

文章编号 1006-8147(2021)04-0354-06

论著

# 重症肺炎肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 的表达及与病情、预后的关系

张咏梅,何俊,马亚青,黄伸伸,王同生

(河南科技大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,洛阳 471003)

**摘要** 目的:探讨重症肺炎(SP)肺泡灌洗液微小 RNA-127-5p(miR-127-5p)、微小 RNA-3686(miR-3686)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)表达及与病情、预后关系。方法:选取 2017 年 3 月—2019 年 8 月 68 例 SP 患者为观察组,同期 68 例肺炎患者为对照组。比较两组、观察组不同预后(28 d 重症肺炎全因死亡、28 d 生存)患者肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 表达,肺泡灌洗液各指标不同表达(高表达、低表达)SP 患者急性生理和慢性健康评分 II(APACHE II)、临床肺部感染(CPIS)评分,应用 Pearson 相关分析探讨肺泡灌洗液各指标表达与 APACHE II、CPIS 评分的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线及 ROC 下面积(AUC)探究肺泡灌洗液各指标单一、联合检测对 SP 重症肺炎全因死亡的预测价值,多元 Logistic 回归分析 SP 重症肺炎全因死亡的影响因素。结果:观察组肺泡灌洗液 miR-127-5p 水平( $0.58 \pm 0.26$ )低于对照组( $1.23 \pm 0.42$ )( $t=10.851, P<0.001$ ),miR-3686 水平( $1.98 \pm 0.46$ )高于对照组( $0.96 \pm 0.31$ )( $t=15.163, P<0.001$ ),sTREM-1 水平( $195.37 \pm 48.62$ )ng/mL 高于对照组( $26.35 \pm 8.20$ )ng/mL( $t=28.268, P<0.001$ )。肺泡灌洗液 miR-127-5p 高表达 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分均低于低表达患者,肺泡灌洗液 miR-3686 或 sTREM-1 高表达 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分均高于低表达患者(均  $P<0.05$ )。肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达与 APACHE II、CPIS 评分呈负相关( $r=-0.735, P<0.001$ ;  $r=-0.727, P<0.001$ ),miR-3686 表达与 APACHE II、CPIS 评分呈正相关( $r=0.569, P<0.001$ ;  $r=0.679, P<0.001$ ),sTREM-1 表达与 APACHE II、CPIS 评分呈正相关( $r=0.694, P<0.001$ ;  $r=0.667, P<0.001$ )。观察组 28 d 重症肺炎全因死亡患者肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达低于生存患者,miR-3686、sTREM-1 表达高于生存患者(均  $P<0.05$ )。预测 SP 重症肺炎全因死亡的 AUC:miR-127-5p 为 0.757,miR-3686 为 0.782,sTREM-1 为 0.816,miR-127-5p+miR-3686+sTREM-1 为 0.862(均  $P<0.05$ )。肺泡灌洗液 miR-127-5p 为 SP 28 d 重症肺炎全因死亡的重要保护因素,肺泡灌洗液 miR-3686、sTREM-1 为 SP 28 d 重症肺炎全因死亡的重要危险因素(均  $P<0.05$ )。结论:SP 患者肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达降低,miR-3686、sTREM-1 表达升高,与病情、预后密切相关,检测三者表达能为临床评估患者病情程度、预后情况提供参考。

**关键词** 重症肺炎;肺泡灌洗液;miR-127-5p;miR-3686;sTREM-1

中图分类号 R781.4

文献标志码 A

## Expression of miR-127-5p, miR-3686 and sTREM-1 in severe pneumonia alveolar lavage fluid and its relationship with the disease condition and prognosis

ZHANG Yong-mei, HE Jun, MA Ya-qing, HUANG Shen-shen, WANG Tong-sheng

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the expression of microRNA-127-5p(miR-127-5p), microRNA-3686(miR-3686), soluble myeloid cell trigger receptor-1(sTREM-1) in severe pneumonia(SP) alveolar lavage fluid and its relationship with the disease condition and prognosis. **Methods:** From March 2017 to August 2019, 68 patients with SP were selected as the observation group, and 68 patients with pneumonia in the same period as the control group. The expression of miR-127-5p, miR-3686, and sTREM-1 in the alveolar lavage fluid of patients with different prognosis (28 day severe pneumonia all-cause death and 28 day survival) was compared between the two groups and the observation group, and compared the acute physiology and chronic health score II (APACHE II) and clinical pulmonary infection (CPIS) scores of SP patients with different expressions (high expression, low expression) of various indicators of alveolar lavage fluid. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between the expression of various indexes of alveolar lavage fluid and APACHE II and CPIS scores, the receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the ROC (AUC) were plotted to explore the predictive value of the single index and combined detection of the alveolar lavage fluid on severe pneumonia all-cause death. Multiple Logistic regression analysis explored the factors affecting the severe pneumonia all-cause death. **Results:** The level of miR-127-5p in the alveolar lavage fluid of the observation group ( $0.58 \pm 0.26$ ) was lower than that of the control group ( $1.23 \pm 0.42$ ) ( $t=10.851, P<0.001$ ),

基金项目 河南省医学科技攻关计划(201803146)

作者简介 张咏梅(1971-),女,副主任医师,硕士,研究方向:重症感染以及危重症救治;通信作者:马亚青, E-mail:myq19880918@163.com。

and the level of miR-3686 ( $1.98 \pm 0.46$ ) was higher than that of the control group ( $0.96 \pm 0.31$ ) ( $t=15.163, P<0.001$ ), the level of sTREM-1 ( $195.37 \pm 48.62$ ) ng/mL was higher than that in the control group ( $26.35 \pm 8.20$ ) ng/mL ( $t=28.268, P<0.001$ ). APACHE II, CPIS scores of SP patients with high expression of alveolar lavage fluid miR-127-5p was lower than those of low expression patients, and patients with high expression of alveolar lavage fluid miR-3686 or sTREM-1 had higher APACHE II and CPIS scores than patients with low expression (all  $P<0.05$ ). The expression of miR-127-5p in alveolar lavage fluid was negatively correlated with APACHE II and CPIS scores ( $r=-0.735, P<0.001; r=-0.727, P<0.001$ ), and the expression of miR-3686 was positively correlated with APACHE II and CPIS scores ( $r=0.569, P<0.001; r=0.679, P<0.001$ ), sTREM-1 expression was positively correlated with APACHE II and CPIS scores ( $r=0.694, P<0.001; r=0.667, P<0.001$ ). In the observation group, the expression of miR-127-5p in alveolar lavage fluid of 28 day severe pneumonia all-cause death patients was lower than that of surviving patients, and the expression of miR-3686 and sTREM-1 in alveolar lavage fluid was higher than that of surviving patients (all  $P<0.05$ ). AUC predicting prognosis of SP 28 day severe pneumonia all-cause death showed that miR-127-5p was 0.757, miR-3686 was 0.782, sTREM-1 was 0.816, miR-127-5p+miR-3686+sTREM-1 was 0.862 ( $P<0.05$ ). Alveolar lavage fluid miR-127-5p was an important protective factor for SP patients at 28 days severe pneumonia all-cause death, alveolar lavage fluid miR-3686 and sTREM-1 were important risk factors for SP patients at 28 days severe pneumonia all-cause death (all  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** The expression of miR-127-5p is decreased and the expression of miR-3686 and sTREM-1 is increased in SP patients with alveolar lavage fluid, which is closely related to the condition and prognosis. The detection of three genes can provide a reference for clinical evaluation of the patients' condition and prognosis.

**Key words** severe pneumonia; alveolar lavage fluid; miR-127-5p; miR-3686; sTREM-1

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是呼吸内科常见的急危重症,可引起急性呼吸窘迫综合征、感染性休克、急性肾功能衰竭等,临床治疗难度较大<sup>[1]</sup>。近年来虽有各种抗菌药物相继问世及多种治疗方法的改进,但 SP 的病死率仍然较高,早期准确评估患者病情程度、预后,为临床转诊、用药等提供参考,对促进病情转归意义重大。微小 RNA(micro RNA, miR)是一组长度 21~25 bp 的非编码 RNA,广泛存在于真核细胞生物中,能通过结合 mRNA 的 3'非翻译区,起到降解 mRNA、抑制翻译、蛋白质合成、基因调控的作用<sup>[2-3]</sup>。研究表明,miR 可被释放到细胞外环境中,参与肺部炎症反应与肺损伤<sup>[4-5]</sup>。miR-127-5p、miR-3686 均为 miR 成员,但在 SP 中表达及意义尚不明确。可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)是新发现一种炎性因子,在结肠癌术后感染、机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中呈高表达,但是否有助于 SP 病情、预后的评估仍有待探讨<sup>[6-7]</sup>。本研究选取 68 例 SP 患者,探讨肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 表达及与病情、预后关系。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 3 月—2019 年 8 月 68 例 SP 患者为观察组,同期 68 例呼吸内科诊断肺炎患者为对照组,两组年龄 18~75 岁。

**1.2 纳入、排除标准** (1)纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁;观察组符合 SP 诊断标准<sup>[8]</sup>;接受支气管肺泡灌洗术患者;无肺结核。(2)排除标准:长期应用免疫调节

剂者;长期使用激素者;白血病患者;伴有恶性肿瘤者;妊娠期、哺乳期女性;未做支气管肺泡灌洗术者;急性心脑血管疾病者;肝肾功能严重不全者;药物或酒精依赖症者。

## 1.3 方法

**1.3.1 各指标检测方法** (1)主要试剂、仪器:sTREM-1 试剂盒(上海羽朵生物科技有限公司);全自动酶标仪(Thermo scientific 公司 Multiskan MK3 型);PCR 试剂盒(上海瑶韵生物科技有限公司)。(2)检测方法:两组均行支气管肺泡灌洗术,通常于局部麻醉后将纤维支气管镜插入右肺中叶或左肺舌段的支气管,将其顶端楔入支气管分支开口,经气管活检孔缓缓注入 37℃灭菌生理盐水,每次 30~50 mL,总量 100~250 mL,不应超过 300 mL。每次注液后以 -19.95~-13.30 kPa 负压吸出,要防止负压过大,过猛。分别收集于用硅油处理过的容器中,容器周围宜用冰块包围,并及时送检。记录回收液量,至少应回收 30%~40%以上。合适的 BALF 应要求:(1)达到规定的回收比例。(2)不混有血液,红细胞数小于 10%。(3)混有的上皮细胞小于 3%。采用酶联免疫吸附法检测 sTREM-1 表达,采用实时定量 PCR 检测 miR-127-5p、miR-3686 表达。

**酶联免疫吸附法:**分别设空白孔、标准孔、待测样品孔。空白孔加标准品和样品稀释液 100  $\mu$ L,余孔分别加标准品或待测样品 100  $\mu$ L。覆膜,37℃孵育 90 min,弃去孔内液体,甩干,每孔中加入生物素化抗体工作液 100  $\mu$ L,覆膜,37℃温育 1 h。弃去液体,洗板 3 次,甩干并拍干。每孔加酶结合物工作液

100  $\mu$ L,覆膜,37℃温育 30 min。弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次。每孔加显色剂(TMB)90  $\mu$ L,覆膜 37℃避光孵育 15 min。每孔加终止液 50  $\mu$ L,终止反应,此时蓝色立转黄色。立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值)。

实时定量 PCR 方法:应用 Trizol 提取 RNA,纯化后用微量分光光度计测定 OD260/OD280 值,计算 RNA 的纯度和浓度,比值在 1.8~2.0 之间满足实验要求。取以上 RNA 标本,用逆转录试剂盒逆转录成 cDNA,应用赛博绿色荧光染料实时 PCR 反应混合液及实时定量 PCR 反应混合液进行 PCR 反应,反应体系包括引物、dNTP、Taq DNA 聚合酶、靶序列 DNA 和 PCR 反应缓冲液共 20  $\mu$ L,95℃孵育 30 s 后开始循环程序,95℃变性 15 s,60℃退火 20 s,70℃延伸 10 s,共 40 个循环,行溶解曲线,最终数据以  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  进行分析。

1.3.2 评估 采用急性生理和慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、临床肺部感染(clinical pulmonary infection score, CPIS)评分进行评估,其中 APACHE II 最高 71 分,CPIS 量表最高为 12 分,均为分值越高病情越重。

1.4 观察指标 (1)比较两组肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 表达。(2)比较肺泡灌洗液各指标不同表达 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分。(3)分析肺泡灌洗液各指标表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分的关系。(4)比较观察组不同预后患者肺泡灌洗液各指标表达。(5)分析肺泡灌洗液各指标单一、联合预测 SP 患者预后死亡的截断值、敏感性、特异性。(6)分析 SP 患者全因死亡的相关影响因素。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据,正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示、 $t$  检验,计数资料用  $n(\%)$ 表示  $\chi^2$  检验,采用 Pearson 相关分析肺泡灌洗液各指标表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分的关系,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及 ROC 下面积(area under the curve, AUC)分析肺泡灌洗液各指标单一、联合预测 SP 患者 SP 全因死亡的截断值、敏感性、特异性,采用 Logistic 多元回归方程分析肺泡灌洗液各指标与 SP 患者全因死亡的关系。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般情况比较 组间性别、年龄、体重指数、饮酒史、吸烟史、标本采集前抗菌药物应用数量

和种类、合并症等资料均衡可比(均  $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床资料对比( $\bar{x}\pm s, n(\%)$ )

Tab 1 Comparison of clinical data between the two groups

$(\bar{x}\pm s, n(\%))$				
指标	观察组 ( $n=68$ )	对照组 ( $n=68$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄(岁)	62.28 $\pm$ 6.25	62.13 $\pm$ 6.30	0.139	0.889
性别(男/女)	36/32	33/35	0.265	0.607
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.32 $\pm$ 1.56	22.28 $\pm$ 1.63	0.146	0.884
饮酒史	26(38.24)	22(32.35)	0.515	0.473
吸烟史	20(29.41)	24(35.29)	0.538	0.464
标本采集前抗菌药物应用数量				
无	0(0)	3(4.41)	5.833	0.120
1 种	12(17.65)	16(23.53)		
2 种	45(66.18)	44(64.71)		
$\geq 3$ 种	11(16.18)	5(7.35)		
标本采集前抗菌药物应用种类				
$\beta$ -内酰胺类	23(33.82)	26(38.24)	0.287	0.592
氨基糖苷类	12(17.65)	8(11.76)	0.938	0.333
四环素类	18(26.47)	21(30.88)	0.324	0.570
大环内酯类	15(22.06)	10(14.71)	1.225	0.268
合并症				
高脂血症	11(16.18)	8(11.76)	0.551	0.458
糖尿病	9(13.24)	12(17.65)	0.507	0.477
心脏病	2(2.94)	4(5.88)	0.174	0.676
高血压	5(7.35)	3(4.41)	0.133	0.716

2.2 两组肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 表达的比较 观察组肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达低于对照组,肺泡灌洗液 miR-3686、sTREM-1 表达均高于对照组(均  $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of the expression of miR-127-5p, miR-3686, and sTREM-1 in the alveolar lavage fluid of the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	miR-127-5p	miR-3686	sTREM-1 (ng/mL)
观察组	68	0.58 $\pm$ 0.26	1.98 $\pm$ 0.46	195.37 $\pm$ 48.62
对照组	68	1.23 $\pm$ 0.42	0.96 $\pm$ 0.31	26.35 $\pm$ 8.20
$t$		10.851	15.163	28.268
$P$		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 肺泡灌洗液各指标中 APACHE II、CPIS 评分的比较 ROC 曲线检测 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 诊断重症肺炎的截断值分别为 0.51、1.84、13245 ng/mL,将观察组分为肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 高表达、低表达患者。肺泡灌洗液 miR-127-5p 高表达 SP 患者 APACHE II、CPIS



评分低于低表达患者,肺泡灌洗液 miR-3686 高表达组 APACHE II、CPIS 评分高于低表达患者(均  $P<0.05$ ),sTREM-1 高表达组 APACHE II、CPIS 评分高于低表达患者(均  $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 肺泡灌洗液各指标表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分的关系 经 *Pearson* 相关性分析,肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分呈负相关,miR-3686、sTREM-1 表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分呈正相关(均  $P<0.05$ ),见表 4。

2.5 观察组不同预后患者肺泡灌洗液各指标表达 观察组全因死亡肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达

表 3 肺泡灌洗液各指标中 APACHE II、CPIS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)  
Tab 3 Comparison of APACHE II and CPIS scores of SP patients with different expression of various indexes of alveolar lavage fluid( $\bar{x}\pm s$ , points)

组别	例数	APACHE II 评分	CPIS 评分
miR-127-5p	高表达	38	17.54±4.10
	低表达	30	23.31±3.58
	<i>t</i>	6.742	4.201
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
miR-3686	高表达	39	24.20±4.32
	低表达	29	17.08±3.15
	<i>t</i>	7.064	5.217
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
sTREM-1	高表达	42	24.52±4.74
	低表达	26	16.51±3.07
	<i>t</i>	5.924	6.524
	<i>P</i>	<0.001	<0.001

表 6 肺泡灌洗液各指标单一、联合预测 SP 全因死亡的 ROC 曲线

Tab 6 ROC curve of single and combined prediction of all-cause death of SP in alveolar lavage fluid

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	截断值	截断值敏感性(%)	截断值特异性(%)
miR-127-5p	0.757	0.638~0.853	<0.001	≤0.67	91.30	51.11
miR-3686	0.782	0.665~0.873	<0.001	>2.36	56.52	86.67
sTREM-1	0.816	0.704~0.900	<0.001	>213.07 ng/mL	73.91	80.00
联合	0.862	0.757~0.934	<0.001		65.22	97.78

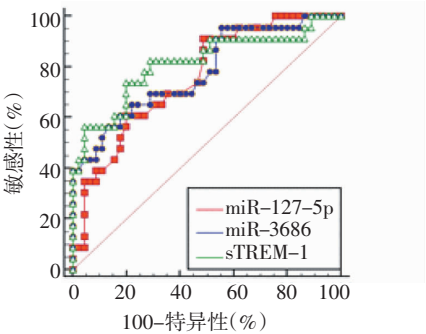


图 1 肺泡灌洗液各指标单一预测 ROC 曲线

Fig 1 Single prediction ROC curve of each index of alveolar lavage fluid

低于生存患者,肺泡灌洗液 miR-3686、sTREM-1 表达高于生存患者( $P<0.05$ ),见表 5。

表 4 肺泡灌洗液各指标表达与 SP 患者 APACHE II、CPIS 评分的关系

Tab 4 The relationship between the expression of various indexes of alveolar lavage fluid and the APACHE II and CPIS scores of SP patients

指标	APACHE II 评分		CPIS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-127-5p	-0.735	<0.001	-0.727	<0.001
miR-3686	0.569	<0.001	0.679	<0.001
sTREM-1	0.694	<0.001	0.667	<0.001

表 5 观察组不同预后患者肺泡灌洗液各指标表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 5 Comparison of the expression of various indexes in the alveolar lavage fluid of with different prognosis in the observation group( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	miR-127-5p	miR-3686	sTREM-1(ng/mL)
28 d 死亡	23	0.42±0.21	2.59±0.53	247.59±53.06
28 d 生存	45	0.66±0.29	1.67±0.42	168.68±45.28
<i>t</i>		3.520	7.810	6.412
<i>P</i>		0.001	<0.001	<0.001

2.6 肺泡灌洗液各指标单一、联合预测 SP 全因死亡的 ROC 曲线 分别绘制肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 单一、联合预测 SP 全因死亡的 ROC 曲线,采用肺泡灌洗液各指标单一、联合预测均具有较高 AUC,其中联合预测最高,联合预测时敏感性为 65.22%,特异性为 97.78%( $P<0.05$ ),见表 6、图 1~2。

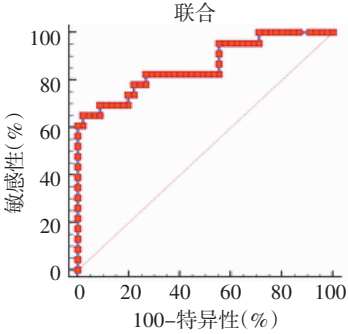


图 2 肺泡灌洗液各指标联合预测 ROC 曲线

Fig 2 The combined prediction of ROC curve of alveolar lavage fluid indicators

2.7 SP全因死亡影响因素的 Logistic 回归分析以 SP 患者 28 d 是否全因死亡为因变量,将患者年龄、性别、体重、肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686、sTREM-1 为自变量,纳入 Logistic 回归分析模型,结果可见肺泡灌洗液 miR-127-5p 为 SP 28 d 全因死亡的重要保护因素,肺泡灌洗液 miR-3686、sTREM-1 为 SP 28 d 全因死亡的重要危险因素(均  $P < 0.05$ ),见表 7。

表 7 SP 全因死亡影响因素的 Logistic 回归分析

Tab 7 Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of all-cause death of SP

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
miR-127-5p	-0.749	0.271	7.649	<0.001	0.473	0.320~0.698
miR-3686	1.602	0.489	10.731	<0.001	4.962	2.732~9.014
sTREM-1	1.461	0.506	8.332	<0.001	4.309	2.415~7.687

### 3 讨论

SP 发病机制复杂,与多种因素有关,现阶段普遍认同免疫功能失衡是 SP 的重要诱因之一<sup>[9]</sup>。miRNA 参与机体免疫功能的调节,涉及 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞的发育、分化、增殖及抗体的产生等过程<sup>[10-11]</sup>。但 miR-127-5p、miR-3686 在 SP 病程中是一个旁观者还是参与者尚不明确。本研究显示,观察组肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达低于对照组,与 Wang 等<sup>[12]</sup>报道一致,提示 miR-127-5p 与 SP 的发生有关。在骨关节炎中,miR-127-5p 能通过竞争性结合基质金属蛋白酶-13,发挥抑制炎症的作用<sup>[13]</sup>。且 miR-127-5p 能调控肠病毒 71 复制及其引起的炎症反应<sup>[14]</sup>。以上均证实 miR-127-5p 参与机体炎症反应。同时本研究还发现,观察组肺泡灌洗液 miR-3686 表达高于对照组,提示 miR-3686 亦与 SP 有关。王昭君等<sup>[15]</sup>采用 micorRNA 芯片技术对 SP 患者肺泡灌洗液中 miR 进行筛选,发现 miR-3686 在 SP 中表达明显升高,佐证了 miR-3686 与 SP 发生有关。但尚不清楚 miR-127-5p、miR-3686 参与 SP 的详细机制,推测 miR-127-5p 可能具有免疫功能正性调节作用,而 miR-3686 起到免疫功能的负性调节作用,所以 miR-127-5p 降低、miR-3686 升高削弱了机体的免疫功能,在病原体入侵后,机体无法良好抵御,从而导致了病情的恶化和 SP 的发生,但由于缺乏相关研究的直接论证,这一观点仍需后续基础研究和临床报道的进一步证实<sup>[16]</sup>。

准确预测 SP 患者病情、预后情况,可指导临床调整治疗方案,现阶段关于 miR-127-5p、miR-3686 评估 SP 患者病情、预后的报道鲜见。本研究发现,

肺泡灌洗液 miR-127-5p 高表达者 APACHE II、CPIS 评分低于低表达患者,miR-3686 高表达者 APACHE II、CPIS 评分高于低表达患者,且 miR-127-5p 表达与 APACHE II、CPIS 评分呈负相关,miR-3686 表达与 APACHE II、CPIS 评分呈正相关,表明 miR-127-5p、miR-3686 与 SP 患者病情有关,可作为病情评估的生物标志物。同时 SP 全因死亡患者肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达低于生存患者,miR-3686 表达高于生存患者,miR-127-5p 为 SP 死亡的重要保护因素,miR-3686 是 SP 死亡的重要危险因素,说明两个指标可能有助于评估 SP 全因死亡。因此本研究进行了 ROC 分析,结果显示 miR-127-5p 预测 SP 全因死亡的 AUC 为 0.757,截断值  $\leq 0.67$ ,敏感性为 91.30%,特异性为 51.11%,miR-3686 预测 SP 全因死亡的 AUC 为 0.782,截断值  $> 2.36$ ,敏感性为 56.52%,特异性为 86.67%,可见 miR-127-5p 预测 SP 全因死亡的敏感性较高,miR-3686 预测 SP 全因死亡的特异性较高,两者呈现互补作用,联合检测能提高预测效能。

目前已明确多种促炎、抑炎因子参与了 SP 的发生与进展<sup>[17]</sup>。sTREM-1 是一种炎症激发表,与非重症患者相比,SP 患者 sTREM-1 表达明显较高<sup>[18]</sup>。本研究显示,观察组肺泡灌洗液 sTREM-1 表达高于对照组,sTREM-1 高表达者 APACHE II、CPIS 评分高于低表达患者,与 APACHE II、CPIS 评分呈正相关,表明 sTREM-1 与 SP 及其病情程度有关。sTREM-1 能调控宿主对微生物的应答反应,SP 发生后,在致病菌刺激下,sTREM-1 通过激活单核细胞、中性粒细胞,促进白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的合成与分泌,从而参与肺部感染与炎症反应,故与 SP 的发生有关,且 sTREM-1 越高,对炎症介质合成、分泌的介导作用越强,起到炎症放大作用,因此与 SP 病情程度有关<sup>[19]</sup>。陈亮等<sup>[20]</sup>报道,sTREM-1 在老年 SP 病死患者中表达高于存活者,是老年 SP 患者预后不良的独立影响因素,本研究结论与之相似,佐证了 sTREM-1 与患者预后有关。后续进行 ROC 分析显示,sTREM-1 预测 SP 死亡的 AUC 为 0.816,高于 miR-127-5p、miR-3686,呈现出较高的应用价值,可为临床选取合适指标预测 SP 全因死亡提供参考。但 sTREM-1 的 AUC 仍低于 miR-127-5p+miR-3686+sTREM-1 的 0.862,说明联合检测三者水平能为临床提供更可靠的参考信息。本研究不足之处在于,两组有部分患者在采集肺泡灌洗液标本前应用了抗菌药物,虽然两组抗菌药物应用数量、种类资料均衡可比,但相同药

物不同个体应用后产生的反应存在较大的异质性,可能会影响研究结果的准确性,有待后续的进一步探讨。

综上所述,SP 患者肺泡灌洗液 miR-127-5p 表达降低,miR-3686、sTREM-1 表达升高,与病情、预后密切相关,检测三者表达能为临床评估患者病情程度、预后情况提供参考。

#### 参考文献:

- [1] Lanks C W, Musani A I, Hsia D W. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3):487
- [2] Herkt C E, Caffrey B E, Surmann K, et al. A microRNA network controls legionella pneumophila replication in human macrophages via LGALS8 and MX1[J]. *MBio*, 2020, 11(2):e03119
- [3] Li H N, Zhao X, Zha Y J, et al. miR-146a-5p suppresses ATP binding cassette subfamily G member 1 dysregulation in patients with refractory mycoplasma pneumoniae via interleukin 1 receptor associated kinase 1 downregulation[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6):2003
- [4] Karimi S E, Alipour M R, Naderi R, et al. Protective effect of trans-chalcone against high-fat diet-induced pulmonary inflammation is associated with changes in miR-146a and pro-inflammatory cytokines expression in male rats[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6):2048
- [5] Huang F, Bai J, Zhang J, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):4306
- [6] 陈玺,魏春林.降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4):309
- [7] 张璐,张莉,李昌平. CD64 指数和可溶性髓系细胞触发受体 1 对结肠癌术后感染的诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(14):2162
- [8] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2):97
- [9] Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):424
- [10] Li R, Fang L, Pu Q, et al. MEG3-4 is a miRNA decoy that regulates IL-1 $\beta$  abundance to initiate and then limit inflammation to prevent sepsis during lung infection[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(536):eaao2387
- [11] Li R, Liang P, Yuan J, et al. Exosomal miR-103a-3p ameliorates lipopolysaccharide-induced immune response in BEAS-2B cells via NF- $\kappa$ B pathway by targeting transducin  $\beta$ -like 1X related protein 1[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(4):620
- [12] 王昭君,刘勤富,王晓红,等.重症肺炎患者支气管肺泡灌洗液微小 RNA-127-5p 的表达及诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(7):592
- [13] Li Z, Yuan B, Pei Z, et al. Circ\_0136474 and MMP-13 suppressed cell proliferation by competitive binding to miR-127-5p in osteoarthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10):6554
- [14] Feng C, Fu Y, Chen D, et al. miR-127-5p negatively regulates enterovirus 71 replication by directly targeting SCARB2 [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(6):747
- [15] 王昭君,刘勤富,王晓红,等.肺泡灌洗液中 MicRNA 表达谱分析在重症肺炎中的应用[J]. *宁夏医学杂志*, 2017, 39(05):392
- [16] Neudecker V, Yuan X, Bowser J L, et al. MicroRNAs in mucosal inflammation[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(9):935
- [17] Ge C, Monk I R, Pizzolla A, et al. Bystander activation of pulmonary Trm cells attenuates the severity of bacterial pneumonia by enhancing neutrophil recruitment[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(13):4236
- [18] 李会娟,靳秀红,梁东阁,等.支原体肺炎患儿体内 Toll 样受体 4、CXCL8、可溶性髓系细胞触发受体-1 水平变化及临床意义[J]. *安徽医药*, 2019, 23(11):2211
- [19] Zc Ö, Düzenli-Kar Y, Canik A, et al. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia [J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(3):359
- [20] 陈亮,卓越,曾宗鼎,等. NT-ProBNP、sTREM-1 及 APACHE II 评分对老年重症肺炎患者预后评估的价值[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(6):454

(2020-10-18 收稿)