

# 脓毒症并发急性肾损伤患者血清 miR-181c 和 miR-578 水平表达及临床意义

宋 飞, 李 丹, 余 梦, 李 敏, 丁 继, 李兰兰 (三峡大学第三临床医学院 / 国药葛洲坝中心医院重症医学科, 湖北宜昌 443000)

**摘要:** **目的** 探讨微小核糖核酸 (microRNA, miR) -181c, miR-578 在脓毒症并发急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 患者血清中的表达水平及临床意义。 **方法** 收集 2022 年 1 ~ 12 月在国药葛洲坝中心医院住院治疗的 80 例脓毒症并发 AKI 患者 (AKI 组) 和 80 例单纯脓毒症患者 (非 AKI 组) 作为研究对象。检测两组血清 miR-181c 和 miR-578 水平, 并进行组间比较; Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-181c 和 miR-578 水平对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值。 **结果** AKI 组患者肺部感染所占比例、动脉血乳酸、肌酐、尿素氮水平以及 APACHE II 评分均高于非 AKI 组, 氧合指数低于非 AKI 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.364$ ,  $t=14.298$ ,  $26.691$ ,  $17.925$ ,  $7.104$ ,  $12.676$ , 均  $P<0.05$ )。AKI 组患者血清 miR-181c 水平 ( $1.47 \pm 0.36$ ) 高于非 AKI 组 ( $1.03 \pm 0.28$ ), 而血清 miR-578 水平 ( $0.76 \pm 0.19$ ) 显著低于非 AKI 组 ( $1.05 \pm 0.31$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=8.629$ ,  $7.134$ , 均  $P=0.000$ )。Logistic 回归分析结果显示, miR-181c [OR (95%CI):  $2.984 (1.628 \sim 5.468)$ ]、肺部感染 [OR (95%CI):  $1.946 (1.250 \sim 3.031)$ ]、动脉血乳酸 [OR (95%CI):  $1.457 (1.073 \sim 1.978)$ ]、APACHE II 评分 [OR (95%CI):  $2.283 (1.393 \sim 3.741)$ ] 是脓毒症患者并发 AKI 的危险因素 (均  $P<0.05$ ); miR-578 [OR (95%CI):  $0.742 (0.631 \sim 0.873)$ ]、氧合指数 [OR (95%CI):  $0.342 (0.130 \sim 0.904)$ ] 是脓毒症患者并发 AKI 的保护因素 ( $P<0.05$ )。血清 miR-181c 和 miR-578 二者联合预测脓毒症患者并发 AKI 的 AUC 为 0.915 (95%CI:  $0.961 \sim 0.953$ ), 敏感度和特异度分别为 83.65%, 88.75%, 优于各自单独预测 ( $Z=3.118$ ,  $3.460$ ,  $P=0.002$ ,  $0.001$ )。 **结论** 脓毒症并发 AKI 患者血清 miR-181c 表达显著上调, miR-578 表达显著下调, 二者联合对预测脓毒症并发 AKI 有较好参考价值。

**关键词:** 脓毒症; 急性肾损伤; 微小核糖核酸 -181c; 微小核糖核酸 -578

**中图分类号:** R631; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-049-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.009

## Expression Level and Clinical Significance of Serum miR-181c and miR-578 in Patients with Sepsis Complicated by Acute Kidney Injury

SONG Fei, LI Dan, YU Meng, LI Min, DING Ji, LI Lanlan (Department of Critical Care Medicine, the Third Clinical Medical School of China Three Gorges University/Sinopharm Gezhouba Central Hospital, Hubei Yichang 443000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression level and clinical significance of microRNA (miR)-181c and microRNA (miR)-578 in the serum of patients with sepsis complicated by acute kidney injury (AKI). **Methods** Eighty patients with sepsis complicated by AKI (AKI group) and 80 patients with simple sepsis (non AKI group) who were hospitalized in Sinopharm Gezhouba Central Hospital from January 2022 to December 2022 were collected as research subjects. The serum levels of miR-181c and miR-578 in two groups were detected and compared. Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of sepsis patients complicated by AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum miR-181c and miR-578 levels for patients with sepsis complicated by AKI. **Results** The proportion of pulmonary infection, the level of arterial blood lactic acid, creatinine, urea nitrogen and APACHE II score in AKI group were higher than those in non-AKI group, and the oxygenation index was lower, the differences were statistically significant ( $\chi^2=7.364$ ,  $t=14.298$ ,  $26.691$ ,  $17.925$ ,  $7.104$ ,  $12.676$ , all  $P<0.05$ ). The serum miR-181c level in the AKI group ( $1.47 \pm 0.36$ ) was higher than that in the non AKI group ( $1.03 \pm 0.28$ ), the serum miR-578 level ( $0.76 \pm 0.19$ ) was lower than that in the non AKI group ( $1.05 \pm 0.31$ ), and the differences were statistically significant ( $t=8.629$ ,  $7.134$ , all  $P=0.000$ ). Logistic regression analysis showed that miR-181c [OR (95%CI):  $2.984 (1.628 \sim 5.468)$ ], pulmonary infection [OR (95%CI):  $1.946 (1.250 \sim 3.031)$ ], arterial blood lactic acid [OR (95%CI):  $1.457 (1.073 \sim 1.978)$ ], and APACHE II score [OR (95%CI):  $2.283 (1.393 \sim 3.741)$ ] were risk factors for AKI in sepsis patients (all  $P<0.05$ ); miR-578 [OR (95%CI):  $0.742 (0.631 \sim 0.873)$ ] and oxygenation

**作者简介:** 宋飞 (1990-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 神经、循环重症, E-mail: ssock21r@163.com。

**通讯作者:** 李丹 (1988-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 呼吸病学。

index[OR (95%CI): 0.342 (0.130 ~ 0.904)] were protective factors (all  $P < 0.05$ ). The combined prediction of serum miR-181c and miR-578 for AKI in sepsis patients had an AUC of 0.915, a sensitivity and a specificity of 83.65%, 88.75%, respectively, which was superior to their individual predictions ( $Z=3.118, 3.460, P=0.002, 0.001$ ). **Conclusion** The serum miR-181c expression is obviously up-regulated and miR-578 expression is obviously down-regulated in patients with sepsis complicated by AKI. The combination of the two has good reference value for predicting sepsis complicated by AKI.

**Keywords:** sepsis; acute kidney injury; micro RNA-181c; micro RNA-578

脓毒症 (sepsis) 是患者对感染反应失调引起的器官功能障碍, 是一种危及生命的临床综合征<sup>[1]</sup>。肾脏是脓毒症期间最早受伤的器官之一, 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症患者常见的并发症, 导致患者出现肾内血流重组、肾脏低灌注、肾小管损伤、细胞凋亡、纤维化、炎症反应等, 甚至可能会导致肾功能衰竭, 与极高的死亡率相关<sup>[2-3]</sup>。研究表明, 大多数脓毒症就医时, 已经发生 AKI<sup>[4]</sup>。因此, 早期准确识别脓毒症并发 AKI 的生物标志物, 并积极采取有效干预措施, 对患者的临床治疗具有重要意义。微小核糖核酸 (microRNA, miR) 可以靶向多个基因, 通过调控细胞增殖、分化、凋亡、发育, 调节多种蛋白质的表达, 参与多种信号途径, 几乎涉及身体所有系统<sup>[5]</sup>。miR-181 位于 19 号染色体上, 在核基因组中编码, 在细胞质中成熟, 然后易位到心肌细胞的线粒体基质中, 通过调节线粒体基因表达并改变线粒体功能, 改善不同器官中细胞的凋亡, 在调节烧伤脓毒症诱导的 AKI 中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。miR-578 是一种功能性 miRNA, 抑制癌细胞的生长、侵袭、血管生成, 增强细胞放射敏感性, 在骨肉瘤、乳腺癌、肺癌等癌症中发挥抑癌基因的作用, 在脓毒症患者中表达下调<sup>[8-9]</sup>。尽管有研究表明 miR-181c 和 miR-578 在脓毒症患者的作用, 然而在脓毒症并发 AKI 患者血清中的表达及临床意义, 尚不明晰。因此, 本研究通过检测脓毒症并发 AKI 患者血清 miR-181c 和 miR-578 表达水平, 分析二者与脓毒症并发 AKI 的关系, 为脓毒症并发 AKI 患者的早期诊断和治疗提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2022 年 1 ~ 12 月在国药葛洲坝中心医院住院治疗的 80 例脓毒症并发 AKI 患者 (AKI 组), 其中男性 48 例, 女性 32 例, 年龄  $54.21 \pm 6.68$  岁, BMI  $24.23 \pm 6.68 \text{ kg/m}^2$  和 80 例单纯脓毒症患者 (非 AKI 组), 其中男性 53 例, 女性 27 例, 年龄  $53.37 \pm 6.54$  岁, BMI  $23.96 \pm 3.14 \text{ kg/m}^2$ 。两组性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义 ( $\chi^2=0.671, t=0.804, 0.534, P=0.413, 0.423, 0.594$ )。纳入标准: ①两组患者均符合脓毒症<sup>[10]</sup>相关诊断标准; ② AKI 组患者符合急性肾损伤<sup>[11]</sup>相关诊断标准; ③发病时间  $\leq$  发病时; ④研究对象

本人详知此项研究内容, 并自愿签署同意书。排除标准: ①慢性肾脏疾病或肾功能不全患者; ②妊娠期或哺乳期妇女; ③其他因素导致的 AKI; ④恶性肿瘤患者; ⑤免疫系统疾病患者; ⑥病例资料不完整者。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

**1.2 仪器与试剂** RNA 提取试剂盒 (德国 Qiagen 公司); 逆转录和 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司)。qRT-PCR 仪器 ABI 7500 Fast 系统; cobasb123 型全自动血气分析仪, 全自动生化分析仪 (罗氏公司), 引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。

## 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集及样本采集:** 收集两组脓毒症患者的年龄、性别、体质指数 (BMI)、高血压史、糖尿病史、肺部感染等基本资料。所有患者入院次日清晨, 空腹采血约 3 ~ 5 ml 于干燥试管, 离心半径为 12 cm, 时间为 10 min, 分离血清后, 放入  $-20^\circ\text{C}$  冰箱中保存, 待检。

**1.3.2 血清 miR-181c, miR-578 水平检测:** 采用 RNA 提取试剂盒提取血清样品中总 RNA, 使用逆转录试剂盒, 按其说明书逆转录合成 cDNA, 反应条件:  $25^\circ\text{C}$  5 min,  $37^\circ\text{C}$  45min,  $85^\circ\text{C}$  5s。实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测血清中 miR-181c 和 miR-578 的相对表达量。根据 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒说明书配置反应体系。PCR 反应:  $50^\circ\text{C}$  2min,  $95^\circ\text{C}$  10min,  $95^\circ\text{C}$  15min,  $60^\circ\text{C}$  60min, 溶解曲线:  $95^\circ\text{C}$  10 min 1 个循环,  $95^\circ\text{C}$  15s,  $60^\circ\text{C}$  60s, 40 个循环进行 qRT-PCR。以 U6 作为内参, 根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-181c, miR-578 基因的相对表达量。引物序列见表 1。

**1.3.3 血清指标的检测以及 APACHE II 评分:** 采用 cobasb123 型全自动血气分析仪检测血乳酸、氧合指数; 采用全自动生化分析仪检测血清尿素氮、血肌酐水平。

采用 APACHE II 评分<sup>[12]</sup>对患者病情进行评估, APACHE II 评分值与患者病情严重程度呈正相关, 分值越高则患者病情越严重。

表 1 qRT-PCR 引物序列		
基因	上游引物	下游引物
miR-181c	5'-AACATTCAACCTGTCGGTGAGT-3'	5'-GCGAGCACAGAATTAATACGACTCACTATAGG-3'
miR-578	5'-AATGCTATTATAAACCCATT-3'	5'-ACTACCGTTGTTATAGGTG-3'
U6	5'-GACCTCTATGCCAACACAGT-3'	5'-AGTACTTGCCTCAGGAGGA-3'

1.4 统计学分析 数据以 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,经正态性检验,符合正态分布,以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述,采用独立样本 *t* 检验进行组间计量资料比较,计数资料以百分率 (%) 表示,采用卡方 ( $\chi^2$ ) 检验;多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症患者并发 AKI 的因素;ROC 曲线分析血清 miR-181c, miR-578 水平预测脓毒症患者并发

AKI 的价值,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病史、APACHE II 评分、血清指标的比较 见表 2。AKI 组肺部感染所占比例、动脉血乳酸、血肌酐、尿素氮水平以及 APACHE II 评分均高于非 AKI 组,氧合指数低于非 AKI 组,差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 两组疾病史、APACHE II 评分、血清指标的比较 [ $\bar{x} \pm s$ , $n$ (%) ]						
项目		<i>n</i>	非 AKI 组 ( <i>n</i> =80)	AKI 组 ( <i>n</i> =80)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
高血压史	有	46	28 (60.87)	18 (39.13)	3.051	0.081
	无	114	52 (45.61)	62 (54.39)		
糖尿病史	有	41	21 (51.22)	20 (48.78)	0.033	0.856
	无	119	59 (49.58)	60 (50.42)		
肺部感染	是	91	37 (40.66)	54 (59.34)	7.364	0.007
	否	69	43 (62.32)	26 (37.68)		
氧合指数 (mmHg)		-	258.17 ± 34.59	196.38 ± 26.54	12.676	0.000
动脉血乳酸 (mmol/L)		-	0.84 ± 0.25	2.69 ± 1.13	14.298	0.000
血肌酐 (μmol/L)		-	89.96 ± 24.65	264.77 ± 53.14	26.691	0.000
尿素氮 (mmol/L)		-	8.31 ± 2.24	25.58 ± 8.32	17.925	0.000
APACHE II 评分 (分)		-	14.57 ± 3.69	19.41 ± 4.85	7.104	0.000

2.2 两组血清 miR-181c, miR-578 水平比较 AKI 组患者血清 miR-181c 水平 ( $1.47 \pm 0.36$ ) 高于非 AKI 组 ( $1.03 \pm 0.28$ ),血清 miR-578 水平 ( $0.76 \pm 0.19$ ) 显著低于非 AKI 组 ( $1.05 \pm 0.31$ ),差异有统计学意义 ( $t=8.629, 7.134$ , 均  $P=0.000$ )。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的影响因素 见表 3。以脓毒症患者并发 AKI (并发 =1, 未并发 =0) 为因变量,以肺部感染 (有 =1, 无 =0)、动脉血乳酸、APACHE II 评分、氧合指数、miR-181c, miR-578 (连续变量) 为自变量,进行

多因素 Logistic 回归分析,结果显示 miR-181c [OR (95%CI): 2.984 (1.628 ~ 5.468)]、肺部感染 [OR (95%CI): 1.946 (1.250 ~ 3.031)]、动脉血乳酸 [OR (95%CI): 1.457 (1.073 ~ 1.978)]、APACHE II 评分 [OR (95%CI): 2.283 (1.393 ~ 3.741)] 是脓毒症患者并发 AKI 的危险因素 (均  $P < 0.05$ ); miR-578 [OR (95%CI): 0.742 (0.631 ~ 0.873)]、氧合指数 [OR (95%CI): 0.342 (0.130~0.904)] 为保护因素 (均  $P < 0.05$ )。

表 3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的影响因素						
类别	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
miR-181c	1.093	0.309	12.520	0.000	2.984	1.628 ~ 5.468
miR-578	-0.298	0.083	12.926	0.000	0.742	0.631 ~ 0.873
肺部感染	0.666	0.226	8.678	0.003	1.946	1.250 ~ 3.031
动脉血乳酸	0.376	0.156	5.821	0.016	1.457	1.073 ~ 1.978
血肌酐	0.762	0.584	1.703	0.192	2.143	0.682 ~ 6.732
尿素氮	0.619	0.476	1.691	0.193	1.857	0.731 ~ 4.721
APACHE II 评分	0.825	0.252	10.731	0.001	2.283	1.393 ~ 3.741
氧合指数	-1.073	0.496	4.679	0.031	0.342	0.130 ~ 0.904



2.4 血清 miR-181c, miR-578 水平对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值 见表 4 和图 1。血清 miR-181c 预测脓毒症患者并发 AKI 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.854; 血清 miR-578 预测

脓毒症患者并发 AKI 的 AUC 为 0.803; 二者联合预测脓毒症患者并发 AKI 的 AUC 为 0.915。二者联合预测脓毒症患者并发 AKI 优于 miR-181c, miR-578 各自单独预测 ( $Z=3.118, 3.460, P=0.002, 0.001$ )。

表 4 血清 miR181c, miR578 水平对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
miR-181c	0.854	1.32	0.789 ~ 0.904	83.75	76.25	0.600
miR-578	0.803	0.89	0.733 ~ 0.862	73.75	75.00	0.488
二者联合	0.915	-	0.961 ~ 0.953	83.65	88.75	0.725

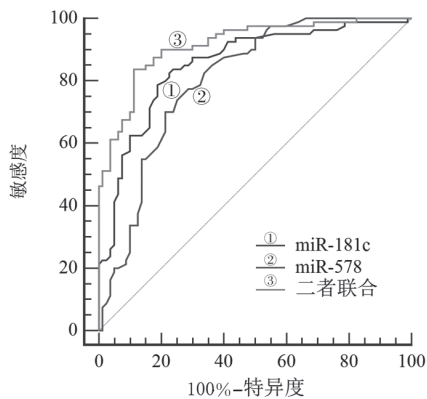


图 1 血清 miR-181c, miR-578 水平预测脓毒症患者并发 AKI 的 ROC 曲线

### 3 讨论

急性肾损伤 (AKI) 是住院和重症脓毒症患者易发生的危及生命的并发症, 使患者的死亡率增加 6 ~ 8 倍, 患慢性肾病的风险增加三倍, 多达四分之一的患者需要肾脏替代治疗<sup>[13]</sup>。但是, 通过及时干预和有效治疗, AKI 可以在早期得到逆转, 从而降低脓毒症并发 AKI 患者的死亡率<sup>[14]</sup>。因此, 识别脓毒症患者并发 AKI 对于患者的治愈至关重要。

miRNA 具有高度的序列保守性和组织特异性, 其表达谱随疾病类型发生特定的变化, 其表达失调与多种疾病发生、发展和预后密切相关<sup>[15]</sup>。miR-181c 影响细胞的增殖、存活和迁移, 其在乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌等多种癌症中表达上调<sup>[16]</sup>。SUN 等<sup>[17]</sup>发现 miR-181c 通过与 3'UTR 中的靶位点结合, 直接抑制细胞周期 B1 蛋白的翻译, 引起成骨细胞的细胞增殖异常以及细胞周期停滞, 同时参与炎症和免疫反应, 导致骨质流失。ROMAN 等<sup>[18]</sup>发现 miR-181c 在心脏中协调着独特的核-线粒体机制, 肥胖诱导的 miR-181c 过表达通过介导下游基因的表达, 导致心脏损伤, 在心肌细胞中抑制 miR-181c 的表达, 可以通过改善线粒体功能来保持肥胖期间的心脏功能。张宇峰等<sup>[19]</sup>发现 miR-181c 在急性脑梗死患者血清中高表达, 与患者神经缺损程度相关, 且高表达患者预后差。本

研究结果发现, AKI 组患者血清 miR-181c 水平显著高于非 AKI 组, 提示 miR-181c 可能通过介导患者下游基因的表达, 影响细胞生物学行为、炎症因子水平, 与脓毒症患者并发 AKI 密切相关。

miR-578 是一种目前研究较少的 miRNA, 在多种癌症中抑制肿瘤的发展。王维学等<sup>[20]</sup>发现, miR-578 在类风湿关节炎患者滑膜组织中表达显著降低, 其高表达可抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞的增殖、迁移及转移, 从而减轻纤维化, 减缓类风湿关节炎的病情发展。YAN 等<sup>[21]</sup>发现, 椎间盘退变患者 miR-578 表达显著降低, 上调 miR-578 表达可通过抑制细胞生长、促炎细胞因子的表达和维持细胞外基质降解, 改善患者症状。GAO 等<sup>[8]</sup>发现, miR-578 可以调节脂多糖诱导的 HK2 细胞模型, 其高表达可以抑制脓毒症并发 AKI 患者的炎症反应、细胞凋亡、肾组织严重纤维化。本研究结果发现, AKI 组患者血清 miR-578 水平显著低于非 AKI 组, 提示 miR-578 高表达可能通过抑制炎症因子水平、细胞凋亡、肾组织纤维化, 抑制病情的发生, miR-578 在脓毒症患者并发 AKI 患者血清中显著低表达可能是病情恶化的重要原因, miR-578 可作为脓毒症患者并发 AKI 的生物标志物。进一步 ROC 曲线分析显示, miR-181c, miR-578 二者联合预测脓毒症患者并发 AKI 的效能优于 miR-181c, miR-578 各自单独预测, 提示 miR-181c, miR-578 二者对预测脓毒症并发 AKI 患者具有重要指导价值, 丰富了 miR-181c, miR-578 在脓毒症患者并发 AKI 中的研究, 为感染类疾病提供一定的依据。研究表明, 肺部感染、氧合指数、动脉血乳酸、APACHE II 评分与脓毒症并发 AKI 患者病情的发生、发展和预后密切相关<sup>[22-23]</sup>。本研究进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-181c, 肺部感染、动脉血乳酸、APACHE II 评分是脓毒症患者并发 AKI 的危险因素; miR-578, 氧合指数是保护因素, 提示及时关注上述因素, 对患者治疗措施的调整具有重要意义, 可有效改善脓毒症患者并发 AKI 的病情进展。

综上所述,脓毒症并发AKI患者血清miR-181c表达显著上调、miR-578表达显著下调,二者联合对预测脓毒症患者并发AKI有较好参考价值。然而,miR-181c,miR-578参与脓毒症患者并发AKI发生发展的具体机制仍需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] POSTON J T, KOYNER J L. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364:k4891.
- [2] PEERAPORN RATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney International, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [3] 洪莉, 郑青, 陈永香, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患儿血清 miR-452-3p 的水平表达及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 176-178, 182.  
HONG Li, ZHENG Qing, CHEN Yongxiang, et al. Expression and clinical significance of serum miR-452-3p in children with sepsis complicated with acute kidney injury[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 176-178, 182.
- [4] BARBAR S D, CLERE-JEHL R, BOURREDJEM A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379(15): 1431-1442.
- [5] SOLLY E L, PSALTIS P J, BURSILL C A, et al. The role of miR-181c in mechanisms of diabetes-impaired angiogenesis: an emerging therapeutic target for diabetic vascular complications [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12:718679.
- [6] XU Xueyan, WU Jun, REN Guifang, et al. MiR-181c expression in neuroblastoma children and proliferation of neuroblastoma M17 cells[J]. Oncology Letters, 2019, 18(3): 3025-3030.
- [7] YU Yonghui, LI Xiao, HAN Shaofang, et al. MiR-181c, a potential mediator for acute kidney injury in a burn rat model with following sepsis[J]. European Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2023, 49(2): 1035-1045.
- [8] GAO Qiuying, ZHENG Yan, WANG Hui, et al. CircSTRN3 aggravates sepsis-induced acute kidney injury by regulating miR-578/ toll like receptor 4 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11388-11401.
- [9] ZHU Shuangmei, CHEN Yong, YE Hong, et al. Circ-LARP1B knockdown restrains the tumorigenicity and enhances radiosensitivity by regulating miR-578/ IGF1R axis in hepatocellular carcinoma[J]. Annals of Hepatology, 2022, 27(2): 100678.
- [10] RHEE C, CHIOTOS K, COSGROVE S E, et al. Infectious Diseases Society of America Position Paper: Recommended revisions to the national severe sepsis and septic shock early management bundle (SEP-1) sepsis quality measure[J]. Clinical Infectious Diseases, 2021, 72(4): 541-552.
- [11] XIE Yun, HUANG Peijie, ZHANG Jiexiang, et al. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(4): 4159-4173.
- [12] 杨佩, 傅元冬, 许飏, 等. 老年脓毒症患者免疫指标与疾病严重程度及预后的相关性研究 [J]. 医学研究生学报, 2022, 35(12): 1298-1303.  
YANG Pei, FU Yuandong, XU Biao, et al. Research on the correlation between immune indexes and disease severity and prognosis in elderly patients with sepsis [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2022, 35(12): 1298-1303.
- [13] WANG Zhiyi, WENG Jie, YANG Jinwen, et al. Acute kidney injury-attributable mortality in critically ill patients with sepsis [J]. Peer J, 2022, 10:e13184.
- [14] YUE Suru, LI Shasha, HUANG Xueying, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 215.
- [15] LIU Zhiwen, YANG Danyi, GAO Jingli, et al. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis[J]. Theranostics, 2020, 10(26): 11963-11975.
- [16] LI Xiaoli, ZHONG Jiuchang, ZENG Zhen, et al. MiR-181c protects cardiomyocyte injury by preventing cell apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2020, 10(4): 849-858.
- [17] SUN Zhongyang, LI Ying, WANG Han, et al. MiR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G2 phase[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(5): 3302-3316.
- [18] ROMAN B, KAUR P, ASHOK D, et al. Nuclear-mitochondrial communication involving miR-181c plays an important role in cardiac dysfunction during obesity [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2020, 144: 87-96.
- [19] 张宇峰, 刘艳武. 急性脑梗死患者的磁共振弥散峰度成像参数变化及与血清 miR-181c, miR-210 水平变化的相关性分析 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(5): 754-759.  
ZHANG Yufeng, LIU Yanwu. Correlation between MR diffusion kurtosis imaging parameters and serum miR-181c, miR-210 levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Imaging Science and Photochemistry, 2021, 39(5): 754-759.
- [20] 王维学, 樊小群, 丰景斌, 等. circ\_0072088 靶向 miR-578 促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和转移的机制研究 [J]. 现代医学, 2022, 50(2): 169-175.  
WANG Weixue, FAN Xiaoqun, FENG Jingbin, et al. Mechanism of circ\_0072088 promoting the proliferation and metastasis of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by targeting miR-578 [J]. Modern

- Medical Journal, 2022, 50(2): 169-175.
- [21] YAN Peng, SUN Chong, LUAN Liangrui, et al. Hsa\_circ\_0134111 promotes intervertebral disc degeneration via sponging miR-578[J]. Cell Death Discovery, 2022, 8(1): 55.
- [22] 张珍, 王新庄. 脓毒症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 148-150.
- ZHANG Zhen, WANG Xinzhuang. Correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 148-150.
- [23] 陈德珠, 曾繁琨, 钟建, 等. 危重症脓毒症并发急性肾损伤进展至慢性肾脏病危险因素分析 [J]. 天津医药, 2021, 49(2): 165-168.
- CHEN Dezhu, ZENG Fankun, ZHONG Jian, et al. Analysis of risk factors of sepsis-induced acute kidney injury progressing to chronic kidney disease [J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(2): 165-168.
- 收稿日期: 2023-06-01  
修回日期: 2023-09-04
- 
- (上接第42页)
- [14] ZHENG Peijie, ZHOU Chuntao, DING Yuemin, et al. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2023, 42 (1): 103.
- [15] ONG Meishan, DENG Shuo, HALIM C E, et al. Cytoskeletal proteins in cancer and intracellular stress: a therapeutic perspective[J]. Cancers(Basel), 2020, 12 (1): 238.
- [16] LI L M, LUO F J, SONG X. MicroRNA-370-3p inhibits cell proliferation and induces chronic myelogenous leukaemia cell apoptosis by suppressing PDLIM1/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. Neoplasma. 2020, 67 (3): 509-518.
- [17] 陆林发, 王海生. 细胞骨架蛋白 PDLIM1 在肿瘤中的研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38(6): 827-831.
- LU Linfa, WANG Haisheng. Research progress of PDLIM1 in tumors[J]. Chemistry of Life, 2018, 38(6): 827-831.
- [18] 刘永昌, 郝志强, 赵玉成, 等. 肝细胞肝癌组织中 TFAM, PDLIM1 表达及与患者临床病理特征和预后的关系 [J]. 山东医药, 2023, 63(10): 6-10.
- LIU Yongchang, HAO Zhiqiang, ZHAO Yucheng, et al. Expression of TFAM and PDLIM1 in hepatocellular carcinoma and their relationships with clinicopathological characteristics and prognosis[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(10): 6-10.
- [19] FU Chunmei, JIANG Aimin. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 3059.
- [20] YE Wenrui, LUO Cong, LIU Fangkun, et al. CD96 correlates with immune infiltration and impacts patient prognosis: a pan-cancer analysis[J]. Frontiers in Oncology. 2021, 11: 634617.
- [21] YAN Li, SONG Xiaole, YANG Gang, et al. Identification and validation of immune infiltration phenotypes in laryngeal squamous cell carcinoma by integrative multi-omics analysis[J]. Frontiers in Immunology. 2022, 13, 843467.
- [22] 龚富强. PDLIM1 在乳腺癌组织中的表达与预后的关系 [D]. 衡阳: 南华大学, 2021: 000356.
- GONG Fuqiang. Correlations of PDLIM1 Expression to Prognosis of Breast Cancer[D]. Hengyang: University of South China, 2021: 000356.
- [23] LI Huafu, WANG Chunming, LAN Linxiang, et al. High expression of vinculin predicts poor prognosis and distant metastasis and associates with influencing tumor-associated NK cell infiltration and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Aging. 2021, 13 (4): 5197-5225.
- [24] LIU Jiaqiang, ZHAO Xintong, QIN Feiyun, et al. Isoliquiritigenin mitigates oxidative damage after subarachnoid hemorrhage in vivo and in vitro by regulating Nrf2-dependent signaling pathway via targeting of SIRT1[J]. Phytomedicine. 2022, 105: 154262.
- [25] HUANG Xiaozhong, SHI Yujuan, CHEN Hongjin, et al. Isoliquiritigenin prevents hyperglycemia-induced renal injuries by inhibiting inflammation and oxidative stress via SIRT1-dependent mechanism[J]. Cell Death & Disease. 2020, 11 (12): 1040.
- [26] AL-QAHTANI W H, ALSHAMMARI G M, AJAREM JS, et al. Isoliquiritigenin prevents Doxorubicin-induced hepatic damage in rats by upregulating and activating SIRT1[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 146: 112594.
- [27] ZHANG Zhu, CHEN Wenqing, ZHANG Shiqing, et al. Isoliquiritigenin inhibits pancreatic cancer progression through blockade of p38 MAPK-regulated autophagy[J]. Phytomedicine. 2022, 106: 154406.
- [28] CHEN H Y, CHIANG Y F, HUANG J S, et al. Isoliquiritigenin reverses epithelial-mesenchymal transition through modulation of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in endometrial cancer[J]. Cancers. 2021, 13 (6): 1236.
- [29] WANG Gang, YU Yang, WANG Yuzhu, et al. The effects and mechanisms of isoliquiritigenin loaded nanoliposomes regulated AMPK/mTOR mediated glycolysis in colorectal cancer[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2020, 48 (1): 1231-1249.
- 收稿日期: 2023-05-16  
修回日期: 2023-10-24