

## 血清 microRNA-25 对脓毒症患者病情严重程度及预后的评估价值

王静波<sup>1</sup> 燕宪亮<sup>1</sup> 王厚清<sup>1</sup> 许铁<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探究血清 microRNA-25 对评估脓毒症患者病情严重程度及预后的价值,分析影响脓毒症患者预后的危险因素。**方法:**选取 82 例脓毒症患者作为研究对象,根据患者病情严重程度分为脓毒症组及脓毒性休克组,30 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量检测方法(RT-PCR)检测血清 microRNA-25 表达量。记录入组患者的一般资料(性别、年龄、感染部位)和相关指标(WBC、CRP、PCT、D-D、Lac、Cys-C、SOFA 评分、APACHE II 评分)。根据 28 d 预后情况分为存活组和死亡组。筛选影响脓毒症患者预后的独立危险因素,评估死亡独立危险因素对脓毒症患者死亡的预测效果。**结果:**①脓毒症组和脓毒性休克组间、存活组和死亡组间的性别、年龄、感染部位等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。②与脓毒症组相比,脓毒性休克组患者的 PCT、D-D、Lac、Cys-C、SOFA 评分及 APACHE II 评分均升高( $P < 0.05$ )。③脓毒性休克组患者血清 microRNA-25 表达量低于脓毒症组( $P < 0.05$ )。④与存活组相比,死亡组患者的 PCT、D-D、Lac、Cys-C、SOFA 评分及 APACHE II 评分显著升高( $P < 0.05$ );死亡组患者 microRNA-25 明显低于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。⑤PCT、D-D、Lac、Cys-C、microRNA-25、SOFA 评分、APACHE II 评分是脓毒症患者 28 d 死亡危险因素,且 Lac、Cys-C、microRNA-25、SOFA 评分是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。**结论:**血清 microRNA-25 可作为评估脓毒症患者病情严重程度及判断预后的生物标志物;Lac、Cys-C、microRNA-25、SOFA 评分是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素。

**[关键词]** 脓毒症;脓毒性休克;microRNA-25

**doi:**10.13201/j.issn.1009-5918.2020.06.015

**[中图分类号]** R631.2 **[文献标志码]** A

## Evaluation value of serum microRNA-25 on severity and prognosis of sepsis patients

WANG Jingbo YAN Xianliang WANG Houqing XU Tie

(Emergency Center of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

Corresponding author: YAN Xianliang, E-mail: docyx1@163.com

**Abstract Objective:** To explore the value of serum microRNA-25 in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients, and analyze the risk factors affecting the prognosis of sepsis patients. **Method:** Eighty-two patients with sepsis were selected as the research object, and the patients were divided into sepsis group and septic shock group according to the severity of the disease. Thirty healthy subjects were used as the control group. Real-time fluorescence quantitative detection method(RT-PCR) was used to detect the expression of microRNA-25 in serum. Record the general information(sex, age, infection site) and related indicators(WBC, CRP, PCT, D-D, Lac, Cys-C, SOFA score, APACHE II score) of the enrolled patients. According to the prognosis of 28 days, they were divided into survival group and death group. The independent risk factors that can affect the prognosis of sepsis patients were screened, and the predictive effect of independent risk factors for death of sepsis patients was assessed. **Result:** ①The differences in age, gender and infection site were not statistically significant between sepsis group and septic shock group, as well as survival group and death group. ②Compared with sepsis group, PCT, D-D, Lac, Cys-C, SOFA and APACHE II scores in septic shock group were all increased( $P < 0.05$ ). ③The expression of serum microRNA-25 in septic shock group was lower than that in sepsis group( $P < 0.05$ ). ④Compared with the survival group, PCT, D-D, Lac, Cys-C, SOFA and APACHE II scores of the patients in the death group were significantly higher( $P < 0.05$ ); microRNA-25 in the dead group was significantly lower than that in the surviving group( $P < 0.05$ ). ⑤PCT, D-D, Lac, Cys-C, microRNA-25, SOFA scores and APACHE II scores are risk factors for 28-day death of sepsis patients, and Lac, Cys-C, microRNA-25 and SOFA scores are

<sup>1</sup>徐州医科大学附属医院急救中心(江苏徐州,221002)  
通信作者:燕宪亮,E-mail:docyx1@163.com

independent risk factors for 28-day death of sepsis patients. **Conclusion:** Serum microRNA-25 can be used as a biomarker to evaluate the severity and prognosis of sepsis patients. Lac, Cys-C, microRNA-25 and SOFA scores are independent risk factors for 28-day death in sepsis patients.

**Key words** sepsis; septic shock; microRNA-25

脓毒症(sepsis)是指因感染引起的宿主反应失调,从而导致致命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。脓毒症的临床表现复杂,感染病灶多样,脓毒症患者如果不能得到及时有效的治疗,感染控制不佳,则会导致病情进一步加重。脓毒性休克(septic shock)即脓毒症患者出现严重循环障碍及细胞代谢紊乱<sup>[1]</sup>,其临床特征是使用大量液体复苏后患者平均动脉压难以维持在 65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以上,并且乳酸水平 $>2$  mmol/L,仍然需要使用血管活性药物<sup>[2]</sup>。脓毒症的病死率高达 40%,对人类健康造成巨大威胁<sup>[3]</sup>。

microRNA 是一类长度为 20~24 nt 的内源性非编码单链 RNA,不对蛋白质进行编码,而是调节基因的表达。在一些疾病患者的血液中 microRNA 表达量异常,提示 microRNA 有可能成为一些疾病诊断及判断预后的生物标志物<sup>[4]</sup>。本研究主要检测脓毒症患者血清中 microRNA-25 的表达量,探究血清 microRNA-25 表达量对评估脓毒症患者病情严重程度及预后的价值,并且分析影响脓毒症患者预后的危险因素,为临床治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2019-01—2019-11 期间在徐州医科大学附属医院急诊 ICU 及病区 ICU 住院治疗的符合纳入及排除标准的 82 例脓毒症和脓毒性休克患者为研究对象,纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合 2016 年发表的《脓毒症和脓毒性休克定义的第 3 次国际共识(sepsis-3.0)》的诊断标准<sup>[1]</sup>。排除标准:①年龄 $<18$ 岁;②慢性肝、肾功能不全患者,③恶性肿瘤患者;④有血液系统疾病患者;⑤有免疫系疾病患者;⑥孕妇及哺乳期患者;⑦急性心脑血管疾病患者;⑧入院 24 h 内死亡或自动出院患者。82 例患者中,根据病情严重程度分为脓毒症组(27 例)和脓毒性休克组(55 例);根据 28 d 预后情况分为存活组(44 例)和死亡组(38 例)。另选取 30 例健康体检者作为对照组。本研究为观察性研究,符合医学伦理学标准,得到医院伦理委员会的批准同意(批件号:XYFY2019-KL163-01)。

### 1.2 数据收集

患者入院后随即记录患者的性别、年龄、感染部位等一般资料,在治疗前急查血气分析、血常规、

C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、肾功能、凝血功能等项目。结合患者 24 h 内生理指标及实验室检查结果,记录序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA 评分)和急性生理与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)。

### 1.3 microRNA-25 提取及表达量测定

患者入院后随即抽取静脉血 3 mL,在 4℃ 下以 3 000 r/min 速度离心 10 min,仔细吸取上清液,置入做好标记的无 RNA 酶的无菌冻存管中,放于-80℃超低温冰箱中冷冻保存,备用。健康组的血清标本按上述方法收集保存。microRNA-25 检测采用实时荧光定量 PCR 技术,使用 MX3000P 实时荧光定量 PCR 仪(德国安捷伦科技公司),试剂盒[MicroRNA 提取纯化试剂盒(离心柱)LN-0114A]购自上海诺伦生物医药技术有限公司(www.novland.com.cn),具体操作方法见说明书。

### 1.4 研究终点

对所有入组患者进行 28 d 随访,记录患者 28 d 转归情况(存活、死亡)。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件对所有数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较使用  $t$  检验;多组间比较采用单因素方差分析。计数资料使用  $\chi^2$  检验。采用单因素 Logistic 回归分析确定脓毒症患者 28 d 预后的危险因素,再将差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析进一步筛选出影响脓毒症患者 28 d 预后的独立危险因素;绘制独立危险因素的受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积,评估其对脓毒症患者预后的预测价值;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者各指标比较

患者不同分组组间年龄、性别、感染部位等指标的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。脓毒性休克组患者的 PCT、D-D、Lac、Cys-C、SOFA 评分、APACHE II 评分均高于脓毒症组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );脓毒性休克组患者的 WBC 及

CRP 高于脓毒症组,但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 2.2 血清 microRNA-25 表达量比较

对照组、脓毒症组及脓毒性休克组血清 microRNA-25 表达量分别为  $1.00 \pm 0.14$ 、 $0.60 \pm 0.03$  和  $0.31 \pm 0.04$ 。脓毒症组血清 microRNA-25 表达量低于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。脓毒性休克组血清 microRNA-25 表达量明显低于对照组,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。脓毒性休克组血清 microRNA-25 表达量低于脓毒症组,差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。

## 2.3 存活组和死亡组各指标的比较

死亡组患者的 PCT、D-D、Lac、Cys-C、SOFA 评分、APACHE II 评分均高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组患者血清 microRNA-25 表达量低于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组患者的 WBC 及 CRP 高于存活组,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 死亡危险因素分析

单因素 Logistic 回归分析显示 PCT、D-D、Lac、Cys-C、microRNA-25、SOFA 评分、APACHE II 评分是脓毒症患者 28 d 死亡的危险因素,见表 4。进一步行多因素 Logistic 回归分析显示 Lac、Cys-C、microRNA-25 和 SOFA 评分是影响脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,见表 5。

## 2.5 ROC 曲线下面积

microRNA-25 预测脓毒症的 ROC 曲线下面积为 0.954,以 microRNA-25 表达量为 0.390 作为截断值时,约登指数最大,敏感度为 85.19%,特异度为 92.73%,见图 1。microRNA-25 预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积为 0.901,95% CI:0.832~0.971,当其表达量为 0.335 时,约登指数最大(YI=0.702),敏感度为 88.64%,特异度为 81.58%,见图 2。Lac、Cys-C、SOFA 评分预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 的曲线下面积分别为 0.860、0.795、0.901,见图 3。

表 1 患者一般资料的比较

项目	严重程度			28 d 预后情况		
	脓毒症组 (n=27)	脓毒性休克组 (n=55)	P	存活组 (n=44)	死亡组 (n=38)	P
年龄/岁	62.81±15.64	65.24±12.23	0.445	63.61±13.69	65.39±13.17	0.552
性别/例(%)			0.692			0.974
男	15(55.6)	28(50.9)		23(52.3)	20(52.6)	
女	12(44.4)	27(49.1)		21(47.7)	18(47.4)	
感染部位/例(%)			0.746			0.918
肺	13(48.1)	23(41.8)		18(40.9)	18(47.4)	
腹部	10(37.0)	23(41.8)		18(40.9)	15(39.5)	
泌尿系	3(11.1)	4(7.3)		4(9.1)	3(7.9)	
其他	1(3.7)	5(9.1)		4(9.1)	2(5.3)	

表 2 脓毒症组和脓毒性休克组各指标的比较

指标	脓毒症组(n=27)	脓毒性休克组(n=55)	t	P
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	16.20±9.53	16.85±7.01	-0.347	0.730
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	185.75±104.61	190.09±95.99	-0.187	0.852
PCT/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	39.24±26.50	57.45±12.70	-3.382	0.002
D-D/(mg·L <sup>-1</sup> )	5.50±3.41	7.16±3.49	-2.032	0.045
Lac/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.17±2.01	5.42±1.83	-5.059	0.000
Cys-C/(mg·L <sup>-1</sup> )	1.40±0.54	2.35±0.63	-6.713	0.000
SOFA 评分/分	4.85±1.29	8.18±1.94	-9.239	0.000
APACHE II 评分/分	12.37±5.04	18.35±5.60	-4.689	0.000

表 3 存活组和死亡组各指标的比较

$\bar{x} \pm s$

指标	存活组(n=44)	死亡组(n=38)	t	P
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	15.99 $\pm$ 7.59	17.39 $\pm$ 8.23	-0.803	0.424
CRP/(mg $\cdot L^{-1}$ )	184.92 $\pm$ 96.69	192.99 $\pm$ 101.22	-0.369	0.713
PCT/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	43.48 $\pm$ 21.23	60.7 $\pm$ 14.26	-4.359	0.000
D-D/(mg $\cdot L^{-1}$ )	5.42 $\pm$ 3.10	7.99 $\pm$ 3.53	-3.517	0.001
Lac/(mmol $\cdot L^{-1}$ )	3.46 $\pm$ 1.77	6.09 $\pm$ 1.66	-6.871	0.000
Cys-C/(mg $\cdot L^{-1}$ )	1.59 $\pm$ 0.63	2.55 $\pm$ 0.52	-7.446	0.000
microRNA-25	0.48 $\pm$ 0.13	0.33 $\pm$ 0.10	5.765	0.000
SOFA 评分/分	5.59 $\pm$ 1.60	8.82 $\pm$ 1.83	-8.508	0.000
APACHE II 评分/分	14.27 $\pm$ 5.72	18.82 $\pm$ 5.62	-3.613	0.000

表 4 单因素 Logistic 回归分析

指标	B 值	SE	Wald 值	OR(95%CI)	P
PCT	0.055	0.016	12.066	1.057(1.024~1.090)	0.001
D-D	0.235	0.075	9.837	1.264(1.092~1.464)	0.002
Lac	0.980	0.225	18.975	2.665(1.714~4.141)	0.000
Cys-C	2.585	0.548	22.214	13.261(4.526~38.851)	0.000
microRNA-25	-9.188	2.235	15.113	0.024(0.001~0.050)	0.000
SOFA 评分	1.048	0.221	22.485	2.851(1.849~4.395)	0.000
APACHE II 评分	0.141	0.044	10.100	1.151(1.055~1.256)	0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	OR(95%CI)	P
Lac	1.432	0.678	4.456	4.187(1.108~15.824)	0.035
Cys-C	2.312	1.146	3.946	9.155(1.014~87.564)	0.045
microRNA-25	-9.767	2.679	3.646	0.136(0.015~0.512)	0.041
SOFA 评分	1.545	0.556	7.715	4.687(1.576~13.940)	0.005

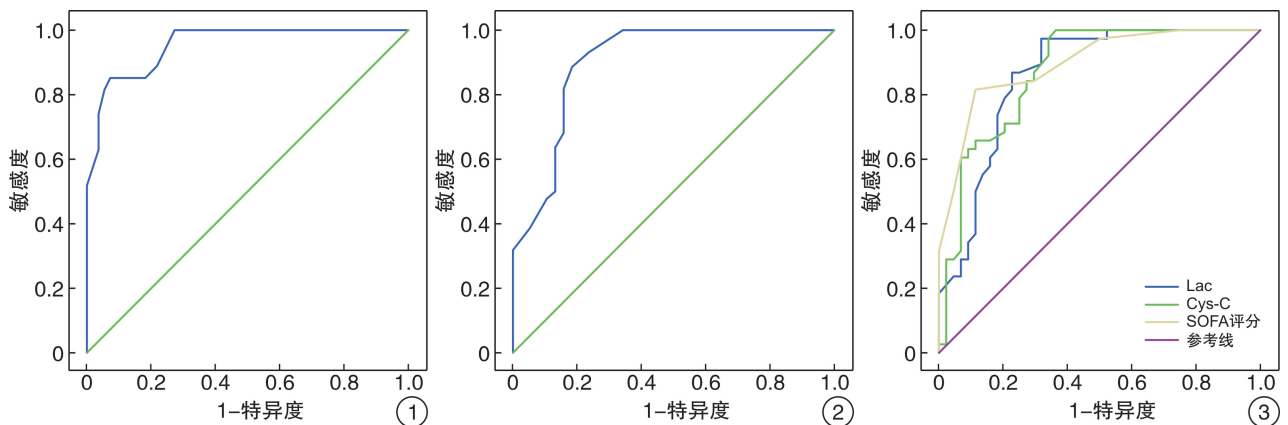


图 1 microRNA-25 预测脓毒症的 ROC 曲线;图 2 microRNA-25 预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线;图 3 Lac、Cys-C、SOFA 评分预测脓毒症患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

### 3 讨论

脓毒症是急诊危重症中常见的危重疾病,病情进展快,处理不当极易进展为脓毒性休克,出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),预后差,已成为急危重症患者死亡的主要原因之一。准确评估病情和及时进行集束化治疗对延缓病情进展及降低病死率非常重要。

microRNA 是内源性非编码单链 RNA,可与靶基因 3'非编码区(3'-UTR 区)结合,抑制靶基因的翻译或者降解靶基因<sup>[5]</sup>,参与调控免疫细胞的增殖、分化,并参与炎症因子释放<sup>[6]</sup>。microRNA-25 位于人染色体 7q22.1 上,是 microRNA-106-25 基因簇成员之一<sup>[7]</sup>。microRNA 与炎症因子之间起相互调控作用<sup>[8]</sup>,其异常表达与感染性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和肝脏疾病等密切相关<sup>[9]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等促炎作用与 IL-4、IL-10 等抗炎作用的失衡会启动炎症级联反应<sup>[10-11]</sup>。高迁移率族蛋白 1(high mobility group protein-1, HMGB-1)是脓毒症晚期单核细胞和巨噬细胞释放的促炎因子,在脓毒症的炎症信号级联反应中起关键作用,且是脓毒症致死作用中最重要的炎症因子<sup>[12]</sup>。脓毒症患者炎症因子呈高水平状态,血管通透性增加,常常出现 MODS。microRNA 在脓毒症诱导的器官损伤方面有调控作用。通过盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)建立大鼠脓毒症模型,CLP 大鼠血清和 LPS 诱导的心肌细胞中 microRNA-25 表达降低,而 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量升高<sup>[13]</sup>。LPS 处理显著上调巨噬细胞中的 HMGB-1 的表达,增强 NF- $\kappa$ B 的转录活性,促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,抑制 microRNA-25 的表达<sup>[14]</sup>。脓毒症患者外周血中 microRNA-25 异常表达<sup>[15]</sup>,提示 microRNA-25 的异常表达可能与脓毒症的发生有关。microRNA-25 参与脓毒症的发生和发展,有可能成为脓毒症的标志物<sup>[16]</sup>。本研究通过比较健康对照组、脓毒症组和脓毒性休克组患者的血清 microRNA-25 表达量,结果发现脓毒症组和脓毒性休克组血清 microRNA-25 表达量均低于对照组,其中脓毒性休克组显著降低,提示血清 microRNA-25 可用来评估脓毒症患者的病情严重程度,病情越重,表达量越低。脓毒症患者 microRNA-25 表达量低于 SIRS 患者<sup>[17]</sup>,且发现 microRNA-25 表达量越低,死亡风险越大。本研究在对死亡组及存活组血清 microRNA-25 表达量比较中发现死亡组患者表达量低于存活组,提示 microRNA-25 可用于判断预后。microRNA-25 预测

效能优于 Lac 和 Cys-C,其效能与 SOFA 评分相同,但评分系统涉及多项指标,临床上相比使用评分系统判断患者病情及预后,应用 microRNA-25 更方便。脓毒症患者血清 microRNA-25 低表达, HMGB1 高表达, microRNA-25 与 HMGB1 的 3'-UTR 结合,起靶向调控作用<sup>[18]</sup>,但其在脓毒症发生发展过程中的机制尚需进行更深入的研究来验证。

综上所述,脓毒症是临床上常见的感染性疾病,发病机制不完全明确,其病情变化迅速、病死率高,在持续性炎症和免疫抑制过程中,炎症和凋亡基因的基因沉默/激活与脓毒症的高发病率和病死率相关。目前用于脓毒症的标志物临床应用价值有限,临床上急需获取敏感度及特异度较高,且可以作为治疗靶点的指标。近年来,随着对 microRNA 研究的不断深入, microRNA 作为转录后层面的生物标志物有可能为脓毒症的治疗提供新的方向。关于 microRNA 在脓毒症中的具体作用机制不清楚,这使其用于临床存在许多问题,需要更深入地研究 microRNA 与脓毒症的炎症激活通路的关系,并且找出在脓毒症中敏感度及特异度更高的 microRNA,为应用于临床提供依据。本研究为单中心研究,仅收集 82 例在 ICU 住院治疗的患者,样本量较小,可能会出现选择性偏倚,并且只检测了患者入院时的血清 microRNA-25 的表达量,没有动态观察其变化。未来需要大样本、多中心的临床研究,以期寻找对脓毒症病情评估及预测预后的敏感度及特异度更高的生物标志物。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明, 等. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(3): 259-262.
- [3] Rhodes A, Evans E, Al hazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [4] 侯果. miRNA 作为脓毒症及其并发症生物标志物的研究进展[J]. 微循环学, 2018, 28(4): 81-85.
- [5] 刘卜玮, 蔡明成, 杨雪, 等. microRNA 调控细胞凋亡的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(4): 309-314.
- [6] Momen-heravi F, Bala S. miRNA regulation of innate immunity[J]. Leukoc Biol, 2018, 103(6): 1205-1217.

- [7] 韩乐, 陈文娟, 雷光焰, 等. microRNA-21、microRNA-25 在肺癌组织中的表达及意义[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(12):1596-1600.
- [8] 乔芳, 郭璞, 刘相莲, 等. microRNA 与炎症因子之间调控的研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(2):120-124.
- [9] Ardekani AM, Naeini MM. The role of microRNAs in human diseases[J]. Scand J Immunol, 2010, 71(4):227-231.
- [10] Wu DD, Li T, Ji XY. Dendritic cells in sepsis: pathological alterations and therapeutic implications[J]. J Immunol Res, 2017, 2017:3591248.
- [11] 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(5):434-439.
- [12] 姚咏明, 张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7):678-683.
- [13] Yao YL, Sun FY, Lei M. MiRNA-25 inhibits sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting PTEN[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2):BSR20171511.
- [14] Zhu CY, Che T, Liu B. Inhibitory effects of miR-25 targeting HMGB1 on macrophage secretion of inflammatory cytokines in sepsis [J]. Oncology Letters, 2018, 16:5027-5033.
- [15] Caserta S, Kern F, Cohen J, et al. Circulating plasma microRNAs can differentiate human sepsis and systemic inflammatory response syndrome(SIRS)[J]. Sci Rep, 2016, 6:28006.
- [16] Benz F, Roy S, Trautwein C, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1):78.
- [17] Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Clinical evaluation of circulating microRNA-25 level change in sepsis and its potential relationship with oxidative stress[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7):7675-7684.
- [18] 刘启方, 黄晶, 田龙海, 等. microRNA-25 通过 HMGB1 途径降低缺氧/复氧 H9C2 心肌细胞纤维化[J]. 基础免疫学, 2019, 12(35):1416-1420.  
(收稿日期:2020-03-19)

(上接第 492 页)

- [6] Bland SK, Schmiedt CW, Clark ME, et al. Expression of kidney injury molecule-1 in healthy and diseased feline kidney tissue[J]. Vet Pathol, 2017, 54(3):490-510.
- [7] Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):7962.
- [8] 钟开义, 黎宝仁, 张祖文, 等. 尿 KIM-1、NGAL 及 L-FABP 在老年重症患者急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(12):850-854.
- [9] Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection[J]. Immunobiology. 2008; 213(9-10):701-13.
- [10] Su L, Xie L, Liu D. Urine sTREM-1 may be a valuable biomarker in diagnosis and prognosis of sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care. 2015, 19:281.
- [11] 严洁, 臧芝栋. sTREM-1 和 NGAL 对脓毒症并发急性肾损伤早期诊断的预测价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(6):423-428.
- [12] 张盼, 赵会海, 郝玉青, 等. 尿 NGAL 和 KIM-1 及 IL-18 在脓毒症并发急性肾损伤中的早期诊断价值[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(7):541-546.
- [13] 温莉玲, 陈家佳, 梁红丽. 尿 NGAL、KIM-1 联合 APACHE II 评分对脓毒症急性肾损伤诊断及预后的价值[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(2):110-114.  
(收稿日期:2020-01-26)