

## microRNAs在脓毒症中的作用

汪普求,曹俊,黄涵柽,张希洲

(三峡大学人民医院宜昌市第一人民医院急诊医学科,湖北 宜昌 443000)

**【摘要】** 脓毒症(sepsis)为机体对感染反应失调出现一系列病理生理改变进而导致全身多器官功能障碍的一组临床综合征。微型核糖核酸(microRNAs)被发现在脓毒症早期诊断、参与炎症调控、调节内皮细胞功能、调控免疫功能等方面具有重要作用。

**【关键词】** 脓毒症;微型核糖核酸;免疫抑制;炎症因子;多器官功能障碍

**【中图分类号】** R631   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2017)12—1729—03

脓毒症(sepsis)是一个重要的影响健康的问题,尤其是在发展中国家<sup>[1]</sup>,数据表明高收入国家估计全球每年脓毒症患者为3 150万例,其中约1 940万例为严重的脓毒症,每年造成530万人死亡<sup>[2]</sup>。脓毒症是院内特别是重症医学科(ICU)常见病,是严重危及患者生命的内科疾患。脓毒症的主要生理病理过程包括早期的高炎症反应、调节异常、凝血机制及内皮细胞激活、血小板减少、中性粒细胞减少、免疫抑制、细胞凋亡等,最终出现多器官功能障碍。脓毒症可导致全身多器官功能障碍,其中以肺部损伤最常见,急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症主要致死原因<sup>[3]</sup>。脓毒性休克作为脓毒症的特例,是在积极充分的液体复苏后仍需升压药维持,和(或)发生低血压(平均动脉压MAP≥65 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)和(或)高乳酸血症(乳酸值>2 mmol/L)<sup>[4]</sup>。

微型核糖核酸(MicroRNAs)已被发现在机体基因多样性及遗传调控中具有重要作用。研究表明,Mi-croRNAs能够用于脓毒症的诊断,且有助于判断疾病的具体病理阶段,并在脓毒症炎症调控、细胞功能调节等方面具有重要作用。提高脓毒症的早期诊断率,有助于更好的制定有效治疗措施。现将 MicroRNAs 在脓毒症中的作用综述如下:

### 1 microRNAs概述

microRNAs是一类由内源性基因编码的长度约

为22个核苷酸的非编码单链RNA分子,主要存在于真核细胞中,参与真核生物转录后基因表达调控<sup>[5]</sup>。研究表明,microRNAs在一些生物进程中起关键作用,如参与基因表达速度的调控、细胞增殖及死亡、造血、调节神经元结构、增强器官功能等<sup>[6]</sup>。microRNAs可稳定存在于人类外周血中,作为生物标志物用于组织损伤、炎症等多种疾病的研究,且研究表明细胞内、细胞外的 microRNAs 可用于脓毒症所处阶段的判断<sup>[7]</sup>。研究表明,可以在患者血液、尿液、唾液、精液、阴道分泌物、经血、胸水、羊水等中检测出 microRNAs<sup>[8]</sup>,便于检测和临床应用。

### 2 microRNAs用于脓毒症诊断

目前用于脓毒症诊断的生物标志物较多,如降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)等,但因其在其他非感染条件下升高而缺乏特异性<sup>[9]</sup>而不利于疾病诊断。microRNAs被发现可作为诊断脓毒症的有效生物标志物,且有助于辨别疾病不同阶段。通过对脓毒症患者的外周血单核细胞(PBMCs)中1 163种miRNAs分析中发现一些异常调控的miRNA,分别是miR-182、miR-143、miR-145、miR-146a、miR-150、miR-155<sup>[10]</sup>。相关临床研究表明,脓毒症血清mi-143浓度升高对比全身炎症反应组(SIRS)和健康对照组有重要意义<sup>[11]</sup>。Wang等<sup>[12]</sup>临床试验表明,脓毒症组血清中miR-146a和miR-223表达量显著降低。miR-4772

通讯作者:张希洲。E-mail:zhangxizhou120@163.com

- 
- [34] Jeong JH. Adipose stem cells and skin repair [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2015, 5(2): 137-140.
- [35] Hubenak JR, Zhang Q, Branch CD, et al. Mechanisms of injury tonormal tissue after radiotherapy: a review [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 133(1): 49e-56e.
- [36] 努尔兰·吐尔逊,刘小龙,买斯吾提·买买提,等.多种皮瓣修复难愈性创面[J/CD].中华损伤与修复杂志:电子版,2013,8(6): 49-51.
- [37] Horton JA, Hudak KE, Chung EJ, et al. Mesenchymal stem cells inhibit cutaneous radiation-induced fibrosis by suppressing chronic inflammation [J]. Stem Cells, 2013, 31(10): 2231-2241.
- [38] Haubner F, Ohmann E, Pohl F, et al. Wound healing afterradiation therapy: review of the literature [J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 162.
- [39] Zhao BC, Zhao B, Han JG, et al. Adipose-derived stem cells promote gastric cancer cell growth, migration and invasion through SDF-1/CXCR4 axis [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(104): 1382-1389.
- [40] Pan Q, Fouraschen SM, de Ruiter PE, et al. Detection of spontaneous tumorigenic transformation during culture expansion of human mesenchymal stromal cells [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(1): 105-115.

(收稿日期:2017-10-18)

家族(miR-4772-3p、miR-4772-5p、miR-4772-5p-iso)<sup>[5]</sup>被证明可用于脓毒症的诊断。脓毒症患者生存者血清中miR-574-5p明显升高且与脓毒症患者死亡率有关<sup>[13]</sup>。动物实验发现,由脂多糖诱导的急性呼吸窘迫综合征小鼠模型血清中mi-R-23a-5p水平显著升高,尤其是在最初的3~6 h<sup>[14]</sup>。Han等<sup>[15]</sup>研究表明血浆中miRNA-155和miRNA-146a可用于预测脓毒症死亡率和治疗效果。通过基因芯片表达谱及对miRNA调控网络探索,Huang等<sup>[16]</sup>发现miRNA可作为诊断脓毒症的生物标志物。随着血清中miRNA-15a、miRNA-16在新生儿败血症表达量上调的发现,人们已将其提议作为诊断新生儿脓毒症的潜在生物标记物<sup>[17]</sup>。通过以上临床及动物实验表明,miRNAs可用于脓毒症的诊断,且其血清水平有助于判断疾病不同阶段。

### 3 microRNAs参与脓毒症炎症反应调节

脓毒症是以全身炎症反应激活为特征的一类临床综合征,在炎症反应激活的基础上会造成全身多个靶器官发生损伤,严重影响患者生存质量<sup>[18]</sup>。模式识别受体Toll样受体4(Toll like receptor 4 TLR4)是炎症反应重要的调控分子,能够识别多种病原分子并通过下游MyD88依赖途径和非MyD88依赖途径来激活NF-κB(nuclear factor kappa B核转录因子),进而通过来启动多种炎症介质的表达、激活炎症反应<sup>[19]</sup>。LPS(脂多糖)是位于革兰氏阴性细菌细胞壁最外层的一层较厚(8~10 nm)的类脂多糖类物质,是脓毒症的主要刺激因素之一。LPS能诱导巨噬细胞等释放炎症因子产生级联效应造成机体损伤。LPS介导的信号通路在诱导炎症反应、激活宿主的免疫应答过程中具有重要作用,如LPS能激活NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Wnt1信号通路,从而造成组织、器官损伤<sup>[20]</sup>。脓毒症时,miR-30a通过作用于单核细胞信号传导及转录激活因子(Signal transducers and activators of transcription, STAT1)从而抑制髓样分化蛋白(MD2)的表达<sup>[21]</sup>,MD2能与TLR4结合激活炎症反应,导致脓毒症及急性肺损伤<sup>[22]</sup>。Song等<sup>[23]</sup>小鼠实验模型表明miRNA通过靶向叉头框蛋白转录因子3(Forkhead box, FoxO3)抑制肺泡Ⅱ型(AT-Ⅱ)细胞过度自噬活性,从而减轻脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤。Li等<sup>[24]</sup>研究显示miRNA-181a抑制表达可以显著降低小鼠和A549细胞中的LPS诱导的急性肺损伤。miR-218通过抑制肿瘤坏死因子(TNF-α)介导的NF-κB信号通路,减轻由于长期吸烟导致慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者炎症反应<sup>[25]</sup>。miR-718通过同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog)抑制促炎因子释放从而减轻炎症反应<sup>[26]</sup>。miRNAs主要是通过相应信号通路而起到调控炎症反应的作用,不同类型的miRNAs作用于不同的信号通

路,促进或抑制炎症反应进程。

### 4 microRNAs参与内皮细胞功能调节

内皮细胞具有重要的作用,内皮细胞功能障碍会导致血管屏障功能受损、血管张力降低、细胞增殖减弱、血管内皮细胞形成受抑制、白细胞迁移受阻。脓毒症时,由于过多的炎症因子的产生,促炎因子释放激活机体相关信号通路,如NF-κB、MAPK、Wnt1等信号通路,导致内皮损伤,血管通透性增加,组织水肿,进而发展为多器官功能障碍。miR-146能抑制促炎因子释放信号通路,抑制内皮活化<sup>[27]</sup>。miR-18a-5p通过Notch2(编码基因)信号通路抑制内皮细胞间质化及心肌纤维化<sup>[28]</sup>。miR-125b-5p能保护氧化应激下的细胞凋亡引起的内皮细胞损伤<sup>[29]</sup>。此外,microRNA能够抑制血管内皮生长因子相关基因导致内皮损伤。

### 5 microRNAs参与机体免疫功能调节

脓毒症早期因免疫抑制常表现为急性、短暂性高炎症反应,脓毒症时机体NK细胞(自然杀伤细胞)、B细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞及CD8<sup>+</sup>T细胞减少<sup>[30]</sup>。miR-146参与固有免疫及获得性免疫的调节<sup>[31]</sup>。miR-144和miR-125在病原性及非病原性炎症中起着许多调控作用<sup>[32]</sup>。miR-139和miR-145被发现是FOXO1和FOXO3转录因子作用靶点,而FOXO1和FOXO3在T细胞增殖及发挥功能中起重要作用<sup>[30]</sup>。CD39<sup>+</sup>T细胞具有强烈的免疫抑制作用,脓毒症患者该细胞水平明显增高且与疾病严重性有关<sup>[33]</sup>。脓毒症小鼠模型表明,抑制miR-155水平能减少CD39<sup>+</sup>T细胞产生<sup>[34]</sup>。由此可见microRNA直接或间接作用于机体免疫细胞,参与机体免疫调控。

综上所述,MicroRNAs在脓毒症的诊断、调控机制中起重要作用。主要总结如下:(1)用于脓毒症的诊断,如miR-182、miR-143、miR-145、miR-146a、miR-150、miR-155、miR-146a、miR-223、miR-4772家族,miR-574-5p、mi-R-23a-5p等含量脓毒症血清中水平变化,有助于疾病诊断。(2)MicroRNAs能抑制MD2表达以减少其Toll样受体结合抑制炎症反应,同时microRNA能调控机体细胞因子的释放。(3)MicroRNAs(miR-146、miR-18a-5p等)能调控脓毒症时内皮细胞的功能,减轻组织器官损伤。(4)参与机体免疫功能的调节。

尽管医学在不断进步,但脓毒症仍然是全球范围关注的危害人类健康的多发病,因为没有有效、敏感的生物标记物而影响其的诊断及药物治疗。随着人们不断的研究,microRNAs的发现为疾病诊断提供了可能,但目前研究中的大多数都是在有限的人口和单一的机构中,且microRNA种类较多,虽然能用于脓毒症的诊断,而micr-oRNA对于脓毒症的治疗有无影响需进一步深究。总之,目前众多关于microRNA在脓毒症中的研究为今后改善疾病结局指明方向。

## 参考文献

- [1] Taniguchi LU, Bierrenbach AL, Toscano CM, et al. LC: Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010 [J]. Crit Care, 2014, 18(6): 608.
- [2] Andaluz D, Ferrer R. SIRS, qSOFA, and organ failure for assessing sepsis at the emergency department [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(6): 1459-1462.
- [3] Gill SE, Rohan M, Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo [J]. Respir Res, 2015, 16: 109.
- [4] Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: current definition, pathophysiology, diagnosis, and management [J]. Nutr Clin Pract, 2017, 32 (3): 296-308.
- [5] Essandoh K, Fan GC. Role of extracellular and intra-cellular microRNAs in sepsis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(11): 2155-2162.
- [6] Kingsley SMK, Bhat BV. Role of microRNAs in sepsis [J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 553-569.
- [7] Reithmair M, Buschmann D, Märté M, Kirchner B, et al. Cellular and extracellular miRNAs are blood-compartment-specific diagnostic targets in sepsis [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(10): 2403-2411.
- [8] 范致星, 杨简. miRNA 在缺血性心脏病中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(22): 6513-6514.
- [9] Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers [J]. J Anesth, 2013, 27(2): 269-283.
- [10] Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology [J]. Cytokine, 2015, 71(1): 89-100.
- [11] Han Y, Dai QC, Shen HL, et al. Diagnostic value of elevated serum miRNA-143 levels in sepsis [J]. J Int Med Res, 2016, 44(4): 875-881.
- [12] Wang JF, Yu ML, Yu G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(1): 184-188.
- [13] Wang H, Meng K, Chen WJ, et al. Serum miR-574-5p: a prognostic predictor of sepsis patients [J]. Shock, 2012, 37(3): 263-267.
- [14] Liu S, Liu C, Wang Z, et al. microRNA-23a-5p acts as a potential biomarker for sepsis-induced acute respiratory distress syndrome in early stage [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(2): 31-37.
- [15] Han Y, Li Y, Jiang Y. The prognostic value of plasma microRNA-155 and microRNA-146a level in severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury patients [J]. Clin Lab, 2016, 62(12): 2355-2360.
- [16] Huang J, Sun Z, Yan W, et al. Identification of microRNA as sepsis biomarker based on miRNAs regulatory network analysis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 594350.
- [17] Wang X, Wang X, Liu X, et al. miR-15a/16 are upregulated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5683-5690.
- [18] Alyşil C, Doğan NÖ, Özturan İU, et al. Distributive shock in the emergency department: sepsis, anaphylaxis, or capillary leak syndrome? [J]. J Emerg Med, 2017, 52(6): e229-e231.
- [19] Ge XY, Fang SP, Zhou M, et al. TLR4-dependent internalization of CX3CR1 aggravates sepsis-induced immunoparalysis [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(12): 5696-5705.
- [20] 曹承华, 贺雅静, 高荧苒, 等. LPS介导的炎症反应过程及作用机制 [J]. 河南大学学报(医学版), 2017, 36(1): 70-76.
- [21] Wang Y, Li T, Wu B, et al. STAT1 regulates MD-2 expression in monocytes of sepsis via miR-30a [J]. Inflammation, 2014, 37(6): 1903-1911.
- [22] Chen G, Xiao B, Chen L, et al. Discovery of new MD2-targeted anti-inflammatory compounds for the treatment of sepsis and acute lung injury [J]. Eur J Med Chem, 2017, 139: 726-740.
- [23] Song L, Zhou F, Cheng L, et al. MicroRNA-34a suppresses autophagy in alveolar type II epithelial cells in acute lung injury by inhibiting FoxO3 expression [J]. Inflammation, 2017, 40(3): 927-936.
- [24] Li W, Qiu X, Jiang H, et al. Downregulation of miR-181a protects mice from LPS-induced acute lung injury by targeting Bcl-2 [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1375-1382.
- [25] Xu H, Sun Q, Lu L, et al. MicroRNA-218 acts by repressing TNFR1-mediated activation of NF- $\kappa$ B, which is involved in MUC5AC hyper-production and inflammation in smoking-induced bronchiolitis of COPD [J]. Toxicol Lett, 2017, 280: 171-180.
- [26] Kalantari P, Harandi OF, Agarwal S, et al. miR-718 represses proinflammatory cytokine production through targeting phosphatase and tensin homolog (PTEN) [J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 5634-5644.
- [27] Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, et al. MicroRNA-146 represses e-endothelialactivation by inhibiting pro-inflammatory pathways [J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(7): 1017-1034.
- [28] Geng H, Guan J. MiR-18a-5p inhibits endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis through the Notch2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(2): 329-336.
- [29] Wei M, Gan L, Liu Z, et al. MiR125b-5p protects endothelial cells from apoptosis under oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 453-460.
- [30] Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology [J]. Cytokine, 2015, 71(1): 89-100.
- [31] Ordas A, Kanwal Z, Lindenberg V, et al. MicroRNA-146 function in the innate immune transcriptome response of zebrafish embryos to Salmonella typhimurium infection [J]. BMC Genomics, 2013, 14: 696.
- [32] Lee HM, Kim TS, Jo EK. MiR-146 and miR-125 in the regulation of innate immunity and inflammation [J]. BMB Rep, 2016, 49(6): 311-318.
- [33] Huang H, Xu R, Lin F, et al. High circulating CD39<sup>+</sup> regulatory T cells predict poor survival for sepsis patients [J]. Int J Infect Dis, 2015, 30: 57-63.
- [34] Liu J, Shi K, Chen M, et al. Elevated miR-155 expression induces immunosuppression via CD39<sup>+</sup> regulatory T-cells in sepsis patient [J]. Int J Infect Dis, 2015, 40: 135-141.

(收稿日期:2017-10-23)