

脓毒症急性肺损伤患者血清 CircANKRD36 表达与炎症因子水平及预后相关

梅凯 唐兰 于佳 徐圣君

成都市第五人民医院(成都中医药大学附属第五人民医院/第二临床医学院)老年医学科,
成都市老年疾病研究所,四川成都 611137

摘要 目的:探讨脓毒症急性肺损伤患者血清环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36(CircANKRD36)表达与炎症因子水平及预后的关系。方法:收集脓毒症急性肺损伤住院患者 112 例为肺损伤组,根据 28 d 生存状况分为死亡组(42 例)和生存组(70 例);另选取同期收治的单纯脓症患者 110 例为脓毒症组。收集所有患者一般资料并进行比较。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测血清 CircANKRD36 表达水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清炎症因子水平,采用 Pearson 相关性分析肺损伤组患者血清 CircANKRD36 与炎症因子水平的关系,采用多因素 Logistic 回归分析影响脓毒症急性肺损伤患者不良预后的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CircANKRD36 对脓毒症急性肺损伤患者不良预后的预测价值。结果:肺损伤组氧合指数(OI)低于脓毒症组,急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高于脓毒症组(P 均 <0.05);死亡组 OI 低于生存组,APACHE II 评分、SOFA 评分、肺损伤预测评分(LIPS)高于生存组(P 均 <0.05)。肺损伤组血清 CircANKRD36、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平高于脓毒症组(P 均 <0.05),死亡组血清 CircANKRD36、IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平高于生存组(P 均 <0.05)。Pearson 相关性分析显示,肺损伤组血清 CircANKRD36 与 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平呈正相关(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,低 OI 水平、高 APACHE II 评分、高水平 CircANKRD36、CRP、PCT 是影响脓毒症急性肺损伤患者不良预后的危险因素(P 均 <0.05)。血清 CircANKRD36 预测脓毒症急性肺损伤患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.836,其联合 OI、APACHE II 评分、CRP、PCT 共同预测的 AUC 为 0.963,高于各项单独诊断。结论:脓毒症急性肺损伤患者血清 CircANKRD36 表达上调,与炎症因子水平及预后密切相关,可作为预后评估的生物标志物。

关键词 脓毒症急性肺损伤;环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36;炎症因子;预后

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240507

Relationship between expression of CircANKRD36 and level of inflammatory factors and prognosis in patients with septic acute lung injury MEI Kai, TANG Lan, YU Jia, XU Sheng-jun. Department of Geriatrics, Chengdu Fifth People's Hospital (Affiliated Fifth People's Hospital/Second Clinical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine), Chengdu Institute of Geriatric Diseases, Sichuan Chengdu 611137, China

Corresponding author: MEI Kai, E-mail: lmlmlm20224@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum circular RNA ankyrin repeat domain 36 (CircANKRD36) and the levels of inflammatory factors, prognosis in patients with septic acute lung injury. Methods: Totally, 112 patients with septic acute lung injury were collected as the lung injury group. According to the 28-day follow-up, they were grouped into a death group of 42 cases and a survival group of 70 cases; another 110 patients with simple sepsis who were treated were regarded as the sepsis group. General data of all patients were collected and compared. The relative expression level of serum CircANKRD36 was detected by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). Serum levels of inflammatory factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation was applied to analyze the relationship between serum CircANKRD36 and inflammatory factor levels in patients in lung injury group. Multivariate logistic regression analysis was applied to analyze the risk factors for poor prognosis in patients with septic acute lung injury. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of serum CircANKRD36 for poor prognosis in patients with septic acute lung injury. Results: The oxygenation index (OI) in the lung injury group was lower than that in the sepsis

group ($P < 0.05$), and the APACHE II score and SOFA score in the lung injury group were higher than those in the sepsis group (all $P < 0.05$); the OI of the death group was lower than that of the survival group, and the APACHE II score, SOFA score and LIPS score in the death group were higher than those in the survival group (all $P < 0.05$). The levels of serum CircANKRD36, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in the lung injury group were higher than those in the sepsis group (all $P < 0.05$). The levels of serum CircANKRD36, IL-6, TNF- α , CRP and PCT in the death group were higher than those in the survival group (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CircANKRD36 in the lung injury group was positively correlated with IL-6, TNF- α , CRP, and PCT levels (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low level of OI, high APACHE II score, high expressions of CircANKRD36, CRP and PCT were risk factors for poor prognosis in patients with septic acute lung injury (all $P < 0.05$). The area under curve (AUC) of serum CircANKRD36 for predicting the prognosis of patients with acute lung injury in sepsis group was 0.836, the AUC predicted by the combination of OI, APACHE II score, CRP and PCT was 0.963, which was higher than that of each single diagnosis. Conclusion: Serum CircANKRD36 expression is up-regulated in patients with septic acute lung injury, which is closely related to the level of inflammatory factors and prognosis of patients, and can be used as a biomarker for prognosis evaluation of patients with septic acute lung injury.

Key words Septic acute lung injury; Circular RNA ankyrin repeat domain 36; Inflammatory factors; Prognosis

脓毒症是由感染所致的全身炎症反应,持续的炎症反应会导致多器官功能障碍,肺是最容易发生感染的器官^[1,2],近一半的脓毒症患者可出现急性肺损伤^[3]。急性肺损伤患者预后较差,病死率较高。环状 RNA (CircRNA) 是属于非编码 RNA (ncRNA) 的一种新型 RNA,目前的动物实验已证实,多种 CircRNA 在脓毒症急性肺损伤中呈现异常表达^[4,5],CircANKRD36 属于 CircRNA 中的一种,在炎症损伤中通过吞噬微小核糖核酸发挥作用,CircANKRD36 可通过吞噬作用负调节具有抗炎损伤活性的 miRNA^[6]。环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36 (circular RNA ankyrin repeat domain 36, CircANKRD36) 是 2 型糖尿病患者 220 个异常表达的环状 RNA 中表达量最高的一个,与患者代谢和炎症因子有关,沉默 CircANKRD36 可降低 2 型糖尿病大鼠血糖和胰岛素水平,改善胰岛素抵抗^[7]。CircANKRD36 被检测到在脓毒症急性呼吸窘迫综合征患者血清中过度表达^[8]。急性呼吸窘迫综合征是急性肺损伤的最终严重阶段,推测 CircANKRD36 在脓毒症急性肺损伤中可能出现表达异常。本研究通过检测脓毒症急性肺损伤患者血清中 CircANKRD36 的表达,探讨其与炎症因子及其预后的关系。

资料与方法

1. 研究对象与分组:收集 2019 年 3 月至 2022 年 2 月成都市第五人民医院收治的脓毒症急性肺损伤患者 112 例为肺损伤组,从接受治疗开始随访 28d,根据患者生存状况分为死亡组 (42 例) 和生存组 (70 例)。另选取同期收治的单纯脓毒症患者

110 为脓毒症组。纳入标准:①脓毒症诊断符合 2016 年版脓毒症 3.0 诊断标准^[9];②肺损伤诊断符合柏林定义急性肺损伤诊断标准^[10]。排除标准:①其他原因所致肺损伤;②合并免疫缺陷病;③合并肺出血或肺动脉栓塞;④伴有恶性肿瘤;⑤合并肺部感染、心源性肺水肿等其他肺部疾病;⑥严重心、肝、肾功能障碍;⑦认知障碍。本研究经医院伦理学委员会审批 (20190117),所有患者及家属签署知情同意书。

2. 临床资料收集:收集患者性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、原发感染部位、氧合指数 (oxygenation index, OI); 对患者进行急性生理与慢性健康状况评估 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[11]、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分^[12],肺损伤组患者进行肺损伤预测评分 (lung injury prediction score, LIPS)^[13]。

3. 血液样本收集:所有患者入院时采集静脉血 10 mL, 4℃ 3 000 转/min 离心 15 min, 分离血清, 保存 2 份, 一份用于检测血清 CircANKRD36 表达水平, 另一份用于检测血清炎症因子水平。置入 -80℃ 冰箱冷冻待测。

4. 实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 法检测血清 CircANKRD36 表达水平:使用 TRIzol 试剂 (15596026, 赛默飞世尔科技公司) 提取各组样品中总 RNA 后, 使用 NanoDrop ND-12000 分光光度计 (美国 Thermo 公司提供) 评估总 RNA 浓度和纯度。随后使用反转录试剂盒 (RRO47AA, 日本 Takara 公

司)反转录成cDNA,使用 SYBR Green Realtime PCR MasterMix(QPK-201 ,北京索莱宝科技有限公司)、qRT-PCR 仪(CG-05,力康国际贸易有限公司)扩增 cDNA,采集各指标循环阈值(CT 值)。扩增条件:98℃初始变性 2 min,98℃变性 10 s,30 个循环,56℃退火 10 s,72℃延伸 15 s,然后 72℃延伸 2 min。以 β -actin 为内参,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司提供。引物序列如下:CircANKRD36:5'-GAG-GCCACAAGTGATGAGA-3' (正向),5'-CCTGGTG-GTTTCAGAAGAC-3' (反向); β -actin:5'-CCAAC-CGCCAGAAGATGA-3' (正向),5'-CCAGAGCCGTACAGGGATAG-3'(反向)。

5. 血清炎症因子水平检测:采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清中白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)水平,ELISA 试剂盒购自默沙克生物科技有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

6. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析血清 CircANKRD36 与炎症因子水平的相关性;多因素 Logistic 回归分析脓毒症肺损伤患者不良预后的影响因素;受试者工作特征(receiver operating charac-

teristic,ROC)曲线评价 CircANKRD36 对脓毒症肺损伤患者不良预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脓毒症组与肺损伤组相关指标比较:脓毒症组与肺损伤组性别、年龄、BMI、原发感染部位比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。肺损伤组 OI 低于脓毒症组,APACHE II 评分、SOFA 评分高于脓毒症组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2. 脓毒症组与肺损伤组血清 CircANKRD36、炎症因子水平比较:肺损伤组血清 CircANKRD36、IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平高于脓毒症组(P 均 < 0.05),见表 2。

3. 死亡组与生存组相关指标比较:死亡组与生存组性别、年龄、BMI、原发感染部位比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。死亡组 OI 低于生存组,APACHE II 评分、SOFA 评分、LIPS 评分高于生存组(P 均 < 0.05),见表 3。

4. 死亡组与生存组血清 CircANKRD36、炎症因子水平比较:死亡组血清 CircANKRD36、IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平高于生存组(P 均 < 0.05),见表 4。

5. 肺损伤组血清 CircANKRD36 与炎症因子水平的相关性:Pearson 相关性分析显示,肺损伤组血清 CircANKRD36 与 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平呈正相关($r = 0.459, 0.506, 0.395, 0.551, P$ 均 < 0.05),见图 1。

表 1 脓毒症组与肺损伤组相关指标比较

项目	脓毒症组($n = 110$)	肺损伤组($n = 112$)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	52(47.3)	65(58.0)	2.579	0.108
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.60 $\pm$ 7.85	58.00 $\pm$ 7.75	0.382	0.703
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.48 $\pm$ 2.82	22.11 $\pm$ 2.73	0.993	0.322
原发感染部位[例(%)]			0.494	0.920
呼吸道感染	29(26.4)	26(23.2)		
腹部感染	31(28.2)	34(30.4)		
泌尿系统感染	22(20.0)	25(22.3)		
其他	28(25.4)	27(24.1)		
OI(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	295.36 $\pm$ 53.20	253.80 $\pm$ 25.02	7.469	< 0.001
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	14.30 $\pm$ 4.36	21.00 $\pm$ 5.96	9.546	< 0.001
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.60 $\pm$ 1.86	12.25 $\pm$ 2.96	16.993	< 0.001

表 2 脓毒症组与肺损伤组血清 CircANKRD36、炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	脓毒症组($n = 110$)	肺损伤组($n = 112$)	t 值	P 值
CircANKRD36	1.02 $\pm$ 0.26	1.71 $\pm$ 0.50	12.865	< 0.001
IL-6(ng/L)	13.65 $\pm$ 4.63	21.31 $\pm$ 6.82	9.774	< 0.001
TNF- α (μ g/L)	7.26 $\pm$ 2.15	13.59 $\pm$ 3.33	16.793	< 0.001
CRP(mg/L)	16.25 $\pm$ 5.06	27.63 $\pm$ 7.40	13.352	< 0.001
PCT(ng/mL)	0.72 $\pm$ 0.23	1.54 $\pm$ 0.45	17.049	< 0.001

表 3 生存组与死亡组相关指标比较

项目	死亡组(<i>n</i> = 42)	生存组(<i>n</i> = 70)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	25(59.5)	40(57.1)	0.061	0.805
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.50 $\pm$ 7.65	57.70 $\pm$ 7.81	0.529	0.598
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.52 $\pm$ 2.62	21.87 $\pm$ 2.79	1.221	0.225
原发感染部位[例(%)]			1.482	0.686
呼吸道感染	12(28.6)	14(20.0)		
腹部感染	11(26.2)	23(32.9)		
泌尿系统感染	10(23.8)	15(21.4)		
其他	9(21.4)	18(25.7)		
OI(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	226.25 $\pm$ 24.56	270.33 $\pm$ 25.29	9.026	<0.001
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	28.50 $\pm$ 7.62	16.50 $\pm$ 4.97	10.089	<0.001
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	17.50 $\pm$ 3.81	9.10 $\pm$ 2.45	14.208	<0.001
LIPS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	7.50 $\pm$ 2.06	4.70 $\pm$ 1.26	8.935	<0.001

表 4 生存组与死亡组血清 CircANKRD36、炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组(<i>n</i> = 42)	生存组(<i>n</i> = 70)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CircANKRD36	1.91 $\pm$ 0.61	1.59 $\pm$ 0.43	3.249	0.002
IL-6(ng/L)	27.05 $\pm$ 8.39	17.87 $\pm$ 5.88	6.794	<0.001
TNF- α (μ g/L)	16.56 $\pm$ 4.70	11.81 $\pm$ 2.51	6.972	<0.001
CRP(mg/L)	35.25 $\pm$ 8.93	23.06 $\pm$ 6.48	8.341	<0.001
PCT(ng/mL)	2.06 $\pm$ 0.61	1.23 $\pm$ 0.35	9.160	<0.001

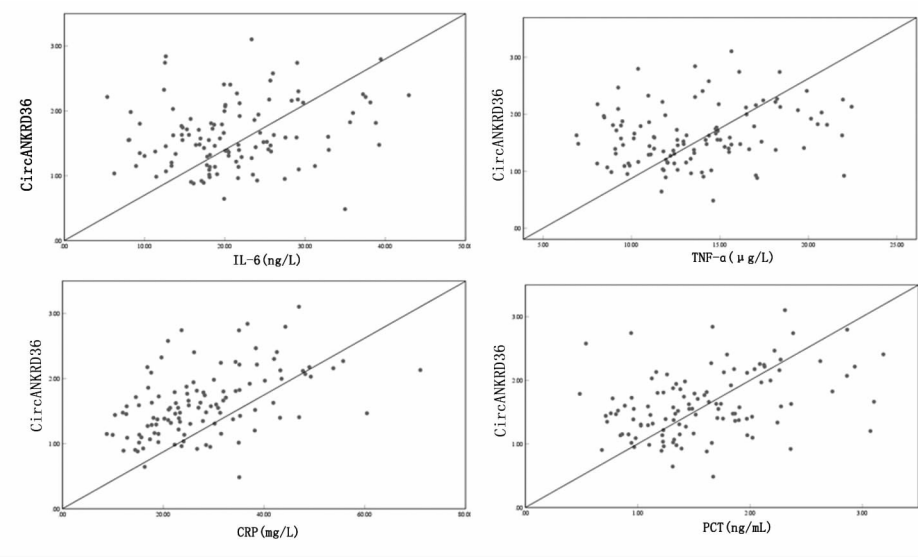


图 1 肺损伤组血清 CircANKRD36 与炎症因子水平的相关性

6. 影响肺损伤患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析:以肺损伤组患者预后为因变量(死亡 = 1,生存 = 0),以表 3 和表 4 单因素分析中筛选出差异常显著的 OI、APACHE II 评分、SOFA 评分、LIPS 评分、血清 CircANKRD36、IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(各自变量经共线性检验显示,容差均在 0 ~ 1 之间、方差膨胀因子 < 10,没有共线性),结果表明,低 OI 水平、高

APACHE II 评分、血清 CircANKRD36、CRP 及 PCT 高表达是影响脓毒症急性肺损伤患者不良预后的危险因素(*P* 均 < 0.05),见表 5。

7. 血清 CircANKRD36 对脓毒症急性肺损伤患者预后的预测价值:以多因素分析中有差异的 OI、APACHE II 评分、CRP、PCT、CircANKRD36 为检验变量,患者预后为状态变量(死亡 = 1,存活 = 0)进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CircANKRD36 预测

脓毒症急性肺损伤患者预后的曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.836(95% CI 0.754 ~ 0.899),截断值为 1.81,敏感度为 66.7%,特异性为 90.0%,OI、APACHE II 评分、CRP、PCT 的检测价值见表 6,五者

联合诊断的 AUC 为 0.963,高于各单项单独诊断 (ZCircANKRD36、OI、APACHE II 评分、CRP、PCT = 3.146、4.786、4.100、2.257、3.194, $P = 0.002$ 、0.000、0.000、0.024、0.001)。

表 5 肺损伤患者预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% 置信区间	P 值
OI	0.395	0.156	6.425	1.485	1.094 ~ 2.016	0.011
APACHE II 评分	0.328	0.136	5.812	1.388	1.063 ~ 1.812	0.016
SOFA 评分	0.264	0.162	2.654	1.302	0.948 ~ 1.789	0.103
LIPS 评分	0.345	0.184	3.516	1.412	0.984 ~ 2.025	0.061
CircANKRD36	0.419	0.159	6.935	1.520	1.113 ~ 2.076	0.008
IL-6	0.307	0.185	2.763	1.360	0.946 ~ 1.954	0.096
TNF- α	0.264	0.195	1.832	1.302	0.888 ~ 1.908	0.176
CRP	0.463	0.216	4.598	1.589	1.041 ~ 2.427	0.032
PCT	0.529	0.201	6.938	1.698	1.145 ~ 2.518	0.008

表 6 各影响因素预测脓毒症急性肺损伤患者预后价值

因素	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数	界值
OI	0.723	0.631 ~ 0.803	73.81	61.43	0.352	248.18
APACHE II 评分	0.791	0.704 ~ 0.862	73.81	80.00	0.538	22.82
CRP	0.889	0.816 ~ 0.941	78.57	92.86	0.714	31.31
PCT	0.831	0.748 ~ 0.895	83.33	77.14	0.605	1.52
CircANKRD36	0.836	0.754 ~ 0.899	66.67	90.00	0.567	1.81
联合	0.963	0.909 ~ 0.989	83.33	98.57	0.819	-

讨 论

急性肺损伤因其发病早且发病率高已被认为是脓毒症相关死亡的主要原因^[14]。氧化损伤及由氧化损伤产生的炎症反应是急性肺损伤的基本病理过程^[15]。目前对于脓毒症急性肺损伤的研究取得了一定的进展,但其发病率和死亡率依然较高,且预后较差^[16]。了解脓毒症急性肺损伤的确切作用机制,有助于临床医师及时采取干预措施,提高患者生存率,改善预后。

CircRNA 不受 RNA 外切酶的影响,表达更稳定且不易发生降解,在真核生物中分布广泛。Bao 等^[5]通过动物实验发现,CircRNA 在脓毒症引起的急性肺损伤中呈现异常表达,可能在疾病的病理过程中发挥关键作用。Shen 等^[4]研究发现,Circ-0003091 在脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠中表达上调,敲低 Circ-0003091 能够通过调控 miR-149/Smad2 轴改善脓毒症诱导的急性肺损伤的促炎因子、细胞凋亡和内皮功能障碍。CircANKRD36 在糖尿病中表达上调,与糖尿病炎症相关^[17]。在脂多糖诱导的心肌细胞中,CircANKRD36 表达升高,参与

细胞凋亡与炎症损伤,提示 CircANKRD36 可作为临床治疗心肌炎的新靶点。以上研究表明,CircANKRD36 在多数疾病中发挥促进作用,对病情不利。CircANKRD36 在脓毒症导致的急性呼吸窘迫综合征患者血清中过度表达^[8]。急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征属于病情的不同阶段,推测 CircANKRD36 在脓毒症急性肺损伤中表达增加。本研究结果表明,肺损伤组血清 CircANKRD36 水平高于脓毒症组,且死亡组血清 CircANKRD36 水平高于存活组,提示 CircANKRD36 参与脓毒症急性肺损伤的病理过程,并与患者的不良预后密切相关。脓毒症是由感染所引起的全身炎症反应综合征,通常以肺部为靶点,炎症细胞被激活后释放的炎症因子能够诱导肺泡上皮细胞凋亡和氧化应激损伤,最终导致肺泡上皮功能障碍^[18]。研究表明,脓毒症诱导的急性肺损伤大鼠模型中炎症反应明显增强^[19]。本研究发现,肺损伤组血清 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平均高于脓毒症组,这与 Jia^[19]、罗成玲^[20]等的研究一致。肺损伤组血清 CircANKRD36 与 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平均呈正相关,且死亡组血清 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT 水平高于生存组,提示血清 Cir-

cANKRD36 水平越高,患者炎症反应越严重,出现不良预后的可能性越大。多因素 Logistic 回归分析显示,低水平 OI、高 APACHE II 评分、高水平 CircANKRD36、CRP、PCT 是影响脓毒症急性肺损伤患者不良预后的危险因素。同时 ROC 曲线表明,血清 CircANKRD36、OI、APACHE II 评分、CRP、PCT 均对患者的不良预后具有较高的预测价值,而五者联合预测的 AUC 为 0.963,高于单项分别预测,说明血清 CircANKRD36 对预测脓毒症急性肺损伤患者的预后有一定价值,其特异性较高,但敏感度较低,因此临床可根据患者血清 CircANKRD36 表达水平,结合患者 OI、APACHE II 评分、CRP、PCT 水平及个体差异,及时制定有效的干预措施,提高患者生存率,改善预后。

本研究所纳入样本数量较小,由于患者个体差异的存在,试验数据或许存在一定的偏倚。血清 CircANKRD36 在患者炎症反应及其预后中的具体作用机制需要后续结合基础实验进行深入研究。

参考文献

1

Font MD,Thyagarajan B,Khanna AK. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis,pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am,2020,104(4):573-585.

2

徐丽,孙鹏. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):503-519.

3

Park I,Kim M,Choe K,et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J,2019,53(3):1800786.

4

Shen MJ,Yan ST,Zhang XY,et al. The circular RNA hsa-circ-0003091 regulates sepsis-induced lung injury by sponging the miR-149/Smad2 axis[J]. Aging (Albany NY),2022,14(12):5059-5074.

5

Bao X,Zhang Q,Liu N,et al. Characteristics of circular RNA expression of pulmonary macrophages in mice with sepsis-induced acute lung injury[J]. J Cell Mol Med,2019,23(10):7111-7115.

6

何娟娟. 长链非编码 RNA 与心肌凋亡[J]. 济宁医学院学报,2022,45(1):54-58.

7

Lu J,Pang L,Zhang B,et al. Silencing circANKRD36 inhibits streptozotocin-induced insulin resistance and inflammation in diabetic rats by targeting miR-145 via XBP1[J]. Inflamm Res,2021,70(6):695-704.

8

Lin Q,Liang Q,Qin C,et al. CircANKRD36 knockdown suppressed cell viability and migration of LPS-stimulated RAW264.7 cells by sponging MiR-330[J]. Inflammation,2021,44(5):2044-2053.

9

Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.

10

Ranieri VM,Rubenfeld GD,Thompson BT,et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. JAMA,2012,307(23):2526-2533.

11

Knapik P,Krzych LJ,Weigl W,et al. Mortality rate in polish intensive care units is lower than predicted according to the APACHE II scoring system[J]. Intensive Care Med,2017,43(11):1745-1746.

12

Jones AE,Trzeciak S,Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation[J]. Crit Care Med,2009,37(5):1649-1654.

13

Trillo-Alvarez C,Cartin-Ceba R,Kor DJ,et al. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample[J]. Eur Respir J,2011,37(3):604-609.

14

Xie Q,Wang Y,Zou GL. Protective effects of lavender oil on sepsis-induced acute lung injury via regulation of the NF-κB pathway[J]. Pharm Biol,2022,60(1):968-978.

15

Yang H,Lv H,Li H,et al. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF-κB pathways[J]. Cell Commun Signal,2019,17(1):62.

16

Zhang H,Mao YF,Zhao Y,et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 protects against sepsis-induced acute lung injury via promoting the release of soluble receptor for advanced glycation end products[J]. Oxid Med Cell Longev,2021,2021:8889313.

17

Fang Y,Wang X,Li W,et al. Screening of circular RNAs and validation of circANKRD36 associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Mol Med,2018,42(4):1865-1874.

18

Chen Y,Zhang F,Wang D,et al. Mesenchymal stem cells attenuate diabetic lung fibrosis via adjusting sirt3-mediated stress responses in rats[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:8076105.

19

Jia CM,Zhang FW,Wang SJ,et al. Tea polyphenols prevent sepsis-induced lung injury via promoting translocation of DJ-1 to mitochondria[J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:622507.

20

罗成玲,邓欣雨,杜先智,等. 降钙素原和 C 反应蛋白在评估脓毒症急性肺损伤病情严重程度及预后中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(15):1810-1813.

(2023-03-20 收稿 2023-11-29 修回)