

血清 miR-150、IL-18 水平有助于评估脓毒症休克患者的预后*

吴梅秋^{1*} 邱名耀² 王海曼¹ 黎晓虹¹

海南医学院第一附属医院¹ 创伤 ICU² 急诊科, 海南海口 570102

摘要 目的:探讨脓毒症休克患者血清中微小 RNA-150(miR-150)、白细胞介素-18(IL-18)水平,与脓毒症休克的关系。方法:选取2017年3月-2020年3月海南医学院第一附属医院住院的脓毒症患者115例,按照病情严重程度分为脓毒症组(83例)和脓毒症休克组(32例),选取同期体检健康者120例作为对照组。根据3个月预后结果将脓毒症休克组患者分为预后良好组(23例)和预后不良组(9例)。采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测所有受试者血清 miR-150 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 IL-18 水平, Pearson 分析脓毒症休克组患者 miR-150、IL-18 水平与实验室指标及评分的相关性,采用 Logistic 回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素。结果:对照组、脓毒症组、脓毒症休克组白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、降钙素原(PCT)水平依次升高,血小板计数(PLT)水平依次降低(P 均 <0.05);脓毒症休克组病程长于脓毒症组;天门冬氨酸转氨酶(AST)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分、急性生理与慢性健康状态评估(APACHE II)评分高于脓毒症组(P 均 <0.05);对照组、脓毒症组、脓毒症休克组血清 miR-150 表达水平依次降低,而 IL-18 水平依次升高(P 均 <0.05);脓毒症休克组患者 miR-150 与 CRP、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分、IL-18 呈负相关(P 均 <0.05);IL-18 与 WBC、CRP、NLR、APACHE II 评分呈正相关,与 PLT 呈负相关(P 均 <0.05);与预后良好组比较,预后不良组血清 miR-150 表达水平更低,IL-18 水平更高(P 均 <0.05);血清 CRP、IL-18 高水平及 miR-150 低水平是影响脓毒症休克患者预后的危险因素。结论:脓毒症休克患者血清中 miR-150 呈低表达、IL-18 呈高表达,且与患者不良预后有一定关系。

关键词 微小 RNA-150; 白细胞介素-18; 脓毒症休克; 预后

中图分类号 R459.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210611

Serum miR-150 and IL-18 levels are helpful to evaluate prognosis of patients with septic shock WU Mei-qi^{1*}, QIU Ming-yao², WANG Hai-man¹, LI Xiao-hong¹. ¹Trauma ICU, ²Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Corresponding author: WU Mei-qi, E-mail: wuqiumei5927@163.com

Abstract Objective: To investigate the serum microRNA-150 (miR-150) and interleukin-18 (IL-18) levels in patients with septic shock and their relationship with septic shock. Methods: A total of 115 patients with sepsis admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from March 2017 to March 2020 were selected and divided into sepsis group (83 cases) and sepsis shock group (32 cases) according to the severity of the disease. Totally, 120 healthy people in the same period were selected as the control group. According to the 3-month prognosis, the patients in septic shock group were divided into good prognosis subgroup (23 cases) and poor prognosis subgroup (9 cases). The serum miR-150 levels were detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR), and serum IL-18 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson was used to analyze the correlation between miR-150, IL-18 levels and laboratory indexes and scores in septic shock group, and Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of patients with septic shock. Results: The leukocyte count, C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT) and procalcitonin (PCT) in control group, sepsis group and sepsis shock group increased in turn, and the level of platelet count (PLT) decreased in turn (all $P < 0.05$). The course of sepsis shock group was longer than that of sepsis group, and the aspartate aminotransferase (AST), the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were higher than those in sepsis group (P all < 0.05); the expression level of serum miR-150 decreased in control group, sepsis group and sepsis shock group, while the level of IL-18

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(No:18A200064)

* 通信作者:吴梅秋,E-mail:wuqiumei5927@163.com,海南省海口市龙华区龙华路31号海南医学院第一附属医院创伤 ICU

increased in turn (P all < 0.05); in septic shock group, miR-150 was negatively correlated with CRP, NLR, SOFA score, APACHE II score and IL-18 (P all < 0.05); IL-18 was positively correlated with leukocyte count, CRP, NLR and APACHE II scores, and negatively correlated with PLT (P all < 0.05). The expression level of serum miR-150 was lower and the level of IL-18 was higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup (P all < 0.05). High levels of serum CRP, IL-18 and low levels of miR-150 were risk factors affecting the prognosis of patients with septic shock. Conclusion: The expression of miR-150 was low and IL-18 was high in patients with septic shock, which was related to the poor prognosis of patients.

Key words MicroRNA-150; Interleukin-18; Septic shock; Prognosis

脓毒症是宿主对感染的失控反应,并导致危及生命的器官功能障碍,具有高发病率及高病死率特征,其发生会导致患者生活质量降低、认知功能障碍等一系列远期并发症,发病机制未明。免疫炎症反应紊乱在脓毒症发生发展中发挥重要作用,与不良预后密切相关,脓毒症是一种多病因引起异质性的临床综合征^[1~3]。有文献报道微小 RNA-150 (miRNA-150, miR-150) 不仅能够抑制 CD4⁺ T 细胞的增殖和活化,而且能够促进细胞凋亡^[4]。白细胞介素-18 (IL-18) 是一种多效性细胞因子,是自然杀伤细胞和 CD4⁺ T 辅助淋巴细胞中干扰素- γ 的有效诱导剂,参与调节先天和后天免疫应答^[5],其可能与脓毒症患者发生免疫应答有关。本研究探讨血清 miR-150、IL-18 表达与脓毒症休克病情的相关性。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 3 月-2020 年 3 月海南医学院第一附属医院收治的脓毒症患者 115 例(男 59,女 56),年龄 43~69 岁,平均(56.7 \pm 6.6)岁。根据 2016 年制定的脓毒症和脓毒性休克定义的第三次国际共识中相关诊断标准^[6]将纳入患者分为脓毒症组 83 例,脓毒症休克组 32 例。脓毒症的诊断标准:呼吸频率 ≥ 22 次/min、收缩压 ≤ 100 mmHg、意识改变。脓毒症休克的诊断标准:需要血管活性药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、血清乳酸(Lac)浓度 > 2 mmol/L。

纳入标准:①符合相关诊断标准^[6];②序贯器官功能衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分^[7] ≥ 2 分。

排除标准:①其他免疫系统功能障碍者;②伴有严重心、肝、肾疾病;③合并恶性肿瘤;④其他系统慢性炎症反应性疾病患者;⑤已接受化疗、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者;⑥自动出院或不明原因死亡的患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

选取同期海南医学院第一附属医院体检健康者 120 例(男 63,女 57)作为对照组,年龄 42~70 岁,平均(56.3 \pm 7.2)岁,对照组、脓毒症组、脓毒症休克组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

主要试剂与仪器 RNA 提取试剂盒(美国 Ambio 公司,批号 DK5793);反转录试剂盒(宝生物工程大连有限公司,批号 RR027L);荧光定量 PCR 试剂盒(miScript SYBR[®] Green Mix)(杭州主诺生物技术有限公司,批号 RT0517-06);IL-18 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(上海两唐生物科技有限公司,批号 EXN-2607);实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)仪(美国 ABI 公司,型号 Prism7500);酶标仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 DTX880)。

方法

1. 样品采集与保存。患者均在入院后采集肘静脉血 8 mL,对照组于早晨空腹采集静脉血 8 mL,静置 15 min 后,在 4 $^{\circ}$ C 以 3 500 转/min,离心 15 min,取上层血清于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待检。

2. qRT-PCR 法检测血清中 miR-150 水平。采用 RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA,反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用 qRT-PCR 仪对 miR-150 及其内参 U6 进行扩增,引物由上海生工生物工程有限公司合成,见表 1。qRT-PCR 反应体系共 20 μ L: cDNA (50 ng/ μ L) 2 μ L, miScript SYBR[®] Green Mix 10 μ L,上下游引物(10 μ M)各 0.8 μ L, ddH₂O 6.4 μ L。反应条件:93 $^{\circ}$ C 预变性 7 min;92 $^{\circ}$ C 20 s,61 $^{\circ}$ C 25 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。每份样品均设 3 个重复孔,采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算血清 miR-150 相对表达量,见表 1。

3. ELISA 检测血清中 IL-18 水平。从 -80 $^{\circ}$ C 冰箱取出 2 组血清标本,ELISA 检测血清中 IL-18 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

4. 实验室指标及评分。分别记录并统计患者入住ICU 24 h内和对照组体检时相关指标,其中主要包括体温、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、降钙素原(PCT)、Lac、肌酐(SCr),并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)。同时记录患者急性生理与慢性健康状态评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分^[8]以及住院期间最严重时的SOFA评分^[7]。

随访 随访观察起点为治疗结束,终点为治疗结束后3个月,通过电话、微信等方式随访。以ICU内死亡为首要结局指标,根据牛津急性疾病严重程度评分(Oxford acute severity of illness score, OASIS)系统最佳阈值^[9]分为预后良好组(OASIS ≤ 26分, 23例)、预后不良组(OASIS > 26分, 9例)。

统计学分析 采用SPSS 21.0统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料用百分数(%)表示,行 χ^2 检验;采用Pearson分析脓毒症休克患者miR-150、IL-18与实验室指标及评分的相关性;Logistic回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素。以P < 0.05为差异有统计学意义。

结果

一般资料 3组受试者年龄、性别、Lac及SCr比较,差异无统计学意义(P均 > 0.05);对照组、脓毒症组、脓毒症休克组WBC、CRP、ALT、PCT水平依次升高,PLT水平依次降低(P均 < 0.05);脓毒症休克组病程长于脓毒症组;AST、NLR、SOFA评分、APACHE II评分高于脓毒症组(P均 < 0.05);脓毒症组和脓毒症休克组患者体温高于对照组(P均 < 0.05);脓毒症休克组患者AST水平高于对照组(P < 0.05),见表2。

血清miR-150、IL-18表达水平 与脓毒症组和对照组比较,脓毒症休克组血清miR-150表达水平更低,而IL-18水平更高(P均 < 0.05)。与对照组比较,脓毒症组血清miR-150表达水平更低,IL-18水平更高(P均 < 0.05),见表3。

miR-150、IL-18水平与实验室相关指标的相关性 脓毒症休克组患者miR-150与CRP水平、NLR、SOFA评分、APACHE II评分、IL-18水平呈负相关(P均 < 0.05);IL-18水平与WBC、CRP水平、NLR、APACHE II评分呈正相关,与PLT呈负相关(P均 < 0.05),见表4。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-150	TCTCCCAACCCTTGATACCACTG	CAGTGCCTGTCGTGGAGT
U6	GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT	GTTTAAGCACTTCGCAAGGTA

表2 一般资料比较

组别	对照组 (n = 120)	脓毒症组 (n = 83)	脓毒症休克组 (n = 32)	$\chi^2/t/F$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.32 ± 6.17	56.73 ± 6.61	57.03 ± 6.34	0.203	0.816
性别(男/女)	63/57	41/42	18/14	0.472	0.494
病程(d, $\bar{x} \pm s$)	-	2.48 ± 0.35	3.25 ± 0.36 [#]	10.490	0.000
体温(°C, $\bar{x} \pm s$)	36.37 ± 0.85	38.24 ± 1.13 [*]	38.31 ± 1.15 [*]	29.601	0.000
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	4.35 ± 3.25	105.52 ± 50.56 [*]	143.19 ± 56.59 ^{*#}	286.056	0.000
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.10 ± 4.76	13.47 ± 4.54 [*]	15.38 ± 4.68 ^{*#}	85.891	0.000
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	158.64 ± 20.35	123.43 ± 22.46 [*]	102.45 ± 21.86 ^{*#}	124.261	0.000
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	45.27 ± 11.23	68.35 ± 12.31 [*]	75.17 ± 11.34 ^{*#}	139.227	0.000
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	48.09 ± 11.64	105.42 ± 21.42	118.35 ± 21.84 ^{*#}	375.516	0.000
PCT($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	3.25 ± 2.03	11.46 ± 2.13 [*]	18.42 ± 2.32 ^{*#}	807.471	0.000
NLR($\bar{x} \pm s$)	-	21.24 ± 5.62	25.63 ± 6.28 [#]	3.632	0.000
SOFA评分(分, $\bar{x} \pm s$)	-	6.52 ± 1.64	9.82 ± 1.25 [#]	10.279	0.000
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$)	-	19.52 ± 5.23	24.05 ± 5.62 [#]	4.077	0.000
Lac(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	-	2.18 ± 0.45	2.37 ± 0.52	1.942	0.055
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	-	105.35 ± 102.32	135.35 ± 103.25	1.406	0.163

注:与对照组比较,*P < 0.05;与脓毒症组比较,#P < 0.05

表3 3组血清miR-150、IL-18表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	miR-150	IL-18 (pg/mL)
对照组	120	1.14 ± 0.30	36.03 ± 8.11
脓毒症组	83	0.73 ± 0.22*	67.78 ± 16.44*
脓毒症休克组	32	0.32 ± 0.10**	92.91 ± 23.52**
F值	-	154.873	252.801
P值	-	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与脓毒症组比较,** $P < 0.05$

表4 miR-150、IL-18水平与实验室相关指标的相关性

指标	miR-150		IL-18	
	r	P	r	P
病程	-0.156	0.174	0.183	0.105
WBC	-0.122	0.194	0.231	0.014
体温	-0.118	0.139	0.156	0.127
CRP	-0.425	0.002	0.318	0.024
PLT	-0.145	0.123	-0.496	0.000
ALT	-0.183	0.094	0.162	0.114
AST	-0.159	0.107	0.247	0.098
PCT	0.174	0.063	0.101	0.282
NLR	-0.270	0.004	0.333	0.000
SOFA评分	-0.303	0.001	0.180	0.253
APACHE II评分	-0.224	0.016	0.346	0.000
IL-18	-0.517	0.008	-	-

预后良好组与预后不良组血清miR-150、IL-18表达水平比较 与预后良好组比较,预后不良组血清miR-150表达水平更低,IL-18水平更高(P 均 < 0.05),见表5。

表5 预后良好组与不良组血清miR-150、IL-18水平比较($\bar{x} \pm s$)

预后	例	miR-150	IL-18 (pg/mL)
良好组	23	0.46 ± 0.13	72.06 ± 17.10
不良组	9	0.31 ± 0.09	97.12 ± 21.47
t值	-	3.164	3.470
P值	-	0.004	0.002

Logistic回归分析影响脓毒症休克患者预后的因素 将脓毒症休克患者预后是否良好作为因变量,以实验室相关指标为自变量先行单因素分析,结果显示CRP、AST、NLR、APACHE II评分、miR-150、IL-18是影响脓毒症休克患者预后的危险因素;将上述影响预后单因素结果纳入最终多因素Logistic回归分析,其结果显示血清CRP、IL-18高水平及miR-150低水平是影响脓毒症休克患者预后的危险因素,见表6、7。

讨论

脓毒症发病机制一直被认为是失控的炎症反

表6 影响脓毒症休克患者预后的单因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
病程	0.117	0.361	0.105	0.746	1.124	0.554 ~ 2.281
体温	0.243	0.129	3.547	0.060	1.275	0.990 ~ 1.642
CRP	1.128	0.315	12.834	0.000	3.091	1.667 ~ 5.731
WBC	0.840	0.517	2.642	0.104	2.317	0.841 ~ 6.383
PLT	0.132	0.105	1.599	0.206	1.142	0.930 ~ 1.403
ALT	0.701	0.423	2.743	0.098	2.015	0.879 ~ 4.617
AST	1.244	0.532	5.467	0.019	3.649	1.223 ~ 9.841
PCT	0.628	0.321	3.822	0.051	1.873	0.998 ~ 3.514
NLR	1.512	0.563	7.213	0.007	4.536	1.505 ~ 13.674
SOFA评分	0.426	0.383	1.237	0.266	1.531	0.723 ~ 3.243
APACHE II评分	1.202	0.415	8.386	0.004	3.326	1.475 ~ 7.502
miR-150	1.852	0.439	7.662	0.006	3.371	1.426 ~ 7.970
IL-18	1.575	0.516	9.317	0.002	4.831	1.757 ~ 13.282

表7 影响脓毒症休克患者预后的多因素分析

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
CRP	0.485	0.240	4.082	0.043	1.624	1.015 ~ 2.599
AST	0.293	0.372	0.622	0.430	1.341	0.647 ~ 2.780
NLR	0.069	0.236	0.084	0.771	1.071	0.674 ~ 1.701
APACHE II评分	0.387	0.425	0.828	0.363	1.472	0.639 ~ 3.386
miR-150	0.613	0.249	6.061	0.013	1.846	1.133 ~ 3.007
IL-18	1.150	0.512	5.042	0.025	3.157	1.157 ~ 8.612

应,而造成免疫功能紊乱一方面因 T 淋巴细胞功能失调,炎症介质向抗炎反应漂移,导致致炎因子减少,抗炎因子增多;另一方面则因免疫麻痹,即细胞凋亡与免疫无反应性^[10]。在脓毒症期间,促炎性细胞因子是引起脑屏障结构改变的原因,同时也导致患者发生神经炎症,严重影响患者机体健康^[11]。脓毒症恶化原因是多方因素综合引起,包括先前慢性病的加速发展、残余器官损伤和免疫功能受损,因此临床应审查、调整长期用药,防止感染、心力衰竭、肾衰竭和误吸等易引发脓毒症的疾病发生^[12]。本研究显示脓症患者 WBC、CRP、ALT、PCT 水平明显高于对照组,提示脓症患者炎症反应加剧,免疫功能可能发生损伤。

miR-150 是一种负向调节各种免疫细胞发育和分化的主要调节剂,广泛参与炎症调节,尽管尚未完全阐明其潜在机制,但在移植免疫中 miR-150 可有效诱导免疫耐受^[13]。Bergman 等^[14]认为 miR-150 是炎症活动性疾病的一种新型生物标志物,多发性硬化症患者无细胞脑脊液中 miR-150 表达升高,其水平与免疫学参数相关,且免疫细胞是 miR-150 来源。脓症患者促炎性 miR-150 被下调,可独立预测 T 细胞免疫麻痹,且与 SOFA 评分相关^[15]。本研究中脓症患者血清 miR-150 表达水平相对健康者明显降低,提示 miR-150 可能参与脓毒症的发生机制。脓毒症的发病机制涉及免疫细胞的异常激活和免疫抑制,免疫抑制即使在脓毒症恢复后仍会持续,脓毒症时 T 细胞代谢发生显著变化,CD4⁺ T 细胞减少。本研究显示,脓毒症休克组血清 miR-150 表达水平低于脓毒症组,脓毒症休克患者预后不良组血清 miR-150 表达水平低于预后良好组,且 miR-150 与 CRP、NLR、SOFA 评分、APACHE II 评分呈负相关,进一步说明随着脓毒症病情加重,miR-150 表达水平呈降低趋势,且与炎症、淋巴细胞具有密切关系。本研究猜测 miR-150 低表达可能抑制脓毒症休克患者 CD4⁺ T 细胞的增殖和活化,促进 CD4⁺ T 细胞凋亡,从而起到免疫抑制的作用。研究显示发生脓毒症后淋巴细胞大量减少,亦引起免疫抑制,从而参与脓毒症患者的发生发展及预后。

促炎及抗炎因子失衡是脓症患者免疫抑制最主要的病理机制之一,机体炎性反应状态是影响脓毒症发生、发展的关键环节^[16,17]。IL-18 是主要由单核巨噬细胞产生的促炎性细胞因子,也是中性粒细胞趋化和活化因子。朱志侠等^[18]研究证实脓毒症病情越严重,患者血清 IL-18 水平越高,IL-18 水

平可预测脓毒症患者的不良预后。本研究中脓毒症组患者血清 IL-18 水平高于对照组,提示 IL-18 参与脓毒症的发生,脓毒症休克组血清 IL-18 水平高于脓毒症组,预后不良组血清 IL-18 水平高于预后良好组,IL-18 与 WBC、CRP、NLR、APACHE II 评分呈正相关,与 PLT 呈负相关。与脓症患者比较,脓毒症休克患者可能正经历更严重的炎症反应进程,IL-18 可提示脓症患者机体炎性反应状态,且与临床实验室相关指标呈相关性,进一步说明脓毒症为感染所致的全身炎症反应综合征,可引起机体器官与组织损害、循环系统紊乱等,是引起危重症患者死亡的重要因素。研究结果还显示 miR-150 与 IL-18 之间呈显著负相关,可见两者间亦存在密切联系,但其机制为下一步研究重点内容。

参考文献

- 1 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(5):486-489.
- 2 杨秀红,汤浩,范学朋. 脓毒症患者血清硫酸氢蛋白水平检测的临床意义[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):505-507.
- 3 余信,许华,蒋佳维,等. SIRT2 对脓毒症进展为持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的预测价值探讨[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(4):541-546.
- 4 Sang W, Sun C, Zhang C, et al. MicroRNA-150 negatively regulates the function of CD4⁺ T cells through AKT3/Bim signaling pathway[J]. Cell Immunol,2016,306(1):35-40.
- 5 Zhao Y, Shen M, Feng Y, et al. Regulatory B cells induced by pancreatic cancer cell-derived interleukin-18 promote immune tolerance via the PD-1/PD-L1 pathway[J]. Oncotarget,2018,9(19):14803-14814.
- 6 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.
- 7 Raymond NJ, Nguyen M, Allmark S, et al. Modified sequential organ failure assessment sepsis score in an emergency department setting: retrospective assessment of prognostic value[J]. Emerg Med Australas,2019,31(3):339-346.
- 8 Kuo WK, Hua CC, Yu CC, et al. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis[J]. J Formos Med Assoc,2020,119(1):276-281.
- 9 陈钦桂,谢锐杰,陈燕珠,等. 牛津急性疾病严重程度评分鉴别快速序贯器官功能衰竭评分阴性脓毒症患者的临床价值[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(9):701-708.
- 10 Jin K, Ma Y, Manrique-Caballero CL, et al. Activation of AMP-activated protein kinase during sepsis/inflammation improves survival by preserving cellular metabolic fitness[J]. FASEB J,2020,34(5):7036-7057.
- 11 Kikuchi DS, Campos ACP, Qu H, et al. Poldip2 mediates blood-brain barrier disruption in a model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neuroinflammation,2019,16(3):14-24.
- 12 Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review

- [J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75.
- 13 Zhu J, Yao K, Guo J, et al. miR-181a and miR-150 regulate dendritic cell immune inflammatory responses and cardiomyocyte apoptosis via targeting JAK1-STAT1/c-Fos pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2884-2895.
 - 14 Bergman P, Piket E, Khademi M, et al. Circulating miR-150 in CSF is a novel candidate biomarker for multiple sclerosis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(3): e219.
 - 15 Möhnle P, Hirschberger S, Hinske LC, et al. MicroRNAs 143 and 150 in whole blood enable detection of T-cell immunoparalysis in sepsis[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 54-63.
 - 16 王焕焕, 孙建荣, 刘文林. 脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(6): 494-496.
 - 17 Liu H, Wang SY, Li XD, et al. The expression of TRPM7 in serum of patients with sepsis, its influences on inflammatory factors and prognosis, and its diagnostic value[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3926-3932.
 - 18 朱志侠, 许振伟, 黄燕龙, 等. 外周血 IL-18/IL-35 联合 PCT 检测对脓毒症病情和预后评估的临床价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(12): 1065-1069.

(2020-09-25 收稿 2021-10-25 修回)

(上接第 479 页)

炎症反应程度^[14]。而胸腺肽 $\alpha 1$ 通过介导非特异性免疫, 提高患者免疫功能^[15]。因此, 二者联合应用, 在抑制炎症反应的同时, 增强患者的免疫功能, 增强作用效果, 从而有效预防肺部感染。

参考文献

- 1 Carillo C, Pecoraro Y, Anile M, et al. Colistin-based treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial pulmonary infections after lung transplantation[J]. Transplant Proc, 2019, 51(1): 202-205.
- 2 Romani L, Oikonomou V, Moretti S, et al. Thymosin $\alpha 1$ represents a potential potent single molecule based therapy for cystic fibrosis [J]. Nat Med, 2017, 23(5): 590-600.
- 3 Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study [J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(1): 9-14.
- 4 刘朝晖, 钟南山主审. 临床肺部感染病学[M]. 广州市: 广东科技出版社, 2010: 112-115.
- 5 Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoaze G, et al. Interleukin-22 protects against non-typeable Haemophilus influenzae infection; alteration during chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 139-149.
- 6 Kotetsu Y, Ikegame S, Takebe-Akazawa K, et al. A case of IgG 4-related lung disease complicated by asymptomatic chronic Epstein-Barr virus infection [J]. Clin Respir J, 2017, 11(6): 1012-1017.
- 7 Wang Y, Jiang B, Guo Y, et al. Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against Streptococcus pneumoniae lung infection [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 250-259.
- 8 Yan C, Xu J, Xiong W, et al. Use of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response to invasive fungal infection in the lung [J]. Eur Radiol, 2017, 27(1): 212-221.
- 9 李少澍, 黄志锋, 赖素贤. 吸入用布地奈德混悬液治疗重症肺炎患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 2978-2980.
- 10 刘德义, 马胜喜, 刘雨婷, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎合并脓毒症患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2771-2774.
- 11 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
- 12 Lee YT, Ko EJ, Kim KH, et al. Cellular immune correlates preventing disease against respiratory syncytial virus by vaccination with virus-like nanoparticles carrying fusion proteins [J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(1): 84-98.
- 13 Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: Development, virus suppression, and pathogenesis [J]. Viral Immunol, 2017, 30(6): 421-430.
- 14 王银谦, 赵博, 陈辉, 等. 气管插管后气管食管瘘 1 例[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 89-90.
- 15 周国花, 刘毅君, 曾丽清. 低位管路在预防重型脑外伤患者呼吸机相关性肺炎中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 63-65.

(2020-03-10 收稿 2021-11-23 修回)