

急性胰腺炎患者血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 水平与病情严重程度的相关性*

汉中市三二〇一医院 李刚 王学莉*, 汉中 723000

摘要 目的:探讨急性胰腺炎(AP)患者血清微小 RNA-551-5p(miR-551-5p)、微小 RNA-126a-5p(miR-126a-5p)表达水平与 AP 严重程度的相关性。方法:收集 127 例 AP 患者的临床资料,根据病情严重程度分为轻症 AP(MAP 组)63 例和重症 AP(SAP 组)64 例;另选取健康体检者 60 例为对照组。采用实时定量 PCR(qRT-PCR)检测 3 组血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清白介素 6(IL-6)、白介素 18(IL-18)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、淀粉酶(AMS)及脂肪酶(LPS)水平;利用 Pearson 法分析血清 miR-551-5p 及 miR-126a-5p 水平与患者 Ranson 评分、急性生理与慢性健康评估(APACHE II)评分、血清生化指标的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估血清 miR-551-5p 及 miR-126a-5p 水平对 AP 的诊断价值;采用 Logistic 回归分析评估影响 AP 的危险因素。结果:与对照组比较,SAP 组血清 TNF- α 、IL-6、IL-18、CRP、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$),MAP 组血清 IL-6、IL-18、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$);与 MAP 组比较,SAP 组血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 miR-551-5p 与 TNF- α 、IL-6、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分呈正相关(r 值依次为 0.755, 0.684, 0.531, 0.519, 0.712, 0.679, 均 $P < 0.05$);血清 miR-126a-5p 与 IL-6、IL-18、AMS 水平及 Ranson 评分呈正相关(r 值依次为 0.711, 0.678, 0.628, 0.701, 均 $P < 0.05$);血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 诊断 SAP 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.809/0.800,截断值分别为 2.01/1.54,敏感度分别为 73.1%/85.3%,特异性分别为 82.8%/72.4%;二者联合诊断的 AUC 为 0.965,敏感度为 96.5%,特异性为 82.4%;多因素 Logistic 分析结果显示高水平血清 AMS、LPS、miR-551-5p、miR-126a-5p 是 AP 的危险因素。结论:血清高水平 miR-551-5p 及 miR-126a-5p 可能反映 AP 患者病情严重程度,是评估 SAP 患者预后的潜在指标。

关键词 微小 RNA-551-5p; 微小 RNA-126a-5p; 急性胰腺炎

中图分类号 R657.5⁺1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200307

Correlations between serum miR-551-5p and miR-126a-5p levels with severity of acute pancreatitis Li Gang, WANG Xue-li*. Hanzhong 3201st Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract Objective: To detect the expression of serum microRNA-551-5p (miR-551-5p) and microRNA-126a-5p (miR-126a-5p) in patients with acute pancreatitis (AP), and to explore the correlation between their expression levels and the severity of AP. Methods: The clinical data of 127 patients with AP were collected, and the patients were divided into 63 cases of mild AP (MAP group) and 64 cases of severe AP (SAP group) according to the severity of the disease. The 60 healthy subjects were selected as the control group. The levels of serum miR-551-5p and miR-126a-5p in each group were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the contents of serum interleukin 6 (IL-6), IL-18, tumor necrosis factor α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), amylase (AMS), and lipase (LPS) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between miR-551-5p and miR-126a-5p expression levels with the Ranson score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, serum biochemical indicators in patients with AP was analyzed by the Pearson method. The diagnostic value of miR-551-5p and miR-126a-5p in AP was evaluated by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve. The risk factors of AP were analyzed by Logistic regression. Results: Compared with the control group, the levels of TNF- α , IL-6, IL-18, CRP, AMS, LPS, and Ranson and APACHE II scores in the SAP group were significantly increased (all $P < 0.05$); the levels of IL-6, IL-18, AMS, LPS, and scores of Ranson and APACHE II in the MAP group were significantly increased (all $P < 0.05$). As compared with the MAP

*基金项目:陕西省汉中市 3201 医院课题基金资助
(No:3201yk201601)

*通信作者:王学莉, E-mail:xlwang@sina.com

group, the levels of TNF- α , IL-6, and CRP, and Ranson and APACHE II scores in the SAP group were significantly increased (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum miR-551-5p was positively correlated with TNF- α , IL-6, AMS, LPS levels, Ranson and APACHE II scores (r values were 0.755, 0.684, 0.531, 0.519, 0.712, 0.679, respectively, all $P < 0.05$); serum miR-126a-5p was positively correlated with IL-6, IL-18, AMS levels and Ranson scores (r values were 0.711, 0.678, 0.628, 0.701, all $P < 0.05$). The ROC curve results showed that the areas under the curve (AUC) for miR-551-5p and miR-126a-5p in the diagnosis of SAP was 0.809 and 0.800, the cutoffs were 2.01 and 1.54, the sensitivity was 73.1% and 85.3%, and the specificity was 82.8% and 72.4% respectively. The AUC of the combined diagnosis was 0.965, the sensitivity was 96.5%, and the specificity was 82.4%. The multivariate Logistic analysis showed that high serum AMS, LPS, miR-551-5p, miR-126a-5p levels were risk factors for AP. Conclusion: The high levels of miR-551-5p and miR-126a-5p in serum may reflect the severity of AP patients, which is a potential index to evaluate the prognosis of SAP patients.

Key words MiR-551-5p; MiR-126a-5p; Acute pancreatitis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种原因促使胰酶在胰腺内激活,导致胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的一种炎症反应^[1]。根据病变程度可分为轻症 AP(mild AP, MAP)与重症 AP(severe AP, SAP)^[2]。研究表明血清微小 RNA-551-5p(miR-551-5p)和微小 RNA-126a-5p(miR-126a-5p)在 AP 患者血清中表达异常^[3,4]。本研究探讨 AP 患者血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 水平与病情严重程度的相关性,旨在为临床诊断和治疗提供新的研究方向。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2015 年 9 月~2018 年 6 月汉中市三二〇一医院收治的 127 例 AP 患者的临床资料,分为 MAP 组和 SAP 组。MAP 组 Ranson 评分 < 3 分;急性生理与慢性健康评估 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 < 8 分。SAP 组具备下述条件之一:Ranson 评分 ≥ 3 分;APACHE II 评分 ≥ 8 分。其中 MAP 组 63 例(男 30,女 33),年龄 30~75 岁,平均(53.12 $\pm$ 7.13)岁;SAP 组 64 例(男 32,女 32),年龄 30~75 岁,平均(54.73 $\pm$ 6.84)岁。另选取同期健康体检者 60 例为对照组(男 27,女 33),年龄 25~71 岁,平均(54.82 $\pm$ 7.18)岁。各组年龄、性别比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

纳入与排除标准 2 组患者均符合中华医学会消化病学分会胰腺病学组制定标准^[5];电子计算机断层扫描 CT 分级为 D、E。排除患有急性胆囊炎、胆石病、胃及十二指肠穿孔等易混淆疾病患者;长期

服用糖皮质激素,近期服用降脂药物;肿瘤患者。本研究经过医院伦理委员会审核通过,患者或家属均知情同意并签署同意书。

方法

标本采集 AP 组于发病 24 h 内、对照组于晨起空腹采集静脉血 5 mL,置于 EP 管内,4℃,以 3 000 r/min,离心 20 min,吸取上清液置于另一 EP 管内, -80℃ 保存,现用现融。因溶血会使实验室指标及 miRNA 测定假阳性增高,因此剔除明显溶血样本。实时定量 PCR(quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 的相对表达量。按照 Trizol 试剂盒(Invitrogen 公司)说明书操作,提取血清总 RNA,本实验提取 RNA 浓度为 400 ng/ μ L,然后取 1 μ L RNA 样本 50 倍稀释,采用紫外分光光度计分别测定 RNA 160/280 nm 的吸光度, OD260/OD280 鉴定 RNA 的纯度为 1.821。按照 miRNA 反转录试剂盒操作步骤将 2 μ g RNA 反转录为 cDNA,之后按照 SYBR Green RCR master mix 试剂说明配反应体系并加样。qRT-PCR 反应体系共为 20 μ L:SYBR Premix Ex Taq II (2 $\times$) 10 μ L, cDNA 2.0 μ L,上下游引物各 0.8 μ L, ROX Reference Dye II (50 $\times$) 0.4 μ L, ddH₂O 6.0 μ L。完成后将其放入荧光定量 PCR 仪上进行反应,程序设定为:95℃ 30 s, 95℃ 15 s, 60℃ 15 s, 72℃ 15 s, 共 40 个循环, 72℃ 终延伸 10 min。以 U6 为内参基因,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物设计,见表 1。反应结束后收集数据,并对所得数据 Ct 值进行分析,采用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'—3'	反向引物 5'—3'
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTTG
miR-551-5p	ACGCTCAGTTAATGCTAATCGTGATA	ATTCCATGTTGTCCACTGCTCTCTG
miR-126a-5p	GGGAUAGUAGCUGUCAAAATT	UUUGACAGCUACUAUUCCTT

临床相关指标检测:应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清白介素 6(interleukin 6, IL-6)、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、淀粉酶(amyase, AMS)及脂肪酶(lipase, LPS)含量。人 TNF- α 检测试剂盒购自上海基免实业有限公司、人 IL-6 ELISA 试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司、人 IL-18 ELISA 试剂盒购自上海基免实业有限公司、人 CRP 检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司、LPS 试剂盒购自北京索莱宝生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。另按照 α -淀粉酶测定试剂盒(硝基水杨酸法)^[6]检测血清 AMS 活性。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较

采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;采用 Pearson 法进行相关性分析;ROC 曲线分析血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 对 AP 严重程度的诊断价值;采用 Logistic 回归分析法评估影响 AP 发生的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清生化指标及 AP 严重程度 与对照组比较, SAP 组血清 TNF- α 、IL-6、IL-18、CRP、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$); MAP 组血清 IL-6、IL-18、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$);与 MAP 组比较, SAP 组血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平、Ranson 及 APACHE II 评分显著升高(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清生化指标及 AP 严重程度比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-18(pg/mL)	CRP(mg/L)
对照组	60	12.11 $\pm$ 2.01	15.62 $\pm$ 2.61	21.63 $\pm$ 3.58	6.18 $\pm$ 1.13
MAP 组	63	12.14 $\pm$ 2.01	200.16 $\pm$ 31.24 *	105.12 $\pm$ 17.11 *	7.61 $\pm$ 1.27
SAP 组	64	13.27 $\pm$ 2.61 **	534.67 $\pm$ 87.69 **	111.38 $\pm$ 20.10 *	12.61 $\pm$ 4.29 **
组别	例	AMS(U/L)	LPS(U/mL)	Ranson 评分(分)	APACHE II 评分(分)
对照组	60	101.92 $\pm$ 28.12	1.20 $\pm$ 0.21	1.03 $\pm$ 0.17	6.54 $\pm$ 1.01
MAP 组	63	238.61 $\pm$ 39.77 *	1.79 $\pm$ 0.27 *	1.32 $\pm$ 0.22 *	7.94 $\pm$ 1.32 *
SAP 组	64	241.59 $\pm$ 40.11 *	1.81 $\pm$ 0.33 *	3.26 $\pm$ 0.54 **	8.13 $\pm$ 1.31 **

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 MAP 组比较,** $P < 0.05$

血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 相对表达量 与对照组比较,2 组 AP 患者血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 相对表达量显著升高,且 SAP 组高于 MAP 组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 3 组血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 相对表达量比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	miR-551-5p	miR-126a-5p
对照组	60	0.96 $\pm$ 0.27	1.01 $\pm$ 0.26
MAP 组	63	1.34 $\pm$ 0.39 *	1.26 $\pm$ 0.39 *
SAP 组	64	2.17 $\pm$ 0.76 **	1.98 $\pm$ 0.67 **

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 MAP 组比较,** $P < 0.05$

血清 miR-551-5p 和 miR-126a-5p 水平与各指标相关性 Pearson 相关性分析显示,血清 miR-551-5p 与 TNF- α 、IL-6、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分呈正相关(均 $P < 0.05$),与血清 IL-18 及 CRP 水平无相关性(均 $P > 0.05$);miR-126a-5p 与血清 IL-6、IL-18、AMS 水平及 Ranson 评分呈正相关(均 $P < 0.05$),与血清 TNF- α 、CRP、LPS 水平及 APACHE II 评分无相关性(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 4 血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 水平与各指标相关性

指标	miR-551-5p		miR-126a-5p	
	r	P	r	P
TNF- α	0.755	0.000	0.139	0.871
IL-6	0.684	0.001	0.711	0.000
IL-18	0.312	0.674	0.678	0.002
CRP	0.259	0.715	0.257	0.736
AMS	0.531	0.007	0.628	0.003
LPS	0.519	0.008	0.151	0.866
Ranson 评分	0.712	0.000	0.701	0.000
APACHE II 评分	0.679	0.001	0.312	0.711

血清 miR-551-5p 及 miR-126a-5p 对 SAP 的诊断价值 以 MAP 组和 SAP 组患者血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 水平作 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 诊断 SAP 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.809(95% CI: 0.783 ~ 0.912, $P < 0.05$)、0.800(95% CI: 0.712 ~ 0.867),截断值分别为 2.01、1.54,敏感性分别为 73.1%、85.3%,特异性分别为 82.8%、72.4%;二者联合诊断的 AUC 为 0.965(95% CI: 0.866 ~ 0.953),

敏感性为 96.5%, 特异性为 82.4%, 见图 1。

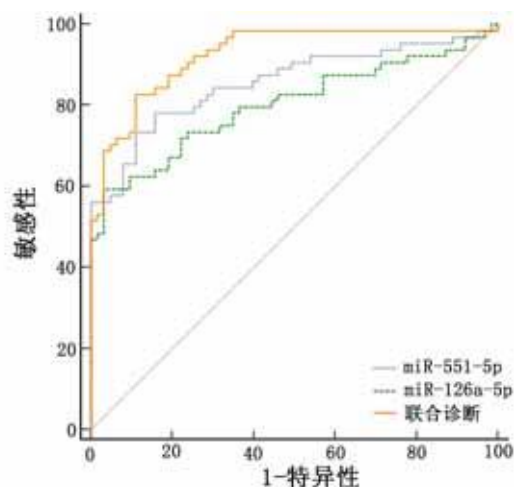


图1 血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 诊断 SAP 的 ROC 曲线

影响 AP 的多因素分析 将 AP 是否发生作为因变量,以血清 TNF- α 、IL-6、IL-18、CRP、AMS、LPS、miR-551-5p、miR-126a-5p 为自变量并进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 AMS、LPS、miR-551-5p、miR-126a-5p 水平是 AP 的危险因素,见表 5。

讨论

近年来,越来越多的研究表明 miRNA 可能参与了 AP 的发展过程^[6,7]。刘隽等^[8]发现 miR-21-3p 表达水平随 AP 严重程度增加而升高。Zhang 等^[9]研究表明,MAP 组和 SAP 组患者血清炎症细胞因子水平明显高于对照组,血清 miR-551b-5p 在 MAP 组和 SAP 组患者中呈高表达,参与调节炎症反应,并且与疾病严重程度有关。杨晓娟等^[10]研究发现 SAP 患者血清 miR-551b-5p 表达水平明显升高,且与 SAP 严重程度和胃肠功能障碍相关。Liu 等^[4]利用 qRT-PCR 技术检测 MAP 和 SAP 患者血清 miRNA,结果发现包括 miR-551b-5p 在内的多数 miRNA 表达水平显著上升,ROC 结果表明 miR-551b-5p 可预测 AP 的严重程度。本研究中,2 组 SAP 患者血

清 miR-551-5p 水平明显高于对照组,且与血清 TNF- α 、IL-6、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分呈正相关,提示血清 miR-551-5p 水平异常升高对 AP 的发生有一定促炎作用;SAP 组 miR-551-5p 水平显著高于 MAP 组,提示血清 miR-551-5p 可能参与了 AP 发展过程,可能与病情严重程度相关。已有大量研究报道 miRNAs 参与调控多种重要的生理和病理过程,包括细胞增殖、迁移和凋亡^[11,12]。在多种 miRNA 中,microRNA-126a-5p 在肺、肝、心脏等血管内皮细胞和组织中表达丰富。Xu 等^[13]通过建立缺氧新生大鼠模型,使用微阵列识别与新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)进程相关的 miRNA,结果显示 miR-126a-5p 表达升高,可能是缺氧诱导内皮向间充质转化的作用,其潜在机制可能与 p85- β /p-AKT 途径有关。本研究中,2 组 AP 患者血清 miR-126a-5p 水平明显高于对照组,且与血清 IL-6、IL-18、AMS 水平及 Ranson 评分呈正相关,提示血清 miR-126a-5p 的异常表达可能通过某种途径参与炎症反应;2 组 AP 患者血清 miR-126a-5p 水平显著升高,且 SAP 组高于 MAP 组,提示血清 miR-126a-5p 可能与病情严重程度相关,控制其表达水平可能对改善患者预后具有重要意义。AP 是一种急性炎症反应,当机体受到伤害,炎症因子含量在短时间内急速上升^[14]。本研究中,SAP 组与 MAP 组患者血清 IL-6、IL-18、AMS、LPS 水平、Ranson 及 APACHE II 评分均明显高于对照组,提示 AP 相关性 miR-126a-5p、miR-126a-5p 异常表达对炎症过程产生重要影响作用,可能的机制是 miR-126a-5p、miR-126a-5p 通过其靶基因的激活,表达某种能与炎性因子靶向结合的配体,从而激活胰腺相关蛋白酶活性,引起自身消化作用。

综上所述,血清 miR-551-5p、miR-126a-5p 水平可能反映 AP 患者病情严重程度,是评估 SAP 患者预后的潜在指标。

表5 影响 AP 的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
TNF- α	0.512	0.437	1.372	0.003	1.668	0.762 ~ 3.652
IL-6	0.279	1.410	0.039	0.103	1.322	0.669 ~ 2.612
IL-18	0.189	1.021	0.034	0.101	1.209	0.628 ~ 2.326
CRP	0.216	0.120	3.240	0.002	1.241	0.712 ~ 2.163
AMS	0.455	0.316	2.070	0.035	1.576	1.126 ~ 2.205
LPS	0.913	0.437	4.355	0.015	2.491	2.131 ~ 2.914
miR-551-5p	0.455	0.316	2.070	0.035	1.576	1.126 ~ 2.205
miR-126a-5p	0.913	0.437	4.355	0.015	2.491	2.131 ~ 2.914

(下转第 215 页)

II 评分 > PCT > SOFA 评分 > CRP。尿 KIM-1 及 L-FABP 水平均可单独用于评估脓毒症 AKI, 较常规评估指标可以更早在尿液检测中得到体现。提示在临床 AKI 早期, 肾小管及肾间质已出现损伤, 尿液的生物标志物检测已经出现异常, 有助于临床更早的预警和干预。由尿 KIM-1 及 L-FABP 水平绘制的 AUC 高于 APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT 及 CRP, 提示特异的肾损伤指标对预测脓毒症 AKI 的价值更高、更早。联合尿 KIM-1 及 L-FABP 水平指标, 其 AUC 达 0.818, 较单独使用预测价值更大。

参考文献

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843):756-766.
- Siew ED, Ware LB, Bian A, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(4):786-794.
- Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al. Urinary KM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography [J]. *Heart vessels*, 2015, 30(6):703-711.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):179-184.
- Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5):1657-1668.
- Shalini C, Takeisha F, Kapke GF. Assay Validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker [J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5(2):128-134.
- 鹿静, 韩林, 黄敏燕, 等. 乌司他汀对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(2):133-135.
- Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4):465-472.
- Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10):1559-1563.
- 罗亮, 杨承健, 陆肖娴, 等. 尿液中肾损伤标志物对急性呼吸窘迫综合征并发急性肾损伤的诊断预后价值 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(8):827-831.
- Zhang J, Zeng H, Wang N, et al. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary kidney injury molecule-1 levels [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(1):49-55.
- Vlasakova K, Erdos Z, Troth SP, et al. Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 138(1):3-20.
- Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7):863-878.
- Obata Y, Atsuko Kamijo-Ikemori, Daisuke Ichikawa, et al. Clinical usefulness of urinary liver-type fatty-acid-binding protein as a perioperative marker of acute kidney injury in patients undergoing endovascular or open-abdominal aortic aneurysm repair [J]. *J Anesth*, 2016, 30(1):89-99.
- Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(8):708-714.
- Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. [J]. *Shock*, 2009, 31(5):454-459.

(2019-03-13 收稿 2019-10-28 修回)

(上接第 206 页)

参考文献

- 王剑彬, 吴彩月, 王丽斯, 等. 血清 miR-216a 水平与急性胰腺炎严重程度相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23):3228-3230.
- 吴东, 钱家鸣. 急性胰腺炎分类的历史演变与现状思考 [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(12):873-875.
- Kontarakis Z, Rossi A, Ramas S, et al. Mir-126 is a conserved modulator of lymphatic development [J]. *Dev Biol*, 2018, 437(1):120-130.
- Liu P, Xia L, Zhang WL, et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(3):159-166.
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. *胃肠病学*, 2013, 29(4):656-660.
- 张旭, 付强, 秦涛, 等. 急性胰腺炎患者血清长链非编码 RNA-MEG3 表达及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1):28-30.
- Wei Z, Liu Y, Wang Y, et al. Downregulation of Foxo3 and TRIM31 by miR-551b in side population promotes cell proliferation, invasion, and drug resistance of ovarian cancer [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(11):126-138.
- 刘隽, 王国良, 柳严, 等. 微小核糖核酸-21-3p 在小鼠胰腺炎模型中的表达和意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(2):268-270.
- Zhang Y, Yan L, Han W. Elevated level of miR-551b-5p is associated with inflammation and disease progression in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(6):649-655.
- 杨晓娟. 重症急性胰腺炎相关性 MiR-551b-5p 对 ICC 细胞 C-KIT 基因的表达和细胞内钙离子浓度的影响 [D]. 南昌大学, 2016.
- Yang L, Wang Y, Shi S, et al. The TNF- α induced expression of miR-130b protects cervical cancer cells from the cytotoxicity of TNF- α [J]. *Febs Open Bio*, 2018, 8(4):614-627.
- Zhang H, Cai YC, Li Z, et al. Long noncoding RNA NEAT1 regulate papillary thyroid cancer progression by modulating miR-129-5p/KLK7 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10):6638-6648.
- Xu YP, He Q, Shen Z, et al. MiR-126a-5p is involved in the hypoxia-induced endothelial-to-mesenchymal transition of neonatal pulmonary hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(6):552-561.
- 侯婷婷, 侯煜, 李远, 等. 急性胰腺炎患者血浆硫化氢、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):374-377.

(2018-11-02 收稿 2020-03-10 修回)