

• 论 著 •

脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平变化及其临床价值*

廖文超, 钱 骏[△], 王朋飞, 方克宝

江油市人民医院重症医学科, 四川绵阳 621700

摘要:目的 探讨脓毒症患者血清微小 RNA-23b(miR-23b)、微小 RNA-146a(miR-146a)、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)水平变化及其临床价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月该院确诊的 105 例重症监护病房脓毒症患者作为脓毒症组,另选择 103 例同期体检健康者作为对照组。检测所有研究对象血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平,比较脓毒症组和对照组、不同病情严重程度和预后脓毒症患者的血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平,分析血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平间的相关性及这 3 项指标对脓毒症的诊断价值。结果 与对照组相比,脓毒症组血清 miR-146a、IDO 水平升高,miR-23b 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同病情严重程度脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症死亡患者血清 miR-146a、IDO 水平高于脓毒症存活患者,而 miR-23b 水平低于脓毒症存活患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 miR-23b 水平与 miR-146a、IDO 均呈线性负相关($r = -0.618, -0.623, P < 0.001$),miR-146a 水平与 IDO 呈线性正相关($r = 0.552, P < 0.001$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 miR-23b、miR-146a、IDO 联合检测诊断脓毒症的曲线下面积为 0.846,高于 miR-23b、miR-146a、IDO 单项检测诊断脓毒症的 0.796、0.808、0.734,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脓毒症患者血清 miR-146a、IDO 水平升高,miR-23b 水平降低,这 3 项指标密切相关,可能参与了脓毒症的病情进展,可为临床诊断、治疗脓毒症提供依据。

关键词:脓毒症; 微小 RNA-23b; 微小 RNA-146a; 吲哚胺-2,3-双加氧酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.004

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)15-1807-05

文献标志码:A

Changes and clinical value of serum levels of miR-23b, miR-146a and IDO in patients with sepsis*

LIAO Wenchao, QIAN Jun[△], WANG Pengfei, FANG Kebao

Department of Critical Care Medicine, Jiangyou People's Hospital,
Mianyang, Sichuan 621700, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical value of the serum levels of microRNA-23b (miR-23b), microRNA-146a (miR-146a) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in patients with sepsis. **Methods** A total of 105 patients with sepsis diagnosed in this hospital from January 2018 to January 2019 in the intensive care unit were selected as the sepsis group, and 103 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of miR-23b, miR-146a and IDO were detected in all subjects, and the serum levels of miR-23b, miR-146a and IDO of the sepsis group and the control group, the patients with different disease severity and prognosis were compared. The correlation among serum miR-23b, miR-146a and IDO levels and the diagnostic value of the three indicators for sepsis were analyzed. **Results** Compared with in the control group, the serum levels of miR-146a and IDO in the sepsis group were increased, and the level of miR-23b was decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the serum levels of miR-23b, miR-146a and IDO in patients with different severity of sepsis ($P < 0.05$). The serum levels of miR-146a and IDO in patients who died of sepsis were higher than those in patients who survived sepsis, while the level of miR-23b in patients who died of sepsis was lower than that in patients who survived sepsis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that serum level of miR-23b

* 基金项目:四川省卫生厅指导性科研计划(20180506J)。

作者简介:廖文超,男,主治医师,主要从事重症医学(脓毒症)方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: occ406900@21cn.com。

was linearly negatively correlated with miR-146a and IDO ($r = -0.618, -0.623, P < 0.001$), and level of miR-146a was linearly positively correlated with IDO ($r = 0.552, P < 0.001$). The receiver operating characteristic curve analysis results showed that the area under the curve of the combined detection of serum miR-23b, miR-146a and IDO in the diagnosis of sepsis was 0.846, which was higher than that of the single detection of miR-23b, miR-146a and IDO in the diagnosis of sepsis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of miR-146a and IDO in patients with sepsis increase, and the level of miR-23b decreases. The three indicators are closely related and may be involved in the progression of sepsis, which can provide a basis for clinical diagnosis and treatment of sepsis.

Key words: Sepsis; microRNA-23b; microRNA-146a; indoleamine 2,3-dioxygenase

因感染引发抗炎、促炎反应调节失常的全身炎症反应综合征称为脓毒症,随着病情发展,可出现脓毒性休克、多器官功能衰竭,进而危及脓毒症患者生命健康^[1]。有研究表明,全球每年脓毒症患者约有 1 900 万,且患病年龄段趋向于年轻化,增加了家庭和社会的经济负担^[2-3]。临床对引起脓毒症的各种细胞因子的研究表明,脓毒症与多种细胞基质异常密切相关,微小 RNA-23b(miR-23b)作为新发现的微小 RNA(miRNA),能调控各种信号通路,刺激炎症细胞分泌炎症因子,进而参与脓毒症的发生、进展^[4-5];微小 RNA-146a(miR-146a)作为可影响机体免疫系统的 miRNA,其主要调控内毒素耐受机制,当其分泌量增多时,可造成内毒素过度表达,进而加速脓毒症病情发展^[6]。吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)作为一种色氨酸代谢限速酶,主要由脏器淋巴、胸腺髓质分泌,可使色氨酸水平下降,从而对 T 细胞增殖、凋亡造成影响^[7-8]。国内外对 miR-146a、miR-23b、IDO 在脓毒症中表达的研究多为单一分析研究,联合检测这 3 项指标在脓毒症中的表达水平并分析其临床价值的研究少见。基于此,本文对这 3 项指标在脓毒症患者中的表达水平及临床价值进行研究,为脓毒症的诊断、治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院重症监护病房(ICU)收治的 105 例脓毒症患者作为脓毒症组,另选择本院同期 103 例体检健康者作为对照组。纳入标准:所有研究对象无其他免疫性疾病,无心脏疾病,具有生活自理能力;脓毒症组符合《脓毒症中西医结合诊治专家共识》^[9]中的诊断准则,体温 $> 38.3^{\circ}\text{C}$,心率 90 次/分,低血压情况严重,伴有低氧血症、急性少尿;对照组体检指标正常,无脓毒症症状。排除标准:处于濒死状态的患者;合并器官移植、恶性肿瘤的患者;具有酗酒、熬夜不良习惯的患者;近期使用激素治疗的患者。脓毒症组与对照组性别、年龄、体质指数(BMI)、血液黏度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。按病情严重程度从轻到重将脓毒症分为 3 种类型:脓毒症为仅有全身炎症反应综合征;严重脓毒症为脓毒症伴有所致的器官功能障碍和(或)低血压;脓毒性休克为感染引起的严重低血压且补液效果差。脓毒症组中有脓毒症 36 例,严重脓毒症 34 例,脓毒性休克 35 例。本研究获本院医学伦理委员会审核批准,所有研究对象或其家属均知晓本研究并签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	血液黏度($\bar{x} \pm s$, $\text{mPa} \cdot \text{s}$)
		男	女			
脓毒症组	105	53(50.48)	52(49.52)	43.70 $\pm$ 6.65	24.37 $\pm$ 2.13	1.34 $\pm$ 0.12
对照组	103	51(49.51)	52(50.49)	42.27 $\pm$ 6.18	24.23 $\pm$ 2.03	1.35 $\pm$ 0.16
χ^2/t		0.019		1.606	0.485	0.511
P		0.889		0.109	0.628	0.610

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集对照组体检当天和脓毒症组入院次日空腹静脉血 9 mL,以 3 000 r/min 离心 12 min,收集血清,将血清置于 5°C 低温箱中保存、待检。

1.2.2 miR-23b、miR-146a 检测 采用荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测两组 miR-23b、miR-146a 水

平,检测方法:(1)总 RNA 提取。将保存的血清标本使用 Trizol 试剂提取总 RNA,并使用核酸蛋白检测仪进行浓度检测。(2)cDNA 合成。采用全式金公司 TransScript[®] II Reverse Transcriptas 试剂盒方法,建立反应体系,包括总 RNA 5 μL 、RT 反应缓冲液($10\times$)为 2 μL 、高质量(HPLC 级别)dNTPs 1 μL 、MMLV 1 μL 、随机引物 1 μL 、补充无核酸酶水至

20 μL 。反应条件为 50 $^{\circ}\text{C}$, 30 min。(3)qPCR。采用全式金公司 TransStart[®] Green qPCR SuperMix 试剂盒方法,建立反应体系,包括 cDNA 模板 2 μL 、上下游引物各 1 μL 、SYBR Green qPCR mix 10 μL ,补充无核酸酶水至 20 μL 。以 U6 为内参,U6 上游引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGT-3';miR-23b 上游引物为 5'-GATGTGTATCCTCAGAGCTTTG-3',下游引物为 5'-CGATGACAGAGATATCCAG-3';miR-146a 上游引物为 5'-ACACTCCAGCTGGGATCA-CATTGCCAGG-3',下游引物为 5'-CTCAACTGGT-GTGGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGGGTA ATCC-3'。PCR 反应条件为预变性 94 $^{\circ}\text{C}$ 1 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 10 s,56 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,45 个循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 终末延伸 6 min。(4)建立溶解曲线。在 94 $^{\circ}\text{C}$ 、反应时间为 60 s,接着在 55~96 $^{\circ}\text{C}$,进行溶解,缓慢提升温度,每个反应各温度滞留 35 s,重复 45 次,待反应结束,用电脑绘制溶解曲线,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 miR-23b、miR-146a 的相对表达量。PCR 仪器采用 Gentier 96E 全自动医用 PCR 分析系统(西安天隆科技有限公司)。

1.2.3 IDO 检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IDO,检测方法:冰箱取出人 IDO ELISA 试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司),置于室温下 30 min;据待测样品数量加上标准品的数量决定所需的板条数,每个标准品和血清标本都做复孔。按照试剂盒说明书要求的比例稀释标准品,加入稀释好的标准品 50 μL 于标准品反应孔中,血清标本和样品稀释液 1:1 稀释后加 50 μL 于样品反应孔中,每个反应孔加入 50 μL 的生物素标记的抗体,盖上膜板,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 1 h。甩去孔内液体,洗涤缓冲液清洗酶标板孔 3 次。然后每孔加入 50 μL 的链霉亲和素-辣根过氧化物酶,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min。甩去孔内液体洗涤缓冲液清洗酶标板孔 3 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μL ,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 10 min。避免光照。取出酶标板,每孔加入 50 μL 终止溶液,终止反应;通过酶标仪(Multiskan FC 酶标仪,赛默飞世尔科技公司)在 450 nm 波长测定各孔的吸光度值。

1.2.4 指标观察 统计所有研究对象的 miR-23b、miR-146a、IDO 水平。随访 28 d 时脓毒症患者的预后情况,并根据预后情况将患者分为存活组和死亡组。比较脓毒症组与对照组、不同病情严重程度和不同预后脓毒症患者的 miR-23b、miR-146a、IDO 水平,分析 miR-23b、miR-146a、IDO 单独和联合检测诊断脓毒症的效能及这 3 项指标间的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行分析处理。采用 Levene 检验进行方差齐性检验,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布。符合正态分布的计量资料采以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

多组间比较采用方差齐性检验,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两独立样本比较采用 *t* 检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 miR-23b、miR-146a、IDO 水平间的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-23b、miR-146a、IDO 单独及联合检测诊断脓毒症的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组和对照组血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平比较 与对照组比较,脓毒症组血清 miR-146a、IDO 水平升高,miR-23b 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 脓毒症组和对照组血清 miR-23b、miR-146a、IDO 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-23b	miR-146a	IDO(ng/L)
脓毒症组	105	0.81 $\pm$ 0.08	5.19 $\pm$ 0.52	36.78 $\pm$ 3.36
对照组	103	1.99 $\pm$ 0.21	1.90 $\pm$ 0.19	12.01 $\pm$ 1.23
<i>t</i>		53.742	60.377	70.335
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平比较 不同病情严重程度脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而且随着脓毒症病情严重程度加重,miR-146a、IDO 水平逐渐升高,miR-23b 水平逐渐降低,见表 3。

表 3 不同病情严重程度脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

脓毒症类型	<i>n</i>	miR-23b	miR-146a	IDO(ng/L)
脓毒症	36	1.41 $\pm$ 0.14	3.41 $\pm$ 0.33	22.37 $\pm$ 2.35
严重脓毒症	34	0.83 $\pm$ 0.08 ^a	5.08 $\pm$ 0.52 ^a	35.78 $\pm$ 3.47 ^a
脓毒性休克	35	0.61 $\pm$ 0.06 ^{ab}	7.63 $\pm$ 0.75 ^{ab}	48.10 $\pm$ 4.91 ^{ab}
<i>F</i>		607.738	512.096	423.807
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与脓毒症比较,^a $P < 0.05$;与严重脓毒症比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后脓毒症患者 miR-23b、miR-146a、IDO 水平比较 经随访,28 d 时脓毒症患者死亡 14 例,存活 91 例。脓毒症患者死亡组 miR-146a、IDO 水平高于存活组,miR-23b 水平低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

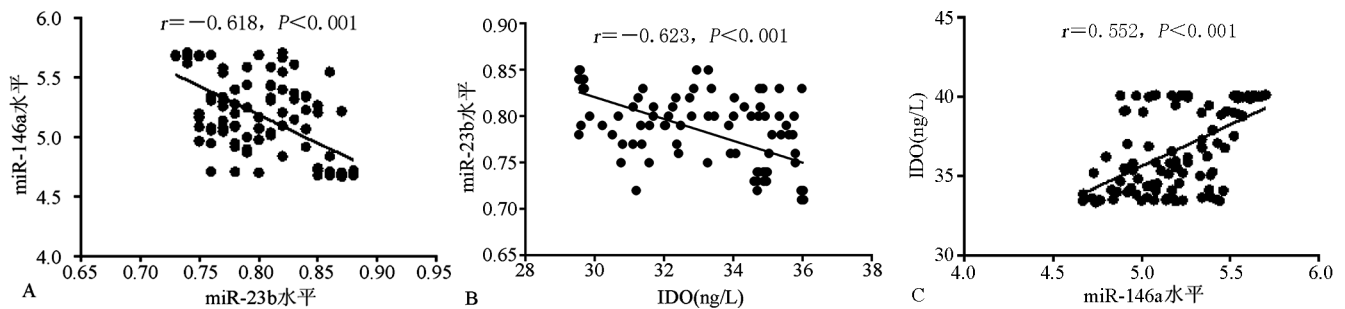
表 4 不同预后脓毒症患者 miR-23b、miR-146a、IDO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-23b	miR-146a	IDO(ng/L)
存活组	91	1.35 $\pm$ 0.13	3.21 $\pm$ 0.34	20.19 $\pm$ 2.13
死亡组	14	0.51 $\pm$ 0.04	8.06 $\pm$ 0.79	53.98 $\pm$ 5.03
<i>t</i>		23.915	39.844	43.994
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平间的相关性 相关性分析结果显示, miR-23b 水平与 miR-146a、IDO 均呈线性负相关($r = -0.618, -0.623, P < 0.001$), miR-146a 水平与 IDO 呈线性正相关($r = 0.552, P < 0.001$), 见图 1。

2.5 血清 miR-23b、miR-146a、IDO 单独和联合检测对脓毒症的诊断效能 ROC 曲线分析显示, 血清

miR-23b、miR-146a、IDO 联合检测诊断脓毒症的曲线下面积(AUC)为 0.846, 高于 miR-23b、miR-146a、IDO 单项检测诊断脓毒症的 0.796、0.808、0.734, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 当约登指数最大时, miR-23b、miR-146a、IDO 对应的最佳临界值分别为 1.68、2.98、17.35 ng/L。见表 5。



注: A 为 miR-23b 水平与 miR-146a 间关系散点图; B 为 IDO 水平与 miR-23b 间关系散点图; C 为 miR-146a 水平与 IDO 间关系散点图。

图 1 血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平间关系散点图

表 5 血清 miR-23b、miR-146a、IDO 单独和联合检测诊断脓毒症的效能

指标	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	P	最佳临界值
miR-23b	0.796(0.674~0.918) ^a	83.25	71.19	84.15	<0.001	1.68
miR-146a	0.808(0.689~0.927) ^a	75.26	74.23	76.98	<0.001	2.98
IDO	0.734(0.596~0.872) ^a	80.19	72.36	81.35	0.005	17.35 ng/L
3 项指标联合	0.846(0.742~0.950)	86.23	69.58	89.50	<0.001	—

注: 与 3 项指标联合比较, ^a $P < 0.05$; — 表示无此项。

3 讨 论

脓毒症是因感染引起的全身炎症反应综合征, 可造成急性多器官功能障碍或在脓毒症的基础上出现补液难以纠正的低血压等症状, 其发生的主要原因是严重烧伤、创伤、外科大手术后感染、缺血再灌注损伤等^[10]。miR-23b 是具有调节作用的 miRNA, 其具有调控基因表达及健康稳态细胞促氧化、抗氧化的能力, 其分泌量下降会增强炎症反应, 促进细胞黏, 造成患者病情进一步恶化^[11]。miR-146a 可刺激白细胞介素-1 受体相关激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 表达水平上升, 加剧炎症反应, 影响患者病情恢复^[12]。IDO 使色氨酸水平下降, 进而对 T 细胞的增殖、凋亡及活性造成损害, 并影响脓毒症治疗结局^[13]。本研究检测 ICU 脓毒症患者血清 miR-23b、miR-146a、IDO 水平, 为脓毒症诊断、治疗提供参考依据。

miRNA 作为内源性短链非编码 RNA, 可与特异性 RNA 靶向结合, 发挥降解、抑制靶基因的转录及翻译功能的作用^[14]。有研究表明, miR-23b 通过激活 TAB2 蛋白活性, 在自身免疫缺陷疾病中发挥抑制炎症反应作用, 并可影响炎症细胞分泌炎症物质, 最终对免疫性疾病、脓毒症达到治疗目的^[15]。本研究表明, 脓毒症组血清 miR-23b 水平低于对照组($P < 0.05$), 并随着脓毒症病情严重程度的加重而降低, 且

死亡组血清 miR-23b 水平低于存活组($P < 0.05$)。miR-23b 具有减轻炎症反应的作用, 其水平升高会抑制细胞应激, 促进炎症细胞凋亡, 并靶向调控转化生长因子- β 活性激酶, 阻断相关信号通路, 从而降低脓毒症炎症因子水平, 结果显示, miR-23b 通过降低炎症细胞增殖、分化能力及增强炎症细胞凋亡能力, 从而使患者症状减轻, 其可作为脓毒症临床诊断及预后判断的指标^[16-17]。

miR-146a 通过与肿瘤坏死因子受体相关因子-6、白细胞介素-1 受体相关激酶-1 的作用, 正性调节炎症反应的信号通路, 从而增强炎症细胞迁移、侵袭能力, 加快炎症因子的分泌^[18-19]。本研究显示, 脓毒症组血清 miR-146a 水平较对照组升高($P < 0.05$), 并随脓毒症病情严重程度的加重而升高, 且死亡组 miR-146a 水平高于存活组($P < 0.05$)。miR-146a 通过刺激多种信号通路靶点, 如 CC 类趋化因子 5、Fas 相关死亡域蛋白、白细胞介素-8 等, 加速免疫细胞凋亡, 抑制免疫细胞分化过程, 负反馈调控免疫反应, 控制内毒素分泌, 加速脓毒症恶化, 加重了机体的损害, 结果显示, miR-146a 通过增强脓毒症患者的炎症反应而对机体产生作用, 其具有较高的灵敏度和特异度, 可作为早期判断脓毒症患者预后的指标, 并为临床治疗脓毒症提供指导^[20-21]。

IDO 是除肝脏外唯一存在的可催化 L-色氨酸分子中吡啉环裂解并犬尿酸途径降解的限速酶^[22]。有研究表明,IDO 利用色氨酸使 T 细胞增殖停止,分化受阻,并对 T 细胞产生毒性作用,抑制 T 细胞的活化,诱导其凋亡,降低活化 T 细胞的免疫功能,从而参与脓毒症的病情发展^[23]。本研究显示,脓毒症组 IDO 水平高于对照组($P < 0.05$),并随着脓毒症病情严重程度的加重而升高,且死亡组 IDO 水平高于存活组($P < 0.05$)。由此可见,IDO 通过影响脓症患者机体免疫系统,从而加剧炎症反应,其可作为脓毒症预后判断的相关因子,为脓症患者转归提供理论参考。

Pearson 相关分析结果显示,miR-23b 水平与 miR-146a、IDO 均呈线性负相关($r = -0.618$ 、 -0.623 , $P < 0.001$),miR-146a 水平与 IDO 呈线性正相关($r = 0.552$, $P < 0.001$);进一步采用 ROC 曲线分析结果显示,miR-23b、miR-146a、IDO 单独检测对脓毒症的诊断均有一定的价值(AUC 均大于 0.700),而且这 3 项指标联合检测诊断脓毒症的价值更高。本研究尚存在不足,如虽然揭示了 miR-23b、miR-146a、IDO 紧密联系,但未深入判断三者相互反应机制,需要扩大样本量,继续对这 3 项指标进行研究。

综上所述,脓症患者血清 miR-146a、IDO 水平升高,miR-23b 水平降低,这 3 项指标密切相关,可为脓症的诊断、病情严重程度和预后判断提供新的参考依据。

参考文献

- [1] 郭松,徐煜彬,陈桂荣.红花素抗脓毒症潜在靶点筛选及鉴定[J].中华危重病急救医学,2021,33(1):23-27.
- [2] 朱雅琳,蒋政宇,邓小明.含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 炎性小体的翻译后修饰及其在脓毒症发生发展中的作用[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(3):329-333.
- [3] 李哈,田李均,卞兆连,等.亚甲基蓝通过诱导巨噬细胞极化发挥预防脓毒症肝损伤作用[J].中华肝脏病杂志,2021,29(4):369-372.
- [4] 李响,于闪闪,胡艳玲,等.miR-23b 通过靶基因 Cxcl12 调控肾性高血压[J].中国病理生理杂志,2021,37(4):626-633.
- [5] SUN L, LIU AZHANG J, et al. MiR-23b improves cognitive impairments in traumatic brain injury by targeting ATG12-mediated neuronal autophagy[J]. Behav Brain Res, 2018, 340: 126-136.
- [6] 李雄飞,胡伟,周明安,等.重度脑外伤患者血清 miR-146a 水平与继发性癫痫的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(8):945-948.
- [7] 马茜,田思娟,赵娟,等.Foxp3⁺ Treg 和 IDO⁺ APC 细胞在不同病变宫颈组织中的表达[J].现代肿瘤医学,2021,

- 29(9):1587-1592.
- [8] 彭林艳,冯利波.溃疡性结肠炎患者血清 IDO 含量检测及其与机体 Treg/Th17、Th1/Th2 免疫平衡的相关关系[J].海南医科大学学报,2018,24(22):1967-1970.
- [9] 李志军,刘清泉,沈洪,等.脓毒症中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2013,25(4):194-197.
- [10] 杨磊,易斌.左西孟旦对脓毒症患者心肌损伤的影响[J].中国基层医药,2021,28(4):533-537.
- [11] JIANG T, HUANG Z, ZHANG S, et al. MiR-23b inhibits proliferation of SMMC-7721 cells by directly targeting IL-11[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1591-1599.
- [12] 李小倩,常建设,孙秀全,等.老年冠心病患者血清 miR-146a 水平与易损斑块的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(4):676-679.
- [13] 冯勤梅,白宁,李莉,等.IDO 与卡铂诱导卵巢癌耐药的免疫学研究[J].现代妇产科进展,2016,25(10):744-746.
- [14] 梁竟文,历凯,孙丽英,等.miRNA 在卵巢早衰颗粒细胞中的研究进展[J].医学研究杂志,2021,50(3):22-26.
- [15] HAN H, ZHANG Z, YANG X, et al. MiR-23b suppresses lung carcinoma cell proliferation through CCNG1[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 4317-4324.
- [16] 郑俊雅,张珍,刘增瑞,等.miR-23b 表达变化对脂多糖诱导巨噬细胞炎症反应的影响[J].山东医药,2019,59(20):35-38.
- [17] 刘峰,刘文丽,杜燕.乌司他丁对老年脓症患者血清微小核糖核酸-23b 和炎症因子的影响及其临床疗效[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(3):205-209.
- [18] 方静霞,张立.脓毒症患儿血浆 miR-146a、miR-223 表达及其临床意义[J].中国卫生检验杂志,2021,31(2):227-230.
- [19] 邱玉霞,孙月玲,宫保强,等.miR-146a 及 APACHE II 评分预测脓毒症并发急性肾损伤患者 28 天死亡的价值[J].中国急救医学,2020,40(10):942-946.
- [20] 郑传明,王振杰,杜召辉,等.miR-146a 靶向 TRAF6 继而抑制 AR42J 细胞的增殖及凋亡[J].中国处方药,2022,20(2):33-35.
- [21] 邹婷,范炜豪,张妙萍,等.miR-146a 对 LPS/A β _(1-42) 诱导的人小胶质细胞系 HMC3 炎症反应及细胞凋亡调节作用观察[J].山东医药,2021,61(9):1-4.
- [22] ZHAO Y, WEI L, LIU J, et al. Chemoresistance was correlated with elevated expression and activity of indoleamine 2, 3-dioxygenase in breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85(1): 77-93.
- [23] HUANG R, JING X, HUANG X, et al. Bifunctional naphthoquinone aromatic amide-oxime derivatives exert combined immunotherapeutic and antitumor effects through simultaneous targeting of indoleamine-2, 3-dioxygenase and signal transducer and activator of transcription 3[J]. J Med Chem, 2020, 63(4): 1544-1563.

(收稿日期:2021-06-18 修回日期:2022-04-24)