综 述

微小 RNA 在急性肾损伤诊断、治疗及预后判断中的意义*

上海交通大学医学院附属新华医院 齐文旗 葛勤敏* 边帆,上海 200092

关键词 急性肾损伤; 微小 RNA; 诊断; 预后
中图分类号 R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180421

急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)是重症患者的常见并发症,其发病率逐年增高,在普通住院患者中 AKI 的发病率为 3% ~5%,在 ICU 中则高达 20% ~50%,住院患者发生 AKI 后病死率上升近 4 倍[1]。其病因包括脓毒症、手术、创/烧伤以及各种肾脏毒性药物如对比剂等[2]。AKI 的诊断时间窗为 48 h,而早期诊断、早期干预对于 AKI 的预后至关重要,但目前根据尿量和肌酐变化,改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes,KDIGO)定义仍限制了 AKI 的早期准确诊断[3]。近年来中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin,NGAL)等生物标志物反映 AKI 及肾小管上皮细胞损伤有一定的敏感性和特异性,但其是否有助于临床决策尚有待证实[4]。近期的一项研究发现:昏迷、低血压、APACHE Ⅱ评分是急性肾损伤患者死亡的独立危险因素[5];年龄、贫血、使用抗生素、出血是患者肾功能预后的相关因素。越来越多的证据表明,微小 RNA(microRNA,miRNA)在 AKI 的早期诊断、治疗及预后预测方面发挥重要作用。本文对 AKI 的诊断、治疗、预后预测作一综述。

miRNA 与 AKI

miRNA 是由 19 ~23 个核苷酸组成的内源性单链非编码 RNA,主要通过影响其目的基因来调节基因的表达。大多数基因的表达受 miRNA 的调节,一个 miRNA 可以调控不同的基因,而一个基因也可以受多个 miRNA 调控。

miRNA 是内源性产生的短链小 RNA 分子,具有保守性、基因集簇现象和特异性表达等特性。它的生物合成像大多数的基因一样,由核内编码的 miRNA 基因转录生成一条单链形式的 miRNA,经过进一步剪切和折叠生成一种具有茎环结构的 70 个碱基左右的 miRNA 前体,胞质中的 miRNA 前体在 Dicer 酶(一种 miRNAs 生成的关键酶)的作用下,被切割为双链 miRNA,进而在解螺旋酶的作用下,解链为成熟的单链 miRNA。成熟的 miRNA 与 RNA 诱导的基因沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC)结合形成复合物,RISC 复合物中的 miRNA 引导靶基因的识别,并与 mRNA 3′端非翻译区的靶序列特异性结合,通过抑制翻译、诱导脱腺苷酸化或增加 mRNA 的降解来抑制目的基因的转录。

已有证据表明,miRNA 在 AKI 的发病机制中扮演重要角色,其通过调节目的基因的表达参与 AKI 的发生与发展[6]。

miRNA 与 AKI 的诊断

miRNA 在患病时及疾病的不同阶段会出现表达量的变化,并且具有组织器官的表达特异性,因此 miRNA 具备作为疾病诊断标记物的特点。以往 miRNA 作为疾病诊断标记物的研究多集中在肿瘤学领域,随着研究的进一步深入,对 miRNA 的研究已迅速拓展到非肿瘤学领域。近几年大量研究显示 miRNA 与 AKI 的早期诊断有关。

miRNA 与缺血再灌注损伤致 AKI 的诊断 缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury,IRI)是发生 AKI 的主要病因,研究发现 miRNA 在 IRI 致 AKI 的发生中起关键作用。Saikumar 等[7]报道,IRI 大鼠发生 AKI 后,血、尿中 miR-18a、miR-21 和 miR-155 表达量均明显升高。在缺血致 AKI 的患者中同样发现尿 miR-21 表达水平增加,miR-155 表达水平下降;再灌注后 24、72、120 h miR-21 和 miR-155 分

* 基金项目:上海市自然科学基金(No:14ZR1427000)
上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No:201740081)
* 通信作者:葛勤敏,E-mail:geqinmin@xinhuamed.com.cn

别在肾组织中表达升高,而在血中表达降低。因此,这两个 miRNA 可用于早期诊断 AKI。Dicer 酶是一种 miRNAs 生成的关键酶,在敲除 Dicer 的小鼠模型中,尤其是临近肾小管的 Dicer(PT-Dicer),肾皮质 miRNA 生成减少近 80%,当发生 IRI 时,与野生型小鼠相比,Dicer 敲除小鼠生存率更高。

早期的研究采用小鼠肾脏 IRI 和链脲霉素诱导肾损伤模型,通过 TaqMan 探针分别检测尿、血清及肾组织中 miRNA 的变化[8]。结果发现尿中 miR-10a 和 miR-30d 的水平明显升高,并与 AKI 的严重程度呈正相关,与尿素氮(BUN)相比,miR-10a 与 miR-30d 更加敏感。国内学者通过对 IRI 大鼠模型研究发现 miR-17-5p、miR-21、miR-106a 在肾 IRI 的不同阶段及不同缺血时间会发生不同程度的表达量变化,且 miR-17-5p 升高早于 NGAL 及 BUN,可能是一种较 BUN 和 NGAL 更为优势的 AKI 诊断生物标志物[9]。另有学者发现在小鼠中,过度表达的 miR-494 显著降低了转录激活因子 3(activating transcription factor 3,ATF3)的水平,进而导致肾缺血后白细胞介素 6、单核细胞趋化蛋白 1 和 P 选择素等细胞炎性介质的产生,进一步加剧凋亡和降低肾功能。而且,尿 miR-494 表达增加早于血肌酐[10]。另一些研究者对 IRI 致 AKI 的小鼠模型研究发现,发生 AKI 的小鼠 miR-16 比正常对照组高 100 倍,并检测到尿 miR-16 的升高早于肌酐[11]。一项通过对夹闭肾蒂 27min 造成肾缺血致 AKI 小鼠模型的研究发现,与健康对照组相比,在 IRI 致 AKI 后 3、6、24 h 血和肾组织 miR-1897-3p、miR-1188、miR-714、miR-877、miR-1224 的表达均增加,其中血 miR-1897-3p、miR-1188、miR-714 的表达与血肌酐密切相关,miR-1897-3p 可调控 Nucks1 基因的表达,而 Nucks1 基因的表达与肾损伤、炎症和细胞凋亡之间又有紧密联系[12]。

一项研究已识别并证实血 miR-101-3p、miR-146a-5p、miR-210-3p、miR-126-3p、miR-10a-5p 和 miR-29a-3p 水平可作为 ICU 患者发生 AKI 的诊断生物标记物,在收入 ICU 的多脏器功能衰竭患者血中这些 miRNA 诊断 AKI 的敏感性与特异性接近 100%,同时血 miRNAs 的表达水平与 AKI 的严重程度密切相关。

手术或创伤是临床 AKI 发生的另一个常见原因。心脏手术(cardiac surgery,CS)后,患者发生 AKI 的风险达到 35%,并且肾损伤的严重程度与患者的预后密切相关[14]。幸存的 AKI 患者仍有较高的风险进展为慢性肾脏病、终末期肾病等。一项研究证实血 miR-127-3p、miR-27a-3p、miR-93-3p 和 miR-26b-5p 水平可作为 CS 患者发生 AKI 的诊断生物标记物,CS 患者中血 miRNA 表达量的变化早于血肌酐,miRNA 的表达可判断术后患者发生 AKI 的风险[13]。通过对 AKI 患者和健康人群 1809 份尿 miRNA 的比较证实,AKI 患者尿 miR-21、miR-200c 和 miR-423 的表达明显增加,而尿 miR-4640 的表达则明显减低,通过以上这几个 miRNA 可辨别患者是否进展为 AKI[15]。Zou [16]收集 CS 后患者尿液及建立手术诱导肾损伤大鼠模型收集大鼠尿液研究,通过 miRNA 的定量分析表明,miR-30c-5p、miR-192-5p 和 miR-378a-3p 在术后尿中显著升高,与微阵列分析结果一致,且早于肾损伤分子-1(KIM-1)的升高。在 AKI 患者中,术后 2h 也检测到 miR-30c-5p 和 miR-192-5p 的表达升高,miR-30c-5p 与蛋白质类生物标志物相比具有更好的诊断价值。因此,miR-30c-5p 和 miR-192-5p 都显示出作为 I/R 诱导的 AKI 的诊断标记物的潜力。

miRNA 与肾小管坏死致 AKI 的诊断　氨基糖苷类抗菌素、非甾体抗炎药、对比剂等肾毒性药物可导致急性肾小管坏死,进而发生 AKI。氨基糖苷类抗菌素进入人体后经肾小球滤过,主要在肾皮质区与肾组织结合,随着药物浓度的增加,肾小管细胞缺氧致其通透性改变,最后肾小管细胞变性坏死而导致 AKI。一项关于药物致 AKI 的大鼠模型研究[17],分别用 0、60、120 mg/kg 庆大霉素喂养大鼠,然后每天检测尿 miRNAs 的变化,发现用庆大霉素喂养大鼠组尿 miRNAs(rno-miR-539-5p、rno-miR-690、rno-miR-484、rno-miR-140-3p、rno-miR-342-3、rno-miR-138-5p、rno-miR-16-1-3p、rno-miR-345-5p、rno-miR-28a-3p、rno-miR-489、rno-miR-218-1-3p、rno-miR-423-3p、rno-miR-1971)的表达随着给药剂量或者给药时间的增加而增加,尿 miRNA 的升高早于 BUN 和 Scr,因此尿中特定 miRNA 可作为早期诊断 AKI 的生物标记物。

对乙酰氨基酚是乙酰苯胺类解热镇痛药,主要用于感冒发热、关节痛、神经痛及偏头疼等,此药主要以葡萄糖醛酸结合的形式从肾脏排泄,药物过量可使肾小管细胞坏死从而导致 AKI。一项对对乙酰氨基酚过量诱发 AKI 的研究发现,对乙酰氨基酚过量患者尿 miR-21、miR-200c 和 miR-423 表达明显增加,这几个 miRNA 可通过调节目的基因的表达而调节肾小管上皮细胞的增生及凋亡[18]。因此,miRNA

可用于早期诊断肾小管坏死所致 AKI。

随着临床诊断技术和介入治疗的快速发展,对比剂导致的 AKI(contrast-induced acute kidney injury,CI-AKI)发病率逐年上升。对比剂一般为高渗性,当高渗性对比剂到达肾脏后,一方面可引起肾血管收缩,导致肾缺血;另一方面直接的肾毒性使肾小管上皮细胞变性坏死。一项对 CI-AKI 大鼠模型研究发现,与对照组相比,CI-AKI 组血 miRNA-188、miRNA-30a 和 miRNA-30e 在应用对比剂 4 ~ 6h 后表达增加,这 3 个 miRNA 有可能成为 CI-AKI 的诊断生物标记物[19]。

此外,还有研究者通过对小鼠体外肾脏干冰接触冷冻使肾小管坏死致 AKI 的研究发现,在 AKI 小鼠模型,血浆 miR-200a/b/c、miR-192、miR-194 水平升高[20]。

miRNA 与 AKI 的治疗

miRNA 与 IRI 致 AKI 的治疗 IRI 是发生 AKI 的主要病因,在发生 IRI 致 AKI 时,一些 miRNA 通过表达量的调节以拮抗 IRI 导致的肾损伤,因此,近几年大量研究者开始研究 miRNA 在 AKI 治疗中扮演的角色。

Bhatt 等[21]通过对 IRI 致 AKI 的小鼠模型研究发现,miR-687 在肾皮质缺血 30 min 和再灌注 12 h 后,其表达增加超过 1700 倍。为了证实 miR-687 在 AKI 的发病机制中的作用,研究者应用生物信息学分析,发现 miR-687 的一个目的基因是 PTEN 基因,该基因可调节细胞循环和细胞凋亡;另外,研究者检测抗 miR-687-LNA 的效果,发现其对损伤肾组织起保护作用。Lorenzen 等[22]通过对 IRI 致 AKI 的小鼠模型研究发现了肾脏内皮及肾小管上皮细胞在 IRI 后诱导 miR-24 的表达,并发现 miR-24 的目的基因包括 1 型 1-磷酸鞘氨醇受体(Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1,S1PR1),H2A 组蛋白家族成员(H2A histone family, member X,H2A. X)和血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1,HO-1),以上几个基因可以调节细胞凋亡,miR-24 通过调节这 3 个基因加重肾损伤,拮抗 miR-24 的表达有益于缺血性 AKI 的恢复,并有助于延缓肾脏纤维化进程,因此 miR-24 有望成为未来治疗 AKI 的一个选择。国内有学者对 IRI 致肾损伤的小鼠模型进行氩预处理后发现,miR-21 可通过表达程序性细胞死亡蛋白 4(programmed cell death protein 4,PDCD4)而对肾脏起保护作用,PDCD4 可抑制细胞凋亡,因此可将 miR-21 用于对 IRI 致 AKI 治疗的研究[23]。关于 miR-21 的另一项研究也表明其在 IRI 致 AKI 模型中扮演保护者的角色[24]。一些国外研究者在对 IRI 致 AKI 的大鼠模型研究中证实驱动蛋白家族蛋白 3B(Kinesin Family Member 3B,KIF3B)是 miR127a 的目的基因,miR127a 和 KIF3B 的出现对 IRI 致肾损伤的近端上皮肾小管起保护作用[25]。因而有应用到 AKI 治疗的潜在价值。一项通过对 IRI 致 AKI 的小鼠模型研究发现,AKI 小鼠模型的醛固酮、血管紧张素Ⅱ、肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1,Kim-1)的表达增加,并发现 Kim-1 是 miR-203 的目的基因[26]。进一步研究发现醛固酮通过调节 miR-203 的表达而控制 Kim-1 的表达,从而调节细胞凋亡。因此,对 miR-203 的进一步研究可能为临床治疗 AKI 打开一个全新的局面。

miRNA 与肾小管坏死致 AKI 的治疗 肾毒性药物如顺铂可通过氧化应激和炎症反应导致细胞损伤和肾小管上皮细胞死亡,进而导致 AKI 的发生[27]。Pellegrini 等[28]通过对敲除 miR-155 的小鼠模型研究发现,与对照组比较,敲除 miR-155 的小鼠顺铂治疗后肾损伤加重,证实了抑制 miR-155 能促进顺铂致 AKI 的进展,了解 miR-155 在顺铂致 AKI 的进展中发挥的作用,有助于发展有针对性的治疗以减少肾毒性所致 AKI。通过对培养的人近端肾小管上皮细胞分别用 miR-181a 抑制剂转染与不转染处理的研究发现,与顺铂治疗组对比,用 miR-181a 抑制剂转染后顺铂治疗组的抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)的表达明显增加,促凋亡基因 B 淋巴细胞瘤因子相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein,Bax)的表达量降低,从而减少细胞凋亡,表明抑制 miR-181a 可降低顺铂致 AKI 发生的风险[29]。对顺铂致 AKI 的大鼠肾小管上皮细胞培养模型研究发现,顺铂治疗后组织中 miR-449 的表达增加,而抑制 miR-449 的表达可促进细胞生存并抑制细胞凋亡[30]。因此,抑制 miR-499 能减弱顺铂治疗导致的细胞凋亡和死亡,抑制 miR-449 表达是治疗 AKI 的一个潜在方向。最近的一项研究显示:miR-140-5p 通过激活 Nrf2 依赖性的抗氧化剂途径来保护顺铂诱导的氧化应激反应,从而在急性肾损伤中提供潜在的治疗靶点[31]。

miRNA 与炎症致 AKI 的治疗 19% ~ 51% 的脓毒血症休克患者会并发 AKI,感染引起的 AKI 的发病机制复杂,包括肾血液动力学改变、内皮功能障碍、炎症细胞浸润,肾实质、肾小球血栓形成、小管坏

死细胞和碎片形成。炎症细胞凋亡被认为是脓毒症 AKI 的主要致病机制。有研究发现,通过对脓毒症 AKI、脓毒症非 AKI、非脓毒症 AKI 和健康志愿者循环内皮细胞培养分析,检测到 miR-107 表达明显增加;在脓毒症小鼠动物模型进一步研究发现抑制 miR-107 的表达会改善脓毒症 AKI 小鼠的肾损伤[32]。

miRNAs 与 AKI 预后的预测

miRNA 在 AKI 的诊断及治疗中有巨大潜能,其在 AKI 的预后判断中也发挥重大作用。

Lorenzen 等[33]通过对 AKI 患者血 miRNA 的研究发现,AKI 患者血 miR-210 的表达上调,Cox 回归分析和 Kaplan Meier 曲线分析表明 miR-210 可以对重症 AKI 患者 28d 生存率做出有力的预测。一项对 CS 后发生 AKI 的患者血、尿标本的研究表明,血、尿 miR-21 水平与患者 AKI 严重程度相关,可以预测患者 CS 后 AKI 的预后[34]。此外,对 CS 相关性 AKI 的研究证实,CS 前 miR-21 表达量低的患者发生 AKI 的风险更大,miR-21 有预测 CS 后发生 AKI 风险的潜能[35]。Dai 等[36]对 IRI 致 AKI 的小鼠模型研究表明,miR-146a 可通过抑制 NF-κB 的活性和促炎因子的表达负性调节急性炎症反应,从而对肾脏起保护作用。因此,miR-146a 应用于预防急性炎症反应和改善 AKI 的预后是一个可行的手段。

问题与展望

AKI 与一些 miRNA 的表达改变密切相关,有的可促进 AKI 的发生与发展,有的对肾脏有保护作用。miRNA 可以从多种细胞外液中检测出,如血、尿等,它们可以稳定地存在于细胞外液很长时间,但循环血和尿中 miRNA 的含量较低,对于检测的灵敏度有很高的要求。因此,寻找一种灵敏度高、操作简便且成本低廉的检测方法是目前循环血和尿液作为 miRNA 诊断标记物急需解决的问题。

一些 miRNA 已被证实可用于 AKI 的早期诊断、治疗及预后判断。而如何将基因检测普及到临床,如何将一组 miRNA 应用于诊断 AKI 以提高诊断的敏感度与特异性,如何将 miRNA 用于 AKI 的治疗,有待于未来进一步地研究和探讨。

参 考 文 献

1 Wang HE, Muntner P, Chertow GM, et al. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 349-355.

2 Linkermann A, Chen G, Dong G, et al. Regulated cell death in AKI [J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(12): 2689-2701.

3 Okusa MD, Davenport A. Reading between the (guide) lines--the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient[J]. Kidney Int, 2014, 85(1): 39-48.

4 Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury[J]. Crit Care, 2013, 17(1): R25.

5 潘鑫,程青虹,马雅静,等. ICU 住院患者急性肾损伤患病现况调查及预后分析[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(3):212-214.

6 Wei Q, Mi QS, Dong Z. The regulation and function of microRNAs in kidney diseases[J]. IUBMB Life, 2013, 65(7): 602-614.

7 Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury[J]. Toxicol Sci, 2012, 129(2): 256-267.

8 Wang N, Zhou Y, Jiang L, et al. Urinary microRNA-10a and microRNA-30d serve as novel, sensitive and specific biomarkers for kidney injury[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51140.

9 马龙,吴昆,刘坤,等. miRNA 表达谱在大鼠肾缺血再灌损伤过程中的变化[J]. 中华医学杂志,2015,95(19):1488-1492.

10 Lan YF, Chen HH, Lai PF, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(12): 2012-2023.

11 Chen HH, Lan YF, Li HF, et al. Urinary miR-16 transactivated by C/EBPβ reduces kidney function after ischemia/reperfusion-induced injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27945.

12 Bellinger MA, Bean JS, Rader MA, et al. Concordant changes of plasma and kidney microRNA in the early stages of acute kidney injury: time course in a mouse model of bilateral renal ischemia-reperfusion [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93297.

13 Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, et al. A pilot study Identifying a set of microRNAs as precise diagnostic biomarkers of acute kidney injury[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127175.

14 Haase M, Shaw A. Acute kidney injury and cardiopulmonary bypass: special situation or same old problem[J]? Contrib Nephrol, 2010, 165: 33-38.

15 Ramachandran K, Saikumar J, Bijol V, et al. Human miRNome profiling identifies microRNAs differentially present in the urine after kidney injury[J]. Clin Chem, 2013, 59(12): 1742-1752.

16 Zou YF, Wen D, Zhao Q, et al. Urinary MicroRNA-30c-5p and MicroRNA-192-5p as potential biomarkers of ischemia-reperfusion-induced kidney injury [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(6): 657-667.

17 Zhou X, Qu Z, Zhu C, et al. Identification of urinary microRNA biomarkers for detection of gentamicin-induced acute kidney injury in rats[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2016, 78: 78-84.

18 Pavkovic M, Robinson-Cohen C, Chua AS, et al. Detection of drug-induced acute kidney injury in humans using urinary KIM-1, miR-21, -200c, and -423[J]. Toxicol Sci, 2016, 152(1): 205-213.

19 Sun SQ, Zhang T, Ding D, et al. Circulating MicroRNA-188, -30a, and-30e as early biomarkers for contrast-induced acute kidney injury [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(8): e004138.

20 Kito N, Endo K, Ikesue M, et al. miRNA Profiles of Tubular Cells: Diagnosis of kidney injury[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 465479.

21 Bhatt K, Wei Q, Pabla N, et al. MicroRNA-687 induced by hypoxia-inducible factor-1 targets phosphatase and tensin homolog in renal ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(7): 1588-1596.

22 Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(12): 2717-2729.

23 Jia P, Teng J, Zou J, et al. miR-21 Contributes to xenon-conferred amelioration of renal ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Anesthesiology, 2013, 119(3): 621-630.

24 Zhang W, Shu L. Upregulation of miR-21 by Ghrelin Ameliorates Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Cell Apoptosis[J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(8): 417-425.

25 Aguado-Fraile E, Ramos E, Sáenz-Morales D, et al. miR-127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44305.

26 Xiao X, Tang R, Zhou X, et al. Aldosterone induces NRK-52E cell apoptosis in acute kidney injury via rno-miR-203 hypermethylation and Kim-1 upregulation[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 915-924.

27 Xu Y, Ma H, Shao J, et al. A role for tubular necroptosis in cisplatin-induced AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(11): 2647-2658.

28 Pellegrini KL, Han T, Bijol V, et al. MicroRNA-155 deficient mice experience heightened kidney toxicity when dosed with cisplatin[J]. Toxicol Sci, 2014, 141(2): 484-492.

29 Zhu HY, Liu MY, Hong Q, et al. Role of microRNA-181a in the apoptosis of tubular epithelial cell induced by cisplatin[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(3): 523-526.

30 Qin W, Xie W, Yang X, et al. Inhibiting microRNA-449 attenuates cisplatin-induced injury in NRK-52E cells possibly via regulating the SIRT1/P53/BAX pathway[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 818-823.

31 Liao W, Fu Z, Zou Y, et al. MicroRNA-140-5P attenuated oxidative stress in Cisplatin induced acute kidney injury by activating Nrf2/ARE pathway through a Keap1-independent mechanism[J]. Exp Cell Res, 2017, 360(2): 292-302.

32 Wang S, Zhang Z, Wang J, et al. MiR-107 induces TNF-α secretion in endothelial cells causing tubular cell injury in patients with septic acute kidney injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 45-51.

33 Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7): 1540-1546.

34 Du J, Cao X, Zou L, et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63390.

35 Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(5): 760-766.

36 Dai Y, Jia P, Fang Y, et al. miR-146a is essential for lipopolysaccharide (LPS)-induced cross-tolerance against kidney ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27091.

(2017-11-26 收稿 2017-12-04 修回)

(上接第 315 页)

参 考 文 献

1 龙涛, 白蓉蓉, 李智, 等. 降钙素原与 C-反应蛋白对术后重度脓毒血症患者预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2881-2883.

2 黄维国. 血清降钙素原诊断危重感染临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(3): 237-239.

3 唐小宇. 脓毒血症急性肾损伤患者行连续性肾脏替代治疗的时机和疗效[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 16(2): 137-139.

4 谢瑜, 李延超, 李华翔, 等. 脓毒血症患者血清降钙素原的变化及其临床价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(15): 1649-1651.

5 马颖, 季萍, 张朝霞, 等. 降钙素原与超敏 C-反应蛋白和 N 末端前体脑钠肽对脓毒症预后的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2245-2247.

6 Hegazy MA, Omar AS, Samir N, et al. Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival[J]. Anesth Essays Res, 2014, 8(3): 296.

7 刘杨, 马少林, 王学斌, 等. 降钙素原, D-二聚体与乳酸对脓毒血症患者预后评估的临床价值研究[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(1): 17-18.

8 李佳, 杜艳雪, 刘晓婷, 等. 血清降钙素原对细菌性脓毒血症患者生存状况的预测研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5534-5536.

9 傅之妍, 黄斌, 黄韵. PCT 和 NT-proBNP 对脓毒血症患者生存状况的预测价值[J]. 安徽医药, 2015, 19(3): 513-515.

10 Marino R, Struck J, Maisel AS, et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis[J]. Crit Care, 2014, 18(1): R34.

11 丘自挺, 余雪涛, 霍开秀, 等. 动态监测降钙素原在严重脓毒血症患者中的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12): 1696-1697.

12 黄丹. 可溶性髓系细胞触发受体-1、降钙素原及超敏 C 反应蛋白在脓毒血症诊断中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 32-34.

(2017-03-30 收稿 2017-07-23 修回)