

微小 RNA-133a 和微小 RNA-499a-5p 在脓毒性心肌病中的诊断和预后价值

薛雨晨 薛晓梅 何斌

上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科 200092

通信作者:何斌,Email: hebin@xinhuamed.com.cn

【摘要】 目的 探讨微小 RNA(micro RNA, miR)-133a 和 miR-499a-5p 对脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)的诊断及预后评估价值。方法 收集 70 例脓毒症患者血液样本,根据诊断标准分为 SIC 组(54 例)和对照组(脓毒症未发生心肌病,16 例)。记录患者一般情况,用实时定量荧光 PCR 技术检测血清 miR-133a 和 miR-499a-5p 的表达情况,随访 28 d,记录患者生存情况,并比较两组患者 28 d 病死率。采用 Pearson 相关性分析检验 miR-133a 和 miR-499a-5p 与血清肌钙蛋白 I(troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)的相关性;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC 曲线)分析比较 miR-133a 和 miR-499a-5p 对 SIC 的诊断价值;多因素 Logistic 回归分析 SIC 患者 28 d 病死率的危险因素;ROC 曲线分析危险因素对患者 28 d 病死率的预测价值。结果 与对照组比较,SIC 组患者 miR-133a 和 miR-499a-5p 表达升高,28 d 病死率增高($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示:miR-133a 和 miR-499a-5p 与 cTnI 呈正相关(miR-133a, $r=0.329$, $P=0.005$;miR-499a-5p, $r=0.574$, $P=0.000$)。ROC 曲线分析结果显示:miR-133a、miR-499a-5p 以及 miR-133a 和 miR-499a-5p 联合检测诊断 SIC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.676、0.737 和 0.758。多因素回归结果显示:miR-133a 为 SIC 患者 28 d 病死率的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示,miR-133a 预测患者 28 d 病死率的 ROC 曲线下面积为 0.826 (95%CI 0.703~0.948)。结论 miR-133a 和 miR-499a-5p 可作为诊断 SIC 的生物标志物,miR-133a 对 SIC 患者的 28 d 病死率具有预测价值。

【关键词】 脓毒症; 脓毒性心肌病; 微小 RNA-133a; 微小 RNA-499a-5p; 生物标志物

基金项目:上海申康临床三年行动计划(16CR3006A);上海市科学技术委员会科研项目(17411954700);上海交通大学转化医学交叉研究基金(ZH2018ZDB01)

临床试验注册:美国临床试验数据库,NCT02835573

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.011

Diagnostic and predictive value of micro RNA-133a and micro RNA-499a-5p in patients with sepsis induced cardiomyopathy

Xue Yuchen, Xue Xiaomei, He Bin

Department of Anesthesiology and SICU, Xinhua Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: He Bin, Email: hebin@xinhuamed.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the value of micro RNA (miR)-133a and miR-499a-5p in diagnosing sepsis-induced cardiomyopathy (SIC) and predicting mortality in patients with SIC. **Methods** Blood samples collected from 70 sepsis patients with sepsis were included and divided into SIC group ($n=54$) and control group ($n=16$, sepsis without cardiomyopathy) according to diagnostic criteria to calculate the incidence of SIC. Blood samples were examined for serum levels of miR-133a and miR-499a-5p using Real-Time polymerase chain reaction (PCR) and baseline data were recorded. The comparison was made between SIC group and control group. The patients were followed up for 28 d to record their survival. Pearson correlation analysis was used to test the correlations of miR-133a and miR-499a-5p with troponin I (cTnI), creatine kinase-MB (CK-MB), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with SIC. The diagnostic value of miR-133a and miR-499a-5p for SIC was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the correlations of miR-133a, miR-499a-5p and other risk factors with the 28 d mortality in patients with sepsis. The predictive value of these indicators for evaluating the prognosis of SIC was analyzed using ROC curve. **Results** The expression levels of miR-133a and miR-499a-5p in patients with SIC were both significantly higher than the expression levels in patients without SIC ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that miR-133a and miR-499a-5p were positively correlated with cTnI levels (miR-133a, $r=0.329$, $P=0.005$; miR-499a-5p, $r=0.574$, $P=0.000$). The area under the ROC curve of miR-133a, miR-499a-5p and miR-133a combined with

miR-499a-5p was 0.676, 0.737 and 0.758. During the follow-up period for 28 d, 19 of the 54 (35.2%) SIC patients died. Logistic regression analysis indicated that miR-133a was independent risk factor for the 28 d mortality of SIC patients. The ROC curve analysis showed that the area under the curve of miR-133a was 0.826 (95%CI 0.703~0.948). **Conclusions** MiR-133a and miR-499a-5p can be novel biomarkers for the diagnosis of SIC. miR-133a has good predictive value in assessing the 28 d mortality of patients with SIC.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-induced cardiomyopathy; Micro RNA-133a; Micro RNA-499a-5p; Biomarker

Fund program: Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center (16CR3006A); Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (17411954700); Translational Medicine Cross Research Fund of Shanghai Jiaotong University (ZH2018ZDB01)

Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT02835573

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.08.011

脓毒症是机体对感染的病理生理反应,可能导致致命的器官功能障碍^[1],手术清除感染灶和坏死组织、引流脓肿是控制感染的重要手段。脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症累及心脏引起的心功能障碍,容易导致循环不稳定,增加麻醉的风险,是麻醉医师面临的一项挑战^[2]。心脏作为脓毒症累及的重要器官,更应该尽早诊断并及时进行干预,才有望阻断序贯性多器官功能障碍的恶性循环^[3],提高脓毒症患者的临床麻醉质量,从而降低围手术期脏器功能衰竭的发生率。研究显示,SIC的高病死率不但与病情的严重程度相关,而且与是否能早期诊断及判断预后密切相关^[4]。因此,SIC的诊断越早,治疗就越早,病死率就越低。现今,国内仍用肌钙蛋白 I (troponin I, cTnI) 与左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)评价 SIC,但其敏感性及特异度均不佳,因此,探索敏感性、特异性更高的新型生物标志物的研究仍有着重要的意义。

近年来发现微小 RNA(micro RNA, miR)与各种疾病包括脓毒症的发生、发展及预后有着紧密联系,一些 miR 的表达水平改变具有帮助诊断 SIC 和评估预后的意义^[5-8]。根据以往的研究报道以及前期的预实验^[6,9-12],本研究希望通过观察 miR 在脓毒症患者血清中的变化,探讨 miR-133a 和 miR-499a-5p 与 SIC 的相关性及对预后评估的价值。

1 材料与方法

1.1 研究人群

依据 sepsis.3.0 的标准,选择自 2016 年 9 月至 2018 年 12 月在上海交通大学附属新华医院 ICU 治疗的脓毒症患者,共纳入 70 例,男性 39 例,女性 31 例;年龄(66.6±12.9)岁;感染源:腹腔 41 例(58.6%)、泌尿系统 18 例(25.7%)、胆道 9 例(12.9%)、骨关节 2 例(2.8%)。排除标准:年龄<18 岁、心脏手术后、心

肺复苏后、合并急性冠脉综合征。根据诊断标准分为 SIC 组(54 例)和对照组(脓毒症未发生心肌病,16 例),SIC 发生率为 77.1%。

诊断标准由 ICU 两名专科主治医师及以上职称医师进行评估。SIC 的诊断标准:①依据 sepsis.3.0 诊断标准确诊的脓毒症患者;② cTnI>0.01 μg/L 或 LVEF≤50%。SIC 诊断成立须①②同时满足。

本临床试验的实施遵循《赫尔辛基宣言》、中国相关法律法规和临床试验机构伦理委员会的意见,获得上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会审核通过(XHEC-C-2016-024),并通过 ClinicalTrials.gov 审核(NCT02835573)。所有患者签署知情同意书。

1.2 观察指标及方法

记录患者性别、年龄、感染部位,由 ICU 专科医师计算急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II 评分)及序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分,记录超声科医师以超声心动图检查所获得的患者 LVEF 水平。

采集患者入组当天血样,实时定量荧光 PCR 技术测定血清 miR-133a 和 miR-499a-5p 水平,使用 2^{-ΔΔCt} 法统计参数。同时多余血样送往检验科获取 cTnI、N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、C 反应蛋白、降钙素原水平等其他相关实验室指标。

1.3 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 24 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示。组间分类数据比较使用 χ^2 检验,连续性数据则使用 *t* 检验。对 miR-133a 和 miR-499a-5p 与心肌损伤指标进行 Pearson 相关分析。多因素 Logistic 回归预测 SIC 患者及 28 d 病死率的危险因素。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC

曲线) 分析比较 miR-133a 及 miR-499a-5p 在 SIC 患者诊断及预后评估中的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般数据比较

根据 ICU 专科医师评估, SIC 组患者共 54 例, 对照组患者共 16 例。两组患者性别、年龄、APACHE II 评分、LVEF 以及感染指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者 SOFA 评分、心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB)、NT-proBNP] 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时两组之间 28 d 病死率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示心肌损伤与脓毒症患者预后相关。两组患者一般数据见表 1。

2.2 miR-133a 和 miR-499a-5p 在各组血液样本中的表达

与对照组比较, SIC 组患者血清中 miR-133a 和 miR-499a-5p 的表达水平升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 1)。

2.3 SIC 组 miR-133a 和 miR-499a-5p 与心肌损伤指标的相关性分析

miR-133a、miR-499a-5p、cTnI、CK-MB、NT-proBNP

均服从对数正态分布, 经 log 转化后进行 Pearson 相关性分析。

miR-133a 的表达与 cTnI 呈正相关, $r = 0.329, P < 0.05$; miR-499a-5p 的表达与 cTnI 呈正相关, $r = 0.574, P < 0.05$ (图 2)。miR-133a 的表达与 NT-proBNP 呈正相关, $r = 0.401, P < 0.05$; miR-499a-5p 的表达与 NT-proBNP 呈正相关, $r = 0.363, P < 0.05$ 。miR-133a 的表达与 CK-MB 呈正相关, $r = 0.257, P < 0.05$; miR-499a-5p 的表达与 CK-MB 呈正相关, $r = 0.326, P < 0.05$ 。miR-133a 的表达与 LVEF 值呈负相关, $r = -0.339, P < 0.05$; miR-499a-5p 的表达与 LVEF 值无关 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 SIC 患者 miR-133a 和 miR-499a-5p 与 cTnI、NT-proBNP、CK-MB 及 LVEF 的相关性 (r 值)

miR	cTnI	NT-proBNP	CK-MB	LVEF
miR-133a	0.329	0.401	0.257	-0.339
miR-499a-5p	0.574	0.363	0.326	-0.012

注: SIC: 脓毒性心肌病; cTnI: 肌钙蛋白 I; NT-proBNP: N 末端 B 型钠尿肽前体; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; LVEF: 左室射血分数; miR: 微小 RNA

2.4 miR-133a 和 miR-499a-5p 对 SIC 的诊断价值

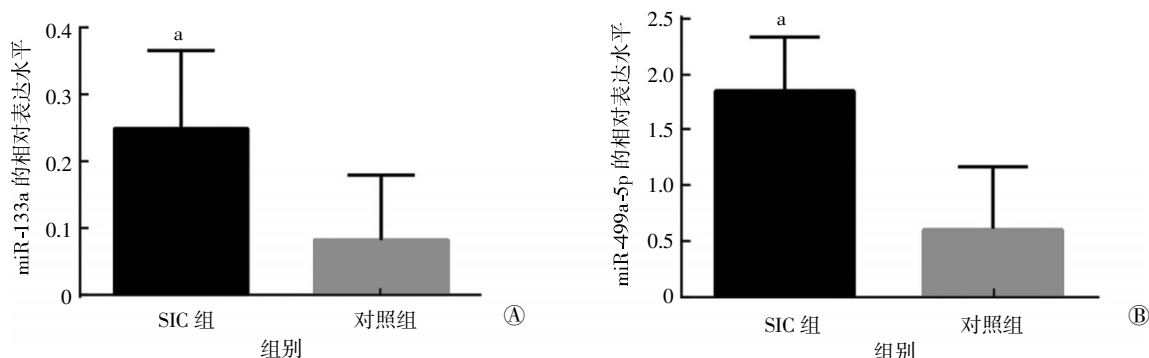
基于 70 例患者数据, 比较 miR-133a、miR-499a-5p 和 CK-MB、NT-proBNP 对 SIC 的诊断价值, 绘制 ROC 曲线, 同时计算其 ROC 曲线下面积 (area under

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比 (例, 男/女)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	白细胞 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	C 反应蛋白 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
SIC 组	54	67 \pm 13	30/24	8.1 \pm 3.8 ^a	14 \pm 6	18 \pm 10	117 \pm 52
对照组	16	64 \pm 11	9/7	4.3 \pm 1.9	13 \pm 6	15 \pm 9	107 \pm 55

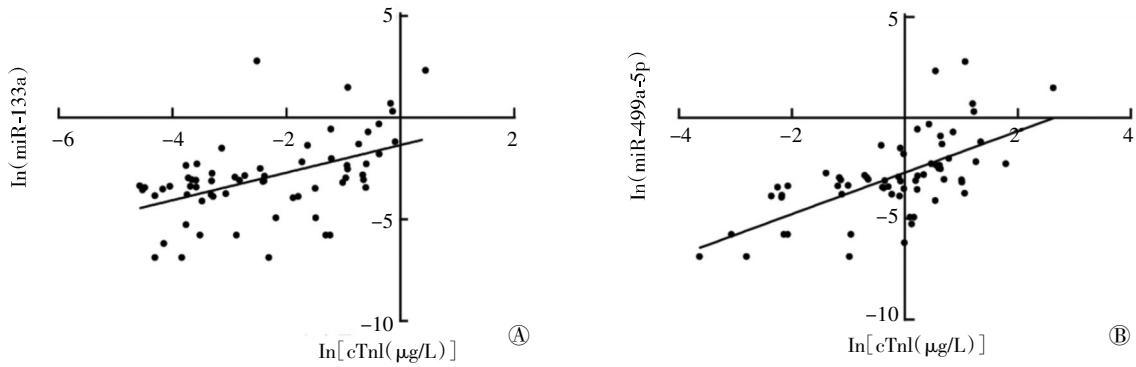
组别	例数 (例)	降钙素原 ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	cTnI ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	CK-MB ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)	NT-proBNP (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 (%)
SIC 组	54	28 \pm 38	0.712 8 \pm 2.546 9	5.5 \pm 6.8 ^a	6 512 \pm 85 ^a	63.8 \pm 7.1	35.2 ^a
对照组	16	14 \pm 18	0.002 3 \pm 0.002 4	2.0 \pm 1.7	1 488 \pm 2 184	66.0 \pm 2.7	12.5

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; SIC: 脓毒性心肌病; SOFA 评分: 序贯器官衰竭评分; APACHE II 评分: 急性生理学与慢性健康状况评分 II; cTnI: 肌钙蛋白 I; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; NT-proBNP: N 末端 B 型钠尿肽前体; LVEF: 左室射血分数



注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; SIC: 脓毒性心肌病; miR: 微小 RNA

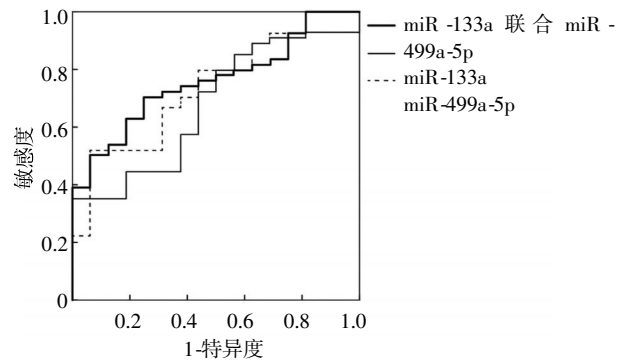
图 1 两组患者 miR-133a 和 miR-499a-5p 的相对表达水平 A: 两组患者 miR-133a 相对表达水平; B: 两组患者 miR-499a-5p 相对表达水平



注:cTnI:肌钙蛋白 I;miR:微小 RNA;SIC:脓毒性心肌病

图2 SIC 组患者 miR-133a、miR-499a-5p 和 cTnI 的相关性分析 A:miR-133a 的表达水平与 cTnI 的线性关系;B:miR-499a-5p 的表达水平与 cTnI 的线性关系

the receiver operating characteristic curve, AUC) 及 95%CI。分析结果显示,miR-133a 和 miR-499a-5p 的 AUC 分别为 0.676 (95%CI 0.535~0.817)、0.718(95% CI 0.583~0.852);CK-MB 和 NT-proBNP 的 AUC 分别为 0.722(95%CI 0.583~0.852)、0.737(95%CI 0.589~0.855),差异具有统计学意义($P<0.05$)(图 3)。用多元逻辑回归算得 miR-133a 和 miR-499a-5p 的联合变量,并绘制 ROC 曲线,算得 miR-133a 和 miR-499a-5p 联合检测的 AUC 为 0.758 (95%CI 0.641~0.875),差异具有统计学意义($P<0.05$),并与 miR-133a 和 miR-499a-5p 单独诊断 SIC 的 ROC 曲线比较,发现 AUC 得到提升,敏感性也得到提升(图 4)。选择最大 Youden 指数作为 SIC 诊断标志物的界值,当 miR-133a 截断值为 0.30 时,敏感度为 0.352,特异度为 1.000,当 miR-499a-5p 截断值为 1.19 时,敏感度为 0.519,特异度为 0.937,当 miR-133a 联合 miR-499a-5p 截断值为 0.72 时,敏感度为 0.704,特异度为 0.750(表 3)。

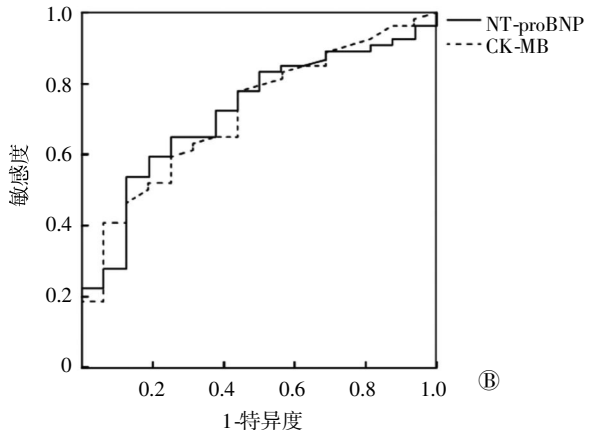
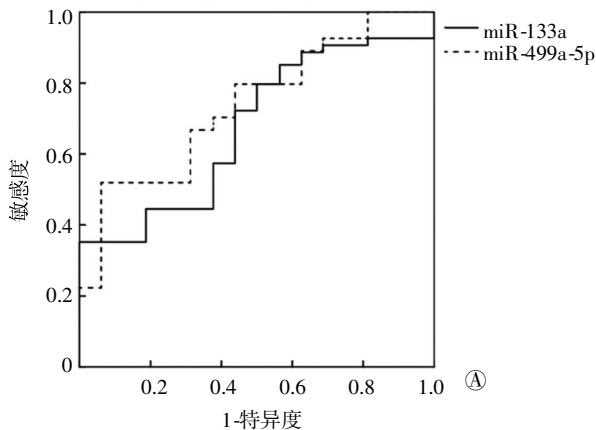


注: SIC:脓毒性心肌病;ROC 曲线:受试者工作特征曲线;miR:微小 RNA

图4 miR-133a、miR-499a-5p、miR-133a 联合 miR-499a-5p 诊断 SIC 的 ROC 曲线

2.5 SIC 组患者 28 d 病死率的危险因素分析

多因素 Logistic 回归结果显示,miR-133a、SOFA 评分是 SIC 患者 28 d 病死率的危险因素;其中,miR-133a 的比值比(odds ratio, OR)为 0.173,95%CI 0.004~7.074,miR-499a-5p 的 OR 为 0.877,95%CI 0.510~1.508(表 4)。



注:SIC:脓毒性心肌病;CK-MB:肌酸激酶同工酶;NT-proBNP;N 末端 B 型钠尿肽前体;ROC 曲线:受试者工作特征曲线;miR:微小 RNA

图3 miR-133a、miR-499a-5p 和 CK-MB、NT-proBNP 诊断 SIC 的 ROC 曲线 A:miR-133a 和 miR-499a-5p 诊断 SIC 的 ROC 曲线;B:CK-MB 和 NT-proBNP 诊断 SIC 的 ROC 曲线

表 3 miR-133a、miR-499a-5p、CK-MB、NT-proBNP 诊断 SIC 的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	Youden 指数	截断值	敏感度	特异度
miR-133a	0.676	0.535~0.817	0.35	0.30	0.352	1.000
miR-499a-5p	0.737	0.607~0.868	0.46	1.19	0.519	0.937
CK-MB	0.718	0.583~0.852	0.34	4.25	0.407	0.937
NT-proBNP	0.722	0.589~0.855	0.41	1 508.52	0.593	0.812
miR-133a 联合 miR-499a-5p	0.758	0.641~0.875	0.45	0.72	0.704	0.750

注: SIC:脓毒性心肌病;CK-MB:肌酸激酶同工酶;NT-proBNP;N 末端 B 型钠尿肽前体;ROC 曲线:受试者工作特征曲线;AUC:受试者工作特征曲线下面积;miR:微小 RNA

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SIC 组 28 d 病死率的危险因素

指标	OR	95%CI
年龄	0.987	0.911~1.069
miR-133a	0.173	0.004~7.074 ^a
miR-499a-5p	0.877	0.510~1.508
cTnI	1.180	0.259~5.371
CK-MB	0.881	0.659~1.177
NT-proBNP	1.000	1.000~1.000
LVEF	0.939	0.835~1.055
SOFA 评分	1.446	1.025~2.040 ^a
APACHE II 评分	1.103	0.948~1.283

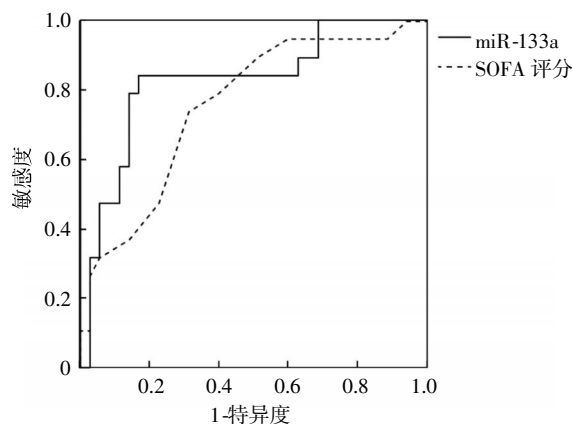
注:SIC:脓毒性心肌病;miR:微小 RNA;cTnI:肌钙蛋白 I;CK-MB:肌酸激酶同工酶;NT-proBNP;N 末端 B 型钠尿肽前体;LVEF:左室射血分数;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分;APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况评分 II;OR:比值比;a:表示此项指标是患者 28 d 病死率的危险因素

2.6 SIC 组患者 miR-133a 和 SOFA 评分在 28 d 病死率中的 AUC

根据多因素 Logistic 回归结果进行 miR-133a 与 SOFA 评分对 SIC 患者 28 d 病死率预测价值的 ROC 曲线分析,AUC 分别为 0.826(95%CI 0.703~0.948)、0.753(95%CI 0.618~0.887)。根据 ROC 曲线进一步分析计算得出,当 miR-133a 的截断值为 0.17 时,敏感度为 0.842,特异度为 0.829;当 SOFA 评分的截断值为 8.5 时,敏感度为 0.737,特异度为 0.686(图 5、表 5)。

3 讨论

脓毒症早期即可出现心脏受累,这也是 ICU 患者死亡的主要因素之一^[13]。调查显示,44%的脓症患者可出现心脏受累,伴有心功能障碍的脓症患者病死率高达 70%,明显高于无心功能障碍的脓症患者(病死率 27%)^[14]。在本研究中 SIC 的发生率为 77.1%,SIC 患者 28 d 病死率为 35.2%。目前研究发现 SIC 的发病可能与炎性因子对心肌的抑制作用、心肌自律性调节异常、心肌线粒体酶的抑制以及凋亡蛋白酶的激活等过程相关^[15-17]。SIC 复杂且



注:SIC:脓毒性心肌病;miR:微小 RNA;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分;ROC:受试者工作曲线

图 5 miR-133a 与 SOFA 评分对 SIC 患者 28 d 病死率预测价值的 ROC 曲线分析

表 5 miR-133a 与 SOFA 评分对 SIC 患者 28 d 病死率预测价值的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	Youden 指数	截断值	敏感度	特异度
miR-133a	0.826	0.703~0.948	0.67	0.17	0.842	0.829
SOFA 评分	0.753	0.618~0.887	0.42	8.5	0.737	0.686

注:SIC:脓毒性心肌病;miR:微小 RNA;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分;ROC:受试者工作曲线;AUC:受试者工作特征曲线下面积

尚不明确的发病机制使得目前临床上仍然没有理想的诊断 SIC 的生物标志物^[18]。cTnI 水平升高表明心脏损伤,但没有确定损伤的原因,因此,cTnI 升高在许多疾病状态中是常见的^[19]。还有报道指出 cTnI 并不能独立地预测脓毒症的病死率^[20],因此 cTnI 在 SIC 的诊断和预后评估上有局限性。而脓毒症早期“高排低阻”的暖休克表现使 LVEF 并不能真实反映脓毒症患者的收缩功能,所以 LVEF 对 SIC 的诊断价值同样也是局限的^[21]。

在本研究中,miR-133a 和 miR-499a-5p 在 SIC 组患者血清中表达水平较对照组显著升高,具有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析提示 miR-133a 和 miR-499a-5p 与心肌损伤指标 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 线性相关($P < 0.05$),进一步的

ROC 曲线分析提示 miR -133a、miR -499a -5p 同 CK-MB、NT-proBNP 一样对 SIC 具有一定的诊断价值($P<0.05$),而 miR-133a 和 miR-499a-5p 联合检测的诊断较单独诊断具有更高的敏感性和更大的 AUC。通过多因素 Logistic 回归分析 SIC 组 28 d 病死率的危险因素,结果提示 miR-133a 和 SOFA 评分是 SIC 患者 28 d 病死率的独立危险因素,对这两个危险因素进行 ROC 曲线分析,结果发现 miR-133a 对 SIC 患者 28 d 病死率具有良好的预测价值,AUC 为 0.826(95%CI 0.703~0.948),当 miR-133a 截断值为 0.17 时,敏感度为 0.842,特异度为 0.829。已经有基础研究发现 miR-499a-5p 通过 p53 来调节与之相关的心肌细胞凋亡通路^[11],miR-133a 通过抑制 TAGLN2 表达,介导缺氧导致的心肌细胞凋亡^[12]。本次研究表明,miR-133a、miR-499a-5p 具有成为 SIC 诊断标志物的潜在价值,而 miR-133a 更有望成为同时具有诊断和预后评估价值的生物标志物,从而有望解决“SIC 诊断‘空白’”这一临床棘手难题。

本研究仍存在欠缺之处,miR -133a 和 miR -499a-5p 诊断 SIC 的敏感性偏低,尚不足以成为理想的诊断标志物,同时不排除样本量偏小所造成的误差,需要进一步扩大样本量以进一步确定 miR -133a 和 miR -499a-5p 的诊断及预后评估价值。另一方面,随着越来越多的核酸水平标志物被不断发现以及其相关机制研究的深入,相信会出现具有更高敏感性和特异性的生物标志物,用于 SIC 的诊断和预后评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851. DOI:10.1056/NEJMra1208623.
- [2] Yuki K, Murakami N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 57-69. DOI:10.2174/1871529X15666150108114810.
- [3] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review [J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 62-75. DOI:10.1001/jama.2017.17687.
- [4] Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts [J]. *JAMA*, 2014, 312(1): 90-92. DOI:10.1001/jama.2014.5804.
- [5] Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, et al. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodeling factors[J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 114-119. DOI:10.1038/s41586-018-0253-5.
- [6] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction)[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 107-121. DOI:10.1016/j.yjmcc.2016.03.015.
- [7] Halushka PV, Goodwin AJ, Halushka MK. Opportunities for microRNAs in the crowded field of cardiovascular biomarkers[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 211-238. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827.
- [8] Wang HJ, Zhang PJ, Chen WJ, et al. Four serum microRNAs identified as diagnostic biomarkers of sepsis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73 (4): 850-854. DOI:10.1097/TA.0b013e31825a7560.
- [9] Corsten MF, Dennert R, Jochems S, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6): 499-506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.
- [10] Tacke F, Roderburg C, Benz F, et al. Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(5): 1096-1104. DOI:10.1097/CCM.0000000000000131.
- [11] Chua SK, Wang BW, Lien LM, et al. Mechanical stretch inhibits microRNA499 via p53 to regulate calcineurin-a expression in rat cardiomyocytes[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148683. DOI: 10.1371/journal.pone.0148683.
- [12] Li AY, Yang Q, Yang K. miR-133a mediates the hypoxia-induced apoptosis by inhibiting TAGLN2 expression in cardiac myocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2): 173-181. DOI: 10.1007/s11010-014-2273-2.
- [13] Poelaert J. Diastolic dysfunction and sepsis: the devil is in the detail[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 555-557. DOI:10.1093/bja/aex325.
- [14] Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart [J]. *Circulation*, 2007, 116(7): 793-802. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678359.
- [15] Dalton A, Shahul S. Cardiac dysfunction in critical illness[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 158-164. DOI:10.1097/ACO.0000000000000572.
- [16] 张媛媛,董艾莉,王妍妍,等.脓毒症心肌损伤的线粒体机制[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38 (8): 755-757, 插 1. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.08.019.
- [17] 金培培,卢文斌,殷武,等.脓毒症免疫抑制病理机制及其治疗现状 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (4): 349-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.04.014.
- [18] Parlato M, Philippart F, Rouquette A, et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (7): 1061-1070. DOI:10.1007/s00134-018-5228-3.
- [19] Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (9). pii: e005930. DOI:10.1161/JAHA.117.005930.
- [20] Tiruvoipati R, Sultana N, Lewis D. Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis [J]. *Emerg Med Australas*, 2012, 24 (2): 151-158. DOI:10.1111/j.1742-6723.2011.01530.
- [21] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J/OL]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 22. DOI:10.1186/s40560-016-0148-1.

(本文编辑:华云)