

• 论 著 •

新生儿败血症并发心肌损害患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平变化意义*

杨慧洁, 刘定远[△], 黄久浪, 彭 好, 罗晓斌

遂宁市中心医院儿科, 四川遂宁 629000

摘 要:目的 探讨新生儿败血症并发心肌损害患儿血清微小 RNA-16(miR-16)、线粒体偶联因子-6(CF-6)、和肽素(Copeptin)水平变化意义。方法 将该院 2020 年 1 月至 2022 年 9 月收治的 105 例新生儿败血症患儿根据是否并发心肌损害分为心肌损害组(43 例)与无心肌损害组(62 例),比较两组一般资料、心肌损害标志物心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP),以及血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平,分析各血清指标与心肌损害标志物相关性以及对新生儿败血症并发心肌损害的诊断价值,对比心肌损害组不同病情患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平,分析各血清指标与新生儿败血症并发心肌损害患儿病情的关系。结果 心肌损害组败血症严重程度,以及血清 cTnI、H-FABP、miR-16、CF-6、Copeptin 水平均高于无心肌损害组($P < 0.05$),心肌损害组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与 cTnI、H-FABP 均呈正相关($P < 0.05$),血清 miR-16、CF-6、Copeptin 联合诊断新生儿败血症并发心肌损害的曲线下面积(AUC)为 0.913(95%CI:0.842~0.959),优于三者单一诊断($P < 0.05$)。心肌损害组不同心功能分级患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平由高到低依次为Ⅲ~Ⅳ级、Ⅱ级、Ⅰ级,差异均有统计学意义($P < 0.05$);心肌损害组有心脏收缩功能障碍患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平高于无心脏收缩功能障碍患儿($P < 0.05$);血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与新生儿败血症并发心肌损害患儿心功能分级、心脏收缩功能障碍均呈正相关($P < 0.05$)。结论 血清 miR-16、CF-6、Copeptin 联合检测可作为新生儿败血症并发心肌损害的重要辅助诊断途径,且三者水平变化与病情严重程度显著相关。

关键词:新生儿败血症; 心肌损害; 微小 RNA-16; 线粒体偶联因子-6; 和肽素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.014 **中图法分类号:**R720.597

文章编号:1673-4130(2023)20-2503-05

文献标志码:A

Changes of serum miR-16, CF-6 and Copeptin levels in children with neonatal sepsis complicated with myocardial damage*

YANG Huijie, LIU Dingyuan[△], HUANG Jiulang, PENG Hao, LUO Xiaobin

Department of Pediatrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum microRNA-16 (miR-16), mitochondrial coupling factor-6 (CF-6), and Copeptin levels in children with neonatal sepsis complicated with myocardial damage. **Methods** A total of 105 children with neonatal sepsis admitted to this hospital from January 2020 to September 2022 were divided into myocardial damage group (43 cases) and without myocardial damage group (62 cases) according to whether they had complicated myocardial damage. The general data and myocardial damage markers, cardiac troponin I (cTnI) and cardiac-type fatty acid binding protein (H-FABP) of the two groups were compared, and the serum levels of miR-16, CF-6 and Copeptin were also analyzed. The correlation between serum indexes and markers of myocardial damage and the diagnostic value of neonatal sepsis complicated with myocardial damage were analyzed. The serum levels of miR-16, CF-6 and Copeptin in children with different conditions in the myocardial damage group were compared, and the relationship between serum indexes and the condition of neonatal sepsis complicated with myocardial damage was analyzed. **Results** The severity of sepsis, serum levels of cTnI, H-FABP, miR-16, CF-6 and Copeptin in myocardium damage group were higher than those in without myocardial damage group ($P < 0.05$). Serum miR-16, CF-6 and Copeptin in myocardium damage group positively correlated with cTnI and H-FABP ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-16, CF-6 and Copeptin in the diagnosis of neonatal sepsis complicated with myocardial damage was 0.913 (95%CI:0.842-0.959), which was better than the single diagnosis of the three ($P <$

* 基金项目:四川省卫健委 2018 年科研课题(18PJ409)。

作者简介:杨慧洁,女,医师,主要从事新生儿相关疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:397643980@qq.com。

0.05)。The levels of serum miR-16, CF-6 and Copeptin in children with cardiac function grade III to grade IV, grade II and grade I were successively from high to low, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$)。The levels of miR-16, CF-6 and Copeptin in the children with systolic dysfunction were higher than those in the children without systolic dysfunction in the myocardial damage group ($P < 0.05$)。Serum miR-16, CF-6 and Copeptin positively correlated with cardiac function grade and cardiac systolic dysfunction in children with neonatal sepsis complicated with myocardial damage ($P < 0.05$)。Conclusion The combined detection of serum miR-16, CF-6 and Copeptin could be used as an important auxiliary diagnostic approach for neonatal sepsis complicated with myocardial damage, and the changes of the levels of the three are significantly correlated with the severity of the disease。

Key words: neonatal sepsis; myocardial damage; microRNA-16; mitochondrial coupling factor-6; Copeptin

新生儿败血症是由多种微生物感染所致的全身感染性疾病,病情危重者 28 d 死亡率高达 33.2% 左右,其中心肌损害发生率约 13.8%,会导致病死率上升至 70%~90%,防治形势极为严峻^[1-2]。既往临床多选择经典的心肌损害标志物,如心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)进行早期诊断,但由于新生儿败血症并发心肌损害的机制较为复杂,单纯依靠上述标志物难以准确反映心肌损害发生发展机制和具体病情,需寻找更多相关标志因子^[3]。有研究表明,微小 RNA-16(miR-16)在炎症反应病理机制中发挥重要作用,参与心肌炎症反应发生发展过程^[4]。线粒体偶联因子-6(CF-6)属于线粒体三磷酸腺苷(ATP)合酶的主要组成部分,在炎症、心肌损害中呈异常升高状态^[5]。和肽素(Copeptin)作为精氨酸加压素(AVP)原羧基末端的一部分,具有加快炎症介质释放、诱发过度炎症反应作用,异常表达会损害心肌细胞^[6]。目前,三者在新儿败血症并发心肌损害患儿中的检测价值仍有待验证。为此,本研究尝试探讨新生儿败血症并发心肌损害患儿 miR-16、CF-6、Copeptin 的水平变化及检测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 1 月至 2022 年 9 月收治的 105 例新生儿败血症患儿作为研究对象。纳入标准:(1)均经血培养证实细菌或病毒阳性;(2)实验室检查显示白细胞计数 $> 20 \times 10^9/L$ 或 $< 5 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 $> 100 \text{ mg/L}$, 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;(3)符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》中新生儿败血症诊断标准^[7]。排除标准:(1)合并先天性心脏病、支气管肺发育不良及其他脏器结构畸形等先天性疾病;(2)伴有凝血功能障碍、血液疾病、窒息;(3)存在免疫缺陷疾病、遗传代谢性疾病、染色体疾病;(4)入院前接受抗感染治疗。本研究经医院伦理委员会审批通过,患儿监护人均知情本研究,自愿签订知情同意书。根据 105 例新生儿败血症患儿是否并发心肌损害分为心肌损害组(43 例)与无心肌损害组(62 例)。判定标准^[8]:心肌损害标志物血清 cTnI $> 0.1 \text{ ng/mL}$ 、H-FABP $> 10.0 \text{ ng/mL}$ 即

可判定为并发心肌损害。

1.2 方法 于所有患儿入院次日清晨采集空腹外周静脉血 3 mL,采用日本久保田 KA-220 型血清离心机进行离心处理,离心半径为 10 cm,离心速率为 3 000 r/min,离心时间为 10 min,取上清液,保存于 -80°C 条件下,备用。

1.2.1 血清 miR-16 水平检测 按照德国 Qiagen 公司 miRNeasy Serum/Plasma Kit 试剂盒说明书提取 mRNA,采用中国 TianGen 公司 FastQuant RT 试剂盒将 mRNA 进行逆转录为 cDNA,使用美国 Applied Biosystems 公司 Sequence Detection 系统及中国 TianGen 公司 SYBR Green PCR 试剂盒进行荧光定量聚合酶链反应(qPCR),扩增条件:95 $^\circ\text{C}$ 预变性 10 min,95 $^\circ\text{C}$ 30 s,58 $^\circ\text{C}$ 30 s,72 $^\circ\text{C}$ 30 s,共 40 个循环。采用 U6 基因作为内参基因。引物序列:miR-16 正向引物为 5'-TCGGCGTAGCAGCACGTAAT-3',反向引物为 5'-GTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6 正向引物为 5'-GCAACTAGGATGGTGTGGCT-3',反向引物为 5'-TCCCATTCCCCAGCTCTCATA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算血清 miR-16 的相对表达水平。

1.2.2 血清 cTnI、H-FABP、CF-6、Copeptin 水平检测 检测仪器为购自武汉明德生物科技股份有限公司的 QMT 8000 免疫定量分析仪及配套试剂盒,采用快速固相免疫层析法检测血清 cTnI、H-FABP 水平,放射免疫固相法检测血清 CF-6 水平,酶联免疫吸附试验检测血清 Copeptin 水平,实验过程由专业人员严格按照试剂盒说明书执行。

1.2.3 病情判定 (1)败血症病情程度判定:参考文献[9]根据新生儿危重病例评分(NCIS)将所有患儿分为非危重(> 72 分)、危重(56~72 分)、极危重(< 56 分)。(2)心肌损害组病情判定:心功能采用纽约心脏协会(NYHA)心功能分级^[10]判定,分级越高,提示心功能越差;心脏收缩功能障碍参考文献[11]将左心射血分数(LVEF) $< 50\%$ 判定为心脏收缩功能障碍, $\text{LVEF} \geq 50\%$ 判定为无心脏收缩功能障碍。

1.3 观察指标 (1)两组一般资料、心肌损害标志物水平,一般资料包括胎龄、性别、出生体重、败血症类

型、感染类型、败血症病情程度等资料；(2)两组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平；(3)心肌损害组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与心肌损害标志物相关性；(4)血清 miR-16、CF-6、Copeptin 对新生儿败血症并发心肌损害的诊断价值；(5)心肌损害组不同病情患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平；(6)血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与新生儿败血症并发心肌损害患儿病情的关系。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 Ridit 检验;血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与 cTnI、H-FABP 的相关性采用 Pearson 相关系数模型分析,与病情的相关性采用 Spearman 相关系数模型分析;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、心肌损害标志物水平 两组胎龄、性别、出生体重、败血症类型、感染类型差异无统计学意义($P > 0.05$),心肌损害组败血症病情严重程度及血清 cTnI、H-FABP 水平高于无心肌损害组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料、心肌损害标志物水平比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	心肌损害组 ($n=43$)	无心肌损害组 ($n=62$)	t/χ^2	P
性别			0.180	0.671
男	24(55.81)	32(51.61)		
女	19(44.19)	30(48.39)		
胎龄(周)	37.65 $\pm$ 1.03	38.04 $\pm$ 1.12	1.813	0.073
出生体重(kg)	2.77 $\pm$ 0.16	2.80 $\pm$ 0.21	0.791	0.431
败血症类型			0.064	0.800
早发型败血症	26(60.47)	39(62.90)		
晚发型败血症	17(39.53)	23(37.10)		
感染类型			0.183	0.669
细菌	31(72.09)	47(75.81)		
病毒	12(27.91)	15(24.19)		
败血症严重程度			2.060	0.039
非危重	10(23.26)	25(40.32)		
危重	14(32.56)	20(32.26)		
极危重	19(44.19)	17(27.42)		
心肌损害标志物				
cTnI (ng/mL)	1.12 $\pm$ 0.35	0.07 $\pm$ 0.02	23.617	<0.001
H-FABP(ng/mL)	20.69 $\pm$ 4.28	5.62 $\pm$ 1.83	24.698	<0.001

2.2 两组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平 心肌损害组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平高于无心肌损害组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平
比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-16	CF-6 (pg/mL)	Copeptin (ng/mL)
心肌损害组	43	2.47 $\pm$ 0.60	94.59 $\pm$ 28.41	19.64 $\pm$ 5.17
无心肌损害组	62	1.31 $\pm$ 0.32	70.30 $\pm$ 20.07	8.22 $\pm$ 2.36
t		12.834	5.137	15.272
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 心肌损害组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与心肌损害标志物相关性 Pearson 相关性分析显示,心肌损害组血清 miR-16、CF-6、Copeptin 与 cTnI($r = 0.702$ 、 0.536 、 0.524)、H-FABP($r = 0.683$ 、 0.609 、 0.558)均呈正相关(均 $P < 0.001$)。

2.4 血清 miR-16、CF-6、Copeptin 对新生儿败血症并发心肌损害的诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清 miR-16、CF-6、Copeptin 诊断新生儿败血症并发心肌损害的曲线下面积(AUC)分别为 0.726(95%CI: 0.630~0.808)、0.743(95%CI: 0.649~0.824)、0.846(95%CI: 0.762~0.909),三者联合诊断新生儿败血症并发心肌损害的 AUC 为 0.913(95%CI: 0.842~0.959),优于三者单一指标诊断。见图 1。

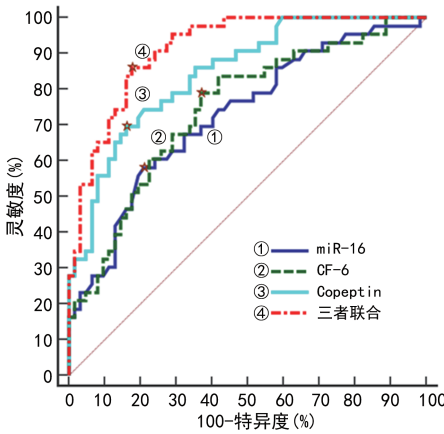


图 1 血清 miR-16、CF-6、Copeptin 对新生儿败血症并发心肌损害的诊断价值

2.5 心肌损害组不同病情患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平 心肌损害组心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平高于Ⅱ级患儿及Ⅰ级患儿,Ⅱ级患儿高于Ⅰ级患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$);心肌损害组有心脏收缩功能障碍患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平高于无心脏收缩功能障碍患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平与新生儿败血症并发心肌损害患儿病情的关系 Spearman 相关

性分析,血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平与新生儿败血症并发心肌损害患儿心功能分级($r=0.622$ 、 0.605 、 0.581)、心脏收缩功能障碍($r=0.613$ 、 0.630 、 0.596)呈正相关(均 $P<0.001$)。

表 3 心肌损害组不同病情患儿血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	类别	<i>n</i>	miR-16	CF-6(pg/mL)	Copeptin(ng/mL)
心功能分级	I 级	17	2.03±0.31	70.38±18.50	13.67±3.05
	II 级	14	2.46±0.40	95.51±23.14	19.83±3.89
	III~IV 级	12	3.11±0.55	127.81±27.06	27.88±5.12
	<i>F</i>		23.636	22.662	44.838
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
心脏收缩功能	无心脏收缩功能障碍	20	2.12±0.43	74.10±24.19	16.22±4.08
	有心脏收缩功能障碍	23	2.77±0.52	112.41±28.07	22.61±5.09
	<i>t</i>		4.426	4.757	4.495
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

新生儿败血症是一个复杂的、多系统损伤的病理生理学改变过程,心脏被认为是其病情进展过程中累及最严重的脏器,通常表现为心肌损害、左心收缩功能下降,一旦累及心脏,则极易导致病死风险显著增加,是临床诊治新生儿败血症的重要关注点。

miR-16 是一种参与炎症反应及免疫调节的 miRNA 因子,祁宏亮等^[12]研究表明,与健康新生儿比较,新生儿败血症患儿 miR-16 表达显著上调,与新生儿败血症炎症反应密切相关。本研究尝试探讨 miR-16 在新生儿败血症并发心肌损害患儿中的水平变化,结果显示,心肌损害组血清 miR-16 水平高于无心肌损害组,与心肌损害标志物 cTnI、H-FABP 呈正相关。考虑为以下几点原因:miR-16 能通过抑制 Toll 样受体 4、白细胞介素-1 受体相关激酶 1 的表达促进炎症反应进展,从而增加累及心脏风险^[13];动物实验显示,miR-16 过度表达会降低心肌细胞活力,加快心肌细胞凋亡,导致心功能不全加重,而敲除 miR-16 基因能够逆转上述变化,减轻心肌损害^[14]。此外,miR-16 相关信号通路改变是心肌细胞氧化应激损伤的重要机制之一^[15]。由此可知,miR-16 在新生儿败血症并发心肌损害过程中发挥重要作用。本研究进一步研究证实,血清 miR-16 诊断新生儿败血症并发心肌损害的价值良好,且 miR-16 水平与心功能分级、心脏收缩功能障碍显著相关,能为临床早期诊断、心肌损害程度评估提供数据支持。

CF-6 主要依赖线粒体存在于人体血管内皮细胞膜、心肌组织等多种组织中,一旦线粒体发生损伤,CF-6 便会释放入血,并随着线粒体损伤加重不断释放,导致其在血液循环中的含量明显升高^[16]。线粒体作为全身性感染的主要靶器官,在新生儿败血症发生早期就出现损伤,这与刘雨等^[17]报道中血清 CF-6 水平在新生儿败血症早期呈明显上升趋势的结果相符。

在此基础上,本研究结果表明,心肌损害组血清 CF-6 水平高于无心肌损害组,与 cTnI、H-FABP 水平呈正相关,可见 CF-6 参与新生儿败血症并发心肌损害的过程。有研究显示,新生儿败血症并发心肌损害时血管内皮细胞损伤、内皮功能改变,导致血管内皮细胞膜上的 CF-6 迅速释放入血,致使炎性细胞活化,释放出大量炎症介质,介导心肌损害,并经氧化应激、炎症应答等途径明显增加线粒体膜通透性,进一步促使 CF-6 过多释放,形成恶性循环^[18-19]。同时,本研究发现,血清 CF-6 可作为临床诊断新生儿败血症并发心肌损害的重要辅助指标,且其水平变化与心功能分级、心脏收缩功能障碍联系紧密,有助于临床准确评估病情进展。

Copeptin 是 AVP 前体的一个稳定片段,在 AVP 的成熟与转运过程中扮演着关键角色,且与 AVP 相比,在机体代谢中具有稳定性好、易检测等优点,故临床通常选择 Copeptin 来取代 AVP 检测^[20]。本研究结果表明,新生儿败血症并发心肌损害患儿血清 Copeptin 水平高于无心肌损害患儿,与孙瑞雪等^[21]报道的结果一致。本研究结果还发现,Copeptin 水平与 cTnI、H-FABP 水平呈正相关,提示血清 Copeptin 水平变化与新生儿败血症并发心肌损害有关。原因可能在于:AVP 是一种下丘脑-垂体-肾上腺轴的重要激素,在促肾上腺皮质激素分泌的内分泌应激反应中发挥重要作用,能够加快皮质醇、促肾上腺皮质激素的释放,从而介导多种炎症介质过度表达,诱发并加重机体内炎症反应,间接损伤心肌组织^[22]。Copeptin 本身也是心肌损害的危险因素之一,其表达异常升高会增加心肌细胞坏死、心功能不全风险^[23]。本研究结果还证实,血清 Copeptin 不仅在新生儿败血症并发心肌损害诊断中有较高的价值,还与心功能分级、心脏收缩功能障碍密切相关,可作为其诊治的重要参考指标。

此外,单一指标在检测过程中出现的偏差及临床实际中多种因素的干扰会影响指标检测效能,因此本研究尝试探讨血清 miR-16、CF-6、Copeptin 联合检测价值,结果发现三者联合诊断新生儿败血症并发心肌损害价值明显优于单一诊断,三者联合不仅能提高诊断准确性,还有利于准确评估心肌损害改变情况,为临床提供更可靠的参考依据。本研究的不足之处在于未详细探讨血清 miR-16、CF-6、Copeptin 水平变化对新生儿败血症并发心肌损害患儿预后情况的影响,今后需做进一步探讨与分析。

综上所述,血清 miR-16、CF-6、Copeptin 联合检测可作为新生儿败血症并发心肌损害的重要辅助诊断途径,且三者水平变化与病情显著相关,可为临床早期诊断、病情评估提供参考依据。

参考文献

- [1] GLASER M A, HUGHES L M, JNAH A, et al. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60.
- [2] NI L, LIN B, SHEN M, et al. PKM2 deficiency exacerbates gram-negative sepsis-induced cardiomyopathy via disrupting cardiac calcium homeostasis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 496.
- [3] 何丹妮, 黎帆, 陈源美, 等. 早期心肌损伤对新生儿败血症预后的预测作用[J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(4): 207-210.
- [4] LI Q Q, XI J, LI B Q, et al. MiR-16, as a potential NF- κ B-related miRNA, exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced myocarditis via mediating CD40 expression: a preliminary study[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22426.
- [5] 杨婷, 赵茜茜, 褚杰, 等. 慢性心力衰竭患者血清 MCP-3、NRG-1 β 和 CF6 水平表达与疾病严重程度的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 139-142.
- [6] KLOTTER M, GREGORIANO C, HAAG E, et al. Risk assessment of sepsis through measurement of proAVP (copeptin): a secondary analysis of the TRIAGE study[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(9): 995-1005.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.
- [8] 吕晓娟, 陈书平. 新生儿败血症血清高迁移率族蛋白 B1、线粒体偶联因子-6 表达及其与炎症反应及心肌损害的关系[J]. *安徽医药*, 2021, 25(8): 1647-1650.
- [9] 申存存, 赵春慧, 邱净净, 等. 降钙素原、C 反应蛋白及白细胞参数对新生儿败血症病情诊断的临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(4): 256-259.
- [10] CARABALLO C, DESAI N R, MULDER H, et al. Clinical implications of the New York heart association classification[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23): e014240.
- [11] 杨春燕, 秦道刚, 韩梅盈, 等. N 末端脑钠肽前体联合床边心脏超声对新生儿脓毒症心功能障碍的预测价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(23): 1786-1789.
- [12] 祁宏亮, 李莎莎, 武彦秋, 等. 血清 miR-16 与新生儿败血症患儿心功能障碍及炎症反应的关系[J]. *局解手术学杂志*, 2022, 31(2): 132-136.
- [13] WANG L, ZHANG Y, ZHU G, et al. miR-16 exhibits protective function in LPS-treated cardiomyocytes by targeting DOCK2 to repress cell apoptosis and exert anti-inflammatory effect[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1760-1768.
- [14] 赖震宇, 赵展庆, 余秉昌, 等. 微小 RNA-16 对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和炎症反应的影响及其机制研究[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(10): 1048-1057.
- [15] WANG Y, ZHANG Y. LncRNA CAIF suppresses LPS-induced inflammation and apoptosis of cardiomyocytes through regulating miR-16 demethylation[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1468-1478.
- [16] LI N, SHI Y, YIN J, et al. Impact of ATP synthase/coupling factor 6 in hypoxic pulmonary arterial hypertension: an experimental rat model[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(5): 1468-1477.
- [17] 刘雨, 吴运芹, 庄严, 等. 线粒体偶联因子 6、细胞色素 C 在新生儿败血症中的变化及临床意义[J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(7): 536-540.
- [18] 杨慧敏. CHD-PAH 患儿 CFHR2、T-bet mRNA、CF6 的变化及其意义[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3): 459-461.
- [19] WANG F, YU R, WEN S, et al. Overexpressing microRNA-203 alleviates myocardial infarction via interacting with long non-coding RNA MIAT and mitochondrial coupling factor 6[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(5): 525-535.
- [20] KAYA UGUR B, ÇIÇEK H, KUL S, et al. Effect of a novel extracorporeal cytokine apheresis method on endocan, copeptin and interleukin-6 levels in sepsis: an observational prospective study[J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(6): 102919.
- [21] 孙瑞雪, 姜泓, 张宁梅, 等. 血清 Copeptin、HIF-1 α 、CT-1 水平与新生儿败血症 心肌损伤的相关性分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(5): 462-464.
- [22] 蔡军, 王荣, 赵少华. PTX-3、copeptin、PCT 血清水平变化与 ICU 脓毒症患者疾病转归的关联性分析[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(2): 444-446.
- [23] SZARPAK L, GASECKA A, OPIELKA M, et al. Copeptin level differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction[J]. *Biomarkers*, 2021, 26(2): 75-76.

(收稿日期: 2023-02-12 修回日期: 2023-06-26)