

脓毒症患者血清 miR-205 和 HMGB1 的表达关系及意义

王立鹤¹ 田小溪¹ 付国强¹ 校建波¹ 李立宏¹

[摘要] **目的:**检测脓毒症患者血清 miR-205、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的表达水平,并探讨二者在脓毒症中的关系及意义。**方法:**随机选取 2017-03-12—2019-09-20 期间于本院就诊的 55 例脓毒症患者为观察组,根据患者 21 d 时的生存情况分为存活组和死亡组,同期选取于本院进行体检的 50 例健康人群为对照组,采用 qRT-PCR 法检测各组血清 miR-205 水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中 HMGB1 的表达水平,采用 Pearson 法分析血清 miR-205、HMGB1 水平与反映疾病严重程度的急性生理学及慢性健康评分 II(APACHE II)评分、多器官功能障碍综合征(MODS)评分的相关性,采用 ROC 曲线分析血清 miR-205、HMGB1 及 APACHE II 评分对脓毒症患者不良预后的预测价值。**结果:**观察组血清 miR-205 表达水平显著低于对照组,血清 HMGB1 水平显著高于对照组($P < 0.05$);死亡组 APACHE II 评分、MODS 评分及血清 HMGB1 水平均显著高于存活组,血清 miR-205 水平显著低于存活组($P < 0.05$);Pearson 法分析结果显示,脓毒症患者血清 miR-205 与 HMGB1、APACHE II 评分均呈负相关($P < 0.05$),HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$),血清 miR-205、HMGB1 与 MODS 评分均无相关性($P > 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-205 预测脓毒症患者不良预后的曲线下面积为 0.851,敏感度为 67.30%,特异度为 92.00%;血清 HMGB1 预测不良预后的曲线下面积为 0.888,敏感度为 76.40%,特异度为 94.00%;APACHE II 评分预测不良预后的曲线下面积为 0.908,敏感度为 83.30%,特异度为 88.90%。**结论:**脓毒症患者血清 miR-205 水平降低,血清 HMGB1 水平升高,对患者不良预后有一定预测价值。

[关键词] 脓毒症;微小 RNA-205;高迁移率族蛋白 B1

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.04.006

[中图分类号] R631.2 **[文献标志码]** A

Relationship between expressions of miR-205 and HMGB1 in serum of patients with sepsis and its significance

WANG Lihe TIAN Xiaoxi FU Guoqiang XIAO Jianbo LI Lihong

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of People's Liberation Army Air Force Military Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: LI Lihong, E-mail: lihongli777@163.com

Abstract Objective: To detect the expression levels of miR-205 and high mobility group protein B1 (HMGB1) in serum of patients with sepsis, and to explore their relationship and significance in sepsis. **Method:** A total of 55 patients with sepsis who were treated in our hospital from March 2017 to September 2019 were enrolled in the observation group, and 50 healthy people having physical examination in our hospital at the same time were enrolled in the control group. According to the survival condition of patients at the 21st day after hospitalization, they were divided into survival group and death group. The serum miR-205 level was detected by qRT-PCR. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the expression level of HMGB1 in serum. Pearson method was used to analyze the correlations between serum miR-205, HMGB1 levels and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), multiple organ dysfunction syndrome(MODS) scores. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of miR-205 and HMGB1 over the survival or death of patients with sepsis, and ROC curve was used to analyze the predictive values of serum miR-205 and HMGB1 for the prognosis of sepsis. **Result:** The expression level of serum miR-205 in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the level of HMGB1 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The level of miR-205 in the survival group was significantly higher than that in the death group, and the level of HMGB1 was significantly lower than that in the death group. Pearson analysis showed that the serum miR-

¹中国人民解放军空军军医大学第二附属医院急诊科(西安,710038)
通信作者:李立宏,E-mail:lihongli777@163.com

205 level was negatively correlated with the HMGB1 level and APACHE II, the HMGB1 level was positively correlated with APACHE II ($P < 0.05$), and the miR-205 and HMGB1 levels were not correlated with MODS score ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under curve (AUC) of miR-205 and HMGB1 predicting adverse prognosis in sepsis were 0.851 and 0.888 respectively, the AUC of the two combination predicting adverse prognosis in sepsis were 0.927, and the sensitivity and specificity were 74.5% and 98% respectively. The results of logistic regression analysis showed that serum miR-205 and HMGB1 levels were independent risk factors of septic death ($P < 0.05$). **Conclusion:** The decreasing of serum miR-205 level and increasing of HMGB1 level have certain predictive values for poor prognosis of sepsis. They are independent risk factors for the adverse prognosis of patients with sepsis.

Key words sepsis; microRNA-205; high mobility group protein B1; serum

脓毒症是指因感染引起的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,可累及多个脏器,导致脏器器官功能损害或衰竭^[1]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是一种晚期释放的炎症介质,是炎症级联反应中的启动者和促进者。相关研究表明, HMGB1 在脓毒症的发生发展过程中起重要作用,是导致脓毒症患者死亡的关键因素^[1-2]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类单链非编码 RNA,由 15~24 个核苷酸组成,广泛存在于真核细胞中,可通过使信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 降解或抑制 mRNA 的翻译过程进而调节蛋白质合成。众多研究表明, miRNA 可负向调节炎症反应的通路,其异常表达与炎症等疾病发生有关,可能在脓毒症的发生发展过程承担重要角色^[3]。miR-205 能够调控多个下游靶基因的表达,相关研究表明 miR-205 参与血清 HMGB1 表达水平降低的过程^[4-5]。但目前,血清 miR-205、HMGB1 表达情况与脓毒症预后的关系暂未见文献报道。因而,本研究通过对脓毒症患者血清 miR-205、HMGB1 的表达水平进行检测,并探究血清 miR-205、HMGB1 与脓毒症预后的相关性,以期为脓毒症的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017-03-12—2019-09-20 期间于本院就诊的脓毒症患者 55 例为观察组,并根据患者 21 d 的生存情况分为存活组 (存活时间 ≥ 21 d) 和死亡组 (存活时间 < 21 d)。随机选取同期于本院进行体检的健康人群 50 例为对照组,2 组研究对象一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

纳入标准:①脓毒症的诊断以脓毒症及脓毒性休克第 3 次国际共识定义 (Sepsis-3) 诊断标准为依据;②患者及其家属知情同意,并签署同意书。排除标准:①肝、肾功能严重障碍者;②患恶性肿瘤者;③免疫制剂使用者及妊娠期妇女。

1.2 主要试剂与仪器

2.5×real MasterMix, 20×Probe Ehaner so-

lution 试剂,购自天根生化科技有限公司;DEPC, 购自苏州天可公司;低温高速离心机,购自美国 Sigma 公司;ELISA HMGB1 试剂盒,购自 Thermo Fisher Scientific 公司;Trizol RNA 提取试剂盒,购自美国 Invitrogen 公司;M1000 Pro 全波长多功能酶标仪,购自上海首立实业有限公司;qRT-PCR 仪,购自美国 Bio-Rad 公司;分光光度计,购自上海舜宇恒科仪器有限公司;引物,由上海生工生物工程股份有限公司合成等。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存 所有研究对象于入院时抽取空腹静脉血 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中,室温以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,并保存在 -80°C 超低温冰箱中备用。

1.3.2 资料收集 收集所有研究对象的年龄、性别及 21 d 生存情况资料。根据急性生理与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 评分系统计算脓毒症患者 APACHE II 评分和 MODS 评分,评估患者病情严重程度。

1.3.3 qRT-PCR 法检测血清中 miR-205 水平 以实时荧光定量 RT-PCR (quantitative real-time, RT-PCR) 检测血清中 miR-205 表达水平。以 mir Vana PAPIS Kit 试剂盒提取血清样本总 RNA,紫外分光光度法鉴定各样本提取的 RNA 纯度和完整性。按照反转录试剂盒说明书将血清 RNA 逆转录合成 cDNA,使用 MGB Taqman 探针,以小核 RNA U6 为内参,取逆转录产物进行 qPCR 反应。miR-205 引物序列 5'-UCC UUC AUU CCA CCG GAG UCU G-3', U6 引物序列 5'-CTG CGC AAG GAT GAC ACG CAA ATT CGT GAA GGG TTC CAT ATT TTT-3',引物序列均由上海生工生物工程股份有限公司合成。qRT-PCR 反应体系 20 μL : 2.5×real MasterMix 8 μL ;正向引物 1 μL ;方向通用引物 (5 pmol/ μL) 1 μL ; MGB

Taqman 探针 (5 pmol/ μL) 1 μL ; 20 \times Probe Enhancer solution 1 μL ; cDNA 样本 1 μL ; 加 ddH₂O 至 20 μL 。选择 qPCR 反应程序上机。共 43 个 PCR 循环, qPCR 扩增条件: 94 $^{\circ}\text{C}$, 2 min; 94 $^{\circ}\text{C}$, 20 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 68 $^{\circ}\text{C}$, 1 min。每例样本均设置 3 孔重复。反应结束, 收集数据进行分析, 以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算血清 miR-205 相对表达量。

1.3.4 ELISA 法检测血清中 HMGB1 水平 血清中 HMGB1 水平采用酶联免疫吸附 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测, 操作步骤严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行实验操作。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关法; miR-205、HMGB1 及 APACHE II 评分对脓毒症患者不良预后的预测价值采用 ROC 曲线分析, 以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组一般情况比较

观察组与对照组年龄、体质指数 (BMI)、白细胞 (WBC)、血小板计数 (PLT)、血清尿素氮 (BUN)、总胆红素 (TBIL)、谷丙转氨酶 (ALT) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 A-PACHE II 评分为 (24.23 \pm 8.87) 分, MODS 评分为 (6.93 \pm 2.12) 分; 观察组血清 miR-205 表达水平显著低于对照组, 血清 HMGB1 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 存活组与死亡组一般情况比较

脓毒症患者存活组与死亡组年龄、BMI、WBC、PLT、BUN、TBIL、ALT 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 死亡组 APACHE II 评分、MODS 评分及血清 HMGB1 水平均显著高于存活组, 血清 miR-205 水平显著低于存活组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 观察组与对照组一般情况比较

$\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | 年龄/岁 | BMI/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | WBC/ ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | PLT/ ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | BUN/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|----|------------------|---|---|---|---|
| 观察组 | 55 | 66.25 \pm 8.74 | 23.88 \pm 3.67 | 11.24 \pm 5.76 | 166.27 \pm 86.83 | 11.62 \pm 4.01 |
| 对照组 | 50 | 64.68 \pm 9.85 | 24.73 \pm 3.92 | 10.42 \pm 6.21 | 157.27 \pm 85.35 | 10.75 \pm 3.52 |
| t | — | 0.865 | 1.147 | 0.702 | 0.535 | 1.176 |
| P | — | 0.389 | 0.254 | 0.484 | 0.594 | 0.242 |

| 组别 | TBIL/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | ALT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | APACHE II 评分/分 | MODS 评分 /分 | miR-205 | HMGB1 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|--|--|-------------------|-----------------|-----------------|--|
| 观察组 | 15.54 \pm 10.85 | 44.37 \pm 10.21 | 24.23 \pm 8.87 | 6.93 \pm 2.12 | 0.75 \pm 0.25 | 93.67 \pm 27.46 |
| 对照组 | 14.67 \pm 10.42 | 45.64 \pm 10.36 | — | — | 1.05 \pm 0.23 | 46.79 \pm 18.25 |
| t | 0.418 | 0.632 | — | — | 6.379 | 10.195 |
| P | 0.677 | 0.529 | — | — | <0.001 | <0.001 |

表 2 存活组与死亡组一般情况比较

$\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | 年龄 /岁 | BMI/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | WBC /($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | PLT /($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) | BUN/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|----|------------------|---|---|---|---|
| 存活组 | 48 | 65.32 \pm 7.82 | 23.47 \pm 3.56 | 10.42 \pm 6.21 | 162.43 \pm 82.74 | 10.62 \pm 3.16 |
| 死亡组 | 7 | 67.21 \pm 9.45 | 25.62 \pm 3.41 | 12.21 \pm 6.72 | 170.32 \pm 85.63 | 12.47 \pm 4.49 |
| t | — | 0.582 | 1.500 | 0.706 | 0.235 | 1.370 |
| P | — | 0.563 | 0.140 | 0.483 | 0.815 | 0.176 |

| 组别 | TBIL/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | ALT /($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | APACHE II 评分/分 | MODS 评分 /分 | miR-205 | HMGB1/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|-----|--|--|-------------------|-----------------|-----------------|---|
| 存活组 | 16.87 \pm 13.26 | 46.45 \pm 11.72 | 20.43 \pm 6.67 | 5.24 \pm 2.21 | 0.86 \pm 0.21 | 70.24 \pm 20.15 |
| 死亡组 | 14.68 \pm 14.84 | 43.96 \pm 12.35 | 26.82 \pm 8.12 | 7.35 \pm 2.36 | 0.62 \pm 0.19 | 97.84 \pm 19.27 |
| t | 0.403 | 0.522 | 2.306 | 2.341 | 2.854 | 3.402 |
| P | 0.689 | 0.604 | 0.025 | 0.023 | 0.006 | 0.001 |

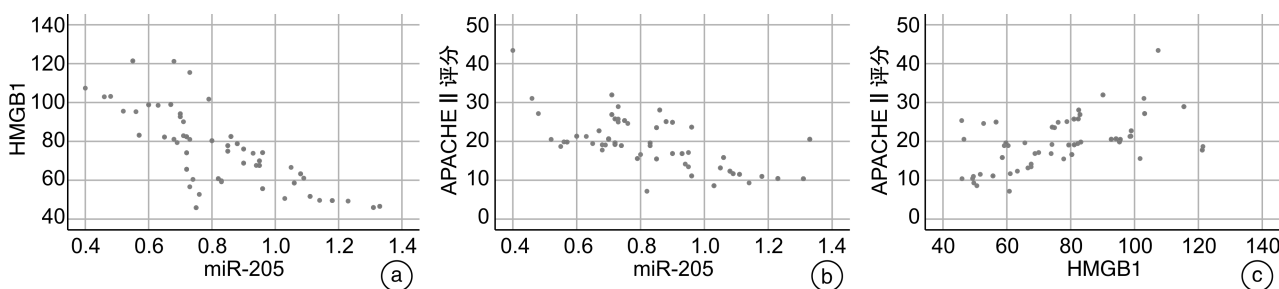
2.3 脓毒症患者不同指标的相关性

Pearson 法分析结果显示:脓毒症患者血清 miR-205 与 HMGB1、APACHE II 评分均呈负相关($P < 0.05$),血清 HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$),血清 miR-205、HMGB1 与 MODS 评分均无相关性($P > 0.05$),见图 1。

2.4 ROC 曲线分析不同指标对脓毒症患者不良预后的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-205 预测脓毒症患者不良预后的曲线下面积为 0.851(95%

CI: 0.776 ~ 0.925, $P < 0.001$), 敏感度为 67.30%, 特异度为 92.00%;血清 HMGB1 预测不良预后的曲线下面积为 0.888(95% CI: 0.821 ~ 0.954, $P < 0.001$), 敏感度为 76.40%, 特异度为 94.00%;APACHE II 评分预测不良预后的曲线下面积为 0.908(95% CI: 0.839 ~ 0.978, $P < 0.001$), 敏感度为 83.30%, 特异度为 88.90%, 见图 2。血清 miR-205、HMGB1 及 APACHE II 评分预测脓毒症患者不良预后的曲线下面积比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。



a: miR-205 与 HMGB1 相关性, $r = -0.758, P < 0.01$; b: miR-205 与 APACHE II 评分相关性, $r = 0.645, P < 0.05$; c: HMGB1 与 APACHE II 评分相关性, $r = 0.521, P < 0.05$ 。

图 1 不同指标的相关性

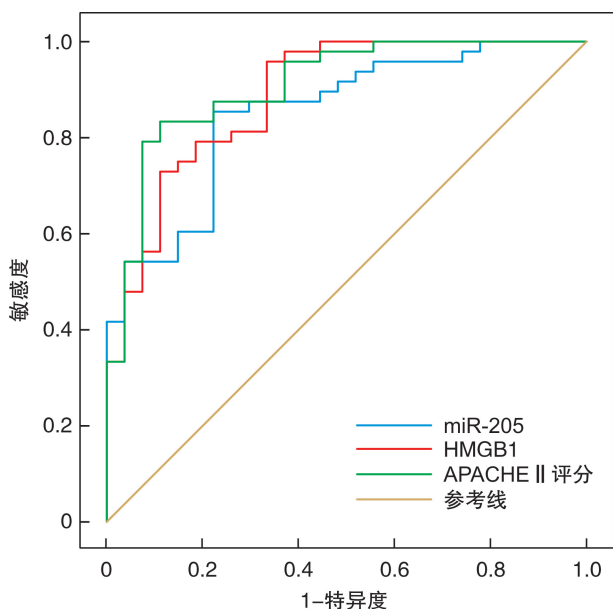


图 2 ROC 曲线分析不同指标对脓毒症患者不良预后的预测价值

3 讨论

脓毒症的发生与炎症因子的失控有关,其发病机制中占主导地位的是炎症瀑布反应学说:致病因子刺激免疫活性细胞,多种致炎因子被过度释放,引起一系列复杂炎症级联反应。脓毒症病死率极

高,以 MODS 及弥散性血管内凝血(DIC)为其主要死因^[6]。因此,在临床上,能够及早对脓毒症患者病情及预后进行准确判断尤为重要,是降低脓毒症患者病死率的关键。

miRNA 是一类保守的非编码 RNA,广泛参与机体细胞增殖、分化、生存和凋亡等调节过程,与疾病的发生和发展密切相关^[7]。相关研究发现,miRNA 在不同严重程度脓毒症的患者中存在差异表达,为脓毒症的诊断和治疗提供新的途径^[8-9]。miRNA-205 在进化中高度保守,研究表明,其广泛参与炎症相关疾病的发生发展及肿瘤细胞的增殖分化过程等^[10-13]。本研究结果显示,脓毒症患者血清 miR-205 表达水平显著低于健康人群,存活脓毒症患者血清 miR-205 水平显著高于死亡组,推测 miR-205 可能参与脓毒症的发生发展过程。HMGB1 是 HMG 家族重要成员之一,作为重要的炎症介质和致炎细胞因子参与炎症免疫应答等过程,是炎症瀑布反应的启动子,具有较强的致炎活性,与脓毒症的发病机制密切相关^[14-15]。相关研究表明,脓毒症患者血清 HMGB1 水平升高^[14,16]。与此一致,本研究结果显示,脓毒症患者血清 HMGB1 水平显著高于健康人群,且脓毒症患者存活组血清 HMGB1 水平显著低于死亡组,由此推测

HMGB1 可能参与脓毒症的发生、发展过程并与脓毒症患者预后情况有关。Yang 等^[17] 研究指出, HMGB1 能够促使脓毒症启动因子肿瘤坏死因子 α 继发性升高, 是脓毒症发病机制中更为关键的晚期炎症因子。

APACHE II 评分及 MODS 评分系统已被广泛用于评价疾病严重程度和预后判断, 但目前仍没有统一可靠指标用于脓毒症预测与评估, 而生物标志物在脓毒症诊疗过程中具有关键作用。本研究发现, 脓毒症患者血清 miR-205 与 APACHE II 呈负相关, 血清 HMGB1 与 APACHE II 评分呈正相关, 提示血清 miR-205、HMGB1 水平在一定程度上能够反映脓毒症的严重程度, 可能作为监控脓毒症严重程度和预后的重要指标。本研究结果显示, 脓毒症患者血清 miR-205 与 HMGB1 表达呈负相关, 推测两者可能共同参与脓毒症发病机制, 具体机制尚不清楚。周文海等^[18] 研究指出, 胆碱能抗炎通路能够对早期和晚期炎症因子起抑制作用, miRNA-205 可通过调节通路中主要因子 HMGB1 表达参与炎症进程。本研究 ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-205、HMGB1 预测脓毒症不良预后的曲线下面积分别为 0.851、0.888, 低于 APACHE II 评分预测不良预后的曲线下面积 0.908, 但差异无统计学意义, 由此也进一步提示血清 miR-205、HMGB1 水平对脓毒症不良预后的预测与传统的病理生理学系统评分相比较, 具有一定的可靠性, 可能作为预测脓毒症患者不良预后的新的生物标志物。

综上所述, 脓毒症患者血清 miR-205 表达水平降低, HMGB1 水平升高, 且对患者不良预后有一定预测价值。但由于本研究的局限性, 样本数量较少, 后期应扩大样本容量进一步探讨 miR-205、HMGB1 在脓毒症中的具体作用机制。

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [2] 罗红敏, 喻文. 正五聚蛋白 3 对接受早期目标导向治疗液体复苏成功的严重脓毒症患者死亡的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4): 346-346.
- [3] 李韶威. microRNA 作为脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1591-1595.
- [4] Zhou W, Wang J, Li Z, et al. MicroRNA-205-5b inhibits HMGB1 expression in LPS-induced sepsis[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1): 312-318.
- [5] Nguyen AH, Detty SQ, Agrawal DK. Clinical implications of high-mobility group box-1(HMGB1) and the receptor for advanced glycation end-products(RAGE) in cutaneous malignancy: A systematic review[J]. Anticancer Res, 2017, 37(1): 1-8.
- [6] 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.
- [7] 穆鹏, 李联崑, 贾海清, 等. 卵巢癌患者血浆 miR-205、miR-212 及 miR-429 的水平分析及意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(1): 30-35.
- [8] How CK, Hou SK, Shi H, et al. expression profile of microRNAs in gram-negative bacterial sepsis [J]. Shock, 2015, 43(2): 121-127.
- [9] 阮正上, 江来. 脓毒症相关的 microRNA 的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(1): 41-44.
- [10] 蒋敏, 喻文彬, 顾国浩. 实时荧光定量 PCR 检测食管癌血清中 miR-21 和 miR-205 的表达及意义[J]. 广东医学, 2014, 35(4): 535-537.
- [11] Nagesh PK, Chowdhury P, Boya VN, et al. Abstract 1206: miR-205 replenishment in prostate cancer cells: A novel nanoparticle approach[J]. Cancer Res, 2017, 77(13): 1206-1206.
- [12] Radoslaw C, Lothar P, Anetta S, et al. Validation for histology-driven diagnosis in non-small cell lung cancer using hsa-miR-205 and hsa-miR-21 expression by two different normalization strategies[J]. Int J Cancer, 2016, 138(3): 689-697.
- [13] 胡蕴慧, 刘蕾, 张瑾. miR-205 与乳腺癌关系的研究进展[J]. 天津医药, 2017, 45(10): 111-115.
- [14] Rrapaj E, Trisolini E, Bertero L, et al. Expression analysis of HMGB1 in histological samples of malignant pleural mesothelioma[J]. Histopathology, 2018, 72(6): 1039-1050.
- [15] Wu D, Liu J, Chen J, et al. miR-449a suppresses tumor growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer by targeting a HMGB1-mediated NF- κ B signaling pathway[J]. Oncol Res, 2019, 27(2): 227-235.
- [16] 吴述光, 侯小丽, 赵振波, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者血清 Hs-CRP、HGMB1、TNF- α 与肺功能的相关性[J]. 湘南学院学报(医学版), 2018, 20(2): 40-42.
- [17] Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the warburg effect and promotes HNB1 release in sepsis [J]. Nat Commun, 2014, 5(4436): 1-9.
- [18] 周文海, 李建国. MiR205 在脓毒症小鼠心脑肾中对 HMGB1 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(3): 350-353.

(收稿日期: 2019-12-02)