣复兴生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS23.0软件进行统计分析,正态性检验采用Shapiro-Wilk检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较使用LSD- t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用Wilcoxon符号秩检验;采用Pearson相关分析血清miR-96水平与炎症因子指标的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析miR-96预测NS患儿预后的价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较 3组性别、孕周、年龄、体质量、5 min Apgar评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);NS组、非感染性SIRS组原发疾病比较,差异

均无统计学意义($P>0.05$);NS 组序贯器官衰竭评估(SOFA 评分)、急性生理学和慢性健康评价 II (APACHE II 评分)比非感染性 SIRS 组高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 miR-96、炎性因子水平比较 NS 组 miR-96 表达水平比非感染性 SIRS 组、健康组低,IL-1 β 、IL-6、

TNF- α 水平比非感染性 SIRS 组、健康组高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 miR-96 表达水平与炎性因子水平相关性 Pearson 相关分析结果显示,miR-96 表达水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均呈负相关($r<0, P<0.05$)。见表 3。

表 1 3 组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别 (男/女)	孕周 (周)	年龄 (d)	体质量 (kg)	5 min Apgar 评分(分)	SOFA 评分 (分)	APACHE II 评分(分)	原发疾病外 伤/严重感染/ 手术/其他
健康组	50	26/24	39.11 $\pm$ 0.51	12.56 $\pm$ 2.98	3.12 $\pm$ 0.55	9.08 $\pm$ 0.56	—	—	—
非感染性 SIRS 组	65	36/29	39.27 $\pm$ 0.48	13.11 $\pm$ 2.67	3.03 $\pm$ 0.47	9.11 $\pm$ 0.49	4.29 $\pm$ 1.27	12.09 $\pm$ 2.86	10/31/15/9
NS 组	65	34/31	39.25 $\pm$ 0.53	12.03 $\pm$ 2.58	2.94 $\pm$ 0.43	9.03 $\pm$ 0.52	6.85 $\pm$ 1.23	16.64 $\pm$ 3.02	8/32/13/12
$\chi^2/F/t$		0.385	1.607	2.547	1.999	0.390	11.674	8.820	0.810
P		0.647	0.203	0.081	0.139	0.678	<0.001	<0.001	0.847

注:—表示无数据。

表 2 3 组血清 miR-96、炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-96	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(ng/L)	TNF- α (pg/mL)
健康组	50	1.00 $\pm$ 0.35 ^{ab}	0.23 $\pm$ 0.09 ^{ab}	6.25 $\pm$ 0.76 ^{ab}	18.26 $\pm$ 3.46 ^{ab}
非感染性 SIRS 组	65	0.71 $\pm$ 0.26 ^a	4.13 $\pm$ 1.03 ^a	10.49 $\pm$ 1.72 ^a	23.06 $\pm$ 5.19 ^a
NS 组	65	0.59 $\pm$ 0.21	6.26 $\pm$ 1.86	19.86 $\pm$ 4.06	26.76 $\pm$ 5.89
F		32.917	316.975	398.472	39.883
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:相比 NS 组,^a $P<0.05$;相比非感染性 SIRS 组,^b $P<0.05$ 。

表 3 miR-96 表达与炎性因子水平相关性

细胞因子	r	P
IL-1 β	-0.726	<0.001
IL-6	-0.589	<0.001
TNF- α	-0.673	<0.001

2.4 NS 组不同预后患儿血清各指标差异 根据入院 28 d 内存活情况分为两组。死亡组 miR-96 表达水平比存活组低,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比存活组高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 NS 组不同预后患儿血清各指标差异对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-96	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
存活组	53	0.72 $\pm$ 0.29	5.03 $\pm$ 1.29	15.76 $\pm$ 3.37	25.14 $\pm$ 4.19
死亡组	12	0.51 $\pm$ 0.16	8.16 $\pm$ 2.18	23.34 $\pm$ 6.19	28.06 $\pm$ 5.57
t		2.417	6.596	5.916	2.047
P		0.019	<0.001	<0.001	0.045

2.5 miR-96 对 NS 患儿预后的预测价值 将 miR-96 作为检验变量,将 NS 患儿预后作为状态变量(0=存活,1=死亡),绘制 ROC 曲线,结果显示,miR-96 预测 NS 患儿病死的 AUC 为 0.903 (95% CI:

0.846~0.978),以 0.75 为临界值,其灵敏度、特异度分别为 0.894、0.855,约登指数为 0.749。见图 1。

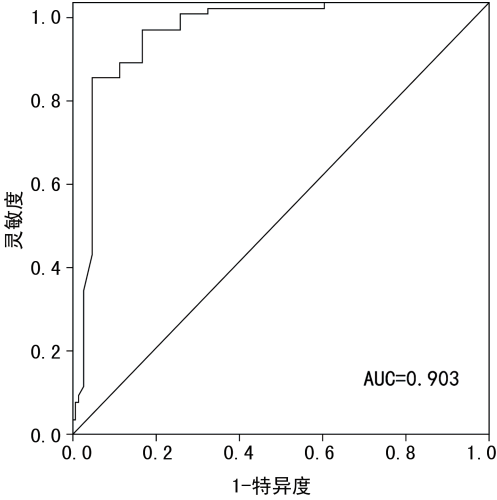


图 1 miR-96 预测 NS 患儿预后的 ROC 曲线图

3 讨论

由于新生儿各免疫器官、脏器不成熟,皮肤黏膜屏障功能差,获得性免疫及固有免疫共同缺陷,加之受中心静脉置管等有创操作影响,易发生感染,进展为 NS^[9]。研究发现,炎症信号通路的级联放大及激活,造成炎症细胞因子过度释放是诱发 NS 的主要机制之一^[10]。因此,防治 NS 疾病及提升预后的关键在

于维持机体内抗炎因子、促炎因子间平衡、抑制促炎因子表达。已有研究发现, miR-16、miR-21、miR-150、miR-146 等多种 miRNA 通过作用于炎症通路的重要基因而参与炎症发展过程中^[11-12]。

miRNA 属于一种易感基因, 通过与目标 mRNA 的 3'-UTR 区相结合, 诱导目标 mRNA 降解, 调节靶基因蛋白和 mRNA 表达, 进而参与细胞血管生成、分化、凋亡等生物学过程中^[13]。WANG 等^[14]研究发现, miRNA 参与调节炎症细胞及介质的表达过程中, 通过靶控相关信号通路及免疫功能而影响脓毒症的发生、发展。miR-96 为 miR-183 家族成员, 定位于人类染色体 7q32, 在多种肿瘤中异常表达。SINGH 等^[15]研究报道, miR-96 高表达可抑制相关靶基因转录后蛋白表达, 降低炎症反应, 干扰相关免疫通路。LU 等^[16]研究发现, miR-96 在脓毒症致肾损伤患者中呈异常表达, 且其调节的靶基因主要参与 Wnt 信号通路及 I 组代谢型谷氨酸受体通路、白细胞介素信号通路的调控中。本研究结果发现, 相比非感染性 SIRS 组、健康组, NS 组血清 miR-96 mRNA 表达较低, 证实 NS 患儿血清 miR-96 水平下调, 这可能与炎症因子表达和炎症细胞的浸润通过 TLR/IL-1 β 或 NF- κ B 信号通路而调节 miR-96 表达有关。陈建德^[17]研究发现, miR-96 在 NS 患儿血清中呈低表达, 预测免疫相关基因为 IL-16、CD4、IL-17B、TNFRSF13B 等, 在 NS 炎症反应、免疫调节及宿主免疫应答中发挥重要作用, 与本研究结论基本一致。

NS 从本质上来说是机体对感染性因素的反应, 疾病发生时大量释放细胞因子、血管活性物质、氧自由基、急性期反应物质、趋化因子等, 破坏抗炎因子、促炎因子之间平衡, 进而导致机体免疫功能受损^[18-19]。本研究结果发现, NS 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比非感染性 SIRS 组、健康组高, 提示 NS 患儿血清炎症因子水平上调, 机体处于感染状态, 体内抗炎及促炎反应系统紊乱。黄林枫等^[20]研究结果显示, 脓毒症组 IL-6、IL-10、TNF- α 表达明显高于非感染性 SIRS 组和对照组, 与本研究结果基本一致。Pearson 相关分析结果显示, miR-96 表达水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均呈负相关, 由此可以推测 miR-96 可通过调节炎症反应而参与 NS 发生中。原因可能在于 miR-96 作用于 IL-16、PTGS2、CD4、IL-17B 等多个靶点, 并调控 NF- κ B 信号通路, 触发多种级联反应, 影响免疫细胞的分化、调节过程, 进而负反馈调节免疫炎症反应, 从而控制炎症反应。miR-96 通过不同的作用机制影响 NS 患儿的炎症反应, 从而在不同预后转归的患儿中得到体现, 本研究中, 死亡组血清 miR-96 表达水平比存活组低, miR-96 预测 NS 患儿病死率的 AUC 为 0.903, 灵敏度、特异度、约登指数分别为 0.894、0.855、0.749, 故早期监测血清 miR-96

表达水平变化可有效预测患儿近期预后, 对 NS 预后评估具有重要意义, 且利于指导临床对应治疗。

综上所述, NS 患儿血清 miR-96 水平下调, 炎症因子水平上调, 二者呈负相关; 且 miR-96 水平对 NS 预后有一定的预测价值, 有望成为基因转录水平早期诊断 NS 及评估预后的新型生物标志物。但由于病例数相对较少, 产生的统计学结果可能存在一定偏倚, 故后期还需扩大样本量及延长随访时间, 进一步验证血清 miR-96 表达水平与 NS 炎症因子及预后的关系; 此外, 还需从分子生物学角度深入分析 miR-96 是通过何种信号通路而影响炎症反应, 以进一步明确 miR-96 在 NS 患儿致病过程中的作用机制。

参考文献

- [1] 桑珍珍, 高杰, 贾春梅, 等. 血清 microRNA-122a, microRNA-124a 及 microRNA-125b 对脓毒症休克并发肝损伤早期诊断及预后评估的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(2): 33-39.
- [2] DDLINGW R P, LEVY M M, Rhodes A, et al. Survivii- sepsis campaign: intematicma guidelines for management of severe sepsis and septic shod: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [3] 袁文浩, 曾凌空, 蔡保欢, 等. 维生素 D 营养状态与新生儿脓毒症相关性初探[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(11): 5-9.
- [4] 吴文燊, 彭琪, 黄天丽, 等. 新生儿危重症评分联合 Bcl-xL 蛋白在脓毒症新生儿早期危重状态评估中的应用[J]. 广东医学, 2019, 40(12): 1763-1767.
- [5] 杨晓梅, 杭敏, 许磊, 等. 脓症患者血清 ESM-1、D-D、miR-155-5p、PCT 的变化与患者预后的关系[J]. 医学临床研究, 2019, 36(4): 759-761.
- [6] ZHANG J, WANG C J, TANG X M, et al. UrinarymiR-26b as a potential biomarker for patients with sepsis-associated acute kidney injury: a Chinese population-based study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(14): 4604-4610.
- [7] 梅浩硯, 牛惠惠. miR-96 靶向调控 NF- κ B/miR-155/FOXO3a 信号通路对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(5): 71-75.
- [8] LEVY M M, FINK M P, MARSHALL J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Intensive Care Medicine, 2003, 29(4): 530-538.
- [9] 李芬, 李胜涛, 彭华保, 等. SAA 及 NGAL 对早产儿脓毒症的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10): 1401-1405.
- [10] 吴铭, 冯宗太, 马淑蓉, 等. 脓毒症患儿血浆炎症因子的表达水平[J]. 江苏医药, 2019, 45(4): 336-338.
- [11] 武宇辉, 李成荣, 何颜霞, 等. 脓毒症患儿血浆微 RNA 表达及其与炎症细胞因子的相关性[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(1): 28-33.
- [12] 宋隽, 黄伟, 黄铭, 等. 脓毒症合并多器官功能障碍患者血清中 miR-155 的表达及其临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 45-48.

(下转第 2140 页)

- [7] SOYOUNG K, SEOK CY, NA HG, et al. Benzisothiazolone upregulates the MUC5AC expression via ERK1/2, p38, and NF- κ B pathways in airway epithelial cells[J]. *Toxicol Res(Camb)*, 2019, 8(5):704-710.
- [8] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1199.
- [9] GIUGNO K M, MACHADO D C, AMANTEA S L, et al. Concentrations of interleukin-2 in the nasopharyngeal secretion of children with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *J Pediatr*, 2004, 80(4):315-320.
- [10] 付劲蓉, 孙立成, 夏莉, 等. PM_{2.5} 促进 Th9 细胞分化及在哮喘发病中作用的初步研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(3):205-209.
- [11] 武莉芳, 李风峰, 李芳, 等. 支气管哮喘患儿外周血 T 细胞亚群和血清趋化因子及酶类多肽水平[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(1):86-89.
- [12] 李志, 冷峰, 杨婷婷, 等. Th9 和 Th22 细胞及其细胞因子在儿童支气管哮喘发病中的作用[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(11):1906-1910.
- [13] 张小娜, 江训烁. Th9 和其他产生 IL-9 的细胞在过敏性哮喘中的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(21):1679-1683.
- [14] 张浩, 杨凯, 丁萌, 等. 喘息性支气管炎患儿外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 调节性 T 细胞及淋巴细胞亚群的变化与临床意义[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(4):432-434.
- [15] ZHAO X, LI Y, WANG X, et al. Synergistic association of Foxp3⁺ tumor infiltrating lymphocytes with CCL20 expressions with poor prognosis of primary breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(50):e18403.
- [16] 韩凌, 颜克香, 钱辉, 等. CD39 和 CD73 在 CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ 调节性 T 细胞发挥免疫抑制功能中的作用研究[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(2):101-106.
- [17] ONO M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes[J]. *Immunology*, 2020, 160(1):24-37.
- [18] MATSUYAMA N, SHIBATA S, MATOBA A, et al. The dopamine D1 receptor is expressed and induces CREB phosphorylation and MUC5AC expression in human airway epithelium[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):53.
- [19] 蔡霜, 邹文静, 王婷, 等. Brg1 通过 STAT6 促进哮喘气道黏液高分泌[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(1):42-47.
- [20] 蔡旭龙, 林娜. 白介素-9 基因多态性及其血清水平与黑毛壮儿童哮喘发病的关系[J]. *广西医学*, 2017, 39(1):15-17.
- [21] 康平, 孙晓敏, 赵少聪, 等. 基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂 1 在呼吸道合胞病毒毛细支气管炎进展为哮喘中的意义[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(22):3135-3139.
- [22] 付宗强, 牛小斌, 张汇征, 等. 小鼠过敏性哮喘模型肺组织中 Th9 细胞相关因子的变化及意义[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(4):626-629.
- [23] KIM V, OROS M, DURRA H, et al. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction[J]. *Plos One*, 2015, 10(2):108-112.
- [24] 刘超. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞在儿童哮喘中的作用研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(5):1054-1056.
- [25] 贺智英, 汪丽丽, 郝琴. γ -干扰素对哮喘血清炎症因子及 MUC5ac 表达的影响分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(3):1267-1272.

(收稿日期:2022-01-08 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2134 页)

- [13] ZHU X. MiR-125b but not miR-125a is upregulated and exhibits a trend to correlate with enhanced disease severity, inflammation, and increased mortality in sepsis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3):e23094.
- [14] WANG J F, YU M L, YU G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(1):184-188.
- [15] SINGH R P, MASSACHI I, MANICKAVEL S, et al. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12:1160-1165.
- [16] LU S, WU H, XU J, et al. SIK1/miR-96/FOXA1 axis regulates sepsis-induced kidney injury through induction of apoptosis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(7):645-656.
- [17] 陈健德. 新生儿脓毒症 miRNAs 表达谱及其免疫调节作用研究[D]. 复旦大学, 2014.
- [18] 王丽娟, 朱兵兵, 徐浩. 降钙素原、C-反应蛋白及白细胞参数联合测定对新生儿败血症的早期诊断[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(8):383-389.
- [19] 方瑞, 都鹏飞. 血清高敏 C-反应蛋白联合降钙素原对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的预测价值[J]. *重庆医学*, 2019, 48(23):66-69.
- [20] 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.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-04-15)