

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 004

脓毒症诊治专题

## HMGB1、lncRNA H19 与脓毒症患者预后的关系

唐雯, 巴音查汗·博然衣, 张大权, 肖东, 刘艳



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C118)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科

通信作者: 刘艳, E-mail: 45559459@qq.com

**【摘要】目的** 分析血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、长链非编码 RNA H19(lncRNA H19)与脓毒症患者预后的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科诊治的脓毒症患者 128 例为研究对象, 根据其 28 d 临床结局分为生存组 87 例和死亡组 41 例。比较 2 组血清 HMGB1、lncRNA H19 水平。Logistic 多因素回归分析脓毒症患者预后的影响因素; 绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 HMGB1、lncRNA H19 评估患者预后的价值, 并采用决策曲线分析(DCA)血清 HMGB1、lncRNA H19 单独与联合评估的临床获益率。**结果** 死亡组血清 HMGB1 水平高于生存组, lncRNA H19 水平低于生存组( $t/P=5.212/ <0.001, 5.487/ <0.001$ )。Logistic 多因素回归分析结果显示, 血清 HMGB1 升高是脓毒症患者预后的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 3.710(1.965 \sim 7.004)$ ], 血清 lncRNA H19 升高为其独立保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.331(0.117 \sim 0.935)$ ]。ROC 曲线结果显示, 血清 HMGB1、lncRNA H19 及二者联合评估脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.760、0.788、0.867, 二者联合评估预后价值大于单项预测( $Z/P=3.245/ <0.001, 2.641/0.008$ )。绘制 DCA 曲线结果显示, 在阈值 0.23~0.73 范围内, 血清 HMGB1、lncRNA H19 联合评估模型评估脓毒症患者预后的净受益率优于单独检测。**结论** 血清 HMGB1 升高、lncRNA H19 降低可增加脓毒症患者 28 d 死亡风险, 检测二者水平可用于患者预后评估, 且联合评估可提高净受益率。

**【关键词】** 脓毒症; 高迁移率族蛋白 B1; 长链非编码 RNA H19; 预后**【中图分类号】** R631<sup>+</sup>.2 **【文献标识码】** A

**The relationship between HMGB1, lncRNA H19 and the prognosis of sepsis patients** Tang Wen, Bayinchahan Boraniyi, Zhang Daquan, Xiao Dong, Liu Yan. Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Liu Yan, E-mail: 45559459@qq.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C118)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum high mobility group protein B1 (HMGB1), long chain non coding RNA H19 (lncRNA H19) and the prognosis of sepsis patients. **Methods** One hundred and twenty-eight patients with sepsis diagnosed and treated by the Department of Critical Care Medicine of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from January 2020 to March 2022 were selected as the study objects. According to their 28-day clinical outcomes, they were divided into 87 survival patients and 41 death patients. Serum HMGB1 and lncRNA H19 levels were compared between the two groups. Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognosis of sepsis patients. The ROC was drawn to analyze the prognostic value of serum HMGB1 and lncRNA H19, and the decision curve (DCA) was used to analyze the clinical benefits of serum HMGB1 and lncRNA H19 separately and jointly. **Results** The level of serum HMGB1 in death group was higher than that in survival group, and the level of lncRNA H19 was lower than that in survival group ( $t/P=5.212/ <0.001, 5.487/ <0.001$ ). Logistic regression analysis showed that the increase of serum HMGB1 was an independent risk factor for the prognosis of sepsis patients [ $OR(95\% CI) = 3.710(1.965 \sim 7.004)$ ], and the increase of serum lncRNA H19 was an independent protective factor [ $OR(95\% CI) = 0.331(0.117 \sim 0.935)$ ]. The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum HMGB1, lncRNA H19 and their combination in evaluating the prognosis of sepsis patients were 0.760, 0.788 and 0.867, respectively. The combined prognostic value of the two was greater than the single prediction ( $Z/P=3.245/ <0.001, 2.641/0.008$ ). The results of DCA curve showed

that the net benefit rate of serum HMGB1 and lncRNA H19 combined evaluation model in evaluating the prognosis of sepsis patients was better than that of single detection within the threshold value of 0.23 ~ 0.73. **Conclusion** The increase of serum HMGB1 and the decrease of lncRNA H19 will increase the risk of death in sepsis patients at 28 days. Detection of the two levels can be used to evaluate the prognosis of patients, and the combined evaluation can improve the net benefit rate.

**【Key words】** Sepsis; High mobility group protein B1; Long chain non coding RNA H19; Prognosis

脓毒症是一种临床常见全身炎性反应综合征,随着病情进展,患者会出现休克症状,且极易继发多器官功能障碍<sup>[1-2]</sup>。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)、序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) 均为评价脓毒症患者病情的常用量表,缺点是无法反映其病理机制。高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 具有调节转录、稳定核酸结构等生物学功能,在脓毒症炎症反应维持中具有重要作用,在“延迟性”死亡效应中亦发挥关键作用<sup>[3]</sup>。长链非编码 RNA H19 (long non-coding RNA H19, lncRNA H19) 是一种活跃的调控因子,既往研究表明其在肿瘤的增殖、迁移中可发挥作用<sup>[4-5]</sup>,但随着研究的深入发现 lncRNA H19 与机体炎症反应情况密切相关<sup>[6]</sup>,有望成为脓毒症炎症反应控制的新靶向基因,但其对患者预后评估的具体价值尚缺乏报道。基于此,现分析脓毒症患者血清 HMGB1、lncRNA H19 水平及其在预后评估中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 3 月新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科诊治的脓毒症患者 128 例为研究对象,根据其 28 d 临床结局分为生存组 87 例和死亡组 41 例,2 组性别、年龄、体质量指数、感染部位、基础疾病史、并发症、体温、血小板计数、血红蛋白、乳酸、血钙、血钾、治疗方式比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。死亡组心率、呼吸频率、APACHE II 评分、SOFA 评分、白细胞计数、肌酐、尿素氮、降钙素原高于生存组,平均动脉压、血氧饱和度低于生存组 ( $P < 0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (KY20191219217),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合脓毒症诊断标准<sup>[7]</sup>;②发病至诊治时间  $< 72$  h;③年龄  $\geq 18$  岁。(2) 排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并原发性心、肝、肺、肾等严重器官功能障碍;③合并传染性疾病;④器官移植者;⑤先天性免疫缺陷。(3) 剔除标准:患者或家属中途自愿放弃治疗。

表 1 生存组与死亡组脓毒症患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of sepsis patients in survival group and death group

项 目	生存组 (n = 87)	死亡组 (n = 41)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [例 (%) ]			0.515	0.773
男	45 (51.72)	23 (56.10)		
女	42 (48.28)	18 (43.90)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	50.03 $\pm$ 7.11	48.69 $\pm$ 6.85	1.006	0.316
体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.51 $\pm$ 2.12	23.16 $\pm$ 2.05	1.636	0.104
感染部位 [例 (%) ]			0.067	0.999
呼吸系统	41 (47.13)	20 (48.78)		
消化系统	30 (34.48)	14 (34.15)		
泌尿系统	9 (10.34)	4 (9.76)		
颌面及浅表组织	5 (5.75)	2 (4.88)		
其他	2 (2.30)	1 (2.44)		
基础疾病史 [例 (%) ]				
高血压	16 (18.39)	9 (21.95)	0.225	0.635
糖尿病	8 (9.20)	5 (12.20)	0.044	0.833
并发症 [例 (%) ]				
循环衰竭	33 (37.93)	16 (39.02)	0.014	0.906
肾衰竭	22 (25.29)	11 (26.83)	0.035	0.852
肝衰竭	30 (34.48)	16 (39.02)	0.250	0.617
多器官功能障碍	22 (25.29)	12 (29.27)	0.226	0.634
消化道出血	9 (10.34)	4 (9.76)	0.044	0.833
凝血功能障碍	16 (18.39)	9 (21.95)	0.225	0.635
生命体征 ( $\bar{x} \pm s$ )				
体温 (°C)	38.56 $\pm$ 0.21	38.63 $\pm$ 0.14	1.939	0.055
心率 (次/min)	98.52 $\pm$ 5.69	101.95 $\pm$ 5.17	3.272	0.001
呼吸频率 (次/min)	19.52 $\pm$ 3.03	21.73 $\pm$ 0.85	4.578	<0.001
平均动脉压 (mmHg)	70.14 $\pm$ 2.41	63.56 $\pm$ 0.71	17.104	<0.001
动脉血氧饱和度 (%)	87.94 $\pm$ 1.46	83.34 $\pm$ 0.82	18.800	<0.001
APACHE II 评分 (分)	18.78 $\pm$ 0.60	20.37 $\pm$ 1.16	10.177	<0.001
SOFA 评分 (分)	10.37 $\pm$ 1.71	11.66 $\pm$ 1.81	3.901	<0.001
实验室指标 ( $\bar{x} \pm s$ )				
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	15.83 $\pm$ 1.07	17.76 $\pm$ 1.36	2.844	0.005
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	87.66 $\pm$ 3.83	86.76 $\pm$ 1.61	1.443	0.151
血红蛋白 (g/L)	88.68 $\pm$ 4.04	86.95 $\pm$ 6.37	1.863	0.065
肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	189.86 $\pm$ 29.73	208.51 $\pm$ 27.02	3.407	0.001
尿素氮 (mmol/L)	16.89 $\pm$ 1.55	18.84 $\pm$ 1.88	6.194	<0.001
乳酸 (mmol/L)	5.40 $\pm$ 0.30	5.50 $\pm$ 0.25	1.852	0.066
血钾 (mmol/L)	4.52 $\pm$ 0.24	4.61 $\pm$ 0.30	1.824	0.071
血钙 (mmol/L)	2.05 $\pm$ 0.12	2.02 $\pm$ 0.04	1.558	0.122
降钙素原 ( $\mu\text{g/L}$ )	16.78 $\pm$ 1.61	18.43 $\pm$ 3.28	3.825	0.002
治疗方式 [例 (%) ]				
手术	46 (52.87)	25 (60.98)	0.741	0.390
机械通气	59 (67.82)	34 (82.93)	3.203	0.074
血液透析	40 (45.98)	26 (63.41)	3.393	0.066

1.3 血清 HMGB1、lncRNA H19 检测 患者入组时均采集外周静脉血 3 ml, 离心留取上层血清, 储存于 -80℃ 冰箱待检。采用美国 BIO-RAD 公司生产的 800 型全自动酶标仪, 以酶联免疫吸附法测定 HMGB1 水平, 试剂盒由仪器配套提供。采用实时定量 PCR 法测定 lncRNA H19 水平: 将 Trizol 试剂 0.75 ml 与血清 0.25 ml 混匀后提取血清总 RNA, 取 RNA 2 μg, 采用逆转录试剂盒(德国 Qiagen) 按 20 μl 逆转录体系合成 cDNA; PCR 引物由上海吉玛公司合成, 以 GAPDH 为内参对照, lncRNA H19 引物序列, 上游: 5'-TTCAAAGCCTCCACGACTCT-3', 下游: 5'-GCTCACACT-CACGCACACTC-3'; GAPDH 上游: 5'-CGGAGTCAACG-GATTGGTCGTAT-3', 下游: 5'-AGCCTTCTCCATGGTG-GTGAAGAC-3'。反应条件: 95℃ 60 s, 95℃ 15 s, 退火 15 s, 72℃ 45 s, 荧光收集, 进行 40 个循环, 重复 3 次, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算相对表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 组间比较行  $\chi^2$  检验; Logistic 多因素回归分析脓毒症患者预后的影响因素; 采用 MedCalc 11.4 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清 HMGB1、lncRNA H19 评估预后的价值; 通过 R4.1.0 统计分析软件和“rmda”软件包以高风险阈值为横坐标, 以净受益率为纵坐标绘制决策曲线(decision curve analysis, DCA) 分析血清 HMGB1、lncRNA H19 评估预后的临床获益。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 HMGB1、lncRNA H19 水平比较 死亡组血清 HMGB1 水平高于生存组, lncRNA H19 水平低于生存组(P < 0.01), 见表 2。

表 2 生存组与死亡组血清 HMGB1、lncRNA H19 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum HMGB1 and lncRNA H19 levels between death group and survival group

组别	例数	HMGB1(ng/L)	lncRNA H19
生存组	87	35.84 ± 7.81	0.43 ± 0.08
死亡组	41	43.62 ± 8.03	0.35 ± 0.07
<i>t</i> 值		5.212	5.487
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 脓症患者预后的影响因素分析 以脓毒症预后作为因变量(死亡 = 1, 生存 = 0), 以心率、呼吸频率、APACHE II 评分、SOFA 评分、白细胞计数、肌酐、尿素氮、降钙素原、血氧饱和度、HMGB1、lncRNA H19 作为自变量(均为实际值), 纳入 Logistic 多因素回归分析, 结果显示, 血清 HMGB1 升高是脓症患者预后的独立危险因素(P < 0.01), 血清 lncRNA H19 升高是脓症患者预后的保护因素(P < 0.01), 见表 3。

2.3 ROC 分析血清 HMGB1、lncRNA H19 评估脓症患者预后价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 HMGB1、lncRNA H19 及二者联合评估脓症患者预后的 AUC 分别为 0.760、0.788、0.867, 二者联合评估预后价值大于单项指标(Z/P = 3.245 / < 0.001、2.641 / 0.008), 见表 4、图 1。

表 3 脓症患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

Tab. 3 Influential factors for prognosis of sepsis patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常数项	-12.385					
心率	0.782	0.402	3.784	0.063	2.186	0.589 ~ 8.112
呼吸频率	0.625	0.385	2.633	0.089	1.868	0.498 ~ 7.005
平均动脉压	-0.704	0.411	2.938	0.073	0.494	0.208 ~ 1.175
APACHE II 评分	0.341	0.332	1.052	0.091	1.406	0.502 ~ 3.936
SOFA 评分	0.535	0.340	2.479	0.074	1.708	0.891 ~ 3.274
白细胞计数	1.079	0.479	5.076	0.058	2.942	1.276 ~ 6.784
肌酐	0.458	0.413	1.232	0.121	1.582	0.498 ~ 5.023
尿素氮	0.522	0.413	1.598	0.113	1.686	0.422 ~ 6.733
降钙素原	0.679	0.347	3.834	0.062	1.973	0.646 ~ 6.025
血氧饱和度	-0.336	0.266	1.598	0.112	0.714	0.188 ~ 2.715
HMGB1	1.311	0.347	14.274	<0.001	3.710	1.965 ~ 7.004
lncRNA H19	-1.106	0.379	8.522	0.009	0.331	0.117 ~ 0.935

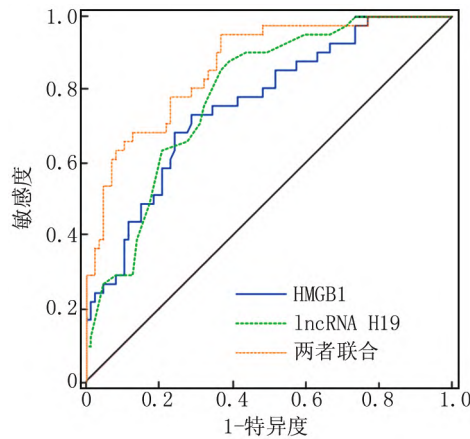


图 1 血清 HMGB1、lncRNA H19 评估脓毒症患者预后的价值 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of the value of serum HMGB1 and lncRNA H19 in evaluating the prognosis of sepsis patients

表 4 血清 HMGB1、lncRNA H19 评估脓毒症患者预后的价值  
Tab. 4 The value of serum HMGB1 and lncRNA H19 in evaluating the prognosis of sepsis patients

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
血清 HMGB1	>39.70 ng/L	0.760	0.677 ~ 0.831	0.732	0.712	0.444
血清 lncRNA H19	<0.34	0.788	0.707 ~ 0.856	0.878	0.609	0.487
二者联合	—	0.867	0.796 ~ 0.921	0.951	0.632	0.583

2.4 脓症患者血清 HMGB1、lncRNA H19 评估预后的 DCA 以净获益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,结果显示,当高风险阈值为 0 ~ 0.99 时,净受益率 > 0,有临床意义,且随着高风险阈值减小,净受益率增加,最大值为 0.300,在阈值 0.23 ~ 0.73 范围内,血清 HMGB1、lncRNA H19 联合评估脓症患者预后的净受益率优于单一指标检测,见图 2。

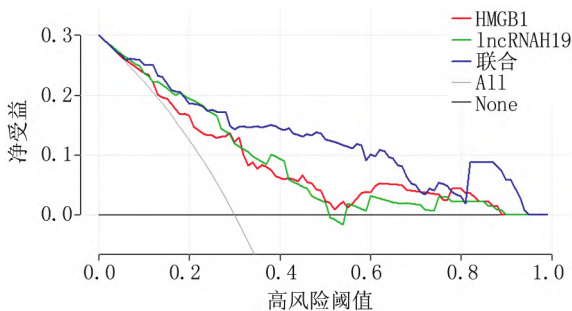


图 2 血清 HMGB1、lncRNA H19 评估脓症患者预后的决策曲线

Fig. 2 Decision curve of serum HMGB1 and lncRNA H19 to evaluate the prognosis of sepsis patients

### 3 讨论

脓毒症是临床常见危急重症之一,具有病情复杂、进展迅猛、预后差等特点。张小军等<sup>[8]</sup> 研究结果显示,脓毒症 28 d 病死率为 28.24%。严宪才等<sup>[9]</sup> 在一项老年重症脓症患者中的研究结果显示,28 d 病死率为 28.43%。但李英等<sup>[10]</sup> 则发现行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)重症肺部感染致脓症患者 30 d 病死率高达 44.44%。由此可见,不同患者预后存在一定差异,但整体病死率仍较高。本研究也发现脓毒症病死率为 32.03%,与既往研究相符。虽然已有学者研究脓症患者预后预测模型<sup>[11]</sup>,但个体差异性明显,是否可以通过生化指标检测客观判断患者预后情况成为临床研究的重要方向。

脓症患者发病早期会出现炎症反应激活,产生大量炎症介质释放入血,加之内毒素的作用,致使炎症反应进一步加剧,从而出现内皮细胞损伤及血管通透性改变,导致病情进一步进展。故炎症反应与脓毒症发生、发展密不可分。HMGB1 是脓症患者体内的关键性促炎因子,机体发病后 HMGB1 被活化的免疫细胞释放至细胞外环境,并与膜上 Toll 受体等结合,并将炎症信号传导至细胞内,刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素 6 等表达增加,放大炎症反应,导致患者出现器官功能损伤<sup>[12-13]</sup>。陈艳青等<sup>[14]</sup> 指出,脓症患者外周血 HMGB1 水平异常升高,且随病情加重其高表达愈加显著,预测患者 28 d 死亡的 AUC 高达 0.946。国外亦有动物实验研究结果表明,可通过抑制 HMGB1 的释放降低脓毒症小鼠的病死率<sup>[15]</sup>。本研究检测结果发现,死亡组血清 HMGB1 水平高于生存组。高表达的 HMGB1 可促进巨噬细胞迁移,同时增加炎症细胞因子的释放,从而加剧机体炎症反应,致使病情加重,因此会增加患者死亡风险。

非编码 RNA 可通过转录、翻译等多个层面调控基因的表达,从而参与脓毒症的病理过程。Cui 等<sup>[16]</sup> 发现,脓毒症诱发肺损伤大鼠炎症反应及预后与 lncRNA H19 表达具有一定相关性。有研究显示,在脂多糖诱导的脓毒症模型中,lncRNA H19 过表达会降低炎症细胞因子表达,抑制机体炎症反应<sup>[17-18]</sup>。本研究中死亡组血清 lncRNA H19 低于生存组。结合既往研究分析其可能作用机制在于,lncRNA H19 降低会调控丝裂原活化蛋白激酶通路,导致白介素-6、白介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎因子大量产生,机体抗炎-促炎反应失调,引发心脏收缩功能、肾功能降低,加重心肌损害及肾损伤,从而使患者出现器官功能障碍,病死率增

加<sup>[19]</sup>。本研究在校正混杂因素后发现,血清 HMGB1、lncRNA H19 表达均为脓毒症患者预后的独立影响因素,且 ROC 分析结果显示,血清 HMGB1、lncRNA H19 联合评估脓毒症患者预后的 AUC 大于单独评估效能。由此可见,血清 HMGB1、lncRNA H19 均参与脓毒症患者的病情进展过程。Tan 等<sup>[20]</sup>研究发现,由烟雾引起的肺损伤小鼠经人参皂昔 Rb3 治疗后可减轻肺部病理变化,该过程与 H19/miR-29b/HMGB1/TLR4 信号传导有关,推测在脓毒症患者病情进展、转归过程中, HMGB1、lncRNA H19 可能存在交互作用,但具体作用尚需进一步分析。ROC 曲线可从敏感度、特异度方面反映指标的评估价值,但存在假阳性、假阴性风险,而决策曲线可通过风险阈值进行准确判断,且可直观评估模型的临床获益优劣。本研究绘制决策曲线显示,在阈值 0.23 ~ 0.73 范围内,血清 HMGB1、lncRNA H19 联合评估模型评估脓毒症患者预后的净受益率优于单独检测,可为临床预防、干预提供参考,提示对存在预后不良风险患者可强化抗炎措施,或根据相关病理机制采取相应干预措施,以促进患者预后改善。

综上所述,血清 HMGB1 高表达、lncRNA H19 低表达均为脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素,通过检测二者水平可有效判断患者预后情况,且联合评估净受益率更高。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

唐雯、刘艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;巴音查汗·博然衣:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张大权:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改,进行统计学分析;肖东:课题设计,论文撰写

**参考文献**

[1] Liu Y, Liu L, Zhang J. Protective role of matrine in sepsis-associated cardiac dysfunction through regulating the lncRNA PTENP1/miR-106b-5p axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 34 ( 1 ): 111112. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111112.

[2] Guo H, Ni M, Xu J, et al. Transcriptional enhancement of GBP-5 by BATF aggravates sepsis-associated liver injury via NLRP3 inflammatory activation [J]. *FASEB J*, 2021, 35 ( 6 ): e21672. DOI: 10.1096/fj.202100234R.

[3] Karakike E, Adami ME, Lada M, et al. Late Peaks of HMGB1 and sepsis outcome: Evidence for synergy with chronic inflammatory disorders [J]. *Shock*, 2019, 52 ( 3 ): 334-339. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001265.

[4] Abdollahzadeh S, Ghorbian S. Association of the study between LncRNA-H19 gene polymorphisms with the risk of breast cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 ( 3 ): e22826. DOI: 10.1002/jcla.22826.

[5] Zheng ZH, Wu DM, Fan SH, et al. Upregulation of miR-675-5p induced by lncRNA H19 was associated with tumor progression and development by targeting tumor suppressor p53 in non-small cell lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 ( 11 ): 18724-18735. DOI: 10.1002/jcb.29182.

[6] 杨羽淇,刘楠楠. lncRNA-H19 通过促进成纤维细胞样滑膜细胞 ( FLS ) 活性参与胶原蛋白诱导关节炎 ( CIA ) 小鼠滑膜炎进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37 ( 10 ): 865-871. DOI: 10.13423/j.cnki.ejemi.009249.

Yang YQ, Liu NN. LncRNA-H19 participates in the development of synovitis in collagen induced arthritis ( CIA ) mice by promoting the activity of fibroblast like synoviocytes ( FLS ) [J]. *Journal of Cell and Molecular Immunology*, 2021, 37 ( 10 ): 865-871. DOI: 10.13423/j.cnki.ejemi.009249.

[7] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[8] 张小军,蔡俊丹,吴云,等. 血清乳酸脱氢酶与脓毒症早期病死率的相关性 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 ( 5 ): 394-397, 402. DOI: 10.11768/nkjwzzz20200511.

Zhang XJ, Cai JD, Wu Y, et al. Correlation between serum lactate dehydrogenase and early mortality of sepsis [J]. *Journal of Internal Medicine, Critical Care*, 2020, 26 ( 5 ): 394-397, 402. DOI: 10.11768/nkjwzzz20200511.

[9] 严亮才,吴志光,刘锦文,等. miR-140a、miR-2 联合预测老年重症脓毒症患者的病死率 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 ( 7 ): 850-855. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.07.015.

Yan XC, Wu ZG, Liu JW, et al. miR-140a, miR-2 jointly predict the mortality of elderly patients with severe sepsis [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37 ( 7 ): 850-855. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.07.015.

[10] 李英,邓超,谢斌,等. CRRT 重症肺部感染相关脓毒症患者病死危险因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30 ( 24 ): 3730-3733. DOI: 10.11816/en.ni.2020-201407.

Li Y, Deng C, Xie B, et al. Risk factors for death of patients with severe pulmonary infection associated sepsis [J]. *Chinese Journal of Hospital Infection*, 2020, 30 ( 24 ): 3730-3733. DOI: 10.11816/en.ni.2020-201407.

[11] 张晋晋,周江,冯莹,等. 脓毒血症患者预后预测模型的构建与评价: 一项基于 MIMIC-III 数据库的人群研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52 ( 3 ): 364-368. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.03.020.

Zhang JJ, Zhou J, Feng Y, et al. Construction and evaluation of prognosis prediction model for sepsis patients: a population-based study based on MIMIC - III database [J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2021, 52 ( 3 ): 364-368. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.03.020.

[12] Deng M, Scott MJ, Fan J, et al. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106 ( 1 ): 161-169. DOI: 10.1002/JLB.3MIR1218-497R.

( 下转 1267 页 )

- 性肺炎的临床特点及 HRCT 表现对比分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(4): 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2022. 04. 013.
- Zeng XR, Yi CY, Liu QL, et al. Comparative analysis of the clinical features and CT findings of usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2022, 20(4): 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2022. 04. 013.
- [11] Shao F, Gao Y, Wang W, et al. Silencing EGFR-upregulated expression of CD55 and CD59 activates the complement system and sensitizes lung cancer to checkpoint blockade [J]. Nat Cancer, 2022, 3(10): 1192-1210. DOI: 10. 1038/s43018-022-00444-4.
- [12] Rao LZ, Wang Y, Zhang L, et al. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(4): 1270-1283. DOI: 10. 1038/s41418-020-00650-6.
- [13] Goswami MT, Reka AK, Kurapati H, et al. Regulation of complement-dependent cytotoxicity by TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. Oncogene, 2016, 35(15): 1888-1898. DOI: 10. 1038/onc. 2015. 258.
- [14] Dai S, Liu F, Qin Z, et al. Kupffer cells promote T-cell hepatitis by producing CXCL10 and limiting liver sinusoidal endothelial cell permeability [J]. Theranostics, 2020, 10(16): 7163-7177. DOI: 10. 7150/thno. 44960.
- [15] Eleftheriadis T, Pissas G, Crespo M, et al. The effect of anti HLA class I antibodies on the immunological properties of human glomerular endothelial cells and their modification by mTOR inhibition or GCN2 kinase activation [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5): 355-367. DOI: 10. 3892/mmr. 2021. 11994.
- [16] Meng L, Teng X, Liu Y, et al. Vital roles of gremlin-1 in pulmonary arterial hypertension induced by systemic-to-pulmonary shunts [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(15): e16586. DOI: 10. 1161/JAHA. 120. 016586.
- [17] 帅张丽, 石国庆. Gremlin 基因与纤维化疾病关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(32): 98-101. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 32. 028.
- Shuai ZL, Shi GQ. Research progress on the relationship between Gremlin gene and fibrotic diseases [J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(32): 98-101. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 32. 028.
- [18] Graham JR, Williams CM, Yang Z. MicroRNA-27b targets gremlin 1 to modulate fibrotic responses in pulmonary cells [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(9): 1539-1548. DOI: 10. 1002/jcb. 24809.
- [19] Tan Q, Ma XY, Liu W, et al. Nascent lung organoids reveal epithelium- and bone morphogenetic protein-mediated suppression of fibroblast activation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(5): 607-619. DOI: 10. 1165/ajrccm. 2018-0390OC.
- [20] Farkas L, Farkas D, Gauldie J, et al. Transient overexpression of Gremlin results in epithelial activation and reversible fibrosis in rat lungs [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(6): 870-878. DOI: 10. 1165/ajrccm. 2010-0070OC.
- [21] Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1517-1536. DOI: 10. 1164/ajrccm. 201712-2410OC.
- (收稿日期: 2023-07-23)
- 
- (上接 1255 页)
- [13] Barnay-Verdier S, Borde C, Fattoum L, et al. Emergence of antibodies endowed with proteolytic activity against High-mobility group box 1 protein (HMGB1) in patients surviving septic shock [J]. Cell Immunol, 2020, 347(1): 104020. DOI: 10. 1016/j. cellimm. 2019. 104020.
- [14] 陈艳青, 黄潇, 孔桂青, 等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 933-937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200428-00346.
- Chen YQ, Huang X, Kong GQ, et al. The significance of cytokines such as HMGB1 and vWF in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients [J]. Chinese Journal of Critical Care Emergency Medicine, 2020, 32(8): 933-937. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20200428-00346.
- [15] Lee W, Yuseok O, Lee C, et al. Suppressive activities of KC1-3 on HMGB1-mediated septic responses [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163(1): 260-268. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2019. 02. 027.
- [16] Cui C, Chen X, Du W, et al. Correlations of inflammation, oxidative stress and prognosis with expression of lncRNA H19 in rats with sepsis-evoked lung injury [J]. Panminerva Med, 2021, 63(4): 558-559. DOI: 10. 23736/S0031-0808. 19. 03851-5.
- [17] 马成龙, 刘波, 黄柯冰. LncRNA H19 对脂多糖诱导的脓毒症中 microRNA-407 表达的影响 [J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 824-827. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2018. 06. 005.
- Ma CL, Liu B, Huang KB. The effect of LncRNA H19 on the expression of microRNA-407 in lipopolysaccharide induced sepsis [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2018, 33(6): 824-827. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2018. 06. 005.
- [18] 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(1): 1183-1191. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 06. 007.
- [19] Wang X, Zhang Y, Han S, et al. LncRNA H19 inhibits kidney injury in sepsis rats through MAPK pathway [J]. Minerva Med, 2021, 112(3): 412-413. DOI: 10. 23736/S0026-4806. 19. 06208-6.
- [20] Tan Y, Sun D, Chen J, et al. Ginsenoside Rb3 alleviates smoke-induced lung injury via the H19/miR-29b-3p/HMGB1/TLR4 signaling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2725-2729. DOI: 10. 1111/jcmm. 15844.
- (收稿日期: 2022-09-07)