pression via nuclear factor kappa B[J]. World J Biol Chem,2016,7(1):178-187.
[6] 王瑛,聂敏,孙梅励,等. 妊娠期糖尿病遗传易感性的研究进展[J]. 基础医学与临床,2012,32(8):864-869.
[7] KLEIBLOVA P,DOSTALOVA I,BARTLOVA M,et al. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,314(1):150-156.
[8] ZIELENIAK A,CYPRYK K,WOZNIAK L A,et al. Adenosine receptors expression is elevated in leukocytes of gestational diabetes mellitus (GDM) subjects:a preliminary study[J]. Endokrynol Pol,2012,63(2):110-114.
[9] MURPHY M M,SCOTT J M,ARIJA V,et al. Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight[J]. Clin Chem,2004,50(8):1406-1412.
[10] 陈莉,周正平. HbA1c、Hcy 和 ADP 在妊娠期糖尿病筛查中的临床意义[J]. 检验医学与临床,2018,15(11):1688-1697.
[11] 陈雪蓉,孟海龙,沈冉,等. 同型半胱氨酸与胰岛素抵抗对妊娠期糖尿病合并高血压的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(4):572-575.
[12] 季雄娟,陆胜,陆显义,等. 妊娠糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测的临床价值分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(18):2658-2660.
[13] 焦飞燕,李兰英. 血清 Hcy、Cys-C、NAG 及 mALB 对妊娠期糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2019,16(24):3667-3669
[14] 王坤,郭亚琼,崔建设. 联合检测血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶、尿微量白蛋白、尿肌酐、尿微量白蛋白尿 Cr 比值诊断妊娠期糖尿病早期肾损伤的价值[J]. 包头医学,2020,44(3):21-23.
[15] 邵晴荷,杨洁,周玉珊,等. 妊娠期糖尿病患者血清 Cys C、Hcy 以及胎儿脐动脉血流动力学指标对胎儿妊娠结局的影响[J]. 广东医学,2019,40(20):2867-2871.
[16] ZHANG L,NIU J,ZHANG X,et al. Metformin can alleviate the symptom of patient with diabetic nephropathy through reducing the serum level of Hcy and IL-33[J]. Open Med(Wars),2019,14:625-628.
[17] 张慢添,吴跃红,彭思苹,等. 联合检测血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及超敏 CRP 对监测高龄孕妇妊娠期糖尿病病情进展的临床意义[J]. 实用检验医师杂志,2020,12(2):84-86.
[18] 张紫娟,童永青. 妊娠期糖尿病患者血清炎性因子、晚期氧化蛋白产物、同型半胱氨酸、血管细胞黏附分子 1 检测及临床意义[J]. 中国基层医药,2020,27(16):2009-2012.
[19] ANAND S S,GUPTA M,TEO K K,et al. Causes and consequences of gestational diabetes in South Asians living in Canada:results from a prospective cohort study[J]. CMAJ Open,2017,5(3):E604-E611.
[20] 程立子,王冬娥,叶贵诚. 同型半胱氨酸及 C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病关系分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(6):736-737.
[21] 倪菲菲,张红萍,彭继文,等. 血清同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(16):3831-3834.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-06-18)

·综 述· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.033

NLR 在儿童脓毒症中的研究进展

陈锡龙[1,2],岳世霞[2],颜 彬[2],张太宁[2],曾艳红[2]综述,王卫凯[1,2△]审校
1.甘肃省中医药大学第一临床医学院,甘肃兰州 730000;2.甘肃省妇幼保健院儿童急救中心二部,甘肃兰州 730050

关键词:中性粒细胞/淋巴细胞比值; 儿童; 脓毒症
中图法分类号:R720.597;R446.11 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-9455(2022)18-2572-04

脓毒症是全世界范围内引起儿童患病及死亡的主要原因之一,它具有起病急、进展快、病死率高、医疗费用高昂等特点。据报道,全球严重脓毒症的发病率为 8.2%,病死率在不同区域达 11%~40%[1],在我国西南地区一项多中心的研究发现儿科重症监护病房(PICU)严重脓毒症的发病率为 2.3%,住院病死率为 18.8%[2],以上数据说明脓毒症造成相当重的社会负担。因此,世界卫生组织决议将脓毒症列为未来十年全球公共卫生问题之一[3]。虽然近年来有许多生物标志物用来评估脓毒症及全身炎症反应综合征(SIRS)的非感染原因,但是发现没有一个是完全特异的指标,另外这些指标检测花费的成本高、时间长,使得它们在各级医疗机构开展及实施相对困难。因此,临床医生需要开发廉价、快速和容易测量的工具。中性粒细胞和淋巴细胞是人类宿主对抗感染防御系统的关键细胞成分,分别代表了固有免疫和适应性细胞免疫状态。在脓毒症的过程中,白细胞的数量可能会发生变化,这取决于脓毒症的阶段、患者的免疫状态和感染的病因。中性粒细胞增多、淋巴细胞减少,提示临床上可能存在感染,较高的中性粒细胞/淋巴细

△ 通信作者,E-mail:35487284@qq.com。
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220719.1351.002.html(2022-07-20)

胞比值(NLR)可能反映严重的炎症进展[4]。目前关于 NLR 与儿童脓毒症的研究有限，笔者对其进行综述如下。

1　NLR 临床应用发展历程

NLR 是一种简单、经济、敏感和可靠的炎症和应激参数，早在 20 年前学者们就开始把它作为免疫炎性反应和神经内分泌应激的新参数[5]。首先 JILMA 等[6]于 1999 年报道，他们通过实验追踪了内毒素血症 1 h 后中性粒细胞和淋巴细胞群的动态变化，观察到中性粒细胞计数会突然下降后再升高，在 4～6 h 后达到峰值，为 8 000～10 000/μL，而淋巴细胞的数量会大幅下降。该研究结果使人们更好地理解内毒素血症、SIRS 和(或)败血症过程中中性粒细胞和淋巴细胞群的急性动态变化。随后的研究证实显著的中性粒细胞计数升高和淋巴细胞计数下降与大多数危重疾病有关，如感染性休克、失血性休克、多发性创伤和急性胰腺炎[5]。在健康和疾病之间，NLR 表达了先天和适应性细胞免疫应答之间的狭窄关系，NLR 既可用作亚临床炎症标志物，也可用作像侵袭性感染和脓毒症这些高级别炎症的标志物[7]。近年来，已有许多学科将 NLR 应用于日常诊疗，如急危重症医学、肿瘤学、外科学、心血管病学、神经病学、传染病学，甚至精神病学和皮肤性病学。

2　NLR 与新生儿败血症

新生儿败血症是新生儿发病和死亡的主要原因之一，是一个重要的全球公共卫生问题。FLEISCHMANN-STRUZEK 等[8]报道了关于新生儿败血症的发病率，大约为 2 202/100 000 活产儿，病死率在 11%～19%。因此，早期诊断和治疗新生儿败血症有助于预防严重的并发症和降低病死率[9]。关于 NLR 与脓毒症关系的研究大多集中在成人患者，而 NLR 与新生儿败血症关系如何？LI 等[10]进行了一项回顾性病例对照研究，共纳入 1 480 例新生儿，发现新生儿败血症患儿的 NLR 显著升高，为了进一步研究 NLR 与新生儿败血症的关系，他们将研究对象根据 NLR 分为 3 组，进一步分析表明新生儿败血症患病率与 NLR 升高呈正相关，通过多变量分析显示 NLR 是新生儿败血症存在的独立危险因素；此外，受试者工作特征(ROC)曲线显示，NLR 预测新生儿败血症的最佳临界值为 1.62，研究结果强调了 NLR 在预测新生儿败血症风险方面的潜在价值。这项研究的新生儿败血症基于临床特征，但未获得血培养证实，对未来的事件可能产生偏移。而 OMRAN 等[11]通过前瞻性的病例对照研究发现，NLR 可作为新生儿败血症的诊断指标，并且与其他炎症标志物联合检测可早期识别新生儿败血症；另外一项研究证实，在发展中国家，NLR 可作为一种简单又便宜的新生儿败血症的替代标志物[12]，然而在新生儿早发性和晚发性败血症中存在差异[13]。

新生儿早发性败血症被定义为在出生 7 d 内出现症状，尽管一些专家将其定义为在出生后 3 d 内发生感染，但常见是宫内感染，早期识别仍很困难。CAN 等[14]通过一项前瞻性的观察研究发现，NLR 以 6.76 作为预测新生儿早发性败血症的最佳临界值时，灵敏度为 97.4%，特异度为 100.0%，研究结果提示 NLR 可作为新生儿早发性败血症检查的辅助诊断指标，研究由于没有考虑早产儿等一些情况，还有病例数量等限制了研究结果。新生儿晚发性败血症是指感染出现在分娩后或出生 7 d 后，归因于分娩、医院环境或社区获得的生物体；可能也适用于从出生到出院的任何时段发生的败血症，而不论发生时的年龄。相比足月儿，早产儿更容易发生感染，ALKAN OZDEMIR 等[15]进行了一项前瞻性的观察研究，纳入出生体质量≤1 500 g 和(或)孕周≤32 周的早产儿，根据血培养结果分为败血症患儿与疑似败血症患儿，研究发现对怀疑晚发性败血症的早产儿，NLR 可以预测血培养阳性败血症，并且它将是一个比 C 反应蛋白(CRP)更好的指标，当 NLR 的最佳临界值为 1.77 时，灵敏度为 73%，特异度为 78%，准确率为 76%，表明 NLR 可以作为预测早产儿晚发性败血症的重要决定因素，并与 CRP 联合用于新生儿败血症的诊断。

3　NLR 与儿童脓毒症

儿童脓毒症与 NLR 之间的关系研究虽然甚少，但 DURSUN 等[16]在一项回顾性的队列研究中发现，NLR 能够提示脓毒症的可能性，可以开始或改变抗菌药物的使用。该研究虽然不能说明 NLR 可用于脓毒症的诊断，但在随后关于儿童脓毒症的病情变化及预后方面有一定的研究价值。ZHONG 等[17]在对 202 例脓毒症患儿的回顾性研究中发现，在 PICU 入院时获得的初始 NLR 是严重脓毒症患儿的重要预测生物标志物，并且证实 NLR + 降钙素原(PCT) + 儿童死亡危险评分Ⅲ(PRISMⅢ)预测模型比单独使用这些指标有更好的预测意义，同时能够提高儿童严重脓毒症预测的准确性；另外一项关于 NLR 与脓毒症患儿预后的研究中，发现高 NLR 即 NLR≥4.36 可作为脓毒症患儿死亡的独立危险因素[18]；还有类似研究证实 NLR 可以作为脓毒症患儿病情及预后的判定指标[19-20]。

4　NLR 在脓毒症中的意义

NLR 显示了患者对炎症的反应，但 NLR 的正常生理值是多少？目前还尚未统一。在不同国家和地区，一些研究者探讨了健康成年人群 NLR 的正常值[21]，印度尼西亚健康成人 NLR 的平均值为 1.95(参考范围：1.20～2.30)，比利时 NLR 的平均值为 1.65(参考范围：0.77～3.53)，苏丹 NLR 的平均值为 1.20(参考范围：0.75～1.65)，在非洲个体中，NLR 通常非常低，为 1.00～1.20，韩国 NLR 的平均值为 1.65(参考范围：0.10～3.19)。其中较大样本的研究是 ZAHOREC[22]对纽约州 9 427 名公民进行的研究，

NLR 平均值为 2.15(参考值范围:1.71～2.28),其中非洲裔的 NLR 平均值最低(1.76),西班牙裔的 NLR 平均值为 2.08,白人的 NLR 平均值为 2.24;所以根据年龄或种族,正常的 NLR 范围为 1.00～2.30;NLR＜0.7 和(或)NLR＞2.5 应视为病理性[23]。有研究报道,可以根据临床试验和观察结果优化 NLR 最优临界值[21,23]。临界值是根据大量临床试验得出的质数,NLR 反映炎症强度的规律很简单,即 NLR 值越高,炎症强度越高,即潜在、亚临床或低级别炎症时 NLR 为 2.3～3.0,轻至中度炎症时 NLR 为＞3.0～7.0,中、重度炎症、全身感染、脓毒症和 SIRS 时 NLR 为＞7.0～11.0,严重炎症、感染、严重脓毒症和 SIRS、菌血症时 NLR 为＞11.0～17.0,严重免疫炎性反应,如感染性休克时 NLR 为 17.0～＜23.0,严重全身性炎症时 NLR≥23.0。每日 NLR 动态变化:NLR 上调/升高与临床病程恶化相关,下调/降低与临床改善和良好的临床结局相关。相反,严重脓毒症和白细胞减少或中性粒细胞减少患者 NLR 较低,当化疗后患者 NLR＜0.7 为病理性,NLR＜0.4 为中度病理性,最严重的炎症甚至低于 0.1,即亚临床炎症的灰色地带时 NLR 为 0.9～1.0,低强度炎性反应时 NLR 为 0.7～＜0.9,中度炎性反应时 NLR 为 0.4～＜0.7,重度炎症时 NLR 为 0.1～＜0.4,严重炎症时 NLR＜0.1。

以上所获得的 NLR 值及范围都是基于成人研究获得,目前还鲜见相关研究来确定儿童 NLR 值,在儿童相关疾病或脓毒症中是否可以参照以上标准,还需要大量的临床研究来证实。

5 小　结

NLR 作为一种简单、快捷、廉价的指标,已经被证实在成人脓毒症的诊断、病情判断及预后方面具有重要的意义,在儿童脓毒症方面研究资料有限。NLR 对儿童脓毒症临床治疗的指导价值及具体机制,还需要更多、更深入的研究去证实。目前发现 NLR 与其他指标联合应用,可提高预测价值。因此,NLR 作为全血细胞亚型的代表,未来在儿童脓毒症方面是一个有潜力的研究指标。

参考文献

[1] WEISS S L,FITZGERALD J C,PAPPACHAN J,et al. Sepsis prevalence,outcomes,and therapies (SPROUT) study investigators and pediatric acute lung injury and sepsis investigators(PALISI) network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis:the sepsis prevalence,outcomes,and therapies study[J]. Am J Respir Crit Care Med,2015,191(10):1147-1157.

[2] XIAO C,WANG S,FANG F,et al. Epidemiology of pediatric severe sepsis in main PICU centers in Southwest China[J]. Pediatr Crit Care Med,2019,20(12):1118-1125.

[3] REINHART K,DANIELS R,KISSOON N,et al. Recognizing sepsis as a global health priority-a WHO resolution [J]. N Engl J Med,2017,377(5):414-417.

[4] LIU Y,ZHENG J,ZHANG D,et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis[J]. J Clin Lab Anal,2019,33(7):e22942.

[5] ZAHOREC R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts:rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. Bratisl Lek Listy,2001,102(1):5-14.

[6] JILMA B,BLANN A,PERNERSTORFER T,et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin[J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,159(3):857-863.

[7] AIRD W C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis[J]. Mayo Clin Proc,2003,78(7):869-881.

[8] FLEISCHMANN-STRUZEK C,GOLDFARB D M,SCHLATTMANN P,et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis:a systematic review[J]. Lancet Respir Med,2018,6(3):223-230.

[9] DJORDJEVIC D,RONDOVIC G,SURBATOVIC M,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio,monocyte-to-lymphocyte ratio,platelet-to-lymphocyte ratio,and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients:which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? [J]. Mediators Inflamm,2018,2018:3758068.

[10] LI T,DONG G,ZHANG M,et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and the presence of neonatal sepsis [J]. J Immunol Res,2020,2020:7650713.

[11] OMRAN A,MAAROOF A,MOHAMMAD M H S,et al. Salivary C-reactive protein,mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis[J]. J Pediatr (Rio J),2018,94(1):82-87.

[12] SUMITRO K R,UTOMO M T,WIDODO A D W. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an alternative marker of neonatal sepsis in developing countries[J]. Oman Med J,2021,36(1):e214.

[13] CHAUHAN N,TIWARI S,JAIN U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections:an overview[J]. Microb Pathog,2017,107:234-242.

[14] CAN E,HAMILCIKAN S,CAN C. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2018,40(4):e229-e232.

[15] ALKAN OZDEMIR S,ARUN OZER E,ILHAN O,et al. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? [J]. J Clin Lab Anal,2018,32(4):e22338.

[16] DURSUN A,OZSOYLU S,AKYILDIZ B N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children[J]. Pak J Med Sci,2018,34(4):918-922.

[17] ZHONG X,MA A,ZHANG Z,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis[J]. Transl Pediatr,2021,10(3):657-665.
[18] 程玉才,裴瑜馨,黄慧敏,等.中性粒细胞淋巴细胞比率对脓毒症患儿预后的评估价值[J].山东医药,2016,56(44):48-50.
[19] 翟娜娜,肖曙芳,李斌,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值及其变化率与血小板容积指数对脓毒症患儿预后的预测价值[J].检验医学与临床,2021,18(13):1848-1852.
[20] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio,past,present and future perspectives[J]. Bratisl Lek Listy,2021,122(7):474-488.
[21] AZAB B,CAMACHO-RIVERA M,TAIOLI E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects[J]. PLoS One,2014,9(11):e112361.
[22] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal[J]. Bratisl Lek Listy,2017,118(6):321-323.
[23] FARKAS J D. The complete blood count to diagnose septic shock[J]. J Thorac Dis,2020,12(Suppl 1):S16-S21.

(收稿日期:2021-12-17　修回日期:2022-07-02)

·综　述·　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.034

MicroRNA 在心力衰竭诊断、治疗及预后中的研究进展

李　思 综述,崔　颖△ 审校
北京市丰台区丰台中医院(南苑医院)心内科,北京 100076

关键词:心力衰竭;　microRNA;　诊断;　治疗;　预后
中图法分类号:R541.6　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1672-9455(2022)18-2575-04

心力衰竭是一种由于心脏器质性或功能性疾病导致心室充盈和射血能力降低,不能满足机体器官和组织代谢需要而引起的复杂临床综合征[1]。它是最危及生命的心血管疾病,在发达国家和发展中国家都造成巨大的社会和经济负担[2]。随着人口老龄化的加速和医疗水平的不断改善,心力衰竭患者的数量将会进一步增长。目前心力衰竭已成为全球重要的公共卫生问题,许多患者生活质量明显下降,同时因心力衰竭失代偿状态反复入院治疗,占用了大量的医疗资源,严重增加了患者、家庭和社会的经济负担。因此,亟需针对心力衰竭开发敏感、精确的诊断、治疗及预后评估技术。

目前,脑利钠肽(BNP)和 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)被推荐用于心力衰竭的诊断和预后评估。然而,血清 BNP 和 NT-proBNP 水平易受肥胖、年龄、肾功能、心房颤动、血栓栓塞等影响。因此,迫切需要准确性更高和临床更适用的生物标志物。有研究表明 microRNA(miRNA)可以在包括心力衰竭在内的多种疾病的诊断、治疗和预后评估中发挥生物标志物作用[3]。因此,本文对近年来 miRNA 作为潜在生物标志物在心力衰竭的诊断、治疗及预后中的研究进展作一综述,以期为心力衰竭患者的治疗和管理提供参考依据。

1　miRNA 的结构特征

miRNA 是一类长度为 21～25 个核苷酸的小型非编码 RNA,具有负调节基因表达的作用,可以有效地调控转录后翻译的效率以及靶 mRNA 的稳定性。miRNA 在细胞核内进行编码并在 RNA 聚合酶的作用下形成初级 miRNA,然后再经 Drosha 酶以及 DGCR8 结合蛋白加工,形成含有 60～70 个核苷酸的茎-环状结构的前体 miRNA 复合物。随后,鸟苷酶依赖性核浆转运因子 Exportin-5 通过识别前体 miRNA3′末端的两个碱基而与之结合,并且将前体 miRNA 输出到细胞质。Dicer 酶识别前体 miRNA 双链的 5′末端磷酸基和 3′末端二碱基突出,生成一个结构类似于小干扰 RNA(siRNA)的二聚体,随后在 RNA 解旋酶的作用下使双螺旋解旋,互补链被降解;而另一条则被结核菌素纯蛋白衍生物家族识别,形成 RNA-蛋白质复合体,进而形成成熟的 21～25 个核苷酸长度的双链 miRNA 分子,最终进入 RNA 诱导沉默复合物中发挥其生物学作用。

自 1993 年首次在秀丽隐杆线虫中发现 miRNA 以来,它们在不同生理和病理条件下的作用已得到广泛研究[4-5]。miRNA 与许多人类疾病相关,包括糖尿病、心血管疾病、肥胖和癌症等。成熟的 miRNA 作为循环 miRNA 进入血液后,可以在各种体液中检测到。虽然 miRNA 分泌到细胞外空间和血流的机制尚不完全清楚,但也有学者试图解释其分子机制过程,例如通过膜囊泡或通过蛋白质-miRNA 复合物[6]。此外,体液中 miRNA 水平的变化反映了 miRNA 在心肌细胞或其他类型的心脏相关细胞(如心脏成纤维细胞)中的调控机制。

2　miRNA 的生物学功能

在与心力衰竭相关的不同病理和生理过程的生

△ 通信作者,E-mail:307426796@qq.com。