

· 论 著 ·

血清 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 早期诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的价值

徐宁¹, 贾娟², 李莉³, 胡雪婷¹

1. 延安大学第二附属医院 榆林市第一医院重症医学科, 陕西 榆林 719000; 2. 榆林市第二医院呼吸与危重症医学科, 陕西 榆林 719000; 3. 榆林市第一医院呼吸与危重症医学科, 陕西 榆林 719000

摘要: **目的** 探讨微小核糖核酸(miRNA)-125b 联合 miRNA-133a 对脓毒症患者急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的早期诊断及预后评估的临床价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在榆林市第一医院接受治疗的 203 例脓毒症患者的临床资料,将 82 例合并 ARDS 的患者作为观察组,121 例未合并 ARDS 的脓毒症患者作为脓毒症对照组,另选择同期健康体检者 90 例作为健康对照组。收集各组基本临床资料并测定血清 miRNA-125b 和 miRNA-133a 水平;分析两指标对脓毒症患者 ARDS 的早期诊断价值及脓毒症患者合并 ARDS 的影响因素。**结果** (1) miRNA-125b 和 miRNA-133a 的相对表达量均呈观察组>脓毒症对照组>健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。(2) ROC 曲线分析显示,miRNA-125b,miRNA-133a 以及二者联合对脓毒症合并 ARDS 的诊断效能参数分别如下:最佳临界值为 2.622(miR-125b)、2.317(miR-133a),敏感度为 84.15%、65.85%、84.15%,特异度为 66.12%、83.47%、82.64%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.818、0.783、0.877;二者联合诊断的 AUC 优于各自单一诊断(与 miRNA-125b 比较, $Z=2.821$, $P=0.005$;与 miRNA-133a 比较, $Z=3.521$, $P<0.01$)。(3) Logistic 回归结果显示,APACHE II 评分 ≥ 25 分($OR=5.960$)、脓毒症休克($OR=3.511$)、miRNA-125b 相对表达量 ≥ 2.622 ($OR=2.542$)和 miRNA-133a 相对表达量 ≥ 2.317 ($OR=2.781$)是脓毒症合并 ARDS 的独立危险因素($P<0.01$)。**结论** 血清 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 在脓毒症合并 ARDS 中具有一定的临床价值,可以作为患者早期诊断的重要指标。

关键词: 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;微小核糖核酸-125b;微小核糖核酸-133a;诊断效能

中图分类号: R631 R563.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)04-0537-05

Serum miRNA-125b and miRNA-133a in the early diagnosis of acute respiratory distress syndrome in sepsis patients

XU Ning*, JIA Juan, LI Li, HU Xueting

* Department of Critical Medicine, The Second Affiliated Hospital of Yan'an University,

The First Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi 719000, China

Corresponding author: JIA Juan, E-mail: 2664808760@qq.com

Abstract: Objective To explore the clinical value of miRNA-125b combined with miRNA-133a in the early diagnosis and prognosis evaluation of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in the patients with sepsis. **Methods** A retrospective analysis was conducted in 203 sepsis patients treated at the First Hospital of Yulin between January 2019 and December 2021. The patients complicated with ARDS were selected as observation group ($n=82$), the patients without ARDS were selected as sepsis control group ($n=121$), and another 90 cases undergoing physical examination were served as healthy control group. The clinical data of each group were collected, and the serum miRNA-125b and miRNA-133a levels were measured to analyze the value of miRNA-125b and miRNA-133a in the early diagnosis of ARDS in patients with sepsis and the influencing factors of them. **Results** The relative expression levels of miRNA-125b and miRNA-133a decreased in the order of observation group, sepsis control group and control group, with significant

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.011

通信作者: 贾娟, E-mail: 2664808760@qq.com

出版日期: 2023-04-20

differences in them ($P < 0.01$). In diagnosing sepsis complicated with ARDS, the optimal threshold of miRNA-125b, miRNA-133a were 2.622, 2.317, respectively, the sensitivities of miR-125b, miR-133a and the combination of them were 84.15%, 65.85% and 84.15%, and the specificities were 66.12%, 83.47% and 82.64%. The area under ROC curve (AUC) were 0.818, 0.783 and 0.877, respectively, and the AUC of combined detection was respectively superior to that of miRNA-125b ($Z = 2.821$, $P = 0.005$) and miRNA-133a ($Z = 3.521$, $P < 0.01$). Logistic regression results showed that APACHE II score ≥ 25 ($OR = 5.960$), septic shock ($OR = 3.511$) and relative expression levels of miRNA-125b ≥ 2.622 ($OR = 2.542$) and miRNA-133a ≥ 2.317 ($OR = 2.781$) were the risk factors for sepsis combined with ARDS ($P < 0.01$). **Conclusion** Combined detection of serum miRNA-125b and miRNA-133a has diagnostic and prognostic value in sepsis patients with ARDS.

Keywords: Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; miRNA-125b; miRNA-133a; Diagnostic efficiency

脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是在脓毒症引发的严重感染、休克过程中伴随出现的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭,以顽固性低氧血症为主要临床表现^[1-3]。ARDS 可以由多种原因引起^[4],脓毒症是导致 ARDS 的主要原因,有 25%~50% 的脓毒症患者会出现 ARDS 症状^[5-6]。近年来,随着相关治疗指南的不断完善,尽管越来越多脓毒症导致的 ARDS 患者得到规范化治疗,但是仍然缺乏脓毒症合并 ARDS 的早期识别和早期干预手段^[7-8]。研究表明,微小核糖核酸 (miRNAs) 在调控机体应激^[9]、免疫反应^[10]、肺呼吸功能^[11] 等方面发挥着重要作用;miRNA-125b 和 miRNA-133a 的表达在脓毒症和急性肺损伤早期诊断和预后评估中的作用已经得到关注^[12-13]。但是单个 miRNA 的诊断效能有限,且仍缺乏 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 诊断脓毒症合并 ARDS 的相关报道。本研究通过检测脓毒症合并 ARDS 患者血清 miRNA-125b 和 miRNA-133a 的相对表达量,分析二者诊断脓毒症合并 ARDS 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在榆林市第一医院接受住院治疗的 203 例脓毒症患者的临床资料。根据是否合并 ARDS 将患者分为脓毒症合并 ARDS 组 (观察组,共 82 例) 和单纯脓毒症组 (脓毒症对照组,共 121 例),选取同期健康体检者 90 例作为健康对照组。观察组,男 48 例,女 34 例,年龄 (44.15 ± 5.97) 岁;脓毒症对照组,男 65 例,女 56 例,年龄 (45.01 ± 4.23) 岁;健康对照组,男 52 例,女 38 例,年龄 (44.97 ± 3.90) 岁。三组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理审查委员会批准 (2022 伦理会字第 33 号)。

1.2 脓毒症和 ARDS 诊断标准 (1) 脓毒症诊断标准:① 感染后序贯器官衰竭估测 (sequential sepsis-re-

lated organ failure assessment, SOFA)^[14] 评分 ≥ 2 分;② 重症脓毒症诊断为呼吸频率 ≥ 22 次/min,存在意识改变和收缩压 ≤ 100 mmHg;③ 脓毒性休克在 SOFA 评分基础上伴有持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg,同时血乳酸浓度 > 2 mmol/L^[15]。(2) ARDS 诊断标准:① 急性发作;② 胸部 X 光正位片呈弥漫性浸润影;③ 无左房压增高或肺动脉楔压 ≤ 18 mmHg;④ 氧合指数 (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg。

1.3 纳入和排除标准 (1) 纳入标准:① 年龄 18~80 岁,性别、种族不限;② 符合 2021 版的《脓毒症和感染性休克管理国际指南》中脓毒症诊断标准的患者^[16];③ 合并 ARDS 的患者需要同时满足 ARDS 诊断标准^[17];④ 患者为首次接受住院治疗。(2) 排除标准:① 伴有严重免疫缺陷患者或在半年内使用过免疫抑制剂的患者;② 合并严重的慢性疾病或恶性肿瘤患者;③ 合并有药物、先天性呼吸功能障碍等非脓毒症原因引起的肺部损伤;④ 患者资料缺失、难以满足临床研究要求。

1.4 观察指标 (1) 脓毒症休克发生情况;(2) 感染部位;(3) 合并基础疾病 (高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等);(4) 急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE II) 评分是目前 ICU 应用最广泛、最具权威的危重病病情评价系统,一般认为 APACHE II ≥ 25 分为危重期脓毒症患者^[18];(5) 是否辅助通气;(6) ICU 住院时间;(7) C-反应蛋白 (CRP) 水平;(8) 白细胞 (WBC) 计数等临床资料。

1.5 miRNA 检测 患者入院时采集空腹肘静脉血 3 mL,于 3 000 rpm (德国艾本德 5910R 高速离心机, $r = 12.0$ cm) 离心 15 min,收集 500 μ L 上层血清保存待检。miRNA 的相对表达量使用瑞士 Roche 公司生产的 LightCycler[®] 高效实时 PCR 系统测定,miRNA 的引物由上海 Sangon 生物工程设计并合成,miRNA-125b 引物序列为 5'-CAC AAG TTA GGG

TCT CAG GGA-3', miRNA-133a 引物序列为 5'-UUU GGU CCC CUU CAA CCA GCU G-3'^[19-20]。RT-PCR 反应条件:95 °C 预变性 120 s→95 °C 变性 5 s→60 °C 退火 30 s,共循环 40 次。以 U6 作为内参对照^[21], 采用 2^{-ΔΔCt}法计算 miRNA-125b 和 miRNA-133a 的相对表达量。

1.6 统计学方法 数据分析使用 SPSS 25.0 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组比较采用成组 *t* 检验,三组比较采用方差分析,两两比较采用 Bonferroni 法。计数资料以例(%)描述,组间比较为 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 miRNA-125b 和 miRNA-133a 对脓毒症合并 ARDS 的诊断价值,采用多因素 logistic 回归分析脓毒症合并 ARDS 的影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 观察组和脓毒症对照组患者治疗前临床指标比较 观察组和脓毒症对照组在感染部位、基础疾病、辅助通气、ICU 住院时间、CRP 和 WBC 等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组 APACHE II 评分及脓毒症休克发生率显著高于脓毒症对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组 miRNA-125b 和 miRNA-133a 相对表达量比较 观察组、脓毒症对照组和健康对照组三组之间的 miRNA-125b 和 miRNA-133a 相对表达量比较差异有统计学意义($P < 0.01$);且 miRNA-125b 和 miRNA-133a 相对表达量在每两组之间的差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 miRNA-125b 和 miRNA-133a 用于脓毒症合并 ARDS 的早期诊断价值 ROC 曲线结果显示:(1) miRNA-125b 诊断脓毒症合并 ARDS 的 AUC = 0.818(95% CI:0.758 ~ 0.869, $P < 0.01$),当 miRNA-125b 相对表达量达到最佳阈值 2.622 时,其敏感度为 84.15%,特异度为 66.12%;(2) miRNA-133a 的 AUC = 0.783(95% CI:0.720 ~ 0.838, $P < 0.01$),当 miRNA-133a 相对表达量达到最佳阈值 2.317 时,其敏感度为 65.85%,特异度为 83.47%;(3) miRNA-125b 联合 miRNA-133a 诊断脓毒症合并 ARDS 的 AUC = 0.877(95% CI:0.824 ~ 0.919, $P < 0.01$),联合诊断的 AUC 优于 miRNA-125b ($Z = 2.821, P = 0.005$)和 miRNA-133a ($Z = 3.521, P < 0.01$)单独诊断。联合诊断的敏感度为 84.15%,特异度为 82.64%。见图 1。

表 1 观察组与脓毒症对照组临床资料比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical data between observation group and sepsis control group [case(%)]

观察指标	观察组 (n=82)	脓毒症对照组 (n=121)	χ^2 值	P 值
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)	25.64±4.03	20.76±3.58	9.055	<0.001
脓毒症休克				
有	57(69.51)	55(48.76)	11.437	<0.001
无	25(30.49)	66(54.55)		
感染部位				
腹腔	25(30.49)	34(28.10)		
泌尿系统	27(32.93)	39(32.23)	0.224	0.894
其他	30(36.59)	48(39.67)		
基础疾病				
高血压	19(23.17)	22(18.18)		
糖尿病	22(26.83)	29(23.97)		
冠心病	12(14.63)	10(8.26)	2.971	0.334
高脂血症	12(14.63)	24(19.83)		
其他	10(12.20)	16(13.22)		
辅助通气				
有	53(64.63)	75(61.98)	0.147	0.701
无	29(35.37)	46(38.02)		
ICU 住院时间				
≥10 d	49(59.76)	76(62.81)	0.193	0.661
<10 d	33(40.24)	45(37.19)		
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	17.58±3.61	18.06±2.29	1.159	0.248
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	16.09±2.97	16.55±4.01	0.887	0.376

表 2 入院时各组 miRNA-125b 和 miRNA-133a 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the relative expression levels of miRNA-125b and miRNA-133a in each group at admission ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miRNA-125b	miRNA-133a
观察组	82	2.98±0.42	2.52±0.61
脓毒症对照组	121	2.51±0.39 ^a	1.97±0.46 ^a
健康对照组	90	1.06±0.19 ^{ab}	1.09±0.16 ^{ab}
F 值		723.790	649.326
P 值		<0.001	<0.001

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$;与脓毒症对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

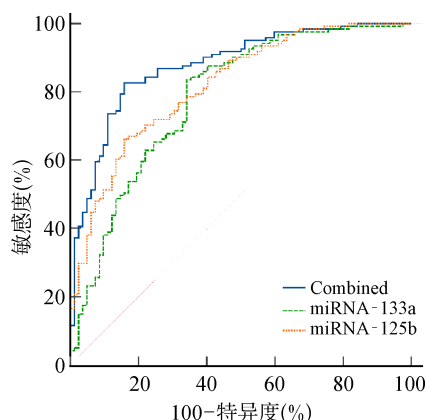


图 1 血清 miRNA-125b 和 miRNA-133a 诊断脓毒症合并 ARDS 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miRNA-125b and miRNA-133a in diagnosis of septic with ARDS

2.4 脓毒症合并 ARDS 的影响因素分析 筛选 2.1 中差异有统计学意义的观察指标,以及 miRNA-125b、miRNA-133a 相对表达量为自变量(赋值见表 3),以是否发生脓毒症合并 ARDS 为因变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,APACHE II 评分 ≥ 25 分、脓毒症休克、miRNA-125b 相对表达量 ≥ 2.622 和 miRNA-133a 相对表达量 ≥ 2.317 ,是脓毒症合并 ARDS 发生的独立危险因素($P < 0.01$)。见表 4。

表 3 二元 logistic 回归自变量赋值情况
Tab. 3 Assignment of independent variables in binary logistic regression analysis

自变量	赋值	
APACHE II 评分(分)	$\geq 25 = 1$	$< 25 = 0$
脓毒症休克	有 = 1	无 = 0
miRNA-125b 相对表达量	$\geq 2.622 = 1$	$< 2.622 = 0$
miRNA-133a 相对表达量	$\geq 2.317 = 1$	$< 2.317 = 0$

表 4 脓毒症合并 ARDS 危险因素的
二元 logistic 回归分析结果

Tab. 4 Binary logistic regression analysis of risk factors for septic combined with ARDS

变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
APACHE II 评分	1.785	0.639	7.803	5.960(1.703,20.852)	< 0.001
脓毒症休克	1.256	0.234	28.810	3.511(2.220,5.555)	< 0.001
miRNA-125b 表达量	0.933	0.265	12.396	2.542(1.512,4.273)	< 0.001
miRNA-133a 表达量	1.023	0.275	13.848	2.781(1.623,4.768)	< 0.001

3 讨论

本研究提示 miRNA-125b 和 miRNA-133a 高表达对脓毒症合并 ARDS 患者的早期诊断具有一定的临床意义。但是 miRNA-125b 在最佳临界值时的特异度较低(66.12%),而 miRNA-133a 在最佳临界值的敏感度较低(65.85%),限制了其在临床诊断中的应用。二者联合诊断的 AUC 优于各自单独诊断;同时联合诊断的敏感度和特异度较高,弥补了二者单独诊断在敏感度和特异度方面的不足,提示 miRNA-125b 和 miRNA-133a 联合用于脓毒症合并 ARDS 诊断具有较高的参考意义。Logistic 回归结果显示,APACHE II 评分 ≥ 25 分、脓毒症休克、miRNA-125b 相对表达量 ≥ 2.622 和 miRNA-133a 相对表达量 ≥ 2.317 是脓毒症合并 ARDS 的独立危险因素,提示 APACHE II 评分 ≥ 25 及脓毒症休克发生可作为脓毒症继发 ARDS 的辅助参考指标。

miRNA-125b 是 miRNA-125 家族的亚族,参与调控炎症反应、免疫应激、缺血再灌注损伤、肺急性损伤等病理过程^[22-23]。Zhao 等^[12]报道 miRNA-125b 可以通过抑制干扰素调节因子促进巨噬细胞介导的炎症

通路并上调共刺激因子的表达,最终参与到免疫反应和器官损伤进程中。Hu 等^[24]发现 miR-125b 通过调节气道上皮细胞的凋亡来介导缺氧诱导的肺动脉高压,最终导致慢性阻塞性肺疾病患者肺部不可逆损伤。在脓毒症患者中,发现 miRNA-125b 可以通过 p38 MARK 和拓扑异构酶 II α 等途径参与脓毒症诱导的慢性呼吸系统疾病的急性发作和功能障碍^[25]。miRNA-133a 作为 miRNA-133 家族最活跃的成员,在组织纤维化^[26]、癌症发生发展^[27]和肺炎^[28]等疾病进程中发挥着非常重要的作用。Tacke 等^[29]报道 miR-133a 水平在脓毒症患者中显著上调;Benz 等^[30]认为高水平的 miR-133a 可作为预测脓毒症患者死亡率的生物标志物,本研究结果与上述报道一致。

考虑到 miRNA-125b、miRNA-133a 与脓毒症患者肺损伤和炎症、免疫反应的密切关系,因此笔者在研究开始前假设二者具有预测脓毒症合并 ARDS 风险的可能性。研究结果显示,miRNA-125b 和 miRNA-133a 在脓毒症合并 ARDS 患者中的相对表达量比脓毒症对照组患者和健康对照者均显著增加;并且二者联合检测较各自单独检测具有更高的预测价值。这一结果的原因可能包括:(1) miR-125b 和 miR-133a 协同上调共刺激因子的表达来增强巨噬细胞介导的炎症,导致脓毒症患者疾病严重程度增高和呼吸系统病变的发生;(2) 二者的升高与多器官功能障碍有关,并可能通过其下游途径参与组织的损伤和坏死,加速器官损伤、多器官功能障碍和更高的 ARDS 风险;(3) 二者通过 p38 MARK/NF- κ B 信号通路轴的协同作用,共同参与脓毒症患者继发 ARDS 的过程。此外,有研究发现脓毒症并发 ARDS 者血清 miR-125b 的水平升高,且是患者死亡的显著危险因素,监测血清 miR-125b 水平变化可以作为预测患者预后的指标,因此研究 miR-125b 和 miR-133a 对患者的预后价值也具有潜在的临床意义。

综上所述,血清 miR-125b、miR-133a 相对表达量异常增高,是脓毒症合并 ARDS 发生的危险因素,二者联合对其有较高的诊断价值。血清 miR-125b、miR-133a 水平对患者临床结局和预后的影响将是笔者下一步的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(144): 160116.
[2] Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, et al. Acute respiratory distress syn-

- drome; etiology, pathogenesis, and summary on management[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(8): 723-737.
- [3] 郑艳妮,沙海旺,姜文娟.E/Em联合血清可溶性血栓调节蛋白评估脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者预后的价值[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2022,36(3):283-287.
- Zheng YN, Sha HW, Jiang WJ. Value of E/Em combined with serum soluble thrombomodulin to the prediction of prognosis of sepsis patients complicated with acute respiratory distress syndrome[J]. *J Clin Pract Diagn*, 2022, 36(3): 283-287.
- [4] 尹江涛,王宇超,章晋辉,等.大黄联合益生菌对急性呼吸窘迫综合征患者免疫功能的影响及机制[J].*中国临床研究*,2022,35(4):467-471.
- Yin JT, Wang YC, Zhang JH, et al. Effect and mechanism of rhubarb combined with probiotics on immune function of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(4): 467-471.
- [5] Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(2): 155-170.
- [6] Al Duhailib Z, Farooqi M, Piticar J, et al. The role of eosinophils in Sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review [J]. *Can J Anaesth*, 2021, 68(5): 715-726.
- [7] Feng JH, Pang JL, He D, et al. Identification of genes with altered methylation and its role in early diagnosis of sepsis-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 243-253.
- [8] Mane A, Isaac N. Synopsis of clinical acute respiratory distress syndrome(ARDS)[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1304: 323-331.
- [9] Singh P, Dutta P, Chakrabarty D. miRNAs play critical roles in response to abiotic stress by modulating cross-talk of phytohormone signaling[J]. *Plant Cell Rep*, 2021, 40(9): 1617-1630.
- [10] Boštjančič E, Večerič-Haler Ž, Kojc N. The role of immune-related miRNAs in the pathology of kidney transplantation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1198.
- [11] Boateng E, Krauss-Etschmann S. miRNAs in lung development and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2765.
- [12] Zhao DN, Li SL, Cui J, et al. Plasma miR-125a and miR-125b in sepsis; correlation with disease risk, inflammation, severity, and prognosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23036.
- [13] Qin LY, Wang MX, Zhang H. miR-133a alleviates renal injury caused by sepsis by targeting BNIP3L[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2632-2639.
- [14] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 374.
- [15] 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.
- [16] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign: international guidelines for the management of Sepsis and septic shock 2021[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): 1974-1982.
- [17] Saguil A, Fargo MV. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(12): 730-738.
- [18] 陈坤,李文放,林兆奋.乌司他丁使用剂量和时间与严重脓毒症患者预后的关系[J].*第二军医大学学报*,2015,36(6):644-648.
- Chen K, Li WF, Lin ZF. Relationship between ulinastatin administration and prognosis of patients with severe Sepsis[J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2015, 36(6): 644-648.
- [19] 王健,闫广鹏,郭超,等.microRNA-125b在舌鳞状细胞癌中的表达及意义[J].*华西口腔医学杂志*,2020,38(1):11-16.
- Wang J, Yan GP, Guo C, et al. Expression and significance of microRNA-125b in tongue squamous cell carcinoma[J]. *West China J Stomatol*, 2020, 38(1): 11-16.
- [20] Chen L, Xie WF, Wang LC, et al. miRNA-133a aggravates inflammatory responses in sepsis by targeting SIRT1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106848.
- [21] Benz F, Roderburg C, Vargas Cardenas D, et al. U6 is unsuitable for normalization of serum miRNA levels in patients with sepsis or liver fibrosis[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(9): e42.
- [22] Nagpal V, Rai R, Place AT, et al. miR-125b is critical for fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis[J]. *Circulation*, 2016, 133(3): 291-301.
- [23] Matuszyk J, Kłopotowska D. miR-125b lowers sensitivity to apoptosis following mitotic arrest: implications for breast cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6335-6344.
- [24] Hu HL, Nie ZQ, Lu Y, et al. Circulating miR-125b but not miR-125a correlates with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the expressions of inflammatory cytokines[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9059.
- [25] Jiang LJ, Ni JD, Shen GF, et al. Upregulation of endothelial cell-derived exosomal microRNA-125b-5p protects from sepsis-induced acute lung injury by inhibiting topoisomerase II alpha[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 205-216.
- [26] Wei P, Xie Y, Abel PW, et al. Transforming growth factor(TGF)-β1-induced miR-133a inhibits myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(9):670.
- [27] Li Q, Wang Y, He J. miR-133a-3p attenuates resistance of non-small cell lung cancer cells to gefitinib by targeting SPAG5 [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021,35(7):e23853.
- [28] Niu F, Liang X, Ni J, et al. CircRNA circFADS2 is under-expressed in sepsis and protects lung cells from LPS-induced apoptosis by downregulating miR-133a[J]. *J Inflamm*, 2022,19(1):4.
- [29] Tacke F, Roderburg C, Benz F, et al. Levels of circulating miR-133a are elevated in sepsis and predict mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2014,42(5): 1096-1104.
- [30] Benz F, Roy S, Trautwein C, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(1):78.