

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.018

# 血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达与脓毒症患者病情严重程度及患者预后的关系

刘维娜, 杨志勇<sup>△</sup>

西安国际医学中心医院重症医学科, 陕西西安 710100

**摘要:**目的 研究脓毒症患者血清长非编码 RNA X 非活性特异性转录本(lncRNA XIST)和微小 RNA (miRNA)-130a 表达与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系,以探究其临床意义。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月西安国际医学中心医院收治的脓毒症患者 73 例作为研究对象,根据症状严重程度分为脓毒症组(52 例)和脓毒性休克组(21 例),另选取 30 例同时期在该院接受体检的健康者作为对照组。采用反转录聚合酶链反应检测血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达水平,全自动生化仪检测 C 反应蛋白、白细胞计数、降钙素原、乳酸水平,并记录序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分,采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达水平对脓毒症的预测价值。结果 与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组血清 lncRNA XIST 表达水平均升高,且脓毒性休克组高于脓毒症组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组血清 miRNA-130a 表达水平均降低,且脓毒性休克组低于脓毒症组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,脓毒性休克、SOFA 评分 $\geq 7.85$ 分、APACHE II 评分 $\geq 19.55$ 分、lncRNA XIST 表达水平升高、miRNA-130a 表达水平降低是脓毒症患者预后情况的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 联合诊断 ROC 曲线下面积大于各项指标单独检测,诊断价值理想。结论 lncRNA XIST 在脓毒症患者血清中表达明显增加,miRNA-130a 在脓毒症患者血清中表达明显下降,两者联合诊断灵敏度和特异性更高,对预测脓毒症发生具有一定临床参考意义。

**关键词:** lncRNA XIST; miRNA-130a; 脓毒症; 预测价值

中图分类号: R631

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)17-2537-06

## Relationship between the expression of serum lncRNA XIST and miRNA-130a and the severity and prognosis of patients with sepsis

LIU Weina, YANG Zhiyong<sup>△</sup>

Department of Critical Care Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the expression of serum long non-coding RNA X inactive specific transcript (lncRNA XIST) and microRNA (miRNA)-130a and the severity and prognosis of patients with sepsis, and to explore the clinical significance. **Methods** A total of 73 patients with sepsis admitted to Xi'an International Medical Center Hospital from January 2021 to December 2022 were selected as the study objects. According to the severity of symptoms, they were divided into sepsis group (52 cases) and septic shock group (21 cases), and 30 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of serum lncRNA XIST and miRNA-130a were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction. The levels of C-reactive protein, white blood cell count, procalcitonin and lactic acid were detected by automatic biochemical analyzer. Sequential organ failure assessment (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score were recorded. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum lncRNA XIST and miRNA-130a expression levels for sepsis. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum lncRNA XIST in the sepsis group and the septic shock group were increased, and the septic shock group was higher than that in the sepsis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the expression levels of miRNA-130a in the serum of the sepsis group and the septic shock group were decreased, and the septic shock group was significantly lower than that in the sepsis

group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that septic shock, SOFA score  $\geq 7.85$ , APACHE II score  $\geq 19.55$ , increased expression levels of lncRNA XIST and decreased expression levels of miRNA-130a were independent risk factors for the prognosis of patients with sepsis ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve of serum lncRNA XIST combined with miRNA-130a was greater than that of each index alone, and the diagnostic value was ideal. **Conclusion** The expression of lncRNA XIST in the serum of patients with sepsis is significantly increased, and the expression of miRNA-130a in the serum of patients with sepsis is significantly decreased. The combination of the two has higher diagnostic sensitivity and specificity, which has certain clinical reference significance for predicting the occurrence of sepsis.

**Key words:** lncRNA XIST; miRNA-130a; sepsis; predictive value

脓毒症主要由宿主对感染的反应失调引起,其特点为能早期激活炎症反应、引起免疫抑制及凝血障碍<sup>[1]</sup>。目前,有多种治疗该疾病的方法,如液体复苏、抗菌治疗、血管活性药物和脓毒症引起的器官功能障碍的支持治疗等,但脓毒症患者的预后仍然不良,住院病死率为40%<sup>[2]</sup>。因此需要探索更具敏感性和特异性的生物标志物用于脓毒症的早期诊断和提前预防。长非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的RNA,但缺乏蛋白质编码能力,诸多研究表明,lncRNA可通过多种机制,如表观遗传调节、转录调节和转录后调节等参与基因组调控<sup>[3]</sup>。最新发现的lncRNA X非活性特异性转录本(XIST)被确认与多种肿瘤的进展有关,但XIST在脓毒症中的作用尚不清楚。有研究表明,lncRNA XIST在几种炎症相关疾病,如关节炎和急性肺炎诱导的炎症损伤中过度表达,可能参与了脓毒症的疾病进展和炎症反应<sup>[4-5]</sup>。微小RNA(miRNA)属于小的非编码RNA,具有18~24个核苷酸,通过靶向3'-非翻译区的mRNA参与多种细胞功能<sup>[6]</sup>。在各种miRNA中,肿瘤抑制因子——miRNA-130a通过多种机制抑制细胞炎症反应,PAKRAVAN等<sup>[7]</sup>提出,阿霉素治疗后可通过上调miRNA-130a的表达缓解心肌炎的炎症水平。但lncRNA XIST和miRNA-130a在脓毒症中的作用尚不清楚。基于此,本研究旨在研究lncRNA XIST和miRNA-130a与脓毒症患者的疾病风险、严重程度、炎症标志物和预后的相关性,以期为临床早期诊断及治疗脓毒症提供参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年1月至2022年12月本院收治的脓毒症患者73例作为研究对象,根据症状严重程度分为脓毒症组(52例)和脓毒性休克组(21例)。脓毒症组男23例,女29例,平均年龄(62.46±10.27)岁。脓毒性休克组男11例,女10例,平均年龄(63.63±11.16)岁。收集患者年龄、性别、病史(肺炎、创伤、外科手术后、胰腺炎、糖尿病等)、感染部位等一般资料,留取血标本进行白细胞计数(WBC)、血小板压积(PCT)、C反应蛋白(CRP)、乳酸(Lac)水平检测,记录入院时序贯器官衰竭(SOFA)评分和急性生理与慢

性健康(APACHEII)评分。脓毒症患者纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)符合国际脓毒症定义SPESIS 3.0诊断标准<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)患有其他肿瘤、血液等疾病;(3)合并艾滋病;(5)住院时间小于24 h。对73例脓毒症患者进行28 d随访,根据患者转归情况分为存活组(54例)和死亡组(19例)。另选取30例同期在本院接受体检的健康者作为对照组,其中男17例,女13例;平均年龄(64.38±10.27)岁;无基础疾病。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。

**1.2 方法** 采用反转录聚合酶链反应(PCR)检测血清lncRNA XIST和miRNA-130a表达水平。采集各组静脉血各3 mL用于分析血清lncRNA XIST和miRNA-130a表达水平。3 000 r/min离心10 min后取血清并加入RNA提取液,用于提取RNA。将所提取RNA溶解并调整质量浓度为100~500 ng/ $\mu$ L,根据试剂盒说明书进行反转录。最后进行PCR扩增。反应条件:预变性95℃,10 min;变性95℃,15 s;退火60℃,60 s;延伸95℃,15 s;循环60次。引物信息:lncRNA XIST,正向为5'-AATGACTGCCACT-GCTGGG-3',反向为5'-GTGTAGGTGGTCCCCAAGG-3'。miR-23a,正向为5'-TGCGTGCGATCACATTGCCAGGGA-3',反向为5'-TACGAAGGGTCCGAACAC-3'。U6,正向为5'-GCCG-CAGTGCAATGTTAAAA-3',反向为5'-GTCG-TATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTG GATACGACATGCC-3'。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素Logistic回归进行危险因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清lncRNA XIST和miRNA-130a表达水平对脓毒症的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 脓毒症组与脓毒性休克组一般资料及各指标水平比较** 两组性别、年龄、WBC、病史比较,差异均无

统计学意义( $P>0.05$ )。两组 SOFA 评分、APACHE II 评分、PCT、CRP、Lac 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

II 评分、PCT、CRP、Lac 水平比较,差异均有统计学意义

表 1 脓毒症组与脓毒性休克组一般资料及各指标水平比较[ $n/n, \bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	SOFA 评分 (分)	APACHE II 评分 (分)	CRP (mg/L)
脓毒症组	52	23/29	62.46 $\pm$ 10.27	17.83 $\pm$ 6.01	6.22 $\pm$ 2.36	16.38 $\pm$ 5.22	12.27 $\pm$ 3.21
脓毒性休克组	21	11/10	63.63 $\pm$ 11.16	15.29 $\pm$ 5.73	10.63 $\pm$ 3.20	19.73 $\pm$ 5.19	36.28 $\pm$ 6.82
$\chi^2/t$		0.399	0.430	1.656	6.500	2.486	20.508
<i>P</i>		0.527	0.669	0.102	<0.001	0.015	<0.001

  

组别	<i>n</i>	PCT( $\mu g/L$ )	Lac(mmol/L)	肺炎	创伤	外科手术术后	胰腺炎	糖尿病
脓毒症组	52	4.08 $\pm$ 1.30	2.63 $\pm$ 1.02	20(38.46)	5(9.62)	6(11.54)	9(17.31)	12(23.08)
脓毒性休克组	21	15.83 $\pm$ 3.08	4.63 $\pm$ 1.62	10(47.62)	2(9.52)	3(14.29)	4(19.05)	2(9.52)
$\chi^2/t$		23.053	6.344	0.518	0.182	0.005	0.026	1.006
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.472	0.669	0.944	0.871	0.316

2.2 对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达水平比较 与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组 lncRNA XIST 表达水平平均升高,且脓毒性休克组高于脓毒症组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组血清中 miRNA-130a 表达水平平均降低,且脓毒性休克组低于脓毒症组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 存活组与死亡组一般资料及各指标水平比较 两组性别、年龄、WBC 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组病情严重程度(脓毒症/脓毒性休克)、SOFA 评分、APACHE II 评分、CRP、PCT、Lac、

lncRNA XIST、miRNA-130a 比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	lncRNA XIST	miRNA-130a
对照组	30	1.02 $\pm$ 0.24	1.16 $\pm$ 0.25
脓毒症组	52	2.23 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	0.73 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
脓毒性休克组	21	2.71 $\pm$ 0.60 <sup>ab</sup>	0.36 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		4.392	5.302
<i>P</i>		0.026	0.011

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 3 存活组与死亡组一般资料及各指标水平比较[ $n/n, \bar{x} \pm s, \text{中位}$ ]

指标	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	病情严重程度 (脓毒症/脓毒性休克)	WBC( $\times 10^9/L$ )	SOFA 评分(分)
存活组	54	19/35	61.37 $\pm$ 9.28	42/12	16.27 $\pm$ 3.21	5.38 $\pm$ 3.18
死亡组	19	10/9	62.35 $\pm$ 10.32	10/9	16.12 $\pm$ 4.42	10.45 $\pm$ 3.14
$\chi^2/t$		1.787	0.384	4.337	0.158	5.996
<i>P</i>		0.181	0.702	0.037	0.875	<0.001

  

指标	<i>n</i>	APACHE II (分)	CRP (mg/L)	PCT ( $\mu g/L$ )	Lac (mmol/L)	lncRNA XIST	miRNA-130a
存活组	54	15.37 $\pm$ 5.66	12.27	4.02 $\pm$ 1.05	2.78 $\pm$ 1.25	2.36 $\pm$ 0.35	0.89 $\pm$ 0.34
死亡组	19	23.38 $\pm$ 7.73	35.87	15.53 $\pm$ 4.81	4.25 $\pm$ 2.27	2.73 $\pm$ 0.42	0.52 $\pm$ 0.21
$\chi^2/t$		4.805	12.621	16.685	3.505	3.759	4.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

2.4 脓毒症患者预后情况影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以脓毒症患者结局状态为因变量(死亡=1,存活=0),以表 3 中差异有统计学意义的 8 项

指标为自变量。赋值见表 4。结果显示,脓毒性休克、SOFA 评分 $\geq 7.85$ 分、APACHE II 评分 $\geq 19.55$ 分、lncRNA XIST 表达水平升高、miRNA-130a 表达水平

降低是脓毒症患者预后情况的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 单独及联合表达对脓毒症预后情况的预测价值 ROC 曲线分

析结果显示,血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 联合诊断 ROC 曲线下面积(AUC)大于各项指标单独检测,诊断价值理想。见表 6。

表 4 赋值

因素	赋值
病情严重程度(脓毒症/脓毒性休克)	脓毒性休克=1,脓毒症=0
WBC	$\leq 16.18 \times 10^9/L = 1, > 16.18 \times 10^9/L = 0$
CRP(mg/L)	$\geq 18.87 \text{ mg/L} = 1, < 18.87 \text{ mg/L} = 0$
PCT( $\mu\text{g/L}$ )	$\geq 9.98 \mu\text{g/L} = 1, < 9.98 \mu\text{g/L} = 0$
Lac(mmol/L)	$\geq 3.45 \text{ mmol/L} = 1, < 3.45 \text{ mmol/L} = 0$
SOFA 评分(分)	$\geq 7.85 \text{ 分} = 1, < 7.85 \text{ 分} = 0$
APACHE II 评分(分)	$\geq 19.55 \text{ 分} = 1, < 19.55 \text{ 分} = 0$
lncRNA XIST	$\geq 2.43 = 1, < 2.43 = 0$
miRNA-130a	$\leq 0.53 = 1, > 0.53 = 0$

表 5 脓毒症患者预后情况影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR(95%CI)
病情严重程度(脓毒症/脓毒性休克)	0.261	0.362	9.271	0.015	2.297(1.209~3.202)
WBC( $\times 10^9/L$ )	0.025	0.022	3.872	0.088	1.284(0.963~1.735)
CRP(mg/L)	0.038	0.052	3.388	0.110	1.267(0.986~1.995)
PCT( $\mu\text{g/L}$ )	0.045	0.067	3.927	0.092	1.103(0.892~1.453)
Lac(mmol/L)	0.026	0.032	2.912	0.183	0.925(0.863~1.294)
SOFA 评分(分)	0.278	0.337	9.993	0.028	2.212(1.773~3.882)
APACHE II 评分(分)	0.309	0.128	8.488	0.022	2.103(1.389~2.998)
lncRNA XIST	0.556	0.573	9.382	0.011	3.292(1.673~3.402)
miRNA-130a	0.789	0.664	10.387	0.026	3.183(1.298~3.387)

表 6 血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 单独及联合表达对脓毒症预后情况的预测价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度
lncRNA -XIST	0.811(0.635~0.913)	1.73	0.811	0.828
miRNA-130a	0.614(0.491~0.822)	1.47	0.748	0.793
两项联合	0.846(0.883~0.928)	—	0.886	0.877

注:—表示无数据。

### 3 讨论

本研究结果表明,与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组血清 lncRNA XIST 表达水平均升高,且脓毒性休克组高于脓毒症组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较,脓毒症组和脓毒性休克组血清 miRNA-130a 表达水平均降低,且脓毒性休克组低于脓毒症组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。有研究表明,一些 lncRNAs 通过与多个基因和信号通路的相互作用而参与炎症性疾病,如与核因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 相关的 lncRNA 通过防止 NF- $\kappa\text{B}$  的过度表达来抑制炎症,从而减少乳腺癌的细胞转移<sup>[8]</sup>。另一

项动物研究表明,lncRNA EPS 的下调通过与异质核糖核蛋白相互作用来抑制小鼠巨噬细胞中的免疫应答基因,从而增强炎症反应<sup>[9]</sup>。FU 等<sup>[10]</sup>发现, HK2 细胞中脂多糖(LPS)通过激活 NF- $\kappa\text{B}$  途径促进促炎症因子的产生,而 MLN4924 药物可抑制其产生,并减轻 LPS 诱导的急性肾损伤中的肾炎症。ZHAO 等<sup>[11]</sup>发现,在大鼠模型中 XIST 上调肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  诱导的蛋白的表达,增加 NF- $\kappa\text{B}$  活性,从而加剧神经病理性疼痛。XIST 通过调节 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子及 NF- $\kappa\text{B}$  途径减轻 LPS 诱导的细胞损伤<sup>[5]</sup>。MA 等<sup>[12]</sup>提出,激活 NF- $\kappa\text{B}$  途径促进了 XIST 的表达,且 XIST 产生了一个负反馈环,以调节 NF- $\kappa\text{B}$ /淋巴细胞家族卡结构域和热蛋白结构域的炎症体途径,从而介导炎症过程。表明 lncRNA XIST 可能通过调控炎症相关基因和相应的信号通路,在炎症性疾病中发挥促进作用。同样在由感染引起的炎症性疾病中发现,lncRNA XIST 发挥重要调控作用, GHAFOURI-FARD 等<sup>[13]</sup>发现, lncRNA XIST 是参与脓毒症相关并发症的重要 lncRNA 之

一。脓毒症的特征是全身出现严重的炎症反应,并可导致急性肾损伤等。WANG 等<sup>[14]</sup>提出, lncRNA XIST 促进炎症因子产生,并通过调控 miRNA-155-5p 在急性肾损伤进展中发挥调控作用。心肌损伤是脓毒症的一种较为严重的并发症,影响危重患者的生存状态, lncRNA XIST 在 LPS 诱导的心肌细胞中表达上调,通过体内试验证实 lncRNA XIST 通过 miRNA-150-5p 调控 LPS 诱导的细胞损伤,抑制 lncRNA XIST 表达可改善心脏功能和动物存活率,减少细胞凋亡<sup>[15]</sup>。SONG 等<sup>[16]</sup>提出, lncRNA XIST 在脓毒症诱导的急性肺损伤中发挥调控作用, lncRNA XIST 在脓毒症大鼠和 LPS 刺激的细胞和肺组织中表达下调, lncRNA XIST 低表达促进肺水肿,增加炎症因子表达,抑制细胞活力,降低超氧化物歧化酶水平, lncRNA XIST 通过靶向调控 miRNA-16-5p 降低脓毒症诱导的肺损伤。 lncRNA XIST 与多种炎症性疾病有关,在脓毒症诱导的肝损伤中 lncRNA XIST 高表达诱导细胞炎症、氧化应激和凋亡<sup>[17]</sup>。因此 lncRNA XIST 参与了感染性炎症疾病及其并发症的进展,可作为脓毒症诊断和治疗的生物标志物。有研究表明, miRNA-130a-5p 的失调与多种炎症性疾病有关<sup>[18]</sup>。此外, miRNA-130a-3p 在脊髓损伤 (SCI) 诱导的大鼠新蝶呤 (NP) 和 LPS 诱导的小鼠小胶质细胞中明显过度表达,抑制 miRNA-130a-3p 表达可激活胰岛素样生长因子 1/胰岛素样生长因子 1 受体,从而减轻 SCI 诱导的 NP<sup>[19]</sup>。然而,上述研究产生了不同的结果,这与 miRNA-130a-5p 的不同下游靶点有关。在慢性缩窄性损伤大鼠和 LPS 诱导的星形胶质细胞的脊髓组织中 miRNA-130a-5p 的表达呈时间依赖性下降<sup>[20]</sup>。 miRNA-130a-5p mimic 的转染提高了 miRNA-130a-5p 的表达,抑制了 LPS 诱导的星形胶质细胞炎症<sup>[21]</sup>。在脓毒症小鼠和脓毒症患者的血液中 miRNA-130 表达降低,注射 miRNA-130 mimic 可降低炎症和急性肺损伤<sup>[22]</sup>。有研究表明, LPS 诱导细胞激活 NF- $\kappa$ B,并抑制 miRNA-130a 和 miR-125b,促进 TNF- $\alpha$  的表达,增加炎症水平<sup>[23]</sup>。在 LPS 刺激心肌细胞的研究中发现, lncRNA XIST 通过下调 miRNA-130a-3p 并上调磷酸二酯酶 4D 促进心肌细胞的凋亡,抑制细胞的增殖<sup>[24]</sup>。 CUI 等<sup>[25]</sup>提出,脓毒症伴血小板减少症患者的血浆白细胞介素-18 水平升高, miRNA-130a 表达降低,表明 miRNA-130a 参与了脓毒症相关血小板减少症的病理生理学,是一种潜在的生物标志物。另外,利用微阵列和 miRNA 测序分析脓毒症合并急性肺损伤小鼠与健康小鼠肺样本差异表达 miRNA 的研究表明 miRNA-130a 表达明显异常<sup>[26]</sup>,与本研究结果一致。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,脓毒性休克、SOFA 评分  $\geq 7$ 、APACHE II 评分  $\geq$

19.55 分、lncRNA XIST 表达水平升高、miRNA-130a 表达水平降低是脓症患者预后情况的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 联合诊断 AUC 大于各项指标单独检测,两者联合预测脓毒症准确度具有临床意义。

综上所述,本研究通过分析脓症患者血清 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 表达差异,证实其具有预测脓毒症发生的价值,为脓毒症诊断提供了潜在的预后标志物和靶点。但本研究尚存在不足之处,如临床样本收集困难,能够积极配合研究的病例数较少,因此关于 lncRNA XIST 和 miRNA-130a 在脓毒症的发生、发展中的具体机制还需要进一步深入探讨。

### 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.
- [2] ZHANG T N, LI D, XIA J, et al. Non-coding RNA: a potential biomarker and therapeutic target for sepsis [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91765-91778.
- [3] ZHANG H, SUN D, LI D, et al. Long non-coding RNA expression patterns in lung tissues of chronic cigarette smoke induced COPD mouse model [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 7609.
- [4] WANG Z Q, XIU D H, JIANG J L, et al. Long non-coding RNA XIST binding to let-7c-5p contributes to rheumatoid arthritis through its effects on proliferation and differentiation of osteoblasts via regulation of STAT3 [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(11): e23496.
- [5] ZHANG Y, ZHU Y, GAO G, et al. Knockdown XIST alleviates LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation injury via targeting miR-370-3p/TLR4 in acute pneumonia [J]. Cell Biochem Funct, 2019, 37(5): 348-358.
- [6] MOHR R, ÖZDIRIK B, LAMBRECHT J, et al. From liver cirrhosis to cancer: the role of micro-RNAs in hepatocarcinogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1492.
- [7] PAKRAVAN G, FOROUGHMAND A M, PEYMANI M, et al. Downregulation of miR-130a, antagonized doxorubicin-induced cardiotoxicity via increasing the PPAR $\gamma$  expression in mESCs-derived cardiac cells [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(7): 758.
- [8] LIU B, SUN L, LIU Q, et al. A cytoplasmic NF- $\kappa$ B interacting long noncoding RNA blocks I $\kappa$ B Phosphorylation and Suppresses Breast Cancer Metastasis [J]. Cancer Cell, 2015, 27(3): 370-381.
- [9] ATIANAND M K, HU W, SATPATHY A T, et al. A long noncoding RNA lincRNA-EP5 acts as a transcriptional brake to restrain inflammation [J]. Cell, 2016, 165 (7): 1672-1685.

- [10] FU Z, LIAO W, MA H, et al. Inhibition of neddylation plays protective role in lipopolysaccharide-induced kidney damage through CRL-mediated NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5):2830-2842.
- [11] ZHAO Y, LI S, XI N, et al. Effects of XIST/miR-137 axis on neuropathic pain by targeting TNFAIP1 in a rat model[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5):4307-4316.
- [12] MA M, PEI Y, WANG X, et al. LncRNA XIST mediates bovine mammary epithelial cell inflammatory response via NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1):e12525.
- [13] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, HUSSEN B M, et al. Regulatory role of non-coding RNAs on immune responses during sepsis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:798713.
- [14] WANG L, CAO Q M. Long non-coding RNA XIST alleviates sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting inflammation and cell apoptosis via regulating miR-155-5p/WWC1 axis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(1):6-17.
- [15] WANG X, LI X L, QIN L J. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis [J]. *Lab invest*, 2021, 101(9):1118-1129.
- [16] SONG X, LI L, ZHAO Y, et al. Down-regulation of long non-coding RNA XIST aggravates sepsis-induced lung injury by regulating miR-16-5p[J]. *Hum cell*, 2021, 34(5):1335-1345.
- [17] SHEN C, LI J. LncRNA XIST silencing protects against sepsis-induced acute liver injury via inhibition of BRD4 expression[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1):194-205.
- [18] SU S, ZHAO Q, HE C, et al. miR-142-5p and miR-130a-3p are regulated by IL-4 and IL-13 and control profibrogenic macrophage program [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8523.
- [19] LAN Y A, YING G B, LEI W B, et al. Knockdown of miR-130a-3p alleviates spinal cord injury induced neuropathic pain by activating IGF-1/IGF-1R pathway [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 351:577458.
- [20] DONG J, XU C, XIA R, et al. Upregulating miR-130a-5p relieves astrocyte over activation-induced neuropathic pain through targeting C-X-C motif chemokine receptor 12/C-X-C motif chemokine receptor 4 axis [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(2):135-143.
- [21] LIU F, LIU Y, DU Y, et al. MiRNA-130a promotes inflammation to accelerate atherosclerosis via the regulation of proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) expression [J]. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25(9):630-637.
- [22] GURIEN S D, AZIZ M, JIN H, et al. Extracellular microRNA 130b-3p inhibits eCIRP-induced inflammation [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(1):e48075.
- [23] GUAN Y, YAO H, WANG J, et al. NF- $\kappa$ B-DICER-miRs Axis Regulates TNF- $\alpha$  Expression in Responses to Endotoxin Stress [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(11):1257-1268.
- [24] ZHOU T, QIN G, YANG L, et al. LncRNA XIST regulates myocardial infarction by targeting miR-130a-3p [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8659-8667.
- [25] CUI Y L, WANG B, GAO H M, et al. Interleukin-18 and miR-130a in severe sepsis patients with thrombocytopenia [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10:313-319.
- [26] ACOSTA-HERRERA M, LORENZO-DIAZ F, PINO-YA NES M, et al. Lung transcriptomics during protective ventilatory support in sepsis-induced acute lung injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132296.

(收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-04-25)

(上接第 2536 页)

- 察[J]. *临床心身疾病杂志*, 2021, 27(3):59-63.
- [11] 雪银, 党华. 不同手术入路对儿童复杂性肱骨髁上骨折的效果比较[J]. *贵州医药*, 2020, 44(7):1119-1120.
- [12] 何育金, 吴敏. 闭合复位与切开复位经皮克氏针内固定治疗 Gartland III 型儿童肱骨髁上骨折的疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32(9):87-88.
- [13] 张文兵, 刘星, 何金洲, 等. 切开复位克氏针内固定+石膏外固定治疗儿童 Gartland III 型陈旧性肱骨髁上骨折[J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(5):420-425.
- [14] 周保军, 胡杰亮, 魏孔星, 等. 肘横纹小切口复位治疗儿童 Gartland III 型肱骨髁上骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2021, 24(2):240-242.
- [15] 任东伟, 杨革军, 赵华磊, 等. 肘前侧小切口入路手术对肱骨髁上骨折患者关节活动度及影像学指标的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 38(2):171-174.
- [16] 于铁强, 王国强, 廉小婧, 等. 外侧与内侧入路切开复位克氏针固定治疗儿童肱骨髁上骨折的比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(5):523-524.
- [17] 杨毅军, 王小玮, 张勇. 克氏针平行固定治疗小儿不稳定性肱骨髁上骨折的应用效果分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(19):147-149.
- [18] TOMORI Y, NANNI M, TAKAI S. Clinical results of closed versus mini-open reduction with percutaneous pinning for supracondylar fractures of the humerus in children: a retrospective case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(45):e13162.
- [19] 王松雷, 陈龙洋, 汤波, 等. 肘前肌间隙入路手术治疗儿童 Gartland III 型肱骨髁上骨折的疗效[J]. *江苏医药*, 2017, 9(43):38-39.
- [20] 白有海, 魏有强, 宋昌才. 肘外侧与内侧入路切开复位内固定术治疗儿童 Gartland III 型伸直肱骨髁上骨折疗效分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(3):86-87.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-03-22)