

## 非编码 RNA 分子标志物对脓毒症临床价值的研究进展

原娇娇 李敏 常雪妮 陈宇 董晨明

兰州大学第二医院重症医学科,甘肃兰州 730030

通信作者:董晨明, Email: dongcm0608@163.com

**【摘要】** 脓毒症和脓毒性休克是急危重症医学面临的重要临床问题,是重症加强治疗病房(ICU)患者的首位死亡原因,因此对其进行早期诊断和治疗显得特别重要。最近,对脓症患者非编码 RNA 全基因组表达分析显示,与健康者相比,超过 80% 有差异性表达。这些分子在生物过程中发挥重要作用,包括先天免疫、线粒体功能和细胞凋亡,微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状非编码 RNA(circRNA)等非编码 RNA 越来越多地被认为是各种信号转导途径的调节剂。通过对研究可能作为脓毒症分子标志物的非编码 RNA 的相关文献进行综述,讨论调节性非编码 RNA 靶向治疗脓毒症的潜力,并评估其临床价值。

**【关键词】** 脓毒症; 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状非编码 RNA; 分子标志物  
**基金项目:** 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2014-32)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.026

### Clinical value of non-coding RNA molecular markers for sepsis

Yuan Jiaojiao, Li Min, Chang Xueni, Chen Yu, Dong Chenming

Department of Critical Care Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Dong Chenming, Email: dongcm0608@163.com

**【Abstract】** Sepsis and septic shock are important clinical problems in critically ill patients, accounting for the first cause of death in intensive care unit (ICU). Therefore, early diagnosis and treatment are particularly important. Recently, genome-wide expression analysis of non-coding RNA in septic patients showed that more than 80% were differentially expressed compared with healthy individuals. These molecules play important roles in biological processes, including innate immunity, mitochondrial function and apoptosis. Therefore, a class of non-coding RNAs such as microRNA (miRNA), long-chain non-coding RNA (lncRNA) and circular non-coding RNA (circRNA) are increasingly recognized as a regulator of various signaling pathways. The potential of regulatory non-coding RNA target to treat sepsis was discussed by studying non-coding RNAs that might serve as molecular markers of sepsis, and its clinical value was evaluated.

**【Key words】** Sepsis; Non-coding RNA; MicroRNA; Long-chain non-coding RNA; Circular non-coding RNA; Molecular marker

**Fund program:** Scientific Research Program of Health Industry in Gansu Province (GSWSKY-2014-32)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.026

脓毒症的定义为由于全身宿主对感染的反应改变而导致危及生命的器官功能障碍。脓毒症是多种疾病在发生发展过程中所表现出来的一种共同的病理生理过程,最终可导致多器官功能障碍甚至死亡,是重症加强治疗病房(ICU)患者的首位死亡原因<sup>[1]</sup>。脓毒症和脓毒性休克是急危重症医学面临的重要临床问题,全球每年脓毒症患病人数超过 1 900 万,其中有 600 万患者死亡,病死率超过 25%<sup>[2]</sup>。炎症反应、免疫应答、凝血功能障碍等多种因素构成了脓毒症复杂的调控网络,其致病机制至今尚未完全阐明<sup>[3]</sup>。因此,对脓毒症的早期诊断和治疗显得特别重要。一项病例对照研究显示,与非脓症患者相比,在脓症患者中可检测到微小 RNA(miRNA)的差异性表达,表明 miRNA 可作为脓毒症诊断和预后的生物标志物或治疗靶点<sup>[4]</sup>。大量研究表明,miRNA 为炎症反应的关键调节因子,是一种潜在的脓毒症生物标志物<sup>[5]</sup>。也有证据表明,非编码 RNA 是与先天免疫、线粒体功能和细胞凋亡途径相关的重要分子<sup>[6]</sup>。非编码 RNA 的研究为脓毒症提供了极具前景的治疗策略。

### 1 非编码 RNA

非编码 RNA 是一类无蛋白质编码功能的 RNA,在生理和疾病过程中发挥着重要的调节作用。对脓症患者非编码 RNA 全基因组表达分析显示,与健康者相比,超过 80% 有差异性表达<sup>[7]</sup>。这些分子在生物过程中发挥重要作用,miRNA、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状非编码 RNA(circRNA)等非编码 RNA 越来越多地被认为是各种信号转导途径的调节剂,因此被称为调节 RNA<sup>[8]</sup>。

**1.1 miRNA:** miRNA 是天然存在、单链、长度约 21~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子。miRNA 是短的调节 RNA,其结合 mRNA 并降低蛋白质翻译。miRNA 通常与 miRNA 簇(多顺反子簇)中的相邻基因同时转录,然后再将这些初级 miRNA(pri-miRNA)由 RNase III 核酸内切酶(Drosha)加工成 miRNA 前体(pre-miRNA),并通过 RNase III 内切酶(Dicer)切割为成熟的 miRNA。将成熟 miRNA 的一半(5p 或 3p 序列)加载到 Ago2 蛋白中,可以作为 RNA 诱导的沉默复合物(RISC)的一部分<sup>[9-10]</sup>。

**1.2 lncRNA :** lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸且不能编码蛋白质的 RNA。lncRNA 的作用机制多样,它可在多层面调控基因的表达水平,与肿瘤形成、病毒复制、炎症损伤等病理过程密切相关<sup>[11-12]</sup>。lncRNA 可通过调节线粒体分裂、促炎因子、钙离子转运、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路等参与调控炎症性损伤<sup>[13]</sup>。lncRNA 的异常表达参与疾病的病理生理改变,在 RNA 的稳定、翻译水平调节、蛋白运输、RNA 加工和修饰等诸多环节中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。

**1.3 circRNA :** circRNA 是一种新兴的具有闭合环状结构的内源性非编码 RNA,主要是由前体 RNA 通过剪切、加工形成的闭合环状 RNA 分子,不具有 5' 端帽子和 3' 端 polyA 尾巴结构,是一类通过反式剪接使得 3' 末端与 5' 末端共价结合形成的环状 RNA 分子,具有序列保守、结构稳定、丰度高和特异度高的特性。circRNA 可作为 miRNA 的“海绵”抑制 miRNA 的靶向活性,并且具有调控基因转录和基因剪接等生物功能<sup>[15]</sup>。

## 2 非编码 RNA 与脓毒症

脓毒症的误诊漏诊以及延迟治疗与病死率增加密切相关,因此,可靠的生物标志物可以预防脓毒症的发生<sup>[16]</sup>。对非编码 RNA 的逐步研究为复杂的人类疾病提供了有希望的治疗策略,因为它们参与了以下几个过程:翻译抑制、靶向降解和基因沉默<sup>[17]</sup>。

miRNA 是调节翻译的小调节 RNA,并且已经被鉴定为肿瘤、炎症性疾病等多种疾病的潜在生物标志物。与降钙素原(PCT)相比,miRNA 作为诊断生物标志物可能表现出优异的测试特征<sup>[18]</sup>。

体外研究已经证实了 lncRNA 暴露于脓毒症患者或脂多糖(LPS)血浆后,在人肾小管上皮细胞、单核细胞和心肌细胞中存在差异表达<sup>[19]</sup>。lncRNA 在脓毒症中的作用很大程度上仍然未知,随着进一步研究,lncRNA 也可能成为很好的作用靶点。

circRNA 被认为是具有环状结构的非编码调节 RNA<sup>[15]</sup>。环状结构稳定了这些分子,而稳定的特性有利于它们作为生物标志物的应用。这些发现让人们人们对 circRNA 产生了新的认识,可能为脓毒症的治疗提供了新的思路。

因此,非编码 RNA 是脓毒症的生物标志物和治疗剂的潜在候选者。对非编码 RNA 分子标志物的进一步开发可能是一种很有前景的方法。现介绍近年来文献中已报道的可能用于诊断脓毒症的非编码 RNA 分子生物标志物。

## 3 非编码 RNA 分子标志物与脓毒症

**3.1 miRNA 分子标志物与脓毒症:**经文献检索发现,近年来报道的可能作为脓毒症分子标志物的 miRNA 有 miR-223、miR-221、miR-222、miR-150、miR-25、miR-146、miR-233、miR-27a、miR-133a,这些均为有前途的基于血清的生物标志物,可以用于诊断和鉴别脓毒症,现着重介绍 miR-223、miR-25、miR-146、miR-233 和 miR-27a,其作为分子标志物的可能性更大。

**3.1.1 miR-223 :** miR-223 位于 X 染色体上并独立转录基

因,被认为是参与脓毒症炎症反应过程的重要分子。有研究表明,在中性粒细胞中,miR-223 是 Nod 样受体蛋白炎症体 3(NLRP3) 炎症小体的重要调节分子<sup>[20]</sup>。包燕兰等<sup>[21]</sup>选取目前认为可能与感染存在相关性的 miR-223 作为研究对象,评价其在碎石术后脓毒症患者血中表达水平的变化,结果显示,脓毒症组血中 miR-223 表达及 PCT、C-反应蛋白(CRP)水平均显著高于非脓毒症组,miR-223 有望与 PCT 和 CRP 一起成为感染相关疾病的诊断标志物,且 miR-223 诊断脓毒症的敏感度与特异度均显著优于 PCT、CRP,提示其表达水平可能与患者感染关系更为密切。Wu 等<sup>[22]</sup>在一项相对较大样本量的病例对照研究(187 例脓毒症患者和 186 例健康者)中观察到,脓毒症患者相比健康者 miR-223 呈过表达,进一步评估发现,miR-223 表达与急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 和大多数炎症标志物水平呈正相关。他们还研究了 miR-223 对脓毒症患者预后的预测价值,发现 miR-223 在非幸存者中的表达高于幸存者( $P < 0.001$ );受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.60 [95% 可信区间(95%CI) 为 0.51 ~ 0.69], miR-223 在最佳临界点的敏感度和特异度分别为 83.5%、38.9%。以上结果表明,miR-223 可能是脓毒症患者的独立诊断因素,血浆 miR-223 与疾病严重程度和炎症标志物水平相关,可作为脓毒症患者诊断和预后的新型生物标志物。

**3.1.2 miR-25、miR-233 和 miR-146a :** Yao 等<sup>[23]</sup> 研究结果显示,与全身炎症反应综合征(SIRS)患者相比,脓毒症患者的 miR-25 水平显著降低,miR-25 水平低的患者疾病状况更严重、预后更差。受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示,miR-25 不仅可用于区分 SIRS 和脓毒症,还可预测脓毒症患者的 28 d 病死率。研究表明,miR-25 对脓毒症诊断的临床准确性优于 CRP 和 PCT, AUC 分别为 0.806、0.676 和 0.726<sup>[24]</sup>。miR-25 水平降低与脓毒症的严重程度及序贯器官衰竭评分(SOFA)、CRP 和 PCT 水平相关。此外,类似研究表明,当 miR-233 截断值为 -1.89 时,诊断脓毒症的特异度为 100%,敏感度为 80%;而当 miR-146a 的截断值为 -2.98 时,特异度为 100%,敏感度为 63.3%<sup>[25]</sup>。这两种 miRNA 也可能作为脓毒症的新型生物标志物,具有高度特异度和敏感度。武宇辉<sup>[26]</sup>成功地从外周血标本的血浆及 CD14<sup>+</sup> 单核细胞中提取出 miRNA。相对于 SIRS 组和健康对照组,脓毒症患儿血浆中 miR-146a 及外周血 CD14<sup>+</sup> 单核细胞中 miR-146a 的表达上调,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),脓毒症组血浆白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平较 SIRS 组和健康对照组均升高。IL-10、TNF- $\alpha$  与血浆和 CD14<sup>+</sup> 单核细胞中 miR-146a 水平呈正相关。因脓毒症患儿血浆和 CD14<sup>+</sup> 单核细胞中 miR-146a 存在差异表达,有可能成为小儿脓毒症早期诊断的分子标志物。

**3.1.3 miR-27a :** Zhang 等<sup>[24]</sup> 在实验中发现,脓毒症小鼠的 miR-27a 表达上调;进一步研究其与炎症反应关系发现,miR-27a 的抑制降低了 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达水平,从而减轻了脓毒症小鼠的炎症反应。说明 miR-27a 不仅可以作为

脓毒症的诊断标志物,还可以作为治疗靶点。

**3.2 lncRNA 分子标志物与脓毒症:**经文献检索发现,近年来已报道的可能成为脓毒症分子标志物的 lncRNA 包括 lncRNA MALAT1、lncRNA H19、lncRNA SNHG16,介绍如下。

**3.2.1 lncRNA MALAT1:**lncRNA MALAT1 最初被鉴定为肿瘤相关的 lncRNA,主要参与基因表达的表观遗传调控。Chen 等<sup>[27]</sup>报道,lncRNA MALAT1 可以增加炎症因子的表达水平,如 TNF- $\alpha$  和 IL-6。此外,lncRNA MALAT1 的敲低可降低脓毒症大鼠血清中 6 种炎症因子 [TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、IL-17 和  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )] 的表达水平,还可降低补体 5 和 5a (C5、C5a) 的水平,表明 lncRNA MALAT1 敲低对脓毒症具有保护作用;他们还观察到,lncRNA MALAT1 敲低组左室收缩压 (LVSP) 和左室内压上升最大速率 (+dp/dt max) 显著增加,左室舒张期末压 (LVEDP) 和左室内压下降最大速率 (-dp/dt max)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 降低,证明 lncRNA MALAT1 沉默减轻了心肌损伤,并对心肌具有保护作用。该研究还表明,lncRNA MALAT1 敲低和 miR-125b 过表达均可降低 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 的表达;而 lncRNA MALAT1 过表达时,p38MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的表达水平也显著增加。这些结果说明,p38MAPK/NF- $\kappa$ B 可能是 lncRNA MALAT1 调节脓毒症诱导的心肌功能障碍的下游机制。此外,lncRNA MALAT1 受 miR-125b 调节,通过与 miR-125b 和 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 的相互作用实现其对脓毒症心脏炎症和心肌功能障碍的调节作用,可能成为脓毒症的诊断标志物和治疗靶标。

**3.2.2 lncRNA H19:**研究表明,在脓毒症调节中,lncRNA H19 与水通道蛋白 1 (AQP1) 之间存在竞争关系。Fang 等<sup>[28]</sup>发现,在 LPS 小鼠模型中,细胞中 lncRNA H19 和 AQP1 表达与 miR-874 表达呈负相关,而 miR-874 抑制剂可以使 lncRNA H19 表达升高、AQP1 表达降低。他们得出结论:lncRNA H19 在调节 miR-874 以及恢复 LPS 诱导的炎症反应和心肌功能障碍中充当 AQP1 的竞争性内源 RNA (ceRNA)。lncRNA H19 作为分子“海绵”,可充当 ceRNA 与 miRNA 结合,在细胞中起到 miRNA “海绵”的作用,进而解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用,上调靶基因的表达水平,在脓毒症中通过与 AQP1 相互作用影响炎症反应,从而确定了 lncRNA H19 在脓毒症中的关键作用。lncRNA H19 表达可以作为 LPS 诱导的脓毒症和心肌功能障碍的潜在治疗靶标。未来的实验应侧重于探索与 AQP1 介导的心肌功能障碍预防相关的机制和信号通路,以及 lncRNA H19 对脓毒症及其并发症的潜在治疗靶点。

**3.2.3 lncRNA SNHG16:**lncRNA 很少出现在新生儿脓毒症研究中,因此 Wang 等<sup>[29]</sup>主要研究 lncRNA SNHG16 在新生儿脓毒症中的作用,结果显示,LPS 处理的 RAW264.7 细胞中 lncRNA SNHG16 过表达可逆转 miR-15a/16 模拟物引起的 Toll 样受体 4 (TLR4) mRNA 和蛋白水平降低,表明 lncRNA SNHG16 对 LPS 的诱导有逆转作用,lncRNA SHNG16 通过竞

争性结合 miR-15a/16,作为阳性调节 TLR4 的 ceRNA。因此,lncRNA SNHG16 通过调节 miR-15a/16-TLR4 途径来影响新生儿脓毒症的炎症反应,可能有助于为新生儿脓毒症开发新的生物标志物。

**3.3 circRNA 分子标志物与脓毒症:**Ojha 等<sup>[30]</sup>研究表明,miRNA 在转录后水平的基因调节中起着不可或缺的作用,包括干细胞分化、胚胎发生、造血、代谢、免疫反应和感染。Dai 等<sup>[31]</sup>发现,circRNA 可能是脓毒症的良好生物标志物。

Huang 等<sup>[32]</sup>在一项研究中报告了 circRNA 富含核的丰富转录物 1 (circRNA NEAT1) 与脓毒症患者严重程度、风险和预后具有相关性。他们发现,与健康组相比,脓症患者血浆 lncRNA NEAT1 高表达;在脓症患者中,与存活者相比,非存活者血浆 lncRNA NEAT1 表达更高;此外,lncRNA NEAT1 表达与 APACHE II 评分、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 的表达呈正相关,而与 IL-10 的表达呈负相关。可能的原因是:lncRNA NEAT1 具有促炎生物学特性,它可能通过调节多个基因或信号通路上调炎症细胞因子,从而增加 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 的表达,加重脓毒症的疾病严重程度<sup>[33]</sup>。circRNA NEAT1 是脓症患者预后不良的独立预测因子,在外周血单个核细胞 (PBMC) 中 NEAT1 被认为是用于诊断脓毒症的良好标志物。

#### 4 其他新型研究方法

**4.1 外泌体:**研究表明,来自感染性休克患者的外泌体传递与炎症反应、氧化应激和细胞周期调节等脓毒症致病途径相关<sup>[34]</sup>,外泌体可能代表脓毒症期间细胞间通讯的新机制。外泌体衍生的 miRNA 提供了关于脓毒症诊断和预后的重要信息,有望成为脓毒症生物标志物开发的新目标,外泌体衍生的 miRNA 可以作为诊断生物标志物的极好来源,用于早期识别脓症患者,区分不同的脓毒症阶段甚至预测疾病的进程。

**4.2 基因疗法:**基因疗法被认为是最有前途的新型治疗方法之一。脓毒症可被视为基因相关疾病,未来的研究工作可以充分考虑采用基因疗法治疗脓毒症<sup>[35]</sup>。

**4.3 非编码 RNA 调节剂:**脓毒症 / 代谢交叉的非编码 RNA 元素在脓毒症和代谢综合征 (MetS) 中提示非编码 RNA 调节剂可以描绘新的高价值生物标志物和干预目标<sup>[36]</sup>。

#### 5 讨论与展望

非编码 RNA 似乎是脓毒症生物标志物的良好候选者,但 miRNA 具有低特异性以及潜在的脱靶效应,因此应仔细评估并筛选其靶基因目标。lncRNA 的研究有助于发现新的靶向药物来治疗脓毒症,而 lncRNA 具有多样性、低表达水平、序列的分散性,这使研究更具挑战性,因此,对 lncRNA 功能和调控机制进行深入研究将为脓毒症的预防及治疗提供新思路。circRNA 作为脓毒症生物标志物具有较高的稳定性和准确性,利用 circRNA 作为诊断和治疗性生物标志物将为我们靶向治疗脓毒症带来新的方向,随着对其研究的逐渐深入,有望成为较好的靶向标志物。总之,越来越多的证据证明,非编码 RNA 参与脓毒症病理生理过程的调节,未来

的研究还应侧重于阐明其分子机制以进一步了解疾病过程,随着对脓毒症机制的深入了解,非编码RNA可能成为未来的新型治疗靶点。

综上所述,靶向调控非编码RNA可能是未来治疗脓毒症的有效手段,而外泌体衍生的miRNA、基因靶向治疗、调节剂的使用也为脓毒症的治疗带来新思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Moreira J. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (21): 2063. DOI: 10.1056/NEJMc1312359.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Postsepsis morbidity [J]. *JAMA*, 2018, 319 (1): 91. DOI: 10.1001/jama.2017.19809.
- [3] 王江, 赵世峰, 谢菲, 等. 微小RNA在脓毒症中的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (9): 734-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.016.  
Wang J, Zhao SF, Xie F, et al. The research progress on the function and clinical value of micro RNA in sepsis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41 (9): 734-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.016.
- [4] Ho J, Chan H, Wong SH, et al. The involvement of regulatory non-coding RNAs in sepsis: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 383. DOI: 10.1186/s13054-016-1555-3.
- [5] Gao XL, Li JQ, Dong YT, et al. Upregulation of microRNA-335-5p reduces inflammatory responses by inhibiting FASN through the activation of AMPK/ULK1 signaling pathway in a septic mouse model [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 466-478. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.05.016.
- [6] Zheng D, Yu Y, Li M, et al. Inhibition of microRNA 195 prevents apoptosis and multiple-organ injury in mouse models of sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (10): 1661-1670. DOI: 10.1093/infdis/jiv760.
- [7] Benz F, Tacke F, Luedde M, et al. Circulating microRNA-223 serum levels do not predict sepsis or survival in patients with critical illness [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 384208. DOI: 10.1155/2015/384208.
- [8] Morris KV, Mattick JS. The rise of regulatory RNA [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15 (6): 423-437. DOI: 10.1038/nrg3722.
- [9] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (Database issue): D68-73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181.
- [10] Witwer KW, Halushka MK. Toward the promise of microRNAs: enhancing reproducibility and rigor in microRNA research [J]. *RNA Biol*, 2016, 13 (11): 1103-1116. DOI: 10.1080/15476286.2016.1236172.
- [11] Dey BK, Mueller AC, Dutta A. Long non-coding RNAs as emerging regulators of differentiation, development, and disease [J]. *Transcription*, 2014, 5 (4): e944014. DOI: 10.4161/21541272.2014.944014.
- [12] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21 (6): 354-361. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001.
- [13] 孙玲玲, 李莉, 严静. 长链非编码RNA与脓毒症相关的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 181-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.018.  
Sun LL, Li L, Yan J. Progress in relationship of the long non-coding RNA and sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (2): 181-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.018.
- [14] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341): 120-124. DOI: 10.1038/nature09819.
- [15] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17 (4): 205-211. DOI: 10.1038/nrm.2015.32.
- [16] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (6): 1589-1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
- [17] Backes C, Meder B, Hart M, et al. Prioritizing and selecting likely novel miRNAs from NGS data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (6): e53. DOI: 10.1093/nar/gkv1335.
- [18] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16 (7): 819-827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
- [19] Wu H, Liu J, Li W, et al. LncRNA-HOTAIR promotes TNF- $\alpha$  production in cardiomyocytes of LPS-induced sepsis mice by activating NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471 (1): 240-246. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.117.
- [20] 李韶威, 刘靖华. microRNA作为脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36 (11): 1591-1595.  
Li SW, Liu JH. Progress on microRNA identified as early diagnostic biomarkers of sepsis [J]. *Basic Clin Med*, 2016, 36 (11): 1591-1595.
- [21] 包燕兰, 杨晓, 陈兆军. 微小RNA-223对经输尿管镜碎石术后并发脓毒症的早期诊断价值[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (5): 465-468. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.005.  
Bao YL, Yang X, Chen ZJ. The early diagnostic value of microRNA-223 for patients with complication of sepsis after ureteroscopic lithotripsy [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (5): 465-468. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.005.
- [22] Wu X, Yang J, Yu L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (27): e11352. DOI: 10.1097/MD.00000000000011352.
- [23] Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Clinical evaluation of circulating microRNA-25 level change in sepsis and its potential relationship with oxidative stress [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (7): 7675-7684.
- [24] Zhang TN, Li D, Xia J, et al. Non-coding RNA: a potential biomarker and therapeutic target for sepsis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (53): 91765-91778. DOI: 10.18632/oncotarget.21766.
- [25] Benz F, Roy S, Trautwein C, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (1): pii: E78. DOI: 10.3390/ijms17010078.
- [26] 武宇辉. 微小RNA在脓毒症患儿外周血的表达的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.  
Wu YH. Preliminary study on the expression of microRNA in peripheral blood of children with sepsis [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2013.
- [27] Chen H, Wang X, Yan X, et al. LncRNA MALAT1 regulates sepsis-induced cardiac inflammation and dysfunction via interaction with miR-125b and p38 MAPK/NF $\kappa$ B [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 69-76. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.038.
- [28] Fang Y, Hu J, Wang Z, et al. LncRNA H19 functions as an aquaporin 1 competitive endogenous RNA to regulate microRNA-874 expression in LPS sepsis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1183-1191. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.007.
- [29] Wang W, Lou C, Gao J, et al. LncRNA SNHG16 reverses the effects of miR-15a/16 on LPS-induced inflammatory pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1661-1667. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.105.
- [30] Ojha R, Nandani R, Chatterjee N, et al. Emerging role of circular RNAs as potential biomarkers for the diagnosis of human diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1087: 141-157. DOI: 10.1007/978-981-13-1426-1\_12.
- [31] Dai Y, Liang Z, Li Y, et al. Circulating long noncoding RNAs as potential biomarkers of sepsis: a preliminary study [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21 (11): 649-657. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0061.
- [32] Huang Q, Huang C, 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. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.06.008.
- [33] Lo PK, Wolfson B, Zhou Q. Cellular, physiological and pathological aspects of the long non-coding RNA NEAT1 [J]. *Front Biol (Beijing)*, 2016, 11 (6): 413-426. DOI: 10.1007/s11515-016-1433-z.
- [34] Reithmair M, Buschmann D, Märte M, et al. Cellular and extracellular miRNAs are blood-compartment-specific diagnostic targets in sepsis [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (10): 2403-2411. DOI: 10.1111/jcmm.13162.
- [35] Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, et al. Nucleic-acid based gene therapy approaches for sepsis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 403-410. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.031.
- [36] Meydan C, Bekenstein U, Soreq H. Molecular regulatory pathways link sepsis with metabolic syndrome: non-coding RNA elements underlying the sepsis/metabolic cross-talk [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 189. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00189.

(收稿日期: 2019-01-25)