

血清长链非编码 RNA *XIST* 联合 *miR-150-5p* 早期预测脓毒症并发急性肺损伤的价值

杨惠安¹, 黄水文², 原津津¹, 韩荔芬¹

摘要: **目的** 探讨血清长链非编码 RNA *XIST*(*lncRNA XIST*)联合微小 RNA(*miR*)-150-5*p* 对脓毒症患者并发急性肺损伤(ALI)的早期预测价值。**方法** 收集 2022 年 9 月—2024 年 1 月福建医科大学孟超肝胆医院收治的 102 例脓毒症患者作为研究对象,根据入院 48 h 氧合指数将其分为观察组 32 例(脓毒症并发 ALI)和 70 例脓毒症对照组(脓毒症未并发 ALI);选取 30 例同期健康体检者作为健康对照组。收集患者的基本临床资料,记录急性生理学及慢性健康状况 II (APACHE II)评分。采用 qRT-PCR 检测血清 *lncRNA XIST* 和 *miR-150-5p* 表达水平。比较组间差别,分析主要指标的相关性,采用二元 logistic 回归分析脓毒症患者并发 ALI 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分别评估 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 及两者联合对脓毒症患者并发 ALI 的早期预测价值。**结果** 与健康对照组比较,观察组和脓毒症对照组血清 *lncRNA XIST* 相对表达量均升高,*miR-150-5p* 相对表达量均降低,且观察组变化更明显,差别均有统计学意义($P<0.01$)。血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 与 APACHE II 评分的相关性均有统计学意义($r=0.518, r=-0.492$, 均为 $P<0.01$)。二元 logistic 回归分析显示,高 APACHE II 评分、*lncRNA XIST* 高表达、*miR-150-5p* 低表达是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素($P<0.05$)。*lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 单独预测脓毒症患者并发 ALI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.725(95%CI: 0.628~0.809)和 0.706(95%CI: 0.608~0.792),联合预测的 AUC 为 0.916(95%CI: 0.844~0.962),优于各自单一预测效能,且具有较高的灵敏度(96.9%)和特异度(81.4%)。**结论** 血清 *lncRNA XIST* 联合 *miR-150-5p* 在预测脓毒症患者并发 ALI 方面具有一定的临床价值,可作为早期预警指标。

关键词: 脓毒症;急性肺损伤;长链非编码 RNA *XIST*;微小 RNA-150-5*p*

文献标志码: A **文章编号:** 1672-4194(2024)03-0175-07

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1],是严重的感染性疾病。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症常见且严重的并发症之一,主要表现为弥漫性肺泡损伤、低氧血症和呼吸窘迫,严重的 ALI 可发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。脓毒症相关 ALI/ARDS 的发生率为 33.91%,病死率为 30.51%^[2]。对于此类患者,积极干预可能有助于改善其预后,因此尽早发现并准确评估脓毒症引起的 ALI 至关重要。但目前仍缺乏早期预测脓毒症患者并发 ALI/ARDS 的指标或手段^[3]。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, *lncRNA*)虽无法编码蛋白质,但可影响竞争内源性 RNA(competitive endogenous RNA, *ceRNA*),从而调控靶基因的表达,发挥生物学功能^[4]。研究显示,血液循环中 *lncRNA* 与脓毒症患者预后有关^[5],

其中 *lncRNA X* 染色体失活特异性转录本(X chromosome inactivation specific transcript, *XIST*)参与许多癌症相关过程的调节、炎症反应和组织损伤^[6]。越来越多的证据表明,*lncRNA XIST* 参与脓毒症的进展^[7-8],在 ALI 的发病过程中受到关注^[9]。微小 RNA(microRNA, *miR*)在调控呼吸功能、免疫反应等均有重要作用^[3],其中 *miR-150* 的表达在感染性疾病中已得到关注。有研究提出,*miR-150* 可作为 ARDS 筛查及预后预测因子^[10],也可用于脓毒症患者预后的预测^[11]。无论是 *lncRNA XIST* 还是 *miR-150*,其单独预测脓毒症患者并发 ALI 的效能有限。本研究通过对比不同脓毒症分组患者血清中 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 的相对表达量,分析并评估 2 项单独指标及其联合预测脓毒症患者并发 ALI 的临床价值。

1 对象与方法

1.1 对象 以 2022 年 9 月—2024 年 1 月福建医科大学孟超肝胆医院收治的初始诊断为脓毒症且未并发 ALI 的 102 例患者为研究对象,收集其临床资料,每日多次监测血气分析。入院 48 h 根据氧合指数进一步分组,其中 32 例脓毒症并发 ALI 患者被

收稿日期: 2024-03-14

资助项目: 福建省自然科学基金面上项目(2023J011466);福州市科技计划项目(2022-S-035)

作者单位: 1. 福建医科大学 孟超肝胆医院感染科,福州 350025;
2. 福建医科大学 孟超肝胆医院重症医学科,福州 350025

作者简介: 杨惠安,男,主治医师,医学硕士

通信作者: 黄水文, Email: 793329365@qq.com

纳入观察组,70 例未并发 ALI 的患者为脓毒症对照组,同时选取同期在该院健康体检者 30 例纳入健康对照组。本研究符合临床研究伦理规范,经福建医科大学孟超肝胆医院医学伦理委员会批准(科审 2022_044_01),患者及其家属均知情同意。

1.2 脓毒症和 ALI 诊断标准 脓毒症诊断符合 2016 年脓毒症国际共识标准^[1]。ALI 诊断标准参考 ALI 指南^[12]:(1)急性起病;(2)低氧血症,氧合指数(动脉血氧分压与吸入气氧浓度的比值, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(3)正位 X 射线胸片显示双肺浸润影;(4)无左心房压力增高的临床表现。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合脓毒症诊断标准;(2)符合 ALI 诊断标准;(3)签署知情同意书;(4)年龄 ≥ 18 周岁且临床资料完善。排除标准:(1)孕产妇;(2)合并各系统恶性肿瘤;(3)合并有药物、严重外伤、先天性疾病等非脓毒症病因所致的肺损伤;(4)既往病史不明确,影响序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)的准确评估;(5)合并慢性阻塞性肺部疾病或自身免疫性疾病;(6)入院时氧合指数 ≤ 300 mmHg;(7)确诊后 24 h 内死亡。

1.4 临床观察指标 入组患者基础病史[脑血管病、高血压病、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)]、年龄、性别、原发感染部位、氧疗、合并脓毒性休克等医疗资料;采用入院后 24 h 内急性生理学及慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health status II, APACHE II)评分评估病情,用药前抽取静脉血进行实验室检测。收集入院当日血常规[白细胞计数(white blood cell, WBC)等]、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标。

1.5 血清 *lncRNA XIST* 和 *miR-150-5p* 检测 各组分别采集静脉血 3 mL,病例组抽取时间为诊断脓毒症或脓毒症并发 ALI 24 h 内、上午 8 点。抽取的静脉血置于 EDTA 抗凝管中,4 ℃,3 000 r/min 离心 10 min,分离并收集血清,-80 ℃保存。采用 qRT-PCR 检测血清 *lncRNA XIST* 和 *miR-150-5p* 表达水平。相对表达量使用 Roche LightCycler® 高效实时 PCR 系统(瑞士 Roche 公司)测定,所需引物由上海生工公司设计并合成。所需引物系列见表 1。根据说明书上的标准流程进行操作。反应体系为 10 μL ,反应条件:95 ℃预变性 30 s,95 ℃变性 5 s,58 ℃退火 30 s 和 72 ℃延伸 30 s,40 个循环。以 U6 为内参对照,结果以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行计算。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer series table

基因名称	序列(5'-3')
<i>lncRNA XIST</i>	F:CTCTCTCTGCCCTTGTGTG
	R:GGGCTTTGGGTAGTCAGCAT
<i>miR-150-5p</i>	F:CTCCCAACCCTTGACCA
	R:CCAGTGC GTGTCGT
U6	F:GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT
	R:CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAAT

lncRNA XIST:长链非编码 RNA X 染色体失活特异性转录本。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。多组间比较采用方差分析,进一步两两比较使用 SNK- q 检验。采用 Spearman 相关分析。采用多因素 logistic 回归分析脓症患者并发 ALI 的影响因素。采用 MedCalc 20.0 统计软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,比较不同指标的曲线下面积(area under curve, AUC),评价各指标的临床预测价值。双侧检验, $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结 果

2.1 年龄和性别比较 观察组男性 18 例,女性 14 例,年龄(67.9 ± 10.0)岁(39~79 岁);脓毒症对照组男性 40 例,女性 30 例,年龄(67.4 ± 8.3)岁(43~84 岁);健康对照组男性 17 例,女性 13 例,年龄(67.9 ± 11.0)岁(39~82 岁);3 组患者的年龄、性别比较,差别无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 临床资料比较 观察组与脓毒症对照组的性别、年龄、基础疾病、原发感染部位例数、氧疗例数、WBC、CRP 比较,差别无统计学意义($P > 0.05$)。与脓毒症对照组比较,观察组患者的 PCT 数值、脓毒性休克例数、APACHE II 评分均显著升高,差别有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

2.3 血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 相对表达量比较 与健康对照组比较,观察组和脓毒症对照组的血清 *lncRNA XIST* 相对表达量均升高,且观察组高于脓毒症对照组,差别有统计学意义($P < 0.01$);与健康对照组比较,观察组和脓毒症对照组的血清 *miR-150-5p* 相对表达量均降低,且观察组低于脓毒症对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 2 2 组患者的临床资料比较
Tab. 2 Comparison of clinical data between the two groups

特征	脓毒症对照组 (<i>n</i> =70)	观察组 (<i>n</i> =32)	统计值	<i>P</i>
年龄/岁	67.44±8.29	67.91±10.01	0.245	0.807
<i>n</i> 男性 (%)	40(57.1)	18(56.3)	0.007	0.933
基础疾病				
高血压病	32(45.7)	12(37.5)	0.604	0.437
糖尿病	16(22.9)	6(18.8)	0.219	0.640
脑血管病	11(15.7)	8(25.0)	1.249	0.264
冠心病	8(11.4)	5(15.6)	0.348	0.555
原发感染部位				
肺部	11(15.7)	6(18.8)	0.608	0.436
腹腔	38(54.3)	16(50.0)	0.453	0.501
其他	21(30.0)	10(31.3)	0.016	0.899
实验室指标				
WBC/(×10 ⁹ L ⁻¹)	11.45±3.80	12.39±3.86	1.155	0.251
<i>ρ</i> _{PCT} /(ng·mL ⁻¹)	1.97(1.36, 5.34)	4.30(1.95, 7.18)	-2.016	0.044△
<i>ρ</i> _{CRP} /(mg·L ⁻¹)	97.42(75.17, 136.33)	118.37(85.29, 140.76)	-1.493	0.135
脓毒性休克	11(15.7)	11(34.4)	4.521	0.033△
氧疗	8(11.4)	7(21.9)	1.911	0.167
APACHE II 评分	16(13, 19)	25(19, 29)	-5.324	<0.001△

表中未注明单位的数据为 *n*(%)或 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)。冠心病:冠状动脉粥样硬化性心脏病;WBC:白细胞计数;PCT:降钙素原;CRP:C 反应蛋白;APACHE II:急性生理学与慢性健康状况 II。组间比较,△:*P*<0.05。

表 3 各组血清 *lncRNA XIST*、*miR*-150-5*p* 相对表达量比较
Tab. 3 Comparison of the relative expression levels of serum *lncRNA XIST* and *miR*-150-5*p* in all groups

基因名称	观察组 (<i>n</i> =32)	脓毒症对照组 (<i>n</i> =70)	健康对照组 (<i>n</i> =30)	<i>F</i>	<i>P</i>
<i>lncRNA XIST</i>	2.54±0.41 ^{#△}	2.23±0.32△	0.98±0.42	165.267	<0.01
<i>miR</i> -150-5 <i>p</i>	0.84±0.36 ^{#△}	1.22±0.56△	1.52±0.35	15.645	<0.01

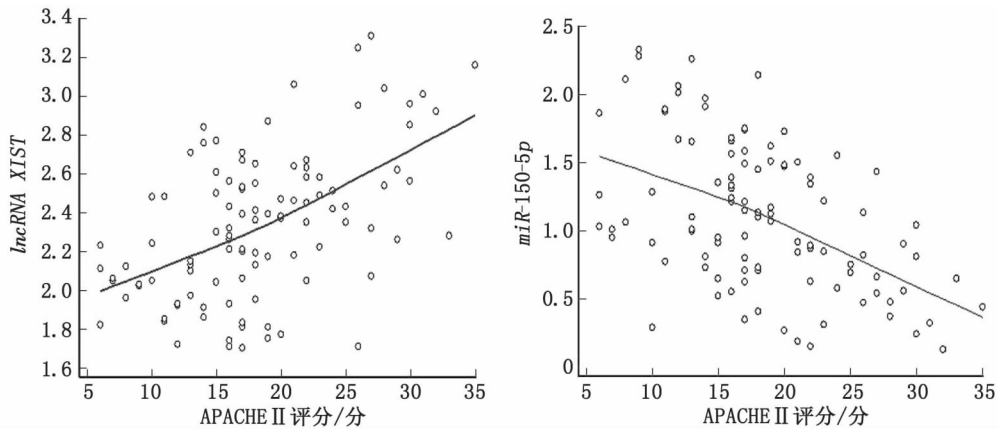
表中数据为 $\bar{X} \pm S$ 。*lncRNA XIST*:长链非编码 RNA X 染色体失活特异性转录本。与脓毒症对照组比较,[#]:*P*<0.05;与健康对照组比较,△:*P*<0.05。

2.4 脓症患者 *lncRNA XIST*、*miR*-150-5*p* 与 APACHE II 评分的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,脓症患者血清 *lncRNA XIST* 与 APACHE II 评分呈正相关($r=0.518, P<0.01$),血清 *miR*-150-5*p* 与 APACHE II 评分呈负相关($r=-0.492, P<0.01$,图 1),相关性有统计学意义。

2.5 脓症患者并发 ALI 的危险因素分析 以是否并发 ALI 为因变量(赋值:是=1,否=0),以临床资料、相对表达量中差别有统计学意义的变量为自变量,进行二元 logistic 回归分析筛选危险因素。结果表明,血清 *lncRNA XIST* 高表达、*miR*-150-5*p* 低表达和高 APACHE II 评分是脓症患者并发 ALI 的独立危险因素($P<0.05$,表 4)。

2.6 血清 *lncRNA XIST*、*miR*-150-5*p* 对脓症患者

者并发 ALI 的早期预测价值 常见的危重患者的病情及预后评估工具 APACHE II 评分的 AUC 为 0.829(95%CI: 0.742~0.896)。血清 *lncRNA XIST*、*miR*-150-5*p* 的 AUC 分别为 0.725(95%CI: 0.628~0.809)和 0.706(95%CI: 0.608~0.792),均>0.7,对脓症患者并发 ALI 的预测价值良好,且二者间差别有统计学意义($Z=0.791, P=0.005$);血清 *lncRNA XIST* 与 APACHE II 评分比较,差别无统计学意义($Z=1.819, P=0.070$),血清 *miR*-150-5*p* 与 APACHE II 评分比较,差别有统计学意义($Z=2.304, P=0.020$)。血清 *lncRNA XIST*、*miR*-150-5*p* 联合预测的 AUC 为 0.916(95%CI: 0.844~0.962),优于各自单一指标(与 *lncRNA XIST* 比较, $Z=4.104, P<0.01$;



lncRNA XIST:长链非编码 RNA X 染色体失活特异性转录本;APACHE II:急性生理学与慢性健康状况 II。

图 1 血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 与 APACHE II 评分的相关性分析

Fig. 1 Correlation analysis of serum *lncRNA XIST*, *miR-150-5p* and APACHE II scores

表 4 脓毒症患者并发 ALI 的二元 logistic 回归分析

Tab. 4 Binary logistic regression analysis of sepsis patients complicated with ALI

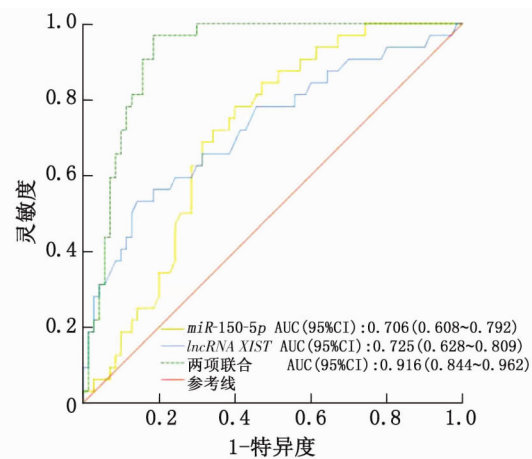
变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
<i>lncRNA XIST</i> 相对表达量	0.766	0.208	13.601	<0.001	2.152	1.432~3.234
<i>miR-150-5p</i> 相对表达量	-0.172	0.049	12.309	0.003	0.842	0.765~0.927
APACHE II 评分	0.328	0.084	15.390	<0.001	1.388	1.178~1.635
PCT	0.031	0.093	0.113	0.736	0.969	0.808~1.163
脓毒性休克	1.020	0.934	1.194	0.275	0.361	0.058~2.248
常量	27.069	6.610	16.770	<0.001	<0.001	—

ALI:急性肺损伤;*lncRNA XIST*:长链非编码 RNA X 染色体失活特异性转录本;APACHE II:急性生理学与慢性健康状况 II;PCT:降钙素原。

与 *miR-150-5p* 比较, $Z=5.076, P<0.01$), 且预测效能高于 APACHE II 评分, 但差别无统计学意义 ($Z=1.096, P>0.05$)。在预测脓毒症患者并发 ALI 风险真实性方面, 当血清 *lncRNA XIST* 截断值为 2.55 时, 灵敏度为 53.1%, 特异度为 85.7%; 当血清 *miR-150-5p* 截断值为 1.10 时, 灵敏度为 78.1%, 特异度为 60.0%; 当 APACHE II 评分截断值为 20 时, 灵敏度为 71.9%, 特异度为 84.3%; *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 联合预测的灵敏度为 96.9%, 特异度为 81.4%(图 2)。

3 讨论

本研究发现, 与健康对照组比较, 脓毒症对照组和观察组的血清 *lncRNA XIST* 相对表达量均升高, 而血清 *miR-150-5p* 相对表达量均降低, 与先前研究结论一致^[10-11, 13]。ROC 曲线分析表明, 血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 的 AUC 均 >0.7 , 对脓毒症患者并发 ALI 的预测效能良好; 在预测效能方面, 血清 *lncRNA XIST* 优于 *miR-150-5p*, 前者与 APACHE II 评分类似 ($P>0.05$), 而后者较 APACHE II 评分差 ($P<0.05$)。同时进行相关性分析发现, 血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 相对表



XIST:X 染色体失活特异性转录本;ROC:受试者工作特征;ALI:急性肺损伤。

图 2 血清 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 预测脓毒症患者并发 ALI 的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of serum *lncRNA XIST* and *miR-150-5p* in prediction of sepsis patients complicated with ALI

达量与公认的传统危重患者病情及预后评估工具 APACHE II 评分的相关性有统计学意义。此外, 本研究二元 logistic 回归分析结果显示, *lncRNA XIST* 高表达、*miR-150-5p* 低表达是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素 ($P<0.05$), 对脓毒症患者

并发 ALI 的早期预测具有一定的临床意义。然而, *lncRNA XIST* 在最佳截断值时的灵敏度较低 (53.1%), 而 *miR-150-5p* 在最佳截断值的特异度较低 (60.0%), 限制了其在临床诊断中的应用。2 项指标联合预测的 AUC 大于单一指标单独预测, 且灵敏度和特异度较高, 弥补了单一指标预测在灵敏度和特异度方面的不足; 联合预测时灵敏度较 APACHE II 评分高 (96.9% vs 71.9%), 更有助于临床快速评估脓毒症患者并发 ALI 风险, 提示 *lncRNA XIST* 联合 *miR-150-5p* 预测具有较高的临床价值。另外, 本研究二元 logistic 回归分析结果显示, 高 APACHE II 评分也是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 当其截断值为 20 时, 灵敏度为 71.9%, 特异度为 84.3%, 有良好的评估价值, 提示 APACHE II 评分 ≥ 20 分可作为脓毒症并发 ALI 的辅助预测指标。

lncRNA XIST 被认为是 miRNA 或基因调节因子, 在多种癌症、肺纤维化、神经性疼痛等疾病进程中发挥重要作用^[14], 也在炎症性疾病中发挥促进作用, 调控炎症反应^[15]、细胞凋亡^[7]等病理过程。急性期肺炎患者血清 *lncRNA XIST* 表达增加, *lncRNA XIST* 通过调节 JAK/STAT 和 NF- κ B 信号转导参与脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的细胞损伤^[16]; 研究发现, 激活的 NF- κ B 通路促进 *lncRNA XIST* 的表达, 进而产生负反馈回路, *lncRNA XIST* 通过 NF- κ B/NOD 样受体蛋白 3 (nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3) 炎症小体信号通路调节牛乳腺上皮细胞炎症反应^[15]。*lncRNA XIST* 在脓毒症相关 ALI 中发挥调控作用, WANG 等^[8]发现, *lncRNA XIST* 负向调节干扰素调节因子 2 (recombinant interferon regulatory factor 2, IRF2) 表达, 通过调节 *miR-204*/IRF2 轴降低 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比率并加重 LPS 诱导的小鼠 ARDS。LI 等^[9]发现, *lncRNA XIST* 在 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型和肺内皮细胞中高表达, 并促进炎症反应和细胞凋亡。*miR-150-5p* 作为 *miR-150* 家族活跃的一员, 与肺部疾病的关系密切, 在恶性肿瘤、肺动脉高压和 ALI 等多种疾病中表达异常^[17]。研究发现, COVID-19 患者血清 *miR-150* 异常表达, 与 ALI 有潜在关联, 其表达增加与出院时肺部改善有关^[18]。XU 等^[19]发现, LPS 诱导的小鼠 ALI 模型中, *miR-150* 通过调节 Caspase-3、Bax/Bcl-2 和 MAPK 信号转导来减轻微血管内皮细胞损伤, 并减弱 LPS 诱导的 ALI。CHEN 等^[20]发现, *miR-150* 有抗炎作用, 通过负调控 *STAT1* 的表达, 抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 分泌, 从而调节 LPS 攻击后巨噬细胞的炎症

反应。LI 等^[21]发现, *miR-150* 通过直接靶向 *AKT3* 表达或调节 JNK 和 NF- κ B 通路缓解 LPS 诱导的 ALI。因此, *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 在脓毒症患者并发 ALI 中起着至关重要的作用, 可能是 ALI/ARDS 有前途的潜在药物治疗靶点和生物标志物。

lncRNA XIST 在炎症反应的进展中起着关键作用^[14], 具有预测脓毒症发生风险的价值^[13], 而 ARDS 患者的血清 *miR-150* 与疾病严重程度呈负相关^[21], 这提示 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 可能是预警脓毒症的新型生物标志物, 具有潜在的临床价值。考虑到 *lncRNA XIST*、*miR-150-5p* 与脓毒症患者的急性炎症反应密切相关, 具有预测脓毒症并发 ALI 风险的可能性, 故值得深入探索。本研究结果显示, *lncRNA XIST* 和 *miR-150-5p* 在脓毒症并发 ALI 患者中的相对表达量存在显著差别, 并且二者联合较单一指标具有更高的预测价值。这提示此 2 项指标有可能成为脓毒症患者并发 ALI 的高价值临床标志物, 但仍需进一步研究以寻求更多的循证医学证据。这其中可能的机制是: 脓毒症发生时, 高表达 *lncRNA XIST* 可作为 ceRNA, 海绵化多种 miRNA (包括 *miR-150-5p*)^[22], 通过正负反馈参与巨噬细胞介导的炎症反应, 深度参与脓毒症进展和肺部病变的发生; 两者均可经由 NF- κ B 通路调控下游炎症介质 (如 TNF- α 、IL-1 β 等), 可能存在协同作用, 共同调节脓毒症并发 ALI 的炎症过程^[15,21]。

综上所述, 本研究发现, *lncRNA XIST* 和 *miR-150-5p* 在脓毒症患者血清中表达与健康人群存在差别, 是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素, 2 项指标联合预测对脓毒症患者并发 ALI 有较高的早期预测价值, 可提供早期干预和预警指标。本研究是单中心、小样本研究, 样本的分布与总体可能存在一定的差别, 结论存在局限性; 此外, 本研究也未能对患者的 *lncRNA*、miRNA 进行动态检测。因此, 需要进一步扩大样本量并进行多中心、动态、前瞻性研究, 以提供更好的循证医学依据。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 张书娟, 王勇, 代晓明, 等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预后分析[J]. 中国急救医学, 2022, 42(4): 331-336.
- [3] 徐宁, 贾娟, 李莉, 等. 血清 *miRNA-125b* 联合 *miRNA-133a* 早期诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的价值[J]. 中国临床研究, 2023, 36(4): 537-541.

- [4] LIANG D S, JIN Y M, LIN M M, et al. Down-regulation of *XIST* and *miR-7a-5p* improves LPS-induced myocardial injury[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(16): 2570-2577.
- [5] HUANG Q H, HUANG C Y, LUO Y, et al. Circulating *lncRNA NEAT1* correlates with increased risk, elevated severity and unfavorable prognosis in sepsis patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(9): 1659-1663.
- [6] ZHANG M, YANG J K, MA J. Regulation of the long noncoding RNA *XIST* on the inflammatory polarization of microglia in cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 924.
- [7] WANG L, CAO Q M. Long non-coding RNA *XIST* alleviates sepsis-induced acute kidney injury through inhibiting inflammation and cell apoptosis *via* regulating *miR-155-5p/WWC1* axis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(1): 6-17.
- [8] WANG S G, CAO F, GU X S, et al. *LncRNA XIST*, as a ceRNA of *miR-204*, aggravates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice by upregulating *IRF2*[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(7): 2425-2434.
- [9] LI J, XUE L, WU Y F, et al. *STAT3*-activated *lncRNA XIST* accelerates the inflammatory response and apoptosis of LPS-induced acute lung injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6550-6557.
- [10] 蒋萍萍, 叶宁, 徐宝灵. *miR-150* 在急性呼吸窘迫综合征患者血清中的表达及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(3): 202-205.
- [11] YANG J, LIAO Y X, DAI Y H, et al. Prediction of prognosis in sepsis patients by the SOFA score combined with *miR-150*[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(1): 9-15.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4): 343-349.
- [13] 刘维娜, 杨志勇. 血清 *lncRNA XIST* 和 *miRNA-130a* 表达与脓毒症患者病情严重程度及患者预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(17): 2537-2542.
- [14] WANG W L, MIN L, QIU X Y, et al. Biological function of long non-coding RNA (*lncRNA*) *XIST*[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647.
- [15] MA M R, PEI Y F, WANG X X, et al. *LncRNA XIST* mediates bovine mammary epithelial cell inflammatory response *via* NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(1): e12525.
- [16] ZHANG Y N, ZHU Y Y, GAO G S, et al. Knockdown *XIST* alleviates LPS-induced WI-38 cell apoptosis and inflammation injury *via* targeting *miR-370-3p/TLR4* in acute pneumonia[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(5): 348-358.
- [17] 蔡茜, 陈思睿, 朱应群. *miR-150* 与肺部疾病关系的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(34): 51-54.
- [18] BUENO L C M, PAIM L R, MININ E O Z, et al. Increased serum *miR-150-3p* expression is associated with radiological lung injury improvement in patients with COVID-19 [J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1363.
- [19] XU J X, XU D, YU Z Z, et al. Exosomal *miR-150* partially attenuated acute lung injury by mediating microvascular endothelial cells and MAPK pathway [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20203363.
- [20] CHEN S, ZHU H J, SUN J, et al. Anti-inflammatory effects of *miR-150* are associated with the downregulation of *STAT1* in macrophages following lipopolysaccharide treatment[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1049.
- [21] LI P B, YAO Y F, MA Y Z, et al. *MiR-150* attenuates LPS-induced acute lung injury *via* targeting *AKT3*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105794.
- [22] WANG X, LI X L, QIN L J. The *lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos* axis regulates sepsis-induced myocardial injury *via* TXNIP-modulated pyroptosis[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(9): 1118-1129.

The Value of Serum Long Non-coding RNA *XIST* and *MiR-150-5p* in Early Prediction of Sepsis Complicated with Acute Lung Injury

YANG Huian¹, HUANG Shuiwen², YUAN Jinjin¹, HAN Lifen¹

1. Department of Infection, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China;

2. Department of Critical Care Medicine, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

ABSTRACT: **Objective** To investigate the early predictive value of serum long non-coding RNA *XIST* (*lncRNA XIST*) combined with microRNA (*miR*)-150-5p for the development of sepsis patients complicated with acute lung injury (ALI). **Methods** A total of 102 septic patients admitted to the Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University from September 2022 to January 2024 were enrolled as the research subjects. The patients were divided into an observation group of 32 cases (sepsis complicating ALI) and a sepsis control group of 70 cases (sepsis without complicating ALI) according to the oxygenation index at 48 hours after admission; 30 cases of healthy medical checkups in the same period of time were selected as the healthy control group. Basic clinical data of each group were collected, and

acute physiology and chronic health status II (APACHE II) score of all patients were recorded. The expression levels of serum *lncRNA XIST* and *miR*-150-5*p* were detected by qRT-PCR. The differences between groups were compared, the correlation between the main indicators was analyzed, the influencing factors of septic patients complicating ALI were analyzed by binary logistic regression analysis, and the early predictive value of *lncRNA XIST*, *miR*-150-5*p* and their combination for the development of ALI in septic patients was evaluated by receiver operating characteristics (ROC) curve respectively. **Result** Compared with healthy control group, the relative expression level of serum *lncRNA XIST* in observation group and sepsis control group was increased, and the relative expression level of *miR*-150-5*p* was decreased, and the changes were more obvious in observation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Serum *lncRNA XIST* and *miR*-150-5*p* had a statistically significant correlation with APACHE II scores ($r = 0.518$, $r = -0.492$, $P < 0.01$). Binary logistic regression analysis showed that high APACHE II score, increased *lncRNA XIST* relative expression level, and decreased *miR*-150-5*p* relative expression level were independent risk factors for sepsis patients complicated with ALI ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of *lncRNA XIST* and *miR*-150-5*p* in predicting sepsis patients complicated with ALI were 0.725 (95%CI: 0.628-0.809) and 0.706 (95%CI: 0.608-0.792), respectively. The AUC of the combined prediction was 0.916 (95%CI: 0.844-0.962), which was better than the single prediction efficacy, and had higher sensitivity (96.9%) and specificity (81.4%). **Conclusion** Serum *lncRNA XIST* combined with *miR*-150-5*p* has certain clinical value in predicting sepsis patients complicated with ALI, and can be used as an early warning indicator for patients.

KEY WORDS: sepsis; acute lung injury; long non-coding RNA *XIST*; *microRNA*-150-5*p*

(编辑:张慧茹)

读者-作者-编者

关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是拉丁字母“ x ”,卡方的符号是希腊字母“ χ^2 ”;样本的相关系数是拉丁字母“ r ”,不能误为希腊字母“ γ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,以拉丁字母正体大写表示,离子态是在右上角用数字加“ $-$ ”或“ $+$ ”表示,例如 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 O^{2-} 等,不采用 Ca^{++} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 等。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如: ^{131}I 、 ^{32}P ;表示激发状态的 m 写在右上角,例如: $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 131 碘、 133m 。