

· 临床研究 ·

急性呼吸窘迫综合征新生儿血浆 miR-6833-3p 的表达水平及诊断效能

吴越¹, 邱峰^{2*}¹南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心, 江苏 南京 210008; ²南京医科大学附属脑科医院脑血管病救治中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:筛选并验证分析与新生儿急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)相关的微小核糖核酸(miRNA),初步研究患儿血浆中 miR-6833-3p 的表达水平及其诊断效能。方法:选取南京医科大学附属儿童医院 25 例 ARDS 患儿(ARDS 组)为研究对象,同期选取 32 例普通新生儿为对照组。采用微流体芯片技术筛选与新生儿 ARDS 相关的 miRNA,对于组间差异表达超过 5 倍的 miRNA 进一步进行实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)验证芯片重复性及进行靶基因预测,对两组血浆 miR-6833-3p 的表达水平进行检测并与急性生理评分做相关性分析,通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 miR-6833-3p 在患者中的诊断效能并计算诊断敏感度及特异度。结果:通过基因芯片筛选出 24 个与新生儿 ARDS 相关的高表达差异基因。表达差异超过 5 倍的 miRNA 有 8 个,4 个上调的分别是 miR-31-5p、miR-4754、miR-6833-3p 和 miR-192-3p,4 个表达下调的基因分别是 miR-362-3p、miR-11a、miR-7a-2-3p 和 miR-1382。通过验证发现 miR-6833-3p 在 ARDS 组血浆中显著上调($P < 0.01$),且与 APACHE II 评分中的急性生理评分呈正相关($r = 0.731, P < 0.001$)。通过靶基因预测分析发现 miR-6833-3p 与 PI3-K/Akt、MAPK 信号通路可能密切相关。相关 ROC 曲线结果也显示,miR-6833-3p 预测新生儿 ARDS 的 ROC 曲线下面积为 0.848,其诊断最佳阈值为 1.03,约登指数最大值为 0.59,此时 miR-6833-3p 的诊断灵敏度为 84.55%,特异度为 75.36%。结论:miR-6833-3p 在新生儿 ARDS 血浆中的表达水平显著升高,可作为新生儿 ARDS 的特异性标志物。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征;miR-6833-3p;诊断效能;新生儿**[中图分类号]** R722.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2021)11-1614-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211108

Study of the expression and diagnostic effect of miR-6833-3p in neonatal acute respiratory distress syndrome

WU Yue¹, QIU Feng^{2*}¹Neonatal Medical Centre, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008; ²Cerebrovascular Disease Center, Nanjing Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to screen and verify microRNA in neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS), preliminary study on miR-6833-3p level and its diagnostic effect in serum of ARDS neonate. **Methods:** Twenty-five infants with ARDS and 32 controls were investigated in this study. The miRNA microarray was utilized to explore the expression of miRNA in serum. Real-time PCR was used to verify the reproducibility of diagnostic chips and the miRNA target prediction on miRNAs that were over five folds differences between groups. Furthermore, correlation was conducted between levels of miR-6833-3p and APACHE II scores. The diagnostic effect, sensitivity, and specificity were analyzed according to receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Twenty-four aberrant miRNAs were screened out as highly expressed, and among these miRNAs there were 8 miRNAs with over five folds differences of expression; miR-31-5p, miR-4754, miR-6833-3p and miR-192-3p were up-regulation; miR-362-3p, miR-11a, miR-7a-2-3p and miR-1382 were down-regulation. Through verification, it was found that the expression of miR-6833-3p in the plasma of the

[基金项目] 南京市医学科技发展资金(QRX17086)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiufeng11@sina.com

ARDS group was significantly up-regulated ($P < 0.01$) and positively correlated with the acute physiological score in APACHE II score ($r=0.731, P < 0.001$). The miR-6833-3p may be closely related to PI3-K/Akt and MAPK signaling pathways according to target gene prediction analysis. ROC curve showed that area under the curve was 0.848, with optimum threshold was 1.03, Youden's index was 0.59 with sensitivity of 84.55% and specificity of 75.36%. **Conclusion:** The miR-6833-3p was significantly raised in neonatal ARDS, and may has certain clinical diagnostic efficacy as a new biomarker of neonatal ARDS.

[Key words] neonatal acute respiratory distress syndrome; miR-6833-3p; diagnostic efficacy; neonate

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(11): 1614-1619]

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指机体在受到各种病理刺激 (如创伤、感染、缺氧、休克等) 后发生的肺部急性炎症反应, 主要病理变化为急性弥漫性肺泡上皮细胞损伤及肺泡毛细血管内皮细胞损伤, 临床上表现为进行性的呼吸窘迫和难治性的低氧血症, 是新生儿临床常见的危急重症^[1]。据统计, 新生儿 ARDS 占有需要机械通气新生儿的 1%~2%, 病死率为 50%~60%, 是导致新生儿死亡的重要原因之一^[2-4]。然而, 目前对于新生儿 ARDS 的诊断仍然依靠临床指标的综合诊断, 尚未找到特异性的标志物。因此, 寻求一种有效、准确的生物学标志物以提高对新生儿 ARDS 的诊断效能尤为重要。

作为一类新型的基因调控分子, 微小核糖核酸 (miRNA) 可通过影响靶基因的表达而调控炎症通路和免疫反应, 在 ARDS 发病过程中起重要作用^[5]。现有的研究对新生儿 ARDS 发生发展机制仅仅在基因水平进行了初步揭示^[6]。通过检索 miRNA 与新生儿 ARDS 关系发现, 该类研究仍较少^[7], miRNA 是否参与了新生儿 ARDS 发展过程中的炎症调控也少见报道, 以该类 miRNA 作为干预靶标从而防治新生儿 ARDS 的效果并不理想。本研究通过筛选与新生儿 ARDS 有关的差异表达 miRNA, 获得可能的靶基因 miR-6833-3p, 并进一步进行验证, 初步探究 miR-6833-3p 在新生儿 ARDS 发病中的作用机制, 通过检测新生儿 ARDS 血清 miR-6833-3p 的表达水平, 分析其对新生儿 ARDS 的诊断效能。

1 对象和方法

1.1 对象

选取南京医科大学附属儿童医院 2019 年 1 月—2020 年 1 月新生儿重症监护病房收治的 25 例 ARDS 患儿为 ARDS 组, 同期选取 32 例在本院的普通新生儿 (无严重疾病、无需氧疗的新生儿) 为对照组。入选标准: ①符合《新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特

勒标准 (2017 年版)》诊断标准^[8]; ②经影像学检查 (X 线胸片显示双肺弥漫性阴影伴肺水肿改变, 超声心动图检查无左心房高压表现), 并结合临床症状及体征确诊; ③急性起病, 机械通气时间 ≥ 72 h, 胎龄 > 34 周。排除标准: ①肺外严重感染; ②原发性肺泡表面活性物质缺乏、先天性心脏病及先天性代谢紊乱; ③肺和胸壁的畸形及其他严重的先天畸形。本研究经医院伦理委员会审核通过, 并与患儿家属签署知情同意书。

急性生理与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分中的急性生理评分 (acute physiology score, APS), 包含生命体征、血常规、血气分析等共 12 项常用指标, 指标正常为 0 分, 如各项指标偏离正常值, 根据其偏离程度记录 1~4 分, 总分相加以反映 ARDS 患儿的疾病严重程度。

1.2 方法

1.2.1 总 RNA 提取

所有患儿均于确诊次日采集空腹静脉血 3 mL, 置于未加抗凝剂的离心管中, 2 h 内 3 500 g 离心 5 min, 进行血清分离, DEPC 处理后于 -80 °C 低温冰箱保存备用。选取上述血清解冻并加入 RNA 提取液 TRIzol (Ambion 公司, 美国), 室温下孵化 10 min 后加入 200 μ L 氯仿, 在振荡器上 (14 000 g 离心 15 min) 进行充分混匀。随后将上清转至新的试管中并加入 500 μ L 异丙醇进行 RNA 提取, 通过再次离心及加入 75% 的乙醇洗涤, 分光光度仪对总 RNA 进行识别, 处理后于 -80 °C 低温冰箱保存备用。

1.2.2 miRNA 的分离及提取

每 100 μ g 的总 RNA 加入 5 倍体积的细胞溶解缓冲液, 随后加入 1/10 体积的匀浆液添加剂及 1/3 体积的 100% 乙醇, 在冰上充分混匀过滤并以 5 000 r/min 离心 1 min。随后移除上清液体加入 700 μ L miRNA 洗涤液以 15 000 r/min 离心 1 min, 再次加入 500 μ L 洗涤液以 5 000 r/min 离心 1 min 并重复 2 次, 去除残液

后提取 50 μL 置于滤器中, 室温孵育 2 min, 完毕后以 10 000 r/min 离心 1 min, 最后提取 miRNA 并于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存备用。

1.2.3 miRNA 标记、芯片杂交及生物信息学分析

将提取好的总 RNA 用 miRCURYHy3™/Hy5™ Power Labeling Kit (Exiqon, Vedbaek 公司, 丹麦) 进行 miRNA 标记。将 RNA 溶解于事先配制好的杂交液 (15% 甲酰胺 2.4 μL , 0.2% SDS 3.2 μL , 3 \times SSC 2.4 μL , 50 \times Denhardt 1.6 μL , DEPC 6.4 μL) 中, 通过升温并混匀后放置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境下 10 min, 随后于 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下变性 3 min。将 RNA 加至 3.0 版本 microRNA 芯片, 漂洗后于室温下离心甩干。

用 Axon GenePix 4000B microarray scanner (Axon Instrument 公司, 美国) 进行扫描, 扫描图像导入 GenePix Pro 6.0 software (Axon) 对 miRNA 芯片扫描数据进行提取分析。miRNA 数据用 Median normalization 进行标化, miRNA 信号值在所有组中 ≥ 50 才被选择, 重复的 miRNA 取平均值。数据分析采用 Mann-Witney 检验, 差异表达的 miRNA 的选择标准: 差异倍数 >2 或 <0.5 , $P < 0.01$ 。表达芯片热图用 MEV software (v4.6, TIGR) 进行制作。实验和后续的基因芯片数据分析由北京博奥生物有限公司辅助完成, 随机取 10 个样本制作芯片。选取靶基因数据集 (TargetScan 与 microrna.org 两个数据库预测的靶基因交集) 与候选数据集 (与目标基因表达相关的差异基因) 进行交集, 进行基因功能和信号通路分析 (GO 和 Pathway 分析), 找出可能的作用靶标。

1.2.4 实时荧光定量 PCR 检测

提取不同组患儿血液中的 RNA, 合成针对 miRNA 和相应内参的反转录引物, 使用实时荧光定量检测试剂盒 (Qiagen 公司, 美国) 进行逆转录合成 cDNA 从而进行实时定量 PCR 反应实验。其中包括 2 μL dNTPs、10 \times PCR 缓冲液 2.5 μL 、Taq 聚合酶 2 U、Sybergreen I 终浓度 $0.25\times$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 上游引物 1 μL 、10 $\mu\text{mol/L}$ 下游引物 1 μL 、4 μL cDNA 模板以低速短暂离心。相应参数设置: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 min; $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 s、 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 60 s, 45 个循环; 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处进行单点荧光检测收集。反应产物相对表达量使用公式 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法进行分析。

1.3 统计学方法

将所有数据输入 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较则用 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 miR-6833-3p 在 ARDS 患儿中的诊断效能, 并计算诊断灵敏度、特异度及准确性, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 比较采用 Z 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本临床资料的比较

两组性别、胎龄、出生体重、母亲年龄、剖宫产等一般资料的比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05 , 表 1)。

表 1 两组临床基本资料的比较

Table 1 Comparison of basic clinical data of two groups

组别	例数	男/女(例)	胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重(g, $\bar{x} \pm s$)	母亲年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产[n(%)]
对照组	32	18/14	39.41 ± 1.14	$3\ 357 \pm 236$	29.06 ± 4.56	21(65.6)
ARDS组	25	15/10	38.52 ± 1.65	$3\ 535 \pm 208$	28.76 ± 3.94	18(72.0)
χ^2/t 值		0.38	0.60	0.66	0.26	0.362
P 值		0.62	0.50	0.57	0.80	0.531

2.2 miRNA 芯片测试结果

两组血清 miRNA 进行定量分析, 共筛选出 24 个与新生儿 ARDS 相关的高表达 (差异倍数为 2 倍以上且组内差异小) 的差异基因。在 24 个 miRNA 中有 14 个在 ARDS 组血清中明显上调, 10 个 miRNA 明显下调。进一步进行差异筛选发现, 这 24 个基因中有 4 个表达上调和 4 个表达下调均超过 5 倍且组内差异微小的基因, 4 个上调的分别是 miR-31-5p、miR-

-4754、miR-6833-3p 和 miR-192-3p, 4 个表达下调的基因分别是 miR-362-3p、miR-11a、miR-7a-2-3p 和 miR-1382。

2.3 筛选基因的实时荧光定量 PCR 验证

为进一步避免 miRNA 基因之间互相杂交的缺点, 使用实时荧光定量 PCR 对筛选的如上基因进行了验证, 结果发现 miR-6833-3p 在 ARDS 组中的表达为对照组的 9.23 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且

8个 miRNA 在两组间均存在明显差异表达,其结果与 miRNA 芯片的初筛结果基本一致(图1)。

2.4 miR-6833-3p 生物信息学分析

靶基因数据集共预测到 3 485 个 miR-6833-3p 的靶基因,与候选数据集(与 miR-6833-3p 表达相关的差异基因)进行交集,综合分析得出结果。miR-

6833-3 可能与 PI3-K/Akt、MAPK、ETIF 及 DUSP 信号通路相关(表2),其中与 PI3-K/Akt、MAPK 信号通路相关的可能性最大($P < 0.001$)。

2.5 血浆中 miR-6833-3p 与 APACHE II 评分的相关性及诊断效能

Pearson 相关分析结果提示,ARDS 患儿血浆中

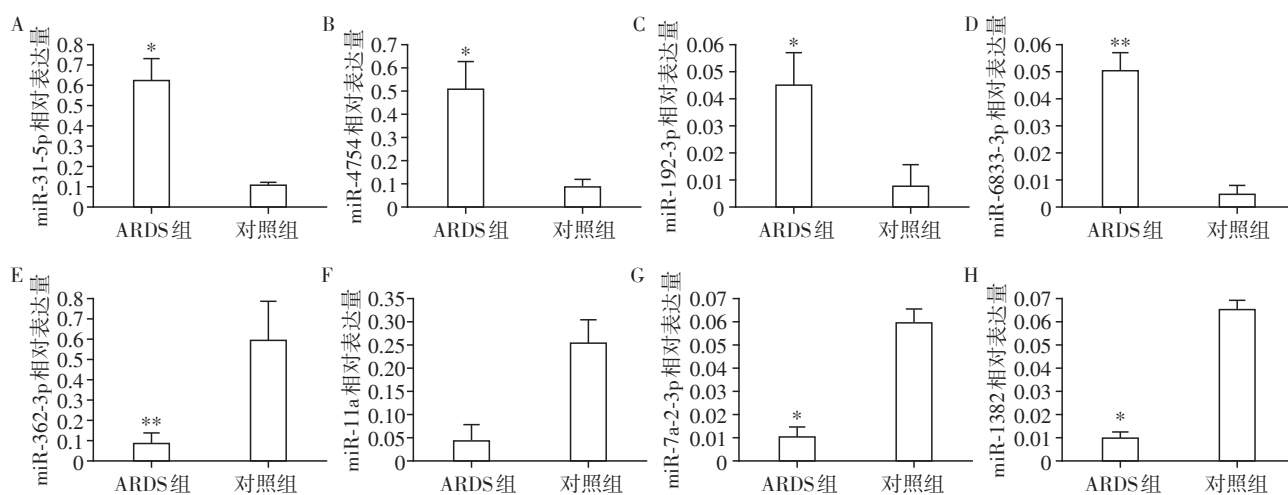


图1 验证 miRNA 在 ARDS 组及对照组血清中的表达
两组血清中 miR-31-5p(A)、miR-4754(B)、miR-192-3p(C)、miR-6833-3p(D)、miR-362-3p(E)、miR-11a(F)、miR-7a-2-3p(G)和 miR-1382(H)的比较。与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.001$ 。

Figure 1 Verification of the miRNAs expression in serum of ARDS group and control group

表2 miR-6833-3p 靶基因生物学分析

Table 2 Biological analysis of target genes of miR-6833-3p

信号通路名称	基因	P 值
PI3-K/Akt	PIK3API、PIK3CB、PIK3R3	<0.001
MAPK	MAP2K4、MAP4K2	<0.001
ETIF	EIF4G2、EIF5B	<0.001
DUSP	DUSP10、DUSP5	0.042

miR-6833-3p 的浓度和 APACHE II 评分中的 APS 评分呈正相关($r=0.731$, $P < 0.001$,图2)。ROC 曲线分析显示,血浆 miR-6833-3p 对预测 ARDS 患儿的 AUC 为 0.848,其诊断最佳阈值为 1.03,约登指数最大值为 0.59,此时 miR-6833-3p 的诊断灵敏度为 84.55%,特异度为 75.36%(图3)。

3 讨论

新生儿 ARDS 病死率高,是新生儿死亡的重要原因之一^[2-4],由于缺乏特异性标志物,仅依靠临床诊断,治疗容易滞后,影响最终新生儿的结局。由于其特定的性质决定了 miRNA 在多种疾病发生发展过程中具有决定性的病理生理调控优势^[9-11]。既往研究通过建立 ARDS 细胞动物模型及成人患者血

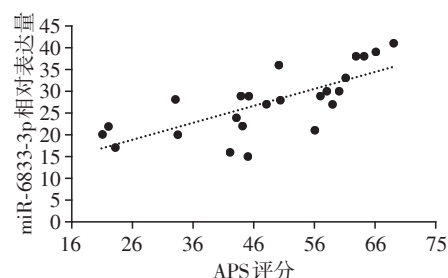


图2 新生儿 ARDS 血浆中 miR-6833-3p 的浓度和 APS 评分相关性

Figure 2 Correlation between miR-6833-3p in serum of neonatal ARDS and APS scores

液中筛选了部分差异表达的 miRNA^[12-13],这些结果说明 miRNA 在 ARDS 疾病的发展过程中起到一定的作用,但前期该类研究未对差异表达模式及规律进行深入分析研究,且目前仍未见新生儿相关 ARDS 的 miRNA 研究。通过文献检索进一步分析 miR-6833-3p 的研究现状,回顾发现 miR-6833-3p 国内外尚未见有关文献报道,由此可见该 miRNA 可能是功能尚未明确的新 miRNA。本研究也利用实时荧光定量 PCR 及相关基因芯片分析对该 miRNA 做了初步研究,miR-6833-3p 可能是新生儿 ARDS 潜在

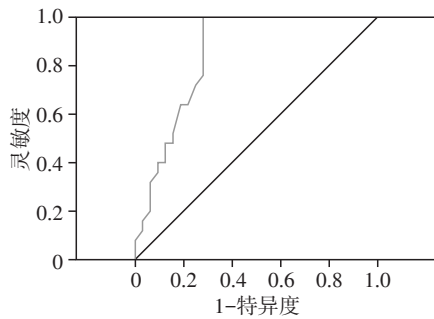


图3 血浆中miR-6833-3p对诊断新生儿ARDS的ROC曲线
Figure 3 ROC curve of miR-6833-3p in serum for diagnosis of neonatal ARDS

的一种新的标志物。本研究显示,miR-6833-3p在新生儿ARDS中的表达水平明显升高,且其升高程度与患者疾病严重程度有一定的相关性,相应的ROC曲线也提示miR-6833-3p对预测新生儿ARDS具有一定的诊断价值。

多项研究提示miRNA可参与细胞的免疫应答和氧化应激反应,miRNA在肺组织使肺小血管渗透性增加引起肺泡水肿,最终导致肺泡上皮细胞进入程序性死亡^[14-15],提示miRNA的异常表达可通过免疫炎症反应对ARDS的病程及进展起重要作用。本研究通过对新生儿ARDS的研究也发现类似的结果,miR-6833-3p在ARDS新生儿血液中明显升高,由于miRNA是通过细胞的主动分泌以外泌体或结合脂蛋白形式稳定存在于血液中^[16],而血液中的miRNA可通过受体结合的胞吞方式再重新进入细胞内,从而完成该miRNA在不同细胞间的中介作用^[17-18]。由此推测外周血液中的miR-6833-3p可能间接反映出肺部组织细胞miR-6833-3p的变化。结合本研究结果中信号通路的预测,本研究中ARDS患者血中miR-6833-3p的表达明显升高,其机制可能是miR-6833-3p通过PI3-K/Akt机制影响新生儿ARDS的进展。PI3-K/Akt通路可以介导脂多糖调节肺微血管内皮细胞功能^[19],研究证明在ARDS患者中p-Akt蛋白表达明显上升,该蛋白的功能表达可以促进肺血管损伤和ARDS病情进展^[20]。当血液中miRNA-6833-3p增多,可以进一步激活PI3-K/Akt通路,促使大量炎症因子释放,损伤肺小血管内皮细胞的屏障功能,炎症液体渗出,从而加重肺部水肿,二氧化碳潴留加重,有效气体交换受限,新生儿呼吸困难加重,同时氧自由基也随之增加,肺组织损伤进一步加重导致ARDS病情恶化^[21-22]。但miRNA-6833-3p通过PI3-K/Akt机制对肺组织的调节有待后期实验进一步深入研究。

由于新生儿ARDS评分的特殊性,APACHE II评分中主要反映新生儿疾病严重程度的是生命体征、血常规及血气分析结果,此为APS的组成部分。本研究中的相关性分析显示血液中miR-6833-3p的含量与APACHE II评分中的急性生理评分项APS呈明显正相关,此结果也与前期研究结果一致^[23-24]。从侧面也进一步提示miR-6833-3p参与了新生儿ARDS的进展过程,随着血清中升高的miR-6833-3p与编码区结合作用,靶基因相关蛋白降解或抑制转录翻译,炎症基因在血液中的表达被进一步调控,使相关炎症因子大量释放,炎症反应进一步激活新生儿肺组织的免疫应答,促进炎症反应级联瀑布效应,最终加重ARDS病情^[25]。

本研究通过绘制血清miR-6833-3p水平判断新生儿ARDS预后的ROC曲线,曲线下面积大于0.5,灵敏度及特异度均超过75%,进一步说明血液中miRNA-6833-3p的表达水平可以评估新生儿ARDS诊断及预后判断情况,该miRNA可能作为新生儿ARDS一种潜在的新的生物标志物。但由于本研究为单中心研究,病例数有限,样本量偏少,且来源较单一,尚缺乏多中心的研究结果,仍需大规模多中心大样本量进行进一步的前瞻性研究以证实miRNA-6833-3p在新生儿ARDS中的临床应用价值及其与疾病严重程度和炎症因子的关系。下一步拟扩大样本量进一步研究靶基因,明确其作用的信号通路及靶点,相关研究的进一步深入将为新生儿ARDS的临床诊疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] LUO J, CHEN J, LI Q, et al. Differences in clinical characteristics and therapy of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS) and respiratory distress syndrome (RDS): a retrospective analysis of 925 cases[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4992-4998
- [2] 林秋玉. 83例急性呼吸窘迫综合征患儿临床治疗的危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(11): 2504-2506
- [3] FRANÇOIS T, EMERIAUD G, KARAM O, et al. Transfusion in children with acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(19): 511
- [4] 苗治晶, 吴虹, 丁虹娟. 晚发型胎儿生长受限的相关因素对围产儿结局的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(8): 1097-1101
- [5] SESSA R, HATA A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases[J]. *Pulm Circ*, 2013, 3(2): 315-328

- [6] 王晓丽,梅 花,刘春枝. 微小RNAs与新生儿急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2019(7):495-499
- [7] 凌 岚,管亚飞,马方方,等. miR-124-3p/SPOCK2在急性呼吸窘迫综合征早产儿血浆中表达的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(5):615-619
- [8] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(19):1456-1458
- [9] NIU Y W, WANG G H, YAN G Y, et al. Integrating random walk and binary regression to identify novel miRNA-disease association [J]. BMC Bioinformatics, 2019, 20(1):59
- [10] BARBERAN-SOLER S, VO J M, HOGANS R E, et al. Decreasing miRNA sequencing bias using a single adapter and circularization approach [J]. Genome Biol, 2018, 19(1):105
- [11] TRETBAR U S, FRIEDRICH M, LAZARIDOU M F, et al. Identification of immune modulatory miRNAs by miRNA enrichment via RNA affinity purification [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1913:81-101
- [12] GUO Z, GU Y, WANG C, et al. Enforced expression of miR-125b attenuates LPS-induced acute lung injury [J]. Immunol Lett, 2014, 162(1 pt a):18-26
- [13] YANG K, GAO B, WEI W, et al. Changed profile of microRNAs in acute lung injury induced by cardio-pulmonary bypass and its mechanism involved with SIRT1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2):1104-1115
- [14] FENG Z, QI S, ZHANG Y, et al. Ly6G+ neutrophil-derived miR-223 inhibits the NLRP3 inflammasome in mitochondrial DAMP-induced acute lung injury [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(11):e3170
- [15] GUO C, GOODWIN A, BUIE J N J, et al. A stromal cell-derived factor 1 α analogue improves endothelial cell function in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Mol Med, 2016, 22:115-123
- [16] MO M H, CHEN L, FU Y, et al. Cell-free circulating miRNA biomarkers in cancer [J]. J Cancer, 2012, 3:432-448
- [17] VICKERS K C, REMALEY A T. Lipid-based carriers of microRNAs and intercellular communication [J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(2):91-97
- [18] DUTTAGUPTA R, JIANG R, GOLLUB J, et al. Impact of cellular miRNAs on circulating miRNA biomarker signatures [J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20769
- [19] ZHENG X, ZHANG W, HU X. Different concentrations of lipopolysaccharide regulate barrier function through the PI3K/Akt signalling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9963
- [20] JI S Z, WANG L. M-Opioid receptor signalling via PI3K/Akt pathway ameliorates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Exp Physiol, 2019, 104(10):1555-1561
- [21] JIANG Y, ZENG Y, HUANG X, et al. Nur77 attenuates endothelin-1 expression via downregulation of NF- κ B and p38 MAPK in A549 cells and in an ARDS rat model [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6):L1023-L1035
- [22] SEIF F, LITTLE P J, NIAYESH-MEHR R, et al. Endothelin-1 increases CHSY-1 expression in aortic endothelial cells via transactivation of transforming growth factor β type I receptor induced by type B receptor endothelin-1 [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(6):988-995
- [23] 刘灵芝. 儿童急性呼吸窘迫综合征患儿血清肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-1 β 白细胞介素-6表达水平分析 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(11):1419-1420
- [24] MIKACENIC C, HANSEN E E, RADELLA F, et al. Interleukin-17A is associated with alveolar inflammation and poor outcomes in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2016, 44(3):496-502
- [25] 豆业芸,陈建荣,朱保锋,等. 炎症相关microRNA在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(2):172-176

[收稿日期] 2021-05-07