

- macular degeneration[J]. Can J Ophthalmol, 2021, 56(6): 347.
- [11] 李宝花, 宁博彪, 魏宇娇, 等. TLRs 信号通路在干眼发病机制中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(5): 827-831.
- [12] 高明, 敖越, 栾新红. Toll 样受体信号转导的负调控机制研究进展[J]. 动物医学进展, 2015, 36(1): 96-101.
- [13] 夏宇, 李健, 高鸿亮. TLR2、TLR4 和 NOD2/CARD15 基因多态性与溃疡性结肠炎相关性的 meta 分析[J]. 胃肠病学, 2021, 26(2): 82-90.
- [14] SHOUMAN MM, ABDELSALAM RM, TAWFICK MM, et al. Antisense tissue factor oligodeoxynucleotides protected diethyl nitrosamine/carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through toll like receptor4-tissue factor-protease activated receptor1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(5): 676608. DOI: 10.3389/fphar.2021.676608.
- [15] 许致玉, 张璐. 年龄相关性黄斑变性及相关基因的单核苷酸多态性研究新进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(4): 430-434.
- [16] 张玮琼, 吴正正, 接传红, 等. 糖尿病性干眼患者血清炎症细胞因子的变化及意义[J]. 中国中医眼科杂志 2018; 28(1): 46-49.
- [17] 王周美, 李勇, 杨杭. 变应性鼻炎患者血清 IL-34 水平及与血清炎症因子的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18): 82-85.
- [18] HE W, XU F, CHEN L, et al. Association of high-mobility group box-1 with inflammation-related cytokines in the aqueous humor with acute primary angle-closure eyes[J]. Curr Mol Med, 2021, 21(3): 237-245.
- [19] STEPP MA, MENKO AS. Immune responses to injury and their links to eye disease[J]. Transl Res, 2021, 236: 52-71.
- [20] LIN XC, PAN M, ZHU LP, et al. NFAT5 promotes arteriogenesis via MCP-1-dependent monocyte recruitment[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 2052-2063.
- (收稿日期: 2022-02-10, 修回日期: 2022-04-22)

引用本文: 甘平, 蓝军. 重症肺炎 64 例外周血微 RNA-34a、沉默信息调节因子 1 的表达[J]. 安徽医药, 2024, 28(1): 180-184. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.038.

◇临床医学◇



重症肺炎 64 例外周血微 RNA-34a、沉默信息调节因子 1 的表达

甘平, 蓝军

作者单位: 武警重庆总队医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400061

通信作者: 蓝军, 男, 副主任医师, 研究方向为呼吸与危重症相关的临床研究, Email: lanjun646144@qq.com

摘要 **目的** 研究重症肺炎病人外周血微 RNA-34a(miR-34a)、沉默信息调节因子 1(Sirt1) 的表达变化及临床意义。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2020 年 4 月武警重庆总队医院收治的 64 例重症肺炎病人为重症肺炎组, 同期收治的 80 例普通肺炎病人为普通肺炎组, 进行健康体检的 70 例健康志愿者为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测外周血 miR-34a 表达水平, 采用酶联免疫吸附法检测血清 Sirt1、炎症细胞因子表达水平; Kaplan-Meier 生存分析研究 miR-34a 与 Sirt1 表达水平与重症肺炎组病人预后的关系; Cox 回归分析影响重症肺炎病人预后的因素。**结果** 重症肺炎组 miR-34a 的表达水平高于普通肺炎组和对照组 (1.65 ± 0.28 比 1.32 ± 0.33 、 1.00 ± 0.25), Sirt1 表达水平低于普通肺炎组和对照组 [$(6.83 \pm 1.59) \mu\text{g/L}$ 比 $(8.94 \pm 1.62) \mu\text{g/L}$ 、 $(12.11 \pm 1.77) \mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$); miR-34a 表达水平与 Sirt1 表达水平存在明显负相关 ($P < 0.05$)。高危、中危病人 miR-34a 表达水平高于低危病人, Sirt1 表达水平低于低危病人 ($P < 0.05$), 高危病人 miR-34a 表达水平高于中危病人, Sirt1 表达水平低于中危病人 ($P < 0.05$)。miR-34a 高表达病人血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、白细胞介素 (IL)-6 和高迁移率族蛋白 B-1 (HMGB1) 水平高于 miR-34a 低表达病人, 30 d 累积生存率低于 miR-34a 低表达病人 ($P < 0.05$); Sirt1 高表达病人血清 TNF- α 、ICAM-1、IL-6、HMGB1 水平低于 Sirt1 低表达病人, 30 d 累积生存率高于 Sirt1 低表达病人 ($P < 0.05$)。ICAM-1、miR-34a 及 Sirt1 均是影响重症肺炎病人预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 重症肺炎病人外周血中 miR-34a 表达增加与血清 Sirt1 表达降低具有相关性, 且 miR-34a、Sirt1 的变化与病情加重、炎症反应激活、预后不良有关。

关键词 肺炎; 微 RNA-34a; 沉默信息调节因子 1; 肿瘤坏死因子 α ; 细胞黏附分子; 白细胞介素 6; 高迁移率族蛋白类; 预后

Expression of peripheral blood microRNA in and silencing information regulator 1 in 64 cases of severe pneumonia

GAN Ping, LAN Jun

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chongqing Municipal Corps Hospital of PAP, Chongqing 400061, China

Abstract Objective To study the expression and clinical significance of peripheral blood microRNA (miR-34a) and silencing information regulator 1 (Sirt1) in patients with severe pneumonia. **Methods** Sixty four patients with severe pneumonia admitted to Chongqing Municipal Corps Hospital of PAP from October 2017 to April 2020 were selected as the severe pneumonia group, and 80 patients with common pneumonia admitted during the same period were selected as the common pneumonia group, and 70 healthy volunteers who underwent health checkups were selected as the control group. The expression level of peripheral blood miR-34a was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The expression levels of serum Sirt1 and inflammatory cytokines were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Kaplan-Meier survival analysis was performed to study the relationship between the expression levels of miR-34a and Sirt1 and the prognosis of patients with severe pneumonia. Cox regression analysis of factors was performed to analyze the factors affecting the prognosis of severe pneumonia patients. **Results** The expression level of miR-34a was higher than that in the common pneumonia group and the control group (1.65 ± 0.28 vs. 1.32 ± 0.33 , 1.00 ± 0.25), and the expression level of Sirt1 was lower in the severe pneumonia group than in the common pneumonia group and the control group [$(6.83 \pm 1.59) \mu\text{g/L}$ vs. $(8.94 \pm 1.62) \mu\text{g/L}$, $(12.11 \pm 1.77) \mu\text{g/L}$], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression level of miR-34a and the expression level of Sirt1 ($P < 0.05$). The expression level of miR-34a was higher, and the expression level of Sirt1 was lower in high-risk and intermediate-risk patients than that in low-risk patients ($P < 0.05$). The expression level of miR-34a was higher, and the expression level of Sirt1 was lower in high-risk patients than that in intermediate-risk patients ($P < 0.05$). Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin-6 (IL-6) and high mobility group box B-1 (HMGB1) levels in patients with high expression of miR-34a were higher than those in patients with low expression of miR-34a, and the 30-day cumulative survival rate was lower than that of patients with low expression of miR-34a ($P < 0.05$). Serum TNF- α , ICAM-1, IL-6 and HMGB1 levels in patients with high expression of Sirt1 were lower than those in patients with low expression of Sirt1, and the 30-day cumulative survival rate was higher than that of patients with low expression of Sirt1 ($P < 0.05$). ICAM-1, miR-34a and Sirt1 were independent risk factors affecting the prognosis of patients with severe pneumonia ($P < 0.05$). **Conclusions** The increased expression of peripheral blood miR-34a is related to the decreased expression of serum Sirt1 in patients with severe pneumonia. The changes in miR-34a and Sirt1 are related to aggravation of the disease, activation of inflammatory response and poor prognosis.

Keywords Pneumonia; miR-34a; Silencing information regulator 1; Tumor necrosis factor-alpha; Cell adhesion molecules; Interleukin-6; High mobility group proteins; Prognosis

重症肺炎是临床常见的呼吸系统危重症之一,除引发呼吸衰竭外,还可引发神经、心血管系统功能障碍,具有病情进展急骤、救治难度大、病死率高等特点。全身炎症反应激活是重症肺炎重要的病理生理特征,持续激活的炎症反应会造成全身多个脏器功能损害、严重者发展为多器官功能障碍综合征并造成死亡^[1]。因此,深入认识炎症反应的调控机制是目前研究重症肺炎发病机制、评估及防治手段的重要靶点。微RNA(miR)是具有广泛生物学活性的小分子RNA,参与包括炎症反应在内多种病理生理过程的调控,也能释放进入外周血并作为评估病情的标志物^[2-3]。沉默信息调节因子1(Sirt1)是去乙酰化酶 sirtuin 家族的一员,可提高细胞对凋亡及炎症反应的抗性,其高表达与机体炎症反应的减轻关系密切^[4]。一项动物实验表明,重症肺炎大鼠肺组织中 miR-34a 的表达显著增加、Sirt1 的表达显著降低,抑制 miR-34a 通过上调 Sirt1 的表达减轻重症肺炎大鼠的肺损害^[5]。但 miR-34a 及其靶向调控的 Sirt1 在重症肺炎病人体内的变化、相关性及其对病人预后是否存在评估价值尚不清楚。因此,本研究对重症肺炎病人 miR-34a、Sirt1 表达水平及其在重症肺炎预后评估中的应用价值,旨在为临床重症肺炎的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年10月至2020年4月武警重庆总队医院收治的64例重症肺炎病人作为研究的重症肺炎组,同期收治的80例普通肺炎病人作为普通肺炎组,纳入标准:(1)参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》^[6]中疾病的诊断标准,符合重症肺炎或普通肺炎的诊断;(2)病人性别不限,年龄 ≥ 18 岁;(3)入组前未接受免疫抑制剂或激素治疗。排除标准:(1)合并肺结核、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等其他呼吸系统疾病;(2)合并恶性肿瘤、结缔组织病;(3)存在严重肝肾功能障碍病人。另取同期进行健康体检的70例健康志愿者作为对照组。一般资料比较见表1。本研究病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 肺炎病情严重程度评估 参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》^[6]采用肺炎严重指数(PSI)进行肺炎病情的评估,I级和II级为低危病人、III级和IV级为中危病人、V级为高危病人。

1.2.2 外周血 miR-34a 表达水平检测 采用实时荧光定量聚合酶链(qRT-PCR)法检测 miR-34a 的表达

表1 重症肺炎64例、普通肺炎80例与健康志愿者70例一般资料的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例(%)		病程/ (d, $\bar{x} \pm s$)
			男	女	
对照组	70	44.96±9.14	41(58.57)	29(41.43)	
重症肺炎组	64	48.12±9.32	35(54.69)	29(45.31)	4.98±0.75
普通肺炎组	80	48.35±9.46	48(60.00)	32(40.00)	5.12±1.26
$F(t)[\chi^2]$ 值		1.38	[1.03]		(0.78)
P 值		0.186	0.166		0.434

水平。①总RNA提取:取重症肺炎组、普通肺炎组病人入院后次日晨起空腹静脉血5 mL,对照组体检当日空腹静脉血5 mL,2 500 r/min离心5 min,分离血清后,低温冷藏待测;应用miRNeasy Mini Kit试剂盒(德国QIAGEN公司)提取血清总RNA,紫外分光光度计(美国贝克曼库尔特有限公司,DU800型)测定RNA浓度及纯度。②cDNA反转录:总RNA经凝胶电泳分离、纯化,采用反转录试剂盒将总RNA反转录为cDNA,-20℃保存备用。③qRT-PCR检测:以cDNA为模板,应用miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒(天根生化科技有限公司)检测miR-34a表达水平,引物序列为:正向5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTGT-3',反向3'-GCCATTCAGGCTAGCAGC-5';反应体系(20 μL)包括:2×miRcute miRNA Premix 10 μL、上下游引物各0.4 μL(10 μmol/L),6.8 μL DEPC-treated water。循环参数:95℃预变性30 s,95℃10 s,63℃31 s(40 cycles)。以U6为内参,miRNA表达结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算,每个样本检测3次,取平均值。以中位值 $2^{-\Delta\Delta Ct}=1.45$ 为截断值, $2^{-\Delta\Delta Ct} \geq 1.45$ 为miR-34a高表达, $2^{-\Delta\Delta Ct} < 1.45$ 为miR-34a为低表达。

1.2.3 血清Sirt1水平检测 取病人血清样本,使用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,迈瑞BS280)采用酶联免疫吸附法检测血清Sirt1水平。相关试剂盒由上海酶联公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。以中位值Sirt1表达水平=7.15 μg/L为截断值,Sirt1表达水平 ≥ 7.15 μg/L为Sirt1高表达,Sirt1表达水平 < 7.15 μg/L为Sirt1低表达。

1.2.4 血清炎性细胞因子水平检测 取病人血清样本,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-6和高迁移率族蛋白B-1(HMGB1)水平。相关试剂盒由上海酶联公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 预后评估 采用电话或门诊复查的方式对病人进行随访,随访时间为入院后30 d,记录病人30 d累积生存率。生存时间定义为入院当日至随访截止时或病人死亡时;因肺炎以外原因死亡的为截尾数据。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资料(均服从正态分布)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验;三组间及不同病情严重程度病人各指标比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 比较;采用Pearson检验分析重症肺炎组miR-34a表达水平与血清Sirt1含量的相关性;采用Kaplan-Meier生存分析研究miR-34a与Sirt1表达水平与重症肺炎组病人预后的关系,Log rank检验比较组间差异;影响重症肺炎病人预后的因素采用Cox回归分析。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 重症肺炎组、普通肺炎组、对照组miR-34a、Sirt1表达水平的比较 重症肺炎组、普通肺炎组病人miR-34a表达水平高于对照组,Sirt1表达水平低于对照组($P<0.05$);重症肺炎组病人miR-34a的表达水平高于普通肺炎组,Sirt1表达水平低于普通肺炎组($P<0.05$)。见表2。

表2 重症肺炎64例、普通肺炎80例与健康志愿者70例外周血miR-34a表达水平、血清Sirt1含量的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-34a	Sirt1/(μg/L)
对照组	70	1.00±0.25	12.11±1.77
普通肺炎组	80	1.32±0.33 ^①	8.94±1.62 ^①
重症肺炎组	64	1.65±0.28 ^{①②}	6.83±1.59 ^{①②}
F 值		19.39	26.58
P 值		<0.001	<0.001

注:miR-34a为微RNA-34a,Sirt1为沉默信息调节因子1。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与普通肺炎组比较, $P<0.05$ 。

2.2 重症肺炎组miR-34a表达水平与血清Sirt1含量的相关性 重症肺炎组病人miR-34a表达水平与Sirt1表达水平存在明显负相关($r=-0.31$, $P<0.001$)。

2.3 重症肺炎组中不同病情严重程度病人miR-34a、Sirt1表达水平的比较 高危病人、中危病人miR-34a表达水平高于低危病人,Sirt1表达水平低于低危病人($P<0.05$),高危病人miR-34a表达水平高于中危病人,Sirt1表达水平低于中危病人($P<0.05$)。见表3。

表3 重症肺炎64例不同病情严重程度病人miR-34a、Sirt1表达水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	miR-34a	Sirt1/(μg/L)
低危	21	1.41±0.25	7.85±1.70
中危	28	1.63±0.27 ^①	6.78±1.60 ^①
高危	15	2.03±0.32 ^{①②}	5.49±1.41 ^{①②}
F 值		22.20	9.63
P 值		<0.001	<0.001

注:miR-34a为微RNA-34a,Sirt1为沉默信息调节因子1。

①与低危病人比较, $P<0.05$ 。②与中危病人比较, $P<0.05$ 。

2.4 重症肺炎组中不同外周血 miR-34a 表达水平病人血清炎性细胞因子的比较 重症肺炎组中 miR-34a 高表达病人的血清 TNF-α、ICAM-1、IL-6、HMGB1 含量高于 miR-34a 低表达病人(P<0.05)。见表 4。

表 4 重症肺炎 64 例外周血 miR-34a 不同表达水平病人血清炎性细胞因子的比较/ $\bar{x}\pm s$

类别	例数	TNF-α/ (μg/L)	ICAM-1/ (μg/L)	IL-6/(ng/L)	HMGB1/ (ng/L)
高表达	32	13.22±3.22	513.25±73.59	212.56±36.59	109.39±22.51
低表达	32	10.71±2.94	409.39±66.47	169.51±31.29	83.52±16.59
t 值		3.37	6.10	5.21	5.40
P 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,ICAM-1 为细胞间黏附分子-1,IL-6 为白细胞介素-6,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B-1。

2.5 重症肺炎组中不同血清 Sirt1 含量病人血清炎症细胞因子含量的比较 重症肺炎组中 Sirt1 高含量病人的血清 TNF-α、ICAM-1、IL-6、HMGB1 含量低于 miR-34a 低含量病人(P<0.05)。见表 5。

表 5 重症肺炎 64 例血清 Sirt1 含量不同病人血清炎症细胞因子的比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	TNF-α	ICAM-1	IL-6	HMGB1
高含量	32	10.92±2.77	412.54±68.12	171.44±31.91	81.52±17.11
低含量	32	13.02±3.39	510.10±71.94	210.63±35.97	111.39±21.99
t 值		2.71	5.57	4.61	6.06
P 值		0.009	<0.001	<0.001	<0.001

注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,ICAM-1 为细胞间黏附分子-1,IL-6 为白细胞介素-6,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B-1。

2.6 重症肺炎组中不同外周血 miR-34a 表达水平及血清 Sirt1 含量病人预后的比较 重症肺炎组中 miR-34a 高表达病人的 30 d 累积生存率 22 例(68.75%)低于 miR-34a 低表达病人 29 例(90.63%),差异有统计学意义($\chi^2=4.73$, $P=0.030$)。Sirt1 高含量病人的 30 d 累积生存率 30 例(93.75%)高于 Sirt1 低含量病人 21 例(65.63%),差异有统计学意义($\chi^2=7.82$, $P=0.005$)。

2.7 影响重症肺炎病人预后的 Cox 回归分析 多因素分析结果显示,ICAM-1、miR-34a 及 Sirt1 均是影响重症肺炎病人预后的独立危险因素(P<0.05)。见表 6。

3 讨论

重症肺炎的病情危重且进展迅速,早期准确评估病情有助于及时进行危险分层及个体化防治,对改善预后、降低死亡率具有重要意义^[7-9]。目前,重症肺炎的发病机制尚不十分清楚,寻找炎症反应关键的上游调控机制不仅有助于认识重症肺炎的发病机制,也有助于发现重症肺炎新的防治靶点及病情评

表 6 重症肺炎 64 例预后的影响因素 Cox 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
TNF-α	1.12	(0.78,1.59)	1.095			
ICAM-1	1.58	(1.36,1.84)	0.018	1.40	(1.01,1.93)	0.034
IL-6	1.21	(0.91,1.61)	0.082			
HMGB1	1.61	(1.23,2.10)	0.015	1.16	(0.87,1.56)	1.003
miR-34a	1.70	(1.52,1.89)	0.005	1.81	(1.34,2.46)	<0.001
Sirt1	1.38	(1.13,1.70)	0.037	1.69	(1.42,2.00)	0.006

注:TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,ICAM-1 为细胞间黏附分子-1,IL-6 为白细胞介素-6,HMGB1 为高迁移率族蛋白 B-1,miR-34a 为微 RNA-34a,Sirt1 为沉默信息调节因子 1。

估的标志物。
miR 能够在转录后水平调节基因的表达,进而实现对多种生物学过程的调控,以 miR 为切入点进行研究,不仅能够为认识疾病的发病机制提供依据,还能为疾病的评估提供新的标志物^[10-11]。已有研究证实,在重症肺炎的发病过程中,病人外周血中存在多种 miRs 表达的变化,提示 miRs 可能是用于重症肺炎病情评估的潜在分子^[12-13]。吴舒懋等^[5]的动物实验提示 miR-34a 的高表达参与重症肺炎的发生及病情的加重。

本研究以外周血 miR-34a 表达的变化为切入点,对重症肺炎发病及病情的评估进行分析。在重症肺炎及普通肺炎病人的外周血中 miR-34a 均呈高表达,且重症肺炎病人外周血 miR-34a 的表达水平高于普通肺炎,提示在肺炎的发病过程中存在 miR-34a 的表达增加且随着病情从普通肺炎进展到重症肺炎、miR-34a 的表达水平进一步增加。在重症肺炎病人中进一步按照 PSI 评估病情,随着病情从低危发展至高危,病人外周血中 miR-34a 的表达水平也呈增加趋势,以上结果表明在重症肺炎发生及病情加重的过程中存在 miR-34a 的高表达,与重症肺炎动物实验中 miR-34a 表达变化的结果吻合。

既往研究表明,miR-34a 造成肺损伤的机制与靶向抑制 Sirt1 有关,其在干细胞衰老、T 细胞免疫调节和非酒精性脂肪肝的发生过程中也对 Sirt1 的表达具有靶向抑制作用^[14-16]。Sirt1 是一种去乙酰化酶,在多种组织脏器损害的过程中通过抑制炎症反应的激活起到保护作用^[17]。本研究结果表明 Sirt1 含量降低与重症肺炎的发生及病情加重有关。进一步进行相关性分析可知:重症肺炎病人外周血 miR-34a 的表达水平及血清中 Sirt1 的含量具有负相关,提示在重症肺炎发病的过程中 miR-34a 可能靶向 Sirt1 发挥生物学作用。

在重症肺炎的发病过程中,炎症反应的级联放大激活是重要的病理生理特征,涉及 TNF-α、ICAM-1、

IL-6、HMGB1 等多种炎症细胞因子的大量释放^[18-19]。本研究对不同 miR-34a 表达水平及 Sirt1 含量的重症肺炎病人体内炎症细胞因子进行了分析,结果表明 miR-34a 表达增加及 Sirt1 含量降低与重症肺炎发病过程中多种炎症细胞因子释放增加有关。

重症肺炎发病后炎症反应的持续激活是造成预后不佳、病死率高的主要原因^[7,20]。本研究对入组的 64 例重症肺炎病人的预后进行了评估,入院后 30 d 死亡 15 例、累计死亡率 23.44%。经分析可知:随着 miR-34a 表达增加、Sirt1 含量降低,重症肺炎病人的 30 d 累积死亡率呈升高趋势,表明 miR-34a 表达增加及 Sirt1 含量降低不仅与重症肺炎病人的病情加重、炎症反应激活有关,还与病人的预后有关,miR-34a 及 Sirt1 的变化会造成 30 d 的累积死亡率增加。此外,危险因素分析显示,ICAM-1、miR-34a 及 Sirt1 均是影响重症肺炎病人预后的独立危险因素,进一步提示 miR-34a 及 Sirt1 的变化与重症肺炎病人 30 d 的预后有一定关系,二者均可作为反映预后的有效指标。

综上所述,重症肺炎病人外周血中 miR-34a 表达增加与血清中 Sirt1 含量降低具有相关性,且 miR-34a、Sirt1 的变化与病情加重、炎症反应激活、预后恶化有关。今后,miR-34a 靶向 Sirt1 有望成为研究重症肺炎发病机制、防治及评估手段的新靶点。

参考文献

- [1] CILLÓNIZ C, DOMINÉDÒ C, GARCIA-VIDAL C, et al. Community-acquired pneumonia as an emergency condition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6):531-539.
- [2] KHAN HN, BRANDS X, AUFIERO S, et al. The circular RNA landscape in specific peripheral blood mononuclear cells of critically ill patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):423.
- [3] HERKT CE, CAFFREY BE, SURMANN K, et al. A microRNA network controls legionella pneumophila replication in human macrophages via LGALS8 and MX1 [J/OL]. *mBio*, 2020, 11(2):e03155-19. DOI: 10.1128/mBio.03155-19.
- [4] ABDEL-WAHAB BA, ALKAHTANI S A, ALQAHTANI AA, et al. Umbelliferone ameliorates ulcerative colitis induced by acetic acid via modulation of TLR4/NF- κ B-p65/iNOS and SIRT1/PPAR γ signaling pathways in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2022, 29(25):37644-37659.
- [5] 吴舒懋, 苏培媛, 陈玲, 等. mir-34a/sirt1 在肺炎克雷伯菌所致重症肺炎大鼠中的表达 [J]. *中国医学装备*, 2021, 18(2):149-155.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253-279.
- [7] 余让辉, 陈辉, 柳晓峰, 等. 基于流行病学与临床资料调查的重症肺炎患者预后影响因素研究 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(2):88-90, 94.
- [8] TENG F, LIU X, GUO SB, et al. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(2):129-136.
- [9] BAHILIS LF, DIOGO LP, KUCHENBECKER RS, et al. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil [J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(4):261-266.
- [10] CHEN CG, LUO BS, WANG C. Potential role of miR-425, miR-155 and miR-33 in streptococcus pneumoniae pneumonia by using bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(3):953-964.
- [11] SODAGAR H, KHADEM ANSARI MH, ASGHARI R, et al. Evaluation of serum levels of microRNA-200C and ACE2 gene expression in severe and mild phases of patients with COVID-19 [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2022, 21(3):254-262.
- [12] ABEDI F, REZAEI R, HAYES AW, et al. MicroRNAs and SARS-CoV-2 life cycle, pathogenesis, and mutations: biomarkers or therapeutic agents? [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(2):143-153.
- [13] GALVÁN-ROMÁN JM, LANCHÓ-SÁNCHEZ N, LUQUERO-BUENO S, et al. Usefulness of circulating microRNAs miR-146a and miR-16-5p as prognostic biomarkers in community-acquired pneumonia [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(10):926-932. DOI: 10.1371/journal.pone.0240926.
- [14] CHUA CEL, TANG BL. miR-34a in neurophysiology and neuropathology [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(2):235-246.
- [15] TAHERI F, EBRAHIMI SO, SHAREEF S, et al. Regulatory and immunomodulatory role of miR-34a in T cell immunity [J]. *Life Sci*, 2020, 262:118209. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118209.
- [16] WANG L, SUN MY, CAO Y, et al. miR-34a regulates lipid metabolism by targeting SIRT1 in non-alcoholic fatty liver disease with iron overload [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 695:108642. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108642.
- [17] ZHOU Y, ZHANG F, DING J. As a modulator, multitasking roles of SIRT1 in respiratory diseases [J/OL]. *Immune Netw*, 2022, 22(3):e21. DOI: 10.4110/in.2022.22.e21.
- [18] TORRES A, CECCATO A, FERRER M, et al. Effect of corticosteroids on c-reactive protein in patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: the effect of lymphopenia [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9):1461.
- [19] BLOT M, BOURREDJEM A, BINGUET C, et al. Is IL-6 the right target in COVID-19 severe pneumonia? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1):139-140.
- [20] DAI QQ, WANG S, LIU RJ, et al. Risk factors for outcomes of acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(3):673-685.

(收稿日期:2022-04-28,修回日期:2022-06-15)