

# 血浆 miR-142a-5p 水平预测急性肺损伤患者 28 天病死率的价值\*

曾宗鼎\* 邢崇浩 郑辉才 卓越 李镇 杜莉 陈亮 张璐璐  
 三亚中心医院呼吸内科,海南三亚 572000

**摘要** 目的:探讨血浆 miR-142a-5p 水平预测急性肺损伤(ALI)患者 28 d 病死率的价值。方法:选取 ALI 患者 118 例,根据 ALI 患者住院 28 d 是否存活情况分为存活组(77 例)和死亡组(41 例)。采用实时荧光定量 PCR 检测 2 组血浆 miR-142a-5p 水平,并记录 ALI 患者的序贯器官衰竭评分(SOFA)、临床肺部感染评分(CPIS)及急性生理与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分。应用多因素 Logistic 回归分析 ALI 患者 28 d 病死率的危险因素。绘制 ROC 曲线分析血浆 miR-142a-5p 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分预测 ALI 患者 28 d 病死率的价值。结果:死亡组血浆 miR-142a-5p 水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分明显高于存活组( $P$  均  $<0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析显示:动脉血氧分压与吸入氧浓度比值低( $OR=1.704, 95\% CI:1.206 \sim 2.903$ )、SOFA 评分高( $OR=2.107, 95\% CI:1.528 \sim 4.105$ )、APACHE II 评分高( $OR=2.703, 95\% CI:1.805 \sim 5.237$ )及血浆 miR-142a-5p 水平升高( $OR=3.215, 95\% CI:2.106 \sim 5.903$ )是 ALI 患者 28 d 病死率的独立危险因素。ROC 曲线分析显示,血浆 miR-142a-5p 水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分三项联合预测 ALI 患者 28 d 病死率的曲线下面积( $0.896, 95\% CI:0.835 \sim 0.956$ )最大,其敏感度( $90.5\%$ )和特异性( $84.7\%$ )较高。相关分析显示,死亡组血浆 miR-142a-5p 水平与 SOFA 评分及 APACHE II 评分呈正相关( $P$  均  $<0.01$ )。结论:血浆 miR-142a-5p 水平升高与 ALI 患者预后不良相关,是 ALI 患者 28 d 病死率的独立危险因素,联合 SOFA 评分及 APACHE II 评分对预测 ALI 患者 28 d 病死率具有一定的价值。

**关键词** 急性肺损伤; miR-142a-5p; 预后评估

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220414

**Value of plasma level of miR-142a-5p in predicting 28 days mortality in patients with acute lung injury** ZENG Zong-ding\*, Xing Chong-hao, ZHENG Hui-cai, ZHUO Yue, LI Zhen, DU Li, CHEN Liang, ZHANG Lu-lu. Department of Respiratory Diseases, Sanya Central Hospital, Hainan Sanya 572000, China  
 Corresponding author: ZENG Zong-ding, E-mail: zengzdaa@163.com

**Abstract** Objective: To explore the value of plasma miR-142a-5p level in predicting 28 days mortality in patients with acute lung injury (ALI). Methods Totally, 118 patients with ALI were selected and divided into survival group ( $n=77$ ) and death group ( $n=41$ ) according to whether the patients survived for 28 days. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of plasma miR-142a-5p in ALI patients. Sequential Organ Failure assessment (SOFA) score, Clinical Pulmonary Infection (CPI) score and Acute Physiology and Chronic Health evaluation II (APACHE II) score were recorded in ALI patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of 28 days mortality in ALI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the expression level of plasma miR-142a-5p and the value of SOFA score and APACHE II score in predicting 28 days mortality in ALI patients. Results: The expression level of plasma miR-142a-5p, SOFA score, CPIS score and APACHE II score in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $P<0.01$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the low ratio of arterial partial pressure of oxygen to inhaled oxygen concentration ( $OR=1.704, 95\% CI: 1.206-2.903$ ), high SOFA score ( $OR=2.107, 95\% CI: 1.528-4.105$ ), APACHE II score ( $OR=2.703, 95\% CI: 1.805-5.237$ ) and the expression level of plasma miR-142a-5p ( $OR=3.215, 95\% CI: 2.106-5.903$ ) were independent risk factor for 28 days mortality in ALI patients. The ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve ( $0.896, 95\% CI: 0.835-0.956$ ) for predicting 28 days mortality of ALI patients was the largest when the expression of plasma miR-142a-5p, SOFA score and APACHE II score were combined, and their sensitivity ( $90.5\%$ ) and specificity ( $84.7\%$ ) were higher. The correlation analysis showed that the expression level of plasma miR-142a-5p was positively correlated with SOFA score and APACHE II score ( $P<0.01$ ). Conclusion The elevated expression of plasma miR-142a-5p is associated with poor prognosis of ALI patients, and it is an independent risk factor for 28

\* 基金项目:海南省医药卫生科研基金项目(No:18A200005)

\* 通信作者:曾宗鼎, E-mail: zengzdaa@163.com, 海南省三亚市解放四路 1154 号

days mortality of ALI patients. Combined use of SOFA score and APACHE II score has certain value in predicting 28 days mortality of ALI patients.

**Key words** Acute lung injury; MiR-142a-5p; Prognostic evaluation

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种重症呼吸系统疾病,有效评估 ALI 患者的严重程度对指导治疗和改善预后有重要的意义<sup>[1]</sup>。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)作为一类新型的基因调控分子,在 ALI 发病过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。研究发现,miR-142a-5p 在 ALI 中发生差异表达,有望成为治疗 ALI 的潜在靶点<sup>[3]</sup>。本研究检测 ALI 患者血浆 miR-142a-5p 表达水平,分析其对 ALI 患者 28 d 病死率的预测价值,报道如下。

## 资料与方法

**一般资料** 选取 2016 年 1 月-2019 年 3 月三亚中心医院呼吸内科收治的 ALI 患者 118 例(男 75,女 43),年龄 34~83 岁,平均(58.6±10.2)岁。纳入标准:参考 ALI 的诊断标准<sup>[4]</sup>。排除标准:①临床诊断不明确者;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病及其他呼吸系统疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

**方法** 采用回顾性方法,记录 ALI 患者发病当天的临床资料,根据 ALI 患者住院 28 d 病死率情况,将其分为存活组(77 例)和死亡组(41 例)。记录所有 ALI 患者序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)及急性生理与慢性健康状况评分系统 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分。

**miR-142a-5p 检测** 所有 ALI 患者均于发病当天采集静脉血 5 mL 置于 EDTA 抗凝管中,离心分离血浆, -80℃ 低温冰箱保存待测。在 ABI 7500 型荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国 ABI 公司)上进行实时荧光定量 PCR。miR-142a-5p 的设计引物购自上海生工公司。以 U6 为实验内参,PCR 反应体系为 20 μL:1 μL 引物及探针 Mix(20×), 10 μL TaqMan 通用混合物溶液(2×), 1.33 μL 反转录产物 cDNA, 7.67 μL 无核酸酶的水;反应条件为:95℃ 10 min 1 个循环, 95℃ 15 s, 60℃ 60 s 进行 45 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-142a-5p 的表达水平,其中  $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{U6}$ 。

**统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两独立样本比较采用成组  $t$  检

验。计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 ALI 患者 28 d 病死率的危险因素。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析血浆 miR-142a-5p 表达水平预测 ALI 患者 28 d 病死率的价值,曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用  $Z$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**一般资料** 死亡组平均动脉压、呼气末正压及动脉血氧分压与吸入氧浓度比值与存活组比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。2 组的性别、年龄、体质指数、基础疾病、病因、呼吸频率、心率、收缩压、舒张压、动脉血氧分压( $PaO_2$ )及动脉二氧化碳分压( $PaCO_2$ )比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 1。

**血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分** 死亡组血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分明显高于存活组( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 2。

**多因素 Logistic 回归分析 ALI 患者 28d 病死率的危险因素** 以 ALI 患者是否死亡为因变量(死亡组:  $Y = 1$ , 存活组:  $Y = 0$ ),将存活组和死亡组有统计学意义的项目:平均动脉压、呼气末正压、 $PaO_2$  与吸入氧浓度比值、SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分及血浆 miR-142a-5p 表达水平进行多因素 Logistic 回归分析,发现  $PaO_2$  与吸入氧浓度比值低、SOFA 评分、APACHE II 评分及血浆 miR-142a-5p 表达水平升高是 ALI 患者 28d 病死率的独立危险因素,其 OR (95% CI) 值分别为 1.704 (1.206 ~ 2.903)、2.107 (1.528 ~ 4.105)、2.703 (1.805 ~ 5.237)、3.215 (2.106 ~ 5.903),见表 3。

**血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分预测 ALI 患者 28 d 病死率的价值** 三项联合预测 ALI 患者 28 d 病死率的 AUC 明显高于各单项( $Z = 4.465, 5.720, 5.218, P$  均  $< 0.05$ ),其敏感度和特异性为 90.5% 和 84.7%,见表 4。

**血浆 miR-142a-5p 表达水平与 SOFA 评分及 APACHE II 评分的相关性分析** Pearson 相关分析显

表 1 死亡组和存活组一般资料比较

| 项目                                          | 存活组( <i>n</i> = 77) | 死亡组( <i>n</i> = 41) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|------------|
| 男性[例(%)]                                    | 47(61.0)            | 28(68.3)            | 0.608        | 0.436      |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )                     | 57.80 $\pm$ 10.28   | 59.24 $\pm$ 10.16   | 1.502        | 0.164      |
| 体质指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )  | 23.36 $\pm$ 2.25    | 22.94 $\pm$ 2.40    | 0.728        | 0.530      |
| 糖尿病史[例(%)]                                  | 13(16.9)            | 5(12.2)             | 0.455        | 0.500      |
| 高血压史[例(%)]                                  | 22(28.6)            | 8(19.5)             | 1.158        | 0.282      |
| 冠心病病史[例(%)]                                 | 7(9.1)              | 5(12.2)             | 0.282        | 0.595      |
| 病因[例(%)]                                    |                     |                     | 0.746        | 0.388      |
| 感染                                          | 52(67.5)            | 26(63.4)            | —            | —          |
| 创伤                                          | 17(22.1)            | 12(29.3)            | —            | —          |
| 胰腺炎                                         | 5(6.5)              | 2(4.9)              | —            | —          |
| 其他                                          | 3(3.9)              | 1(2.4)              | —            | —          |
| 呼吸频率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )               | 29.58 $\pm$ 5.20    | 30.12 $\pm$ 5.70    | 0.864        | 0.313      |
| 心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )                 | 105.72 $\pm$ 16.30  | 107.83 $\pm$ 18.24  | 0.926        | 0.278      |
| 平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )               | 84.50 $\pm$ 17.36   | 61.83 $\pm$ 14.15   | 4.217        | 0.031      |
| 呼气末正压(cmH <sub>2</sub> O, $\bar{x} \pm s$ ) | 8.46 $\pm$ 2.28     | 12.95 $\pm$ 2.72    | 4.382        | 0.024      |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )   | 61.45 $\pm$ 14.50   | 60.14 $\pm$ 14.30   | 0.727        | 0.528      |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )  | 37.36 $\pm$ 7.34    | 39.28 $\pm$ 7.53    | 0.975        | 0.260      |
| 动脉血氧分压与吸入氧浓度比值( $\bar{x} \pm s$ )           | 126.20 $\pm$ 22.85  | 91.64 $\pm$ 12.17   | 4.902        | 0.012      |

表 2 死亡组和存活组血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、CPIS 评分、APACHE II 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例  | miR-142a-5p     | SOFA 评分(分)       | CPIS 评分(分)      | APACHE II 评分(分)  |
|------------|----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| 存活组        | 77 | 0.34 $\pm$ 0.08 | 14.50 $\pm$ 4.80 | 5.10 $\pm$ 1.60 | 13.40 $\pm$ 3.60 |
| 死亡组        | 41 | 2.15 $\pm$ 0.72 | 20.70 $\pm$ 6.30 | 8.20 $\pm$ 3.10 | 24.80 $\pm$ 5.20 |
| <i>t</i> 值 |    | 15.924          | 5.162            | 4.813           | 9.247            |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001          | 0.005            | 0.014           | <0.001           |

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ALI 患者 28d 病死率的危险因素

| 因素                        | $\beta$ 值 | <i>SE</i> | <i>Wald</i> 值 | <i>OR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|-----------|-----------|---------------|----------------------------|------------|
| 平均动脉压                     | 0.087     | 0.025     | 1.826         | 0.995(0.916 ~ 1.437)       | 0.184      |
| 呼气末正压                     | 0.181     | 0.047     | 1.994         | 1.206(0.992 ~ 1.865)       | 0.120      |
| PaO <sub>2</sub> 与吸入氧浓度比值 | 0.792     | 0.218     | 4.305         | 1.704(1.206 ~ 2.903)       | 0.035      |
| SOFA 评分                   | 0.905     | 0.327     | 4.870         | 2.107(1.528 ~ 4.105)       | 0.017      |
| CPIS 评分                   | 0.096     | 0.038     | 2.450         | 1.118(0.964 ~ 1.703)       | 0.095      |
| APACHE II 评分              | 1.328     | 0.872     | 7.152         | 2.703(1.805 ~ 5.237)       | <0.001     |
| miR-142a-5p               | 1.347     | 0.995     | 9.654         | 3.215(2.106 ~ 5.903)       | <0.001     |

表 4 血浆 miR-142a-5p 表达水平及 SOFA 评分、APACHE II 评分预测 ALI 患者 28 d 病死率的价值

| 项目           | 最佳<br>截断值 | AUC(95% <i>CI</i> )  | 敏感度<br>(%) | 特异性<br>(%) | 阳性预测<br>值(%) | 阴性预测<br>值(%) | 阳 性<br>似然比 | 阴 性<br>似然比 |
|--------------|-----------|----------------------|------------|------------|--------------|--------------|------------|------------|
| miR-142a-5p  | 1.26      | 0.824(0.768 ~ 0.887) | 83.0       | 78.2       | 81.4         | 80.5         | 3.807      | 0.217      |
| SOFA 评分      | 16.60 分   | 0.762(0.705 ~ 0.822) | 77.8       | 70.5       | 73.6         | 75.2         | 2.637      | 0.315      |
| APACHE II 评分 | 18.40 分   | 0.790(0.732 ~ 0.851) | 80.2       | 74.0       | 77.5         | 78.0         | 3.085      | 0.268      |
| 三项联合         | —         | 0.896(0.835 ~ 0.956) | 90.5       | 84.7       | 88.3         | 86.4         | 5.915      | 0.112      |

示,死亡组血浆 miR-142a-5p 表达水平与 SOFA 评分及 APACHE II 评分呈正相关( $r=0.715$ 、 $0.772$ , $P$  均  $<0.01$ )。存活组血浆 miR-142a-5p 表达水平与 SOFA 评分及 APACHE II 评分无明显相关性( $r=0.108$ 、 $0.136$ , $P$  均  $>0.05$ )。

讨 论

ALI 是指创伤、感染、休克等原因导致的进行性缺氧性呼吸衰竭,miRNA 参与细胞的分化、增殖、(下转第 324 页)

- (CRRT)[J]. *Pediatr Nephrol*,2019,34(6):1147-1150.
- 12 Nee J,Jörres A, Krannich A, et al. Elimination of glutamate using CRRT for 72h in patients with post-cardiac arrest syndrome: A randomized clinical pilot trial[J]. *Resuscitation*,2019,144(1):54-59.
  - 13 Chappell K,Kimmons LA, Haller JT, et al. Levetiracetam pharmacokinetics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy[J]. *J Critic Care*,2021,61(2):216-220.
  - 14 Al-Harbi NO,Nadeem A,Ahmad SF, et al. Amelioration of sepsis-induced acute kidney injury through inhibition of inflammatory cytokines and oxidative stress in dendritic cells and neutrophils respectively in mice: Role of spleen tyrosine kinase signaling[J]. *Biochimie*,2019,158(1):102-110.
  - 15 Wang L,Wang K,Tian Z. miR-128-3p inhibits NR1P1 expression and promotes inflammatory response to acute kidney injury in sepsis[J]. *Inflammation*,2020,43(5):1772-1779.
  - 16 Méhul B,Ménigot C, Fogel P, et al. Proteomic analysis of stratum

- corneum in Cutaneous T - Cell Lymphomas and psoriasis[J]. *Exper Dermatol*,2019,28(3):317-321.
- 17 Kadoglou NPE, Kassimis G, Patsourakos N, et al. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them[J]. *Cytokine*,2021,138:155364.
  - 18 Hulshof L,Hack DP,Hasnoe QCJ, et al. A minimally invasive tool to study immune response and skin barrier in children with atopic dermatitis[J]. *Brit J Dermatol*,2019,180(3):621-630.
  - 19 Zhang GH,Ye ZH, Guan HJ, et al. Impact of serum omentin-1 concentrations on functional outcome among acute intracerebral hemorrhage patients[J]. *Clin Chim Acta*,2020,503(1):169-174.
  - 20 孙立新,黄涛,高扬,等. 连续性肾脏替代疗法对老年重症急性肾衰竭患者肾功能、血流动力学及炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*,2019,39(24):6036-6039.

(2021-03-02 收稿 2022-07-06 修回)

(上接第317页)

凋亡及血管生成,与ALI的发病过程有关<sup>[5]</sup>。本研究死亡组血浆miR-142a-5p表达水平及SOFA评分、CPIS评分、APACHE II评分均明显高于存活组,提示miR-142a-5p表达水平及SOFA评分、CPIS评分、APACHE II评分与ALI患者预后较差有关。袁超等<sup>[6]</sup>报道在急性呼吸窘迫综合征患者中,死亡组APACHE II评分明显高于存活组,APACHE II评分对ARDS患者肺损伤程度及预后具有较高的诊断价值。Cao等<sup>[7]</sup>研究认为,在ALI患者miR-142表达水平明显升高,且其水平变化与ALI患者病情严重程度和预后密切相关。本研究发现PaO<sub>2</sub>与吸入氧浓度比值低、SOFA评分、APACHE II评分及血浆miR-142a-5p表达水平升高是ALI患者28d病死率的独立危险因素。李嘉舟等<sup>[8]</sup>研究显示,PaO<sub>2</sub>与吸入氧浓度比值低及APACHE II评分高是ARDS患者死亡的独立影响因素,可作为评估ARDS严重程度的重要指标。本研究发现血浆miR-142a-5p表达水平及SOFA评分、APACHE II评分三项联合预测ALI患者28d病死率的AUC最大,其敏感度和特异性较高。说明miR-142a-5p及SOFA评分、APACHE II评分三项联合检测有助于提高预测ALI患者28d病死率的价值。本研究显示,死亡组血浆miR-142a-5p表达水平与SOFA评分及APACHE II评分均呈正相关。Lu等<sup>[9]</sup>研究认为,miR-142与ALI的疾病发展和疾病严重性有关,可作为ALI预后评估的生

物标志物,同时也为临床治疗ALI提供新的思路。本研究发现血浆miR-142a-5p表达水平升高与ALI患者预后不良相关,对预测ALI患者28d病死率具有较好的价值。

#### 参考文献

- 1 Brandenberger C,Kling KM,Vital M, et al. The role of pulmonary and systemic immunosenescence in acute lung injury[J]. *Aging Dis*,2018,9(4):553-565.
- 2 Ferruelo A,Peñuelas ó, Lorente JA. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury[J]. *Ann Transl Med*,2018,6(2):34.
- 3 Zhou Z, You Z. Mesenchymal stem cells alleviate LPS-induced acute lung injury in mice by MiR-142a-5p-Controlled pulmonary endothelial cell autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*,2016,38(1):258-66.
- 4 金发光. 急性肺损伤的诊治研究现状及进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*,2013,6(1):1-3.
- 5 Zhang D,Chang Y,Han S, et al. The microRNA expression profile in rat lung tissue early after burn injury[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*,2018,24(3):191-198.
- 6 袁超,金娜. APACHE II评分和血管性血友病因子对急性呼吸窘迫综合征肺损伤程度及预后的评估价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*,2016,15(2):142-146.
- 7 Cao Y,Lyu YI,Tang J, et al. MicroRNAs: Novel regulatory molecules in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Biomed Rep*,2016,4(5):523-527.
- 8 李嘉舟,蒋丽娜,孟青,等. 肺部超声在急性呼吸窘迫综合征严重程度评估中的应用[J]. *临床超声医学杂志*,2018,20(8):531C534.
- 9 Lu XG,Kang X,Zhan LB, et al. Circulating miRNAs as biomarkers for severe acute pancreatitis associated with acute lung injury[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(41):7440-7449.

(2020-03-25 收稿 2022-07-08 修回)