

# 血浆长链非编码 RNA THRIL、NEAT1 表达水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的关系\*

王蒲春<sup>1</sup> 刘德志<sup>1</sup> 范新<sup>1</sup> 唐荣<sup>1</sup> 徐飞<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨血浆长链非编码 RNA-肿瘤坏死因子相关异种核糖核蛋白 L(lncRNA THRIL)、核富集转录本 1(lncRNA NEAT1)表达水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的关系。方法:纳入我院 2017 年 5 月—2020 年 5 月期间收治的脓毒症患者 110 例,根据其是否合并 ARDS 分成 ARDS 组( $n=42$ )、非 ARDS 组( $n=68$ )。比较两组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平,经 logistic 多元回归分析患者发生 ARDS 的危险因素。根据脓毒症并发 ARDS 患者住院期间的预后分成生存组、死亡组,比较两组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平。经 Pearson 线性相关分析二者的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析其评价患者预后的曲线下面积(AUC)。结果:ARDS 组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平高于非 ARDS 组,生存组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 水平低于死亡组( $P<0.05$ )。Logistic 多元回归分析提示,重症胰腺炎、较高的血浆 lncRNA THRIL 和 lncRNA NEAT1 水平均是脓毒症患者 ARDS 发生的危险影响因素( $P<0.05$ )。血浆 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 呈正相关( $P<0.05$ )。ROC 分析提示,血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 对脓毒症并发 ARDS 预后有较高的评估价值,AUC(95%CI)分别为 0.741(0.611~0.899)、0.711(0.522~0.968)。联合应用价值更高,AUC(95%CI)为 0.852(0.750~0.968)。结论:脓毒症并发 ARDS 患者的血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平明显增高,二者有望成为评估患者预后的辅助指标。

**[关键词]** 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;肿瘤坏死因子相关异种核糖核蛋白 L;核富集转录本 1

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.005

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

## Relationship between the expression levels of plasma long noncoding RNA THRIL and NEAT1 and sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome

WANG Puchun LIU Dezhi FAN Xin TANG Rong XU Fei

(Department of Emergency, 3201 Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

Corresponding author: WANG Puchun, E-mail: wangpc3201@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between the expression levels of plasma lncRNA-Tumor necrosis factor related heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-related immunoregulatory (lncRNA THRIL), long noncoding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1(lncRNA NEAT1) and sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Methods:** Include 110 sepsis patients who were admitted to our hospital from May 2017 to May 2020. According to complicated by combined with ARDS or not, they were divided into ARDS group( $n=42$ ) and non-ARDS group( $n=68$ ). Expression levels of plasma lncRNA THRIL, lncRNA NEAT1 in the two groups were compared, and the risk factors of ARDS were analyzed by logistic multiple regression analysis. According to the prognosis of patients with sepsis complicated by ARDS during hospitalization, they were divided into survival group and death group. The plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 expression levels in the two groups were compared, Pearson linear correlation was used to analyze their correlation, The subjects' working characteristic curve(ROC) was drawn to analyze the area under curve(AUC) of the patients' prognosis. **Results:** The expression levels of plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 in the ARDS group were higher than those in the non-ARDS group, and levels of plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 in the survival group were lower than those in the death group( $P<0.05$ ). Logistic multiple regression analysis indicated that severe pancreatitis, higher levels of plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 were risk factors for ARDS in sepsis patients( $P<0.05$ ). There was a positive correlation between plasma lncRNA THL and lncRNANEAT1( $P<0.05$ ). ROC analysis indicated that plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 had a high evaluation value for the prognosis of sepsis complicated by ARDS, with AUC(95%CI) of 0.741(0.611-0.899) and 0.711(0.522-0.968), respectively. The combined application value was even higher, with AUC(95%CI) of 0.852(0.750-

\*基金项目:2017 年度陕西省卫生计生委科学技术基金项目(No:2017SF-228)

<sup>1</sup>西安交通大学附属 3201 医院急诊科(陕西汉中,723000)

通信作者:王蒲春,E-mail:wangpc3201@163.com

0.968). **Conclusion:** The expression levels of plasma lncRNA THRIL and lncRNA NEAT1 in patients with sepsis complicated with ARDS are significantly increased, which are promising to be an auxiliary indicator for evaluating the prognosis of patients.

**Key words** sepsis; acute respiratory distress syndrome; lncRNA-Tumor necrosis factor-related and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-related immunoregulatory; long noncoding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1

脓毒症是宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍,它是急诊科的常见病,具有发病凶险、进展快、病死率高的特点,患病率在15%~50%间,预后差<sup>[1]</sup>。脓毒症极易引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),ARDS的本质为炎症,其发生机制与各细胞因子之间的作用失衡有关,在正常情况下,各细胞因子相互作用、相互影响,形成细胞因子网络,一旦这类因子相互间的作用失衡,则可致炎症介质大量释放,引起全身靶器官受损,诱发ARDS<sup>[2]</sup>。轻症、中症及重症ARDS患者住院病死率分别为34.9%、40.3%、46.1%<sup>[3]</sup>。为了改善预后,临床亟需进一步掌握脓毒症并ARDS的疾病特点,以便提出合适的干预方案。近年来,研究发现长链非编码RNA核富集转录本1(long noncoding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1, lncRNA NEAT1)参与了炎症活动进展,与炎症疾病密切相关<sup>[4]</sup>。长链非编码RNA-肿瘤坏死因子

相关异种核糖核蛋白L(lncRNA-Tumor necrosis factor-related and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-related immunoregulatory, lncRNA THRIL)对肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )有调控作用,也与炎症反应存在关联<sup>[5]</sup>。因考虑到脓毒症并发ARDS的本质在于炎症,故本次纳入lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1进行分析,观察二者与脓毒症并发ARDS的关系,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入我院2017年5月—2020年5月期间收治的脓症患者110例,其中男65例,女55例;根据其是否合并ARDS分成ARDS组( $n=42$ )、非ARDS组( $n=68$ )。本研究方案获伦理委员会批准,两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组基线资料比较

例,  $\bar{x} \pm s$

组别	性别		年龄/岁	BMI	吸烟史	饮酒史	ARDS病因				
	男	女					外科术后并发深部感染	烧伤或创伤后感染	急性胰腺炎	肺炎	其他
ARDS组( $n=42$ )	25	17	49.83±7.85	22.61±1.43	11	13	14	10	8	4	6
非ARDS组( $n=68$ )	40	28	51.31±6.42	22.34±1.08	14	15	—	—	—	—	—
$\chi^2/t$	0.005		1.078	1.123	0.464	1.082	—	—	—	—	—
$P$	0.942		0.284	0.264	0.496	0.298	—	—	—	—	—

### 1.2 诊断标准

脓毒症诊断<sup>[6]</sup>:伴有疑似或肯定感染,序贯器官功能衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分 $\geq 2$ 分即可确诊;采用快速序贯器官功能衰竭(quick sequential organ failure assessment, qSOFA)评分,包括呼吸频率 $\geq 22$ 次/min、收缩压 $\leq 100$  mmHg、意识改变3个项目,在存在感染前提下,上述3项满足2项即可确诊为脓毒症。

ARDS:参考Berlin定义<sup>[7]</sup>诊断如下。①在明确诱因的情况下,新发或原有呼吸症状加重,且在7d内发病。②经胸腔CT或X线检查,可见双侧浸润影,无法用结节、肺不张、胸腔积液等病因完全解释。③肺水肿原因:呼吸衰竭无法通过体液超负荷、心衰因素完全解释;若无危险因素,则通过客观检查,将静水压增高型肺水肿排除。④轻度:呼气

末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)或持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP) $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)时,200 mmHg<氧合指数 $\leq 300$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);中度:PEEP $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O时,100 mmHg<氧合指数 $\leq 200$  mmHg;重度:PEEP $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O时,氧合指数 $\leq 100$  mmHg。

重症胰腺炎诊断<sup>[8]</sup>:伴有四肢湿冷、腹腔高压、皮肤花斑、尿量减少、口唇发绀等症状,伴或不伴胰腺性脑病、意识模糊;出现持续性器官功能衰竭(持续时间 $\geq 48$  h),可致1个或多个脏器功能受累;急性生理与慢性健康状况评估II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 $\geq 8$ 分;实验室检查常见白细胞计数增高,且中性粒细胞核左移;B超检查可见胰腺肿大明显,边

缘不规则、模糊,回声不均匀且增强,可见无回声区,或者小片状低回声区。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:脓毒症、脓毒症并发 ARDS 分别符合上述相关诊断标准者;年龄≥18 岁者;家属或患者对研究内容明确,签署同意书者。

排除标准:妊娠、哺乳期妇女者;既往有心肺复苏手术史者;自身免疫性疾病者;恶性肿瘤者;既往有器官移植术史者;长期使用免疫抑制剂、激素药物者;患有肝硬化者;合并慢性阻塞性肺疾病等其他影响肺部透光度的疾病者。

1.4 方法

1.4.1 血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 检测 所有受试者均在入院后第 1 d 采集 5 mL 空腹肘静脉血检测。将血样离心 5 min,转速 3000r/min,离心半径 10 cm,分离血浆冷藏备用。经实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction,qRT-PCR)法进行测定,利用 Trizol 试剂盒对总 RNA 予以提取,然后根据 AMV 逆转录酶方法进行逆转录为 cDNA,根据模板实施扩增反应。引物设计如下:①lncRNA THRIL:正向为 5'-AACTTCACAGGAACACTACACAAGA-3',反向为 5'-TAGGCAACAGAGCAAGACTTCATC-3';②lncRNA NEAT1:正向为 5'-TGTCCTCGGCTATGTCAGA-3',反向为 5'-GAGGGGACGTGTTTCTGAG-3';③以甘油醛-3-磷酸脱氢酶为内参引物,正向为 5'-GAGTCCACTGGCGTCTTCAC-3',反向为 5'-ATCTTGAGGCTGTTGT-CATACTTCT-3'。反应条件:95℃预变性 1 min,95℃变性 5 s、60℃退火 30 s,40 个循环,重复操作 3 次,待反应完毕,则通过配套软件明确 Ct 值,以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法表示血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 相对表达量。

1.4.2 预后分析及亚分组 观察患者住院期间的预后情况,记录生存率、病死率,并据此分成生存组、死亡组,比较两组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平,分析二者对患者预后的评估价值。

1.5 统计学方法

经 SPSS 20.0 软件行数据分析,计数资料用百分比(%)表示,比较行  $\chi^2$  检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较行独立样本 *t* 检验或校正 *t* 检验。此外,经 logistic 多元回归分析患者 ARDS 发生的危险因素,采用 Pearson 线性相关分析血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 的相关性。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析二者评估患者预后的曲线下面积(area under the curve,AUC)。以 *P* < 0.05 表示

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达比较

ARDS 组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达水平高于非 ARDS 组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 表达比较

组别	例数	$\bar{x} \pm s$	
		lncRNA THRIL	lncRNA NEAT1
ARDS 组	42	5.25 ± 1.38	3.91 ± 0.87
非 ARDS 组	68	3.12 ± 0.54	2.89 ± 0.41
<i>t</i>		9.561	7.125
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 两组临床资料比较

ARDS 组感染性休克、肺部感染、重症胰腺炎占比高于非 ARDS 组,住院时间长于非 ARDS 组,APACHE II 评分、SOFA 评分高于非 ARDS 组,氧合指数低于非 ARDS 组(*P* < 0.05),两组高血压、冠心病、低蛋白血症、低氧血症、输血史、血肌酐、总胆红素、谷草转氨酶、意识障碍比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

2.3 脓毒症患者 ARDS 发生的 logistic 多元回归分析

建立非条件 logistic 回归模型,以脓毒症患者 ARDS 发生状况为因变量,赋值 1 = 发生(ARDS 组),0 = 否(非 ARDS 组)。以前述单因素分析(表 2 表 3)中 *P* < 0.10 的指标/因素为自变量。考虑到样本量尤其是阳性样本量较少,将影响作用已知/临床共识的感染性休克、肺部感染、APACHE II 评分、SOFA 评分、氧合指数(临床实践已确定其为影响因素)剔除,不纳入回归。连续数值指标参考两组总均值及中值进行分段(分层)。各变量赋值列于回归表中。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定  $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。回归结果显示,除未纳入的感染性休克、肺部感染因素外,重症胰腺炎、较高的血浆 lncRNA THRIL 和 lncRNA NEAT1 水平,是脓毒症患者 ARDS 发生的危险因素(*P* < 0.05),见表 4。

2.4 脓毒症并发 ARDS 患者预后及血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 水平比较

在 42 例脓毒症并发 ARDS 患者中,住院期间死亡 17 例(40.48%),25 例(59.52%)生存。生存组血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 水平分别为(4.86 ± 0.71)、(3.76 ± 0.46),低于死亡组[(5.82 ± 0.56)、(4.12 ± 0.34)],*t* = 4.891、2.918,*P* = 0.000、0.006]。

表 3 两组临床资料比较

例(%), $\bar{x}\pm s$

指标	例数	ARDS 组( $n=42$ )	非 ARDS 组( $n=68$ )	$\chi^2/t$	$P$
感染性休克				15.730	0.000
有	23	17(40.48)	6(8.82)		
无	87	25(59.52)	62(91.18)		
肺部感染				14.014	0.000
有	28	19(45.24)	9(13.24)		
无	82	23(54.76)	59(86.76)		
住院时间/d		17.46 $\pm$ 5.64	8.93 $\pm$ 2.15	9.389	0.000
APACHE II 评分/分		16.54 $\pm$ 5.43	11.32 $\pm$ 4.36	5.548	0.000
重症胰腺炎				7.448	0.006
有	20	13(30.95)	7(10.29)		
无	90	29(69.05)	61(89.71)		
高血压				0.464	0.496
有	25	11(26.19)	14(20.59)		
无	85	31(73.81)	54(79.41)		
冠心病				0.004	0.952
有	16	6(14.29)	10(14.71)		
无	94	36(85.71)	58(85.29)		
低蛋白血症				0.114	0.735
有	32	13(30.95)	19(27.94)		
无	78	29(69.05)	49(72.06)		
低氧血症				0.917	0.338
有	26	12(28.57)	14(20.59)		
无	84	30(71.43)	54(79.41)		
输血史				0.379	0.538
有	38	16(38.10)	22(32.35)		
无	72	26(61.90)	46(67.65)		
SOFA 评分/分		6.85 $\pm$ 2.51	5.34 $\pm$ 2.18	3.330	0.001
氧合指数/mmHg		270.54 $\pm$ 28.76	302.19 $\pm$ 32.85	4.137	0.000
血肌酐/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$		120.35 $\pm$ 43.57	118.21 $\pm$ 45.05	0.245	0.607
总胆红素/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$		17.95 $\pm$ 3.34	16.76 $\pm$ 2.89	1.976	0.051
谷草转氨酶/ $(\text{IU}\cdot\text{L}^{-1})$		130.48 $\pm$ 12.87	127.23 $\pm$ 16.42	1.092	0.277
意识障碍				0.114	0.735
有	32	13(30.95)	19(27.94)		
无	78	29(69.05)	49(72.06)		

表 4 脓毒症患者 ARDS 发生的 logistic 多元回归分析

指标/因素	赋值	回归系数	标准误差	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
常数	—	-0.039	0.022	3.198	0.073	0.962	0.922~1.004
重症胰腺炎	1=有,0=无	1.091	0.444	6.037	0.014	2.978	1.247~7.112
血浆 lncRNA THRIL 表达	1= $\geq$ 4.0,0=否	0.943	0.295	10.252	0.001	2.568	1.442~4.574
血浆 lncRNA NEAT1 表达	1= $\geq$ 3.3,0=否	0.663	0.180	13.567	0.000	1.941	1.364~2.762

2.5 ARDS 患者血浆 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 的相关性分析

经 Pearson 线性相关分析,提示血浆 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 呈正相关( $r=0.523$ ,  $P=0.027$ ),见图 1。

2.6 血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 评估脓毒症并发 ARDS 预后的价值

进一步探讨血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 对脓毒症并发 ARDS 预后的评估价值,建立 ROC 诊断分析模型,并采用组段建模模式:被分

析指标按样本总水平数值范围划分为若干个组段,建立 ROC 曲线(折线),再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值和敏感度、特异度。经 ROC 分析知:该指标具有较高的诊断价值,AUC(95%CI)分别为 0.741(0.611~0.899)、0.711(0.522~0.968)。两指标的联合应用采用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式(LogP 模式:对各单独应用指标进行综合回归,建立 logistic 预测/诊断评估模型,再依据所得回归系数 B,归一化加权计算并对应处理各样本资料,并据其进行联合应用的 ROC 分析)。结果显示联合应用对脓毒症并发 ARDS 预后的评估价值明显高于各指标单独应用,AUC(95%CI)为 0.852(0.750~0.968)。结果见表 5,ROC 曲线见图 2。

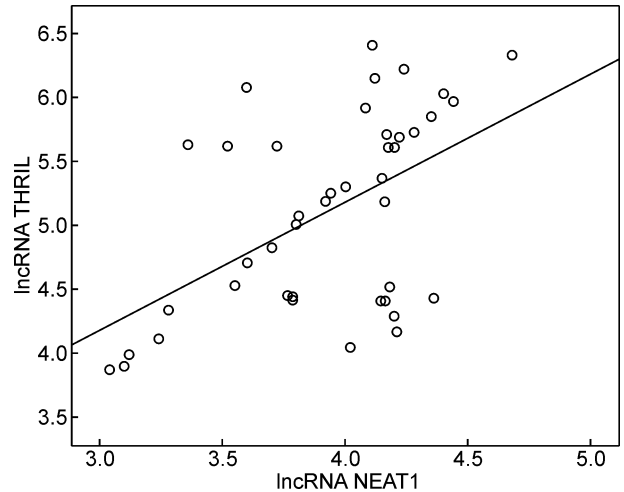


图 1 血浆 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 的线性相关分析图

表 5 血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 评估脓毒症并发 ARDS 预后的价值

指标	AUC(0.95CI)	阈值	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA THRIL	0.741(0.611~0.899)	4.0	0.707	0.750	0.457
lncRNA NEAT1	0.711(0.522~0.968)	3.3	0.726	0.715	0.441
联合应用	0.852(0.750~0.968)	—	0.824	0.881	0.705

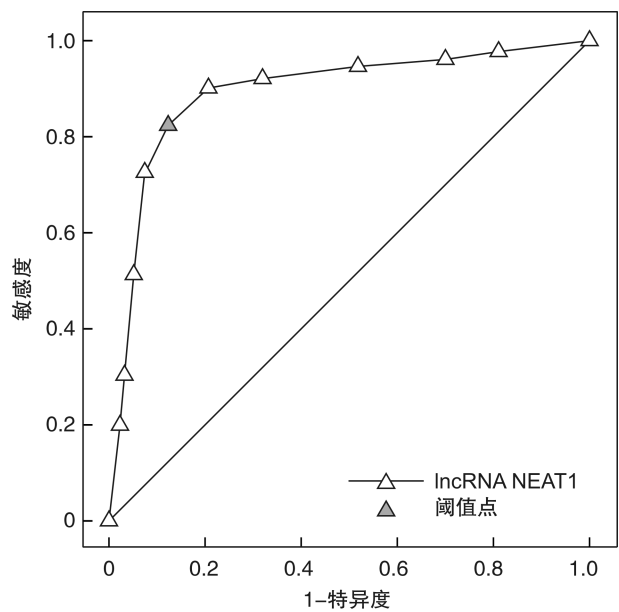
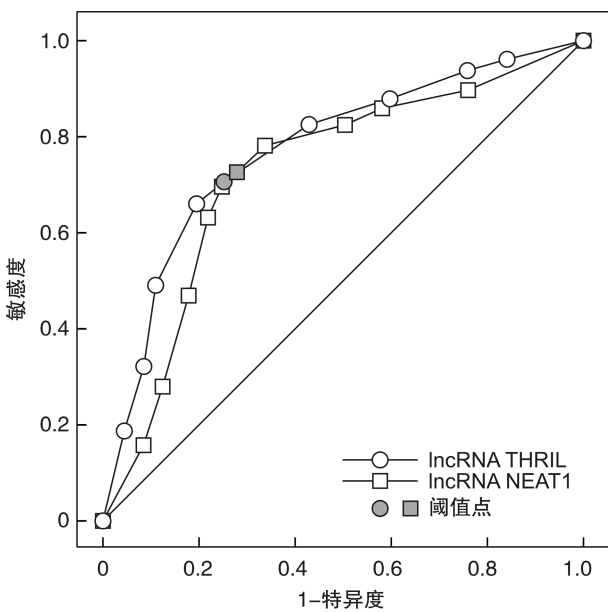


图 2 血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 评估预后的 ROC 曲线

### 3 讨论

脓毒症是常见的一种急症,常因脓肿、腹膜炎、脑膜炎、肺炎等所致,根本发病机制尚未彻底明确,可能与免疫功能障碍、宿主异常、组织损伤、凝血机制异常等有关,这类患者 ARDS 患病率较高,是导致死亡的重要因素<sup>[9]</sup>。研究表明当发生脓毒症后,患者机体处于感染状态,能释放出大量炎症介质,包括白细胞介素、TNF- $\alpha$ 、血小板活化因子等,其中 TNF- $\alpha$  能调节、诱导炎症,且还能诱导白介素-6、白介素-8 释放,参与 ARDS 的发生与进展<sup>[10]</sup>。在机

体出现感染后,炎症细胞被大量激活,可导致内源性抗炎反应产生,如果抗炎介质释放量较少,则无法抑制炎症介质所致的炎症反应,引起器官衰竭,增加 ARDS 患病风险<sup>[11]</sup>。脓毒症并发 ARDS 患者病情进展快,治疗难度大,预后欠佳。因此,临床需寻求有效生物标记物,对这类患者病情进行判断,并预测预后,为临床治疗提供依据。

lnc RNA 经 RNA 聚合酶 II 转录而来,在多种病理、生理改变中有调节作用,例如 lncRNA NEAT1 能调节 Toll 样受体诱导的炎症,能直接或

者间接对炎症反应进行调控,参与炎症疾病发生、进展<sup>[12]</sup>。lncRNA THRIL 也与炎症疾病的发生有关,其能调节炎症细胞因子表达水平,引起炎症相关损伤<sup>[13]</sup>。本次结果提示,与单纯脓毒症者相比,脓毒症并发 ARDS 患者的血浆 lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 水平明显增高。THRIL 是调节 TNF- $\alpha$  的关键因素,主要通过 hnRNPL 形成 RNA-蛋白质复合物发挥作用。THRIL 可能通过与 hnRNPL 生成复合物,并与基因启动因子相结合,增加 TNF- $\alpha$  转录,从而调节 TNF- $\alpha$  表达,促进炎症疾病进展。Moharamoghli 等<sup>[14]</sup> 研究发现,类风湿关节炎患者 T 细胞中 THRIL 表达增高,表明其能促进疾病进展。NEAT1 高表达也能加剧炎症,它能调节 HMGB1/RAGE、NF- $\kappa$ B 信号传导途径,降低机体对细菌的清除能力,促使致病菌侵袭机体,诱发或加剧炎症反应,此外,NEAT1 还能对 TLR2 信号活化进行选择抑制,诱导炎症因子表达,NEAT1 可能参与了 TLR2 信号通路调节过程,诱发机体炎症<sup>[15]</sup>。金墨等<sup>[16]</sup> 发现银屑病患者 lncRNA NEAT1 表达量与白介素-6、白介素-8 等促炎因子表达呈正相关,证实 NEAT1 能促进炎症进展。脓毒症以及脓毒症并发 ARDS 患者均存在机体炎症,THRIL 可能通过调节机体内 TNF- $\alpha$  表达水平,参与这类疾病的炎症进展。NEAT1 则可能通过调节 HMGB1/RAGE 信号传导途径,促进疾病进展<sup>[17]</sup>。

本次结果验证脓毒症患者 ARDS 的发生与重症胰腺炎(当前也包括感染性休克、肺部感染)有关。分析原因,主要如下:①感染性休克者通常伴有器官功能损害,可导致炎症反应持续加重,将炎症细胞激活,促使大量炎症介质释放,并作用于肾、肝、心等脏器,若未能及时治疗,则会导致炎症进一步进展,加重病情,增加 ARDS 发生风险<sup>[18]</sup>。②肺部感染患者的病原体能释放较多毒素物质,且可促进中性粒细胞活化,导致脏器损害加重,容易诱发 ARDS<sup>[19]</sup>。③重症胰腺炎可以导致炎症介质产生,例如白三烯、前列腺素类、肿瘤坏死因子等,能诱发 ARDS<sup>[20]</sup>。本次结果提示脓毒症并 ARDS 患者的 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 表达呈正相关,且二者可联合用于该病的预后评估中。通过总结前面的分析发现血浆 lncRNA THRIL 可通过增加 TNF- $\alpha$  转录加重炎症,而 lncRNA NEAT1 可通过介导 NF- $\kappa$ B、TLR2 等多种信号传导路径,削弱机体免疫力,使机体更易遭受炎症因子侵袭,加剧炎症,增加 ARDS 发生风险,影响预后。其中 lncRNA THRIL 高表达促进病情进展的机制可能有两种,其一,它能够通过不同的炎症通路,分泌白介素-6、白介素-8 等细胞因子,加重炎症反应,其二,它能够直接参与相关炎症通路,对炎症反应进行诱

导,促使病情恶化。lncRNA NEAT1 高表达则可能利用 HMGB1/RAGE 信号通路,发挥促炎作用,增加患者死亡风险。本研究进一步阐述了 lncRNA THRIL 与 lncRNA NEAT1 的相关性,发现二者呈正相关,均能促进炎症介质释放,发挥促炎作用,二者可能通过共同的促炎介质产生相关性,影响脓毒症合并 ARDS 患者的病情进展与预后。

综上所述,lncRNA THRIL、lncRNA NEAT1 在脓毒症并发 ARDS 患者的血浆中呈高表达,且二者表达存在相关性,表达水平越高可能死亡风险也越高。本研究局限性为样本量小,未来还需增加样本量进一步分析二者的临床价值。

#### 参考文献

- [1] 黄昆鹏. 脓毒症的定义、诊断与早期干预——不可分割的三要素[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(3): 221-226.
- [2] 李丹丹, 任卫英, 朱蕾. NOD样受体蛋白3炎症小体在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的作用机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(3): 303-308.
- [3] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [4] Zhou H, Wang X, Zhang B. Depression of lncRNA NEAT1 Antagonizes LPS-Evoked Acute Injury and Inflammatory Response in Alveolar Epithelial Cells via HMGB1-RAGE Signaling[J]. Mediat Inflamm, 2020, 2020(12): 1-11.
- [5] Sayad A, Hajifathali A, Omrani MD, et al. Expression of TNF-and HNRNPL-related immunoregulatory long non-coding RNA (THRIL) in acute myeloid leukemia: Is there any correlation[J]. Iran J Allergy Asthm, 2018, 17(3): 274-280.
- [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] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [8] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1770-1775.
- [9] 王晓晖, 徐云海, 张波. 毛细血管渗漏指数对脓毒症合并 ARDS 早期诊断及预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(5): 350-354.
- [10] 任玉倩, 崔云. 脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征肺血管内皮细胞功能生物标志物的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(9): 1246-1249.
- [11] 张实, 谢剑锋, 邱海波. 巨噬细胞极化在早期急性呼吸窘迫综合征炎症反应中的作用[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(6): 472-475.

# 热毒宁注射液辅助治疗对急性胆囊炎术后患者炎症指标及免疫功能的影响

陈佳骏<sup>1</sup> 张海阳<sup>1</sup> 曲岩<sup>1</sup> 曹学冬<sup>1</sup> 宋鑫<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨热毒宁注射液(下称热毒宁)辅助治疗对急性胆囊炎术后患者炎症指标及免疫功能的影响。方法:将 2020 年 1 月—2020 年 6 月期间在本院接受腹腔镜胆囊切除术治疗的急性胆囊炎患者纳入研究,采用随机数字表法将患者随机分为热毒宁干预组和对照组。两组患者均接受手术及预防性抗感染等常规治疗,热毒宁干预组患者加用热毒宁注射液干预,比较两组患者体温改善时长、炎症指标、淋巴细胞亚群及不良反应发生率的差异。结果:热毒宁干预组患者更快恢复至正常体温( $P < 0.05$ )。热毒宁干预组患者治疗 2 d 后,血液中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>淋巴细胞水平增高更显著,CD8<sup>+</sup>淋巴细胞水平下降更明显,且血清 CRP、PCT 水平更低,与对照组比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。热毒宁注射液的应用不增加不良反应的发生率( $P > 0.05$ )。结论:在腹腔镜胆囊切除及预防性抗感染治疗等常规治疗基础上,加用热毒宁注射液可有效缩短急性胆囊炎患者体温恢复至正常水平的的时间,其机制可能与抑制炎症反应并改善患者免疫状态相关。

**[关键词]** 热毒宁;急性胆囊炎;炎症因子;免疫功能

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.006

**[中图分类号]** R285.6 **[文献标志码]** A

## Effect of adjuvant Reduning injection on inflammatory reaction and immune function in patients with acute cholecystitis after operation

CHEN Jiajun ZHANG Haiyang QU Yan CAO Xuedong SONG Xin

(Department of Hepatobiliary Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

Corresponding author: ZHANG Haiyang, E-mail: 13918287755@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the effect of adjuvant Reduning injection on inflammatory indexes and immune function in patients with acute cholecystitis after surgery. **Methods:** The patients with acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy in our hospital from January 2020 to June 2020 were included in the present study, and the patients were randomly divided into the Reduning intervention group and the control group using a random number table method. Both groups of patients received conventional treatments such as surgery and pre-

<sup>1</sup>上海中医药大学附属曙光医院肝胆外科(上海,201203)

通信作者:张海阳, E-mail: 13918287755@163.com

- [12] 邴艳萍,宋璇,姜楠,等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(12):27-34.
- [13] Yao D, Sen L, Qi Z, et al. Long noncoding RNA THRIL contributes in lipopolysaccharide-induced HK-2 cells injury by sponging miR-34a[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(2):1444-1456.
- [14] Moharamoghli M, Hassan-Zadeh V, Dolatshahi E, et al. The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11):3073-3080.
- [15] Xia J, Jiang N, Li Y, et al. The long noncoding RNA THRIL knockdown protects hypoxia-induced injuries of H9C2 cells through regulating miR-99a[J]. Cardiol J, 2018, 26(5):564-574.
- [16] 金翌,李聪慧,程杨,等. 长链非编码 RNA NEAT1 在银屑病中的表达及其与疾病活动度和炎症因子水平的关联分析[J]. 福建医科大学学报, 2020, 54(1):13-17.
- [17] Xia LX, Ke C, Lu JM. NEAT1 contributes to neuropathic pain development through targeting miR-381/HMGB1 axis in CCI rat models[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):7103-7111.
- [18] 崔益明,徐小良,楼炳恒. 动态监测氧合指数和降钙素原评估感染性休克合并急性呼吸窘迫综合征预后的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(12):108-111.
- [19] Bendib I, Chaisemartin LD, Granger V, et al. Neutrophil Extracellular Traps Are Elevated in Patients with Pneumonia-related Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Anesthesiology, 2019, 131(2):581-591.
- [20] 胡振奎,张建国,张德厚. 重症急性胰腺炎患者并发急性呼吸窘迫综合征的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(12):62-65.

(收稿日期:2021-03-27)