

# 连续性肾脏替代治疗对脓毒症患者外周血部分 T 淋巴细胞、miRNA-155 和 miRNA-466 表达的影响\*

郑燕玲<sup>1</sup>, 张应魏<sup>2</sup>, 邓小彦<sup>1</sup>

(1. 海南医学院第一附属医院 重症医学科, 海南 海口 570000; 2. 海南省老年病医院 神经内科, 海南 海口 571100)

**[摘要]** 目的: 探讨连续性肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症患者外周血微小 RNA(miRNA)-155 和 miRNA-466 表达的影响。方法: 80 例脓毒症患者分为观察组(42 例)和对照组(38 例), 对照组采用对症、抗炎、抑菌及补液等治疗, 观察组在对照组治疗基础上加用 CRRT; 比较治疗前及治疗 4 周时 2 组患者的急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、全身性感染相关性器官功能衰竭(SOFA)评分、外周血 T 淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> 单核细胞人类白细胞抗原 DR(CD14<sup>+</sup> HLA-DR)、血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-23(IL-23)、C 反应蛋白(CRP)、miRNA-155 及 miRNA-466 表达水平。结果: 治疗前, 2 组患者上述指标比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 2 组患者治疗 4 周时的 APACHE II 评分、SOFA 评分, 血清 PCT、IL-23 及 CRP 水平较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ), 观察组患者降低更显著( $P < 0.05$ ); 2 组患者治疗 4 周时外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、DRHLA-DR 百分比较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ), 观察组患者升高更显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: CRRT 可调控 CD4<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> HLA-DR、CD8<sup>+</sup> 水平, 减轻 PCT、IL-23、CRP 炎症因子与 miRNA-155 和 miRNA-466 表达。

**[关键词]** 脓毒症; 连续性肾脏替代治疗; 微小 RNA-155; 微小 RNA-466; 炎症因子; 免疫功能

**[中图分类号]** R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0451-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.014

## Effect of Continuous Renal Replacement Therapy on the Expression of miRNA-155 and miRNA-466 in Peripheral Blood of Patients with Sepsis

ZHENG Yanling<sup>1</sup>, ZHANG Yingwei<sup>2</sup>, DENG Xiaoping<sup>1</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570000, Hainan, China; 2. Department of Neurology, Hainan Provincial Geriatrics Hospital, Haikou 571100, Hainan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the effect of continuous renal replacement therapy on the expression of miRNA-155 and miRNA-466 in peripheral blood of patients with sepsis. **Methods:** Eighty patients with sepsis in our hospital from February 2018 to February 2019 were enrolled and divided into the observation group (42 cases) and the control group (38 cases) by the random sampling method. The control group was treated with symptomatic treatment, anti-inflammatory, antibacterial, and fluid infusion treatments, while the observation group received continuous renal replacement therapy in addition to the treatment for the control group. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II score) and Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score changes, peripheral blood immune markers (T lymphocytes (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), CD14<sup>+</sup> monocytes human leukocyte antigen DR (CD14<sup>+</sup> HLA-DR), inflammatory factor levels (procalcitonin) (PCT), interleukin-23 (IL-23), C-reactive protein (CRP), miRNA-155 and miRNA-466 expression were observed and recorded before treatment and after 1 course of treatment. **Results:** Four weeks after treatment, APACHE II and SOFA scores showed reduced PCT, IL-23 and CRP, miRNA-155 and

\*[基金项目] 国家自然科学基金(81760341)

miRNA-466 expression, more obviously in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ), while  $CD4^+$  T lymphocytes and  $CD14^+$ , HLA-DR  $CD14^+$  monocytes HLA-DR, and  $CD8^+$  T lymphocytes in the observation group increased more significantly than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Continuous renal replacement therapy can control the  $CD4^+$ ,  $CD14^+$  HLA-DR and  $CD8^+$  levels, and reduce PCT, IL-23, CRP inflammatory factors as well as miRNA-155 and miRNA-466 expressions.

[ **Key words** ] sepsis; continuous renal replacement therapy; microRNA-155; microRNA-466; inflammatory factors; immune function

脓毒症是因感染诱发的全身炎症反应综合征,脓毒症发生过程中机体的先天性免疫系统被激活,使患者机体发生强烈的免疫应答<sup>[1]</sup>;有研究表明,在疾病持续发展过程中机体的免疫功能会发生异常,因固有免疫细胞过度活化而出现炎症反应与细胞免疫功能紊乱及损害<sup>[1-2]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA) 作为内源性基因编码的非编码单链 RNA 分子,是直接由核苷酸酶 DiceR 剪切加工而成,其长度为 21 ~ 23 个核苷酸<sup>[3]</sup>。研究显示,miRNA 与多种疾病发生、生理及病理过程密切相关,机体处于免疫功能异常或高炎症刺激时 miRNA 表达会出现异常<sup>[4]</sup>。近年的研究发现,miRNA-155、miRNA-466 在脓毒症的发生发展过程中具有关键的调控作用,可在一定程度上反映机体炎症情况与免疫功能<sup>[5]</sup>。连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 经过连续清除患者血液中的毒素、中小分子物质及致病介质来保障机体内环境的平衡,对脓毒症患者的炎症反应与机体免疫应答具有调节作用,但目前 CRRT 对脓毒症患者外周血 microRNA-155、microRNA-466 表达的影响未见报道。本研究对 42 例脓毒症患者进行 CRRT 治疗,观察治疗后患者外周血 miRNA-155、miRNA-466 的表达变化,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月 - 2019 年 2 月收治的脓毒症患者 80 例,采用随机数字表法分为观察组 (42 例) 与对照组 (38 例)。所有入选患者符合《2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准》<sup>[6]</sup> 中脓毒症诊断标准,年龄 65 ~ 74 岁;排除既往进行过肾移植手术者、确诊为终末期肾脏疾病者,排除已明确或疑似肾脏性疾病及低血容量性休克患者。观察组男 28 例、女 14 例,平均  $(72.32 \pm 2.21)$  岁,

急性生理与慢性健康 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分  $(22.17 \pm 7.20)$  分,全身性感染相关性器官功能衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分  $(10.52 \pm 2.75)$  分;对照组男 26 例、女 12 例,平均年龄  $(72.18 \pm 2.19)$  岁,APACHE II 评分  $(22.35 \pm 8.18)$  分,SOFA 评分  $(10.21 \pm 2.62)$  分,2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );本研究所有入选患者均为自愿参与,且签署知情同意书;本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对照组患者根据国际脓毒症和脓毒症休克指南,采用对症、抗炎、抑菌及补液等治疗,4 周为 1 个疗程;观察组患者在对照组治疗的基础上加用 CRRT 治疗,以连续性静脉 - 静脉血液滤过模式,患者血流量保持 100 ~ 160 mL/min,具体的 CRRT 清除率与超滤量按照个体现状来确定,治疗持续 48 h,2 次/周 (间隔时间至少 24 h),4 周为 1 个疗程。

### 1.3 观察指标

比较 2 组患者治疗前及治疗 4 周时的 APACHE II 评分、SOFA 评分、外周血免疫指标 [ $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD14^+$  单核细胞人类白细胞抗原 DR (monocyte human leukocyte antigen, DRHLA-DR)]、炎症因子 [降钙素原 (PCT)、白细胞介素-23 (IL-23)、C-反应蛋白 (CRP)]、miRNA-155 及 miRNA-466 水平。(1) APACHE II 评分<sup>[7]</sup> 及 SOFA 评分<sup>[8]</sup>: APACHE II 评分总分为 71 分,得分越高则提示患者不良预后越严重;SOFA 评分总共评估 6 个系统,评分为 0 ~ 4 分,取得的分数越高则其器官损伤及不良预后越严重。(2) 治疗前及治疗 4 周时抽取患者外周静脉血 5 mL,采用流式细胞仪 (型号 FACScan, 赛默飞世尔科技) 检测  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、DRHLA-DR,免疫发光夹心法检测 PCT 含量,酶联免疫吸附法检测 IL-23 含量,,酶速率散射

比浊法检测 CRP 含量。(3)采用 TRIzol 一步法提取总 RNA,操作步骤根据美国 Invitrogen 公司 TRIzol 试剂盒说明,总 RNA 的吸光度值采用紫外分光光度计(型号 UV-5200,上海仪电分析仪器有限公司)测定,引物为上海生工生物工程股份有限公司合成,反应总体积 25  $\mu$ L,反应条件为 95  $^{\circ}$ C 预变性 15 min,95  $^{\circ}$ C 15 s,70  $^{\circ}$ C 90 s,60  $^{\circ}$ C 60 s,共 35 个循环,miRNA-155 及 miRNA-466 相对表达量采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算。

1.4 统计学方法

数据资料采用 SPSS 20.0 软件包进行统计分析,年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、免疫功能指标、炎症因子、miRNA-155 及 miRNA-466 表达水

平等计量资料符合正态分布,用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,数据比较采用独立样本  $t$  检验;性别等计数资料采用例数 (%) 表示,数据比较采用  $\chi^2$  检验,当  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 APACHE II 及 SOFA 评分

治疗前,2 组患者 APACHE II、SOFA 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者 APACHE II、SOFA 评分较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ),观察组患者 APACHE II、SOFA 评分低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前及治疗 4 周时 APACHE II 及 SOFA 评分

Tab. 1 Comparison of APACHE II and SOFA scores before and after treatment in both groups

指标	观察组 ( $n = 42$ )		对照组 ( $n = 38$ )	
	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
APACHE II 评分	22.17 $\pm$ 7.20	10.63 $\pm$ 11.21 <sup>(1)(2)</sup>	22.35 $\pm$ 8.18	16.21 $\pm$ 10.87 <sup>(1)</sup>
SOFA 评分	10.52 $\pm$ 2.75	3.52 $\pm$ 2.28 <sup>(1)(2)</sup>	10.21 $\pm$ 2.62	6.47 $\pm$ 2.32 <sup>(1)</sup>

注: <sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与对照组治疗 4 周时比较,  $P < 0.05$ 。

2.2 外周血免疫学指标

治疗前,2 组患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、DRHLA-DR 百分比比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细

胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、DRHLA-DR 百分比比较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ),观察组患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、DRHLA-DR 百分比显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前及治疗 4 周时部分外周血免疫学指标/%

Tab. 2 Comparison of peripheral blood immune indexes before and after treatment in both groups/%

指标	观察组 ( $n = 42$ )		对照组 ( $n = 38$ )	
	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞	23.63 $\pm$ 10.74	33.74 $\pm$ 11.21 <sup>(1)(2)</sup>	24.02 $\pm$ 11.16	28.53 $\pm$ 9.57 <sup>(1)</sup>
CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞	23.52 $\pm$ 9.63	29.12 $\pm$ 8.52 <sup>(1)(2)</sup>	23.61 $\pm$ 10.52	25.56 $\pm$ 9.61 <sup>(1)</sup>
DRHLA-DR	31.74 $\pm$ 6.52	60.75 $\pm$ 4.18 <sup>(1)(2)</sup>	31.08 $\pm$ 7.02	52.64 $\pm$ 3.85 <sup>(1)</sup>

注: <sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与对照组治疗 4 周时比较,  $P < 0.05$ 。

2.3 炎症因子

两组患者治疗前及治疗 4 周时结果比较,治疗前,2 组患者血清 PCT、IL-23 及 CRP 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者血

清 PCT、IL-23 及 CRP 水平较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ),观察组患者血清 PCT、IL-23 及 CRP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前及治疗 4 周时部分炎症因子水平/(ng/L)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factors levels before and after treatment in both groups/(ng/L)

指标	观察组 ( $n = 42$ )		对照组 ( $n = 38$ )	
	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
PCT/(ng/L)	26.52 $\pm$ 4.18	15.25 $\pm$ 2.74 <sup>(1)(2)</sup>	26.18 $\pm$ 3.95	20.47 $\pm$ 2.62 <sup>(1)</sup>
IL-23/(ng/L)	70.34 $\pm$ 14.62	35.41 $\pm$ 12.74 <sup>(1)(2)</sup>	70.18 $\pm$ 13.79	46.74 $\pm$ 13.85 <sup>(1)</sup>
CRP/(ng/L)	72.25 $\pm$ 20.84	48.16 $\pm$ 17.21 <sup>(1)(2)</sup>	72.12 $\pm$ 19.96	56.87 $\pm$ 18.93 <sup>(1)</sup>

注: <sup>(1)</sup> 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> 与对照组治疗 4 周时比较,  $P < 0.05$ 。

2.4 miRNA-155 及 miRNA-466 表达水平

治疗前,2 组患者外周血 miRNA-155、miRNA-466 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组患者外周血 miRNA-155、miRNA-466 表达水平较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),观察组患者外周血 miRNA-155、miRNA-466 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前及治疗 4 周时外周血 miRNA-155 及 miRNA-466 表达水平

Tab.4 Comparison of miRNA-155 and miRNA-466 expression before and after treatment in both groups

指标	观察组( $n=42$ )		对照组( $n=38$ )	
	治疗前	治疗 4 周	治疗前	治疗 4 周
miRNA-155	1.67 ± 0.21	0.52 ± 0.96 <sup>(1)(2)</sup>	1.59 ± 0.22	1.36 ± 0.11 <sup>(1)</sup>
miRNA-466	2.52 ± 0.45	0.76 ± 0.29 <sup>(1)(2)</sup>	2.49 ± 0.43	1.29 ± 0.30 <sup>(1)</sup>

注:<sup>(1)</sup>与同组治疗前比较, $P < 0.05$ ;<sup>(2)</sup>与对照组治疗 4 周时的比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

CRRT 可清除脓毒症患者中小分子溶质、与脓毒症相关的炎症因子、调节电解质与酸碱平衡紊乱,同时可在稳定血流动力学基础中作用于免疫应答失衡,降低对脏器的损伤,保证内环境稳定性<sup>[9-10]</sup>。有研究报道,脓毒症患者无论是否发生急性肾功能损伤,皆可在集束化治疗基础中联合 CRRT 治疗<sup>[11]</sup>。

APACHE II、SOFA 评分作为目前国际中应用于危重学科的评分系统,其评分结果与疾病严重程度密切相关,尤其在脓毒症患者的病情分类与预后判断中广泛应用<sup>[12]</sup>。本研究结果中发现,治疗后 2 组 APACHE II、SOFA 评分较治疗前显著下降;且观察组 APACHE II、SOFA 评分下降更显著,提示治疗后患者病情得到改善。有研究报道,脓毒症患者机体常因 CD8<sup>+</sup>T 细胞调控细胞内病原体的“继发性”高度敏感。在外源性导致的敏感源中,CD8<sup>+</sup>T 细胞经特异性识别经 MHC I 类分子提呈的内源性抗原肽,从而清除病原体感染细胞或肿瘤细胞,在感染与肿瘤免疫中至关重要<sup>[13]</sup>。此外,CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR 的表达、CD4<sup>+</sup>T 等均参与了脓毒症患者免疫功能的调控,DRHLA-DR 作为单核巨噬细胞表层中分泌的抗原,是构成单核巨噬细胞提成外来抗原的首要分析,HLA-DR 可把单核巨噬细胞吞噬同时将抗原传递到 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 辅助细胞,从而活化 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等免疫细胞,所以 HLA-DR 水平对免疫功能具有重要作用<sup>[14]</sup>。脓毒症患者的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、患者的机体免疫状态较差,CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的变化基本可以反应脓毒症患者的细胞免疫状

况,本研究中,治疗后 2 组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、DRHLA-DR 百分比较治疗前升高,观察组升高更显著,提示在采用 CRRT 治疗后患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞有不同程度的恢复,CRRT 对机体免疫机能具有调节作用,上调血清 T 淋巴细胞亚群水平,提高患者免疫功能。

研究发现,免疫功能失调会使机体出现炎症反应与细胞免疫功能紊乱及损害,细胞因子 PCT、IL-23 及 CRP 水平会由于机体免疫功能的下降而升高<sup>[15-18]</sup>。PCT 是降钙素的前体,在机体发生感染时,PCT 呈现高表达,同时在内毒素刺激 3 ~ 4 h, PCT 水平会在 8 ~ 24 h 达到高峰,是目前临床应用评估重症患者感染的标志物,可有效监测脓毒症变化。IL-23 作为异源性二聚体蛋白,具有多元化的生物学作用,能够分化成熟的 T 淋巴细胞加快其分泌,在脓毒症患者 IL-23 水平显著高于健康者<sup>[19]</sup>。CRP 主要来源于肝脏分泌合成,在机体受严重侵损与感染时呈现为高表达,尤其在炎症应答 4 ~ 6 h 内,CRP 短时间中呈现为高表达且在 36 ~ 50 h 内水平达到临界值<sup>[20]</sup>,有研究表明,脓毒症患者血清 CRP 水平与健康群体比较显著较高<sup>[21]</sup>。本研究结果发现,脓毒症患者治疗前 PCT、IL-23 及 CRP 水平呈现高表达,在治疗后显著降低,且采用 CRRT 治疗的观察组下降更显著,进一步提示 CRRT 治疗可显著抑制脓毒症患者炎症因子表达水平来阻止病情进一步恶化。miRNA 在机体处于高炎症状态与低免疫功能时表达情况异常<sup>[22]</sup>。近年来关于脓毒症相关研究发现,miRNA-155 是感染患者炎症网络效应的平衡点,全程参与病理生理阶段,可作为评估疾病发展的特异性指标<sup>[23]</sup>。microRNA-466 同样作为参与感染患者病情发展的分子标志物,广泛分布于组织与体液中,在感染

患者中 miRNA-466 异常表达, microRNA-466 还可能与急性反应相关, 同时参与转录因子 AP-1、NF-KB 的调控, 可能由于其可加快脂质介质蛋白表达, 而凋亡的中性粒细胞可在脂质介质蛋白作用下被巨噬细胞摄取来达到降低炎症反应的作用<sup>[24]</sup>。此外, 还有研究学说认为 miRNA-466 作用于 PIK3、MAPK 传导信号激活通路, 引起细胞因子风暴进一步导致脓毒症患者发生感染性休克与多器官衰竭<sup>[25]</sup>。本研究结果显示治疗前 miRNA-155、miRNA-466 受高 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、DRHLA-DR 免疫水平与高 PCT、IL-23、CRP 等炎症因子水平的影响而升高, 在 CRRT 治疗后机体免疫水平与炎症因子下调, 而 miRNA-155、miRNA-466 表达下降, 提示 CRRT 治疗可影响脓毒症患者外周血 miRNA-155、miRNA-466 的表达。

综上所述, CRRT 可调控 CD4<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup> HLA-DR、CD8<sup>+</sup> 水平, 减轻 PCT、IL-23、CRP 炎症因子与 miRNA-155 和 miRNA-155 表达。但由于本研究为小样本研究, 需进一步扩大样本的多中心研究中验证, 以获得更准确的结果。

## 4 参考文献

- [1] 夏文芳, 李冰玉, 林维山, 等. 脓毒症的治疗进展[J]. 医学综述, 2019, 11(11): 561–567.
- [2] 于佳, 陈淘江, 王冬梅, 等. 炎症因子、凝血指标和内皮细胞损伤标记物在恶性血液病脓毒症早期诊断中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 52(8): 142–147.
- [3] NIGEL F, LEANNE A, EUGENE D T, et al. Blood flow rate and circuit life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a randomised controlled trial (RCT) [J]. Australian Critical Care, 2017, 30(2): 109–114.
- [4] 曲冰杰, 郭剑颖, 王宏伟. 脓毒症患者免疫紊乱中树突细胞与 T 细胞分化及表型研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 21(12): 415–419.
- [5] RYAN W H, CHRISTOPHER J K, JOHN R P. Continuous renal replacement therapy: individualization of the prescription[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 12–19.
- [6] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(11): 645–645.
- [7] 王怡, 王翠, 郭默宁, 等. 急性生理与慢性健康评分 II 与诊断相关组风险分析的相关性[J]. 中国医刊, 2016, 51(9): 91–94.
- [8] REMYASRI N, BHANDARY N M, DSOUZA A D. Initial sequential organ failure assessment score versus simplified acute physiology score to analyze multiple organ dysfunction in infectious diseases in intensive care unit[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine; Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2016, 20(4): 210–215.
- [9] 池锐彬, 梁美华, 邹启明, 等. 血清胱抑素 C 联合 APACHE II 评分预测脓毒症急性肾损伤的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(10): 1136–1141.
- [10] ROBERT H, BARTLETT. A moment in history: the origins of continuous renal replacement therapy[J]. Asaio Journal, 2017, 64(3): 1–9.
- [11] 厉兆春, 张树立, 张勇. 脓毒症急性肾损伤 NGAL、KIM-1、Cys-C 联检对肾脏替代治疗预后的预测价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019(6): 619–623.
- [12] HUFFAKER T, O'CONNELL R. T cell specific microRNA-155 regulates the immune landscape of B16f10 melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(5): 1–5.
- [13] 孔令宇, 席鑫, 马文婷, 等. 连续性肾替代治疗对脓毒症患者 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(11): 43–49.
- [14] COURTNEY A W, AUGUSTINE A, VEERLE L B. Deregulation of microRNA-155 and its transcription factor NF-kB by polychlorinated biphenyls during viral infections[J]. Apmis, 2018, 126(3): 612–618.
- [15] YU ZHOU, YAN SONG, ZAHIR SHAIKH, et al. MicroRNA-155 attenuates late sepsis-induced cardiac dysfunction through JNK and  $\beta$ -arrestin 2 [J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 178–186.
- [16] 梁伟智, 陈灿, 李理, 等. 免疫功能对脓毒症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12): 1128–1131.
- [17] 刘金涛, 罗海丽, 袁通梅, 等. 连续性肾脏替代治疗对老年脓毒症患者肠功能、免疫功能和预后转归的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(10): 92–94.
- [18] JIANG Y, ZHOU H, MA D, et al. MicroRNA-19a and CD22 comprise a feedback loop for B Cell response in sepsis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1548–1550.
- [19] 王江, 赵世峰, 谢菲, 等. 微小 RNA 在脓毒症中的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 734–736.
- [20] LAN C, SHI X P, GUO N N, et al. Value of serum miR-155-5p and miR-133a-3p expression for the diagnosis and prognosis evaluation of sepsis[J]. Zhong Hua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2016, 28(8): 694–698.
- [21] 张清, 李春盛. 急诊脓毒症严重程度各标记物的比较[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 163–169.

(下转第 460 页)

- 2019,25(1):71-73.
- [5] 孙雯佳,吴家强,项蕾红.点阵射频在皮肤美容领域的应用[J].中华皮肤科杂志,2016,49(10):751-754.
- [6] 黄梦婷,宋潇,张佩莲.痤疮凹陷性瘢痕光电治疗的进展[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32(8):959-962.
- [7] GOODMAN G J. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment[J]. Dermatologic Surgery, 2000, 26(9):857-871.
- [8] HEDÉN P R. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid[J]. Aesth Plast Surg, 2009, 33: 274-282.
- [9] 胡晓根,杨镗,张维娜,等.透明质酸颜面部注射充填术后的并发症及其治疗[J].中国美容医学,2010,19(5):654-656.
- [10] 潘永正,吴迪,张敬东,等.透明质酸敷料用于面部超脉冲 CO<sub>2</sub> 点阵激光术后的临床观察[J].中国激光医学杂志,2014,23(2):90-93.
- [11] 薛燕宁,徐萍,李峰,等.CO<sub>2</sub> 点阵激光联合胶原贴敷料治疗面部痤疮凹陷性瘢痕的临床观察[J].中华皮肤科杂志,2015,48(3):193-194.
- [12] DRENO B, KHAMMARI A, ORAIN N, et al. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology[J]. Dermatology, 2007, 214(1):46-51.
- [13] 赵启明,方方.皮肤外科学[M].杭州:浙江科学技术出版社,2012:335-340.
- [14] DRÉNO B, TAN J, KANG S, et al. How people with facial acne scars are perceived in society: an online survey[J]. Dermatol Ther, 2016, 6(2):207-218.
- [15] HANTASH B M, RENTON B, BERKOWITZ R L, et al. Pilot clinical study of a novel minimally invasive bipolar microneedle radiofrequency device[J]. Lasers Surg Med, 2009, 41(2):87-95.
- [16] KIM J, JANG J H, LEE J H, et al. Enhanced topical delivery of small hydrophilic or lipophilic active agents and epidermal growth factor by fractional radiofrequency microporation[J]. Pharm Res, 2012, 29(7):2017-2029.
- [17] HRUZA G, TAUB A F, COLLIER S L, et al. Skin rejuvenation and wrinkle reduction using a fractional radiofrequency system[J]. Journal of Drugs in Dermatology, 2009, 8(3):259-265.
- [18] 吴秋菊,林彤,栗倩雅,等.射频点阵技术治疗面部凹陷性痤疮瘢痕疗效评价[J].中国麻风皮肤病杂志,2014,30(12):714-717.
- [19] 汪犇,邓宇萱,李吉,等.侵入性微针射频与等离子点阵射频治疗痤疮凹陷性瘢痕的自身对照研究[J].中华皮肤科杂志,2018,51(2):126-130.
- [20] 张丽丹,林玲,曾菁莘,等.黄金微针射频治疗面部痤疮瘢痕的疗效评估[J].中华皮肤科杂志,2018,51(9):672-675.
- [21] 岳丹霞,魏薇,刘丽红,等.肌肤修护敷膜对 CO<sub>2</sub> 点阵激光术后创面修复的临床观察[J].实用皮肤病学杂志,2017,10(5):277-279.
- [22] ELCIN G, YALICI-ARMAGAN B. Fractional carbon dioxide laser for the treatment of facial atrophic acne scars prospective clinical trial with short and long-term evaluation[J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(9):2047-2054.
- [23] MANSTEIN D, HERRON G S, SINK R K, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury[J]. Laser Surg Med, 2004, 34(5):426-438.
- [24] 吴红巾,周炳荣,谢淑芬,等.局灶点阵激光治疗痤疮萎缩性瘢痕的疗效及不良反应评价[J].中华皮肤科杂志,2015,48(12):881-885.
- [25] HYOUN L, DONG L, CHONG W, et al. Fractional rejuvenation using a novel bipolar radiofrequency system in Asian skin[J]. Dermatologic Surgery, 2011, 37(11):1611-1619.

(2020-01-15 收稿,2020-03-30 修回)

中文编辑:文箐颖;英文编辑:张启芳

(上接第 455 页)

- [22] SATHYANARAYANAN A, CHANDRASEKARAN K S, KARUNGARAN. microRNA-145 downregulates SIP1-expression but differentially regulates proliferation, migration, invasion and Wnt signaling in SW480 and SW620 cells[J]. J Cell Biochem, 2018, 12(2):2022-2035.
- [23] HE F, XIAO ZH H, YAO H L, et al. The protective role of microRNA-21 against coxsackievirus B3 infection through targeting the MAP2K3/P38 MAPK signaling pathway[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):381-385.
- [24] ELLIOTT D, CROUSER, JOSEPH E, et al. Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients[J]. Critical Care Medicine, 2019, 47(8):1-13.
- [25] CAI B J, WANG X X, LIU H T, et al. Up-regulated lncRNA5322 elevates MAPK1 to enhance proliferation of hair follicle stem cells as a ceRNA of microRNA-19b-3p[J]. Cell cycle, 2019, 18(14):1-13.

(2020-01-06 收稿,2020-03-25 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森