doi:10.11659/jjssx.08E021016

·临床研究·

血清 miR-16 与新生儿败血症患儿心功能障碍及炎症反应的关系

祁宏亮[1],李莎莎[2],武彦秋[1],赵宏伟[1],李俊乔[1],周启立[1] (1.承德医学院附属医院新生儿科,河北 承德 067000;2.承德医学院生理学教研室,河北 承德 067000)

[摘 要] **目的** 探究血清 miR-16 与新生儿败血症患儿心功能障碍及炎症反应的相关性。**方法** 回顾性分析 119 例新生儿败血症患儿(败血症组)的临床资料,另选取 100 例同期住院的普通感染新生儿(对照组)作为对照,评估 2 组患儿心功能、血清炎症因子及血清 miR-16 表达水平。根据左室射血分数(LVEF)将败血症组患儿分为心功能障碍组及无心功能障碍组,采用多因素 *Logistic* 回归分析血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍的影响,采用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析血清 miR-16表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍的诊断价值,采用 *Pearson* 法分析新生儿败血症患儿血清 miR-16 表达水平与炎症因子及心肌损伤标志分子的相关性。**结果** 败血症组患儿的血清 miR-16 表达水平显著高于对照组患儿($P<0.001$)。心功能障碍组患儿的血清 miR-16 表达、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白Ⅰ(cTnⅠ)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶心肌同工酶(CK-MB)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平及 QT 离散度、Tie 指数均显著高于无心功能障碍组患儿,而 LVEF 则显著低于无心功能障碍组患儿($P<0.001$)。多因素 *Logistic* 回归分析显示,血清 miR-16 表达水平是新生儿败血症患儿发生心功能障碍的独立危险因素($P<0.05$)。经 *ROC* 曲线分析,采用血清 miR-16 表达水平诊断新生儿败血症患儿发生心功能障碍的曲线下面积(*AUC*)为 0.901(95% *CI*:0.846~0.956),特异度和灵敏度分别为 80.7% 和 85.5%。经 *Pearson* 相关性分析,新生儿败血症患儿的血清 miR-16 表达水平与 IL-6、CRP、cTnⅠ、LDH、CK-MB、H-FABP 水平呈显著正相关性($r=0.439$、0.341、0.325、0.842、0.683、0.705,$P<0.001$)。**结论** 新生儿败血症患儿血清 miR-16 升高与炎症反应有关,检测血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍有一定诊断价值。

[关键词] 新生儿败血症;心功能障碍;炎症因子;心肌损伤;miR-16
[中图分类号] R722.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-08-06

Study on the relationship between serum miR-16 and cardiac dysfunction and inflammatory response in neonates with septicemia

QI Hong-liang[1], LI Sha-sha[2], WU Yan-qiu[1], ZHAO Hong-wei[1], LI Jun-qiao[1], ZHOU Qi-li[1] (1. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000, China; 2. Department of Physiology, Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum miR-16 and cardiac dysfunction and inflammatory response in neonates with septicemia. **Methods** The clinical data of 119 neonates with septicemia (the septicemia group) were analyzed retrospectively, and 100 cases of general infected neonates (the control group) were selected as the control. The cardiac function, serum inflammatory factors and the expression of miR-16 of the two groups were evaluated. According to left ventricular ejection fraction (LVEF), the neonates with septicemia were divided into the cardiac dysfunction group and the non-cardiac dysfunction group. Multivariate *Logistic* regression was used to analyze the influence of serum miR-16 expression level on the occurrence of cardiac dysfunction in neonates with septicemia. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-16 expression level on the occurrence of cardiac dysfunction in neonates with septicemia. The correlation between serum miR-16 expression level and inflammatory factors and myocardial injury markers in neonates with septicemia was analyzed by *Pearson* method. **Results** The serum miR-16 expression level of neonates in the septicemia group was significantly higher than that in the control group ($P<0.001$). The serum miR-16 expression, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), cardiac troponin Ⅰ (cTnⅠ), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), heart fatty acid-binding protein (H-FABP) levels, QT dispersion and Tie index of the cardiac dysfunction group were significantly higher than those of the non-cardiac dysfunction group, while the LVEF of the cardiac dysfunction group was significantly lower than that of the non-cardiac dysfunction group ($P<0.001$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that the serum miR-16 expression level was an independent risk factor for the occurrence of cardiac dysfunction in neonates with septicemia ($P<0.05$). Based on *ROC* curve analysis, the *area under*

[基金项目] 河北省卫健委 2021 年度医学科学研究课题(20210992)

[通信作者] 周启立,E-mail:zhouqili2007@126.com

the curve (*AUC*) of serum miR-16 expression level in diagnosing cardiac dysfunction in neonates with septicemia was 0.901 (95% *CI*:0.846 to 0.956), and the specificity and sensitivity were 80.7% and 85.5%, respectively. According to *Pearson* correlation analysis, the serum miR-16 expression level of neonates with septicemia was positively correlated with the levels of IL-6, CRP, cTnⅠ, LDH, CK-MB and H-FABP ($r=0.439, 0.341, 0.325, 0.842, 0.683, 0.705$, $P<0.001$). **Conclusion** The increase of serum miR-16 in neonates with septicemia is associated with inflammatory reaction. And detection of serum miR-16 expression has certain diagnostic value in the occurrence of cardiac dysfunction in neonates with septicemia.

Keywords: neonatal septicemia; cardiac dysfunction; inflammatory factor; myocardium injury; miR-16

新生儿败血症是因细菌或真菌侵入新生儿血液循环,并通过繁殖经血流扩散引起的全身性疾病,其常伴有血流动力学变化以及呼吸暂停、体温不稳、黄疸等临床表现,是全球范围内新生儿死亡的主要原因之一[1-2]。新生儿败血症可在短时间内分泌大量促炎因子,进而诱发炎症级联反应,导致全身炎症反应,增加多器官功能障碍的发生风险[3]。然而临床对于新生儿败血症炎症反应及器官功能障碍发生机制的研究仍不充分。近几年临床研究越来越关注 microRNA(miRNA)与新生儿败血症病理机制的相关性,有研究发现 miR-15a、miR-16 与新生儿败血症密切相关,miR-15a/16 基因转染下调了经毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的细胞 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)和白细胞介素-1 受体相关激酶 1 的转录水平,并且二者可被长链非编码 RNA SNHG16 下调,进而逆转内毒素脂多糖诱导的炎症反应[4]。因此,本研究拟通过分析新生儿败血症样本,探讨血清 miR-16 与新生儿败血症患儿心功能障碍及炎症反应的相关性,以期为临床实现精准诊疗提供靶点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 119 例 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月1 日于我院确诊为新生儿败血症的患儿(败血症组)临床资料,胎龄 25 ~ 42 周。纳入标准:①符合《新生儿败血症诊疗方案》诊断标准[5],伴有呼吸急促、心动过速或胃肠道反应等非特异性临床表现,同时实验室检查白细胞计数 $<5\times10^9$/L或 $>20\times10^9$/L,血小板计数 $<100\times10^9$/L,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) >100 mg/L;②血培养结果为革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌。排除标准:①入院前接受过抗感染治疗;②合并窒息、血液疾病或凝血功能障碍;③伴有先天性心脏病、消化道畸形等严重先天性畸形、遗传代谢疾病或免疫缺陷疾病。另选取 100 例同期住院的普通感染新生儿作为对照组,胎龄 26 ~ 41 周。2 组新生儿临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。根据左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)判断住院期间患儿有无心脏收缩功能障碍,将败血症组患儿分为心功能障碍组(LVEF <50%)及无心功能障碍组(LVEF ≥50%)2 个亚组。本研究已获得我院伦理委员会批准(批准文号:2017028),所有新生儿的法定监护人均对本研究知情,并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 血样采集 败血症组及对照组患儿入组后分别取外周静脉血 11 mL、5 mL 置于促凝管中,在室温下使用离心机以 3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,再以 15 000 r/min 离心 30 min 除去细胞碎片,置于 -80 ℃冰箱中储存待测。

表 1 2 组新生儿临床资料比较

组别	n	胎龄/周	性别/例(%)		体质量/g	出生至发病时间/h
			男	女		
对照组	100	35.76 ± 4.51	67(67.00)	33(33.00)	2 621.50 ± 791.24	65.00(35.82,170.60)
败血症组	119	35.35 ± 6.03	75(63.03)	44(36.97)	2 479.75 ± 925.39	60.00(31.50,165.30)
$t/\chi^2/Z$		0.561	0.377		1.206	-2.019
P		0.576	0.539		0.229	0.109

1.2.2 血清 miR-16 表达检测 按照 miRNeasy Serum/Plasma Kit(Qiagen 公司,德国)及 miRNeasy Mini Kit(Qiagen 公司,德国)说明书分离血清miRNA及mRNA。采用 FastQuant RT 试剂盒(TianGen 公司,中国)将 miRNA、mRNA 进行逆转录,42 ℃孵育 15 min,95 ℃孵育 3 min 获得 cDNA。使用 SYBR Green PCR 试剂盒(TransGen 公司,中国)依照说明书在 Applied Biosystems 7300 Sequence Detection 系统(Applied Biosystems,美国)进行 qRT-PCR,扩增条件为 95 ℃变性10 min,95 ℃、30 s,58 ℃、30 s,72 ℃、30 s,共 40 个

循环。采用 U6 基因作为内参基因,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 公式对表达数据进行分析,每个样本平均检测 3 次。miR-16 引物序列:正向 5'-TCGGCGTAGCAGCACGTAAAT-3',反向 5'-GTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6 基因引物序列:正向 5'-GCAACTAGGATGGTGTGGCT-3',反向 5'-TCCCATTCCCCAGCTCTCATA-3'。

1.2.3 血清炎症因子检测 使用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清炎症因子 CRP、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)水平。

1.2.4 超声心动图及心肌损伤标志分子检测 应用 GE Vivid E9 彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动图检查,取胸骨旁左心室长轴和标准心尖四腔心切面,测量 QT 离散度,计算 Tie 指数和 LVEF;采用迈瑞 BS-200型全自动生化分析仪检测心肌损伤标志物肌酸激酶心肌同工酶(creatine kinase isoenzyme,CK-MB)、心肌肌钙蛋白Ⅰ(cardiac troponinⅠ,cTnⅠ)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、心脏型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid-binding protein,H-FABP)水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理,正态分布的计数资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。非正态分布数据以 $M_{50}(P_{25},P_{75})$ 表示,采用非参数秩和检验。二分类变量以率(%)表示,进行 χ^2 检验。采用多因素 *Logistic* 回归分析血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍的影响,采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析检测血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍的曲线下面积(*area under curve*,*AUC*)和最佳 cut-off 值,采用 *Pearson* 法分析新生儿败血症患儿血清 miR-16 表达水平与炎症因子及心肌损伤标志分子的相关性,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组新生儿血清 miR-16 表达水平比较

经 qRT-PCR 检测,败血症组患儿的血清 miR-16 表达水平为(1.836 ± 0.951),显著高于对照组的(1.080 ± 0.230),差异具有统计学意义($t=7.759$,$P<0.001$)。

2.2 新生儿败血症患儿血清 miR-16 表达水平与心功能障碍的关系

败血症组患儿中有 62 例被诊断为心功能障碍,其余 57 例患儿则被纳入无心功能障碍组。2 组患儿的临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);心功能障碍组患儿的血清 miR-16 表达、IL-6、CRP、cTnⅠ、LDH、CK-MB、H-FABP 水平及 QT 离散度、Tie 指数均显著高于无心功能障碍组患儿,而 LVEF 则显著低于无心功能障碍组患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 多因素 *Logistic* 回归分析新生儿败血症患儿发生心功能障碍的影响因素

经多因素 *Logistic* 回归分析,血清 miR-16 表达水平是新生儿败血症患儿发生心功能障碍的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 心功能障碍组和无心功能障碍组新生儿基线临床资料比较

亚组别	n	胎龄/周	性别/例(%)		体质量/g	发病时间/h	血清 miR-16	IL-6/(pg·mL^{-1})	CRP/(mg·L^{-1})
			女	男					
无心功能障碍组	57	35.89 ± 7.40	33(57.89)	24(42.11)	2 455.44 ± 959.56	2.00(1.00,5.00)	1.26 ± 0.51	16.61 ± 10.38	15.99 ± 18.23
心功能障碍组	62	34.85 ± 4.42	42(67.74)	20(32.26)	2 502.10 ± 900.12	2.00(1.00,6.00)	2.44 ± 1.04	27.40 ± 15.41	30.66 ± 40.49
$t/\chi^2/Z$		0.939	1.236		0.274	−0.963	7.750	4.440	2.511
P		0.349	0.266		0.785	0.335	<0.001	<0.001	0.013

亚组别	n	cTnⅠ/(μg·L^{-1})	LDH/(U·L^{-1})	CK-MB/(U·L^{-1})	H-FABP/(ng·mL^{-1})	LVEF/%	QT 离散度	Tie 指数
无心功能障碍组	57	3.41 ± 1.20	113.43 ± 18.70	15.82 ± 6.16	20.56 ± 9.20	63.15 ± 6.42	32.54 ± 8.99	0.44 ± 0.14
心功能障碍组	62	4.23 ± 2.46	172.93 ± 48.75	29.76 ± 9.90	33.82 ± 15.74	57.42 ± 6.83	49.85 ± 14.24	0.66 ± 0.14
$t/\chi^2/Z$		2.279	8.646	9.128	5.547	4.705	7.850	8.564
P		0.025	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 多因素 *Logistic* 回归分析新生儿败血症患儿发生心功能障碍的影响因素

变量	β	*S. E.*	*Walds*	*OR*(95% *CI*)	P
血清 miR-16	2.859	0.511	6.917	3.824(1.178 ~ 17.605)	<0.001
胎龄	−0.049	0.032	1.084	0.911(0.679 ~ 1.324)	0.387
发病时间	−0.014	0.007	0.288	0.404(0.017 ~ 1.028)	0.749
IL-6	0.814	0.278	1.069	1.473(0.934 ~ 3.885)	0.178
CRP	1.025	0.222	3.255	1.579(0.982 ~ 3.499)	0.104

2.4 *ROC* 曲线分析血清 miR-16 表达水平诊断新生儿败血症患儿发生心功能障碍的价值

经 *ROC* 曲线分析,采用血清 miR-16 表达水平诊断新生儿败血症患儿发生心功能障碍的 *AUC* 为 0.901(95% *CI*:0.846 ~ 0.956),cut-off 值为 1.496,在该阈值下,特异度和灵敏度分别为 80.7% 和 85.5%,约登指数为 0.662,见图 1。

2.5 新生儿败血症患儿血清 miR-16 表达水平与炎症因子和心肌损伤标志分子水平的关系

经 *Pearson* 相关性分析，新生儿败血症患儿的血清 miR-16 表达水平与 IL-6、CRP、cTnⅠ、LDH、CK-MB、H-FABP水平呈显著正相关性（r = 0.439、0.341、0.325、0.842、0.683、0.705，P <0.001），见图2。

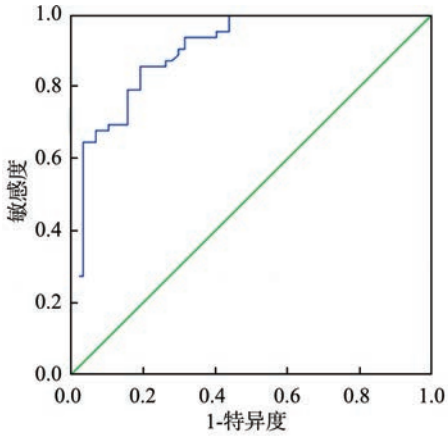


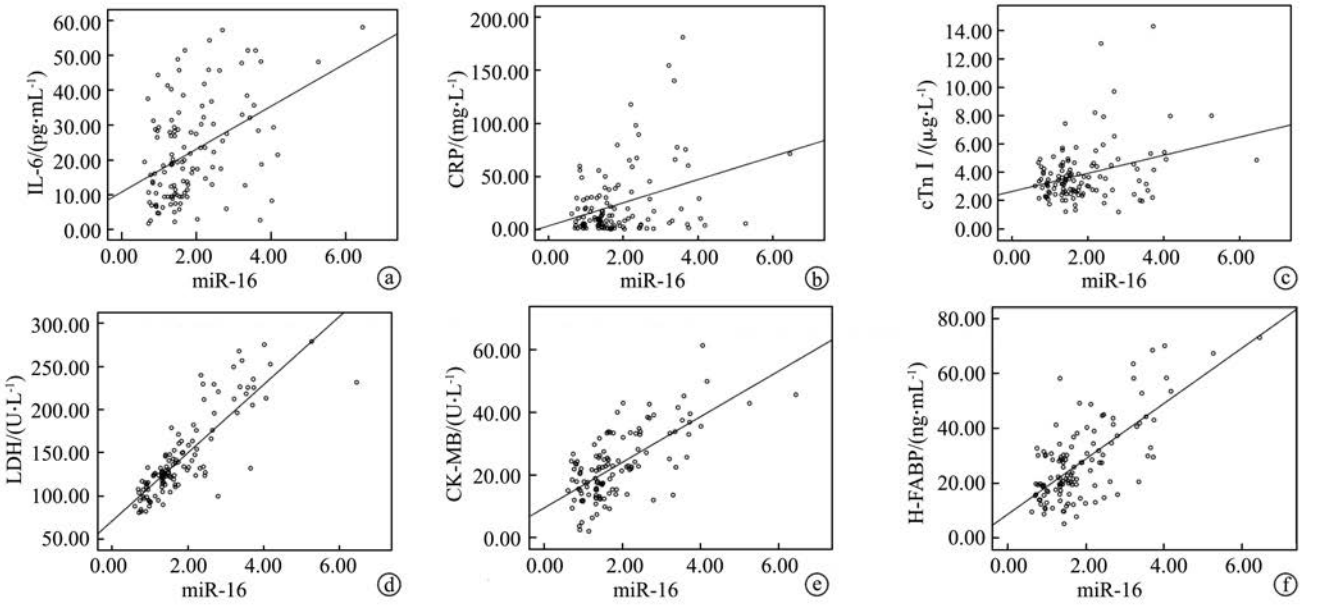
图1 血清 miR-16 表达水平诊断新生儿败血症患儿发生心功能障碍的 *ROC* 曲线

3 讨论

败血症是新生儿死亡的重要原因之一，由于新生儿器官还未发育成熟，且特异性及非特异性免疫反应功能低下，病菌侵入新生儿血液系统后，会大量繁殖造成全身感染性疾病，导致病情进展迅速，病死率高[6-7]。全身炎症反应为败血症病理生理过程的表现之一，大量炎症因子释放后，经血液循环进入组织、器官，从而引起器官功能障碍[3]。本研究结果显示，败血症组新生儿的血清 miR-16 表达水平显著高于对照组新生儿，因此我们进一步探究了血清 miR-16 在新生儿败血症患儿中的差异表达是否与炎症因子、心功能障碍相关。

新生儿败血症的易感性、严重程度受多方面影响，包括母体因素、环境暴露、新生儿免疫状态以及炎症反应等。革兰氏阳性菌可通过外毒素及细胞抗原启动新生儿败血症的炎症反应，革兰氏阴性菌则通过细胞壁内 LPS 的释放启动炎症反应。有研究表明，新生儿败血症患儿CRP、TNF-α、IL-6、PCT等多个生化、免疫学标志物的表达水平均有差异[8]。CRP 为发生感染或炎症时在肝中合成的急性期蛋白，但其也在胎儿窘迫、产妇发热等情况下升高，因此特异性较低；IL-6 由单核细胞及巨噬细胞响应细菌感染而产生，在炎症级联反应早期增加，同时 IL-6 还可引起包括分泌 CRP 在内的急性期反应，在败血症早期感染时就能检测到其水平增加，但 IL-6 半衰期较短，临床常将其与其他指标联合辅助诊断[9-10]。临床常使用上述两个指标对新生儿败血症进行辅助诊断，以减少确诊时间，同时 IL-6、CRP 还可反映患儿全身炎症反应程度，与新生儿败血症的发展息息相关[7]。在本研究中，血清 miR-16 表达水平与 IL-6、CRP 水平表现出显著正相关性，说明 miR-16 表达上调可能与机体炎症反应加重有关。

既往研究证实 miRNA 参与免疫反应的调节，Chen



a：血清 miR-16 表达水平与 IL-6 水平的相关性；b：血清 miR-16 表达水平与 CRP 水平的相关性；c：血清 miR-16 表达水平与 cTnⅠ水平的相关性；d：血清 miR-16 表达水平与 LDH 水平的相关性；e：血清 miR-16 表达水平与 CK-MB 水平的相关性；f：血清 miR-16 表达水平与 H-FABP 水平的相关性

图2 新生儿败血症患儿血清 miR-16 表达水平与炎症因子、心肌损伤标志分子水平的相关性

等[11]发现,新生儿败血症患儿的血清 miR-96-5p 低表达可抑制 LPS 刺激 RAW264.7 细胞中核因子-κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)信号通路、靶向烟酰胺磷酸核糖转移酶来减轻新生儿败血症的炎症反应。还有研究发现,miR-181a 过表达有部分通过靶向 TLR4 抑制 LPS 诱导的炎症反应;miR-129-5p 过表达也可下调 LPS 诱导的 TNF-α 和 IL-8 水平升高,减轻新生儿败血症患儿的炎症反应[12-13]。Cheng 等[14]的研究也显示新生儿败血症患儿血液单个核细胞及血清中的 IL-6 显著上调,可能与 miR-26 下调有关,证实了 miR-26 参与新生儿败血症的发病和免疫应答。而 Wang 等[15]的研究中新生儿败血症患儿的 miR-15a/16 表达均较正常新生儿上调,同时该研究团队通过 miR-15a/16 模拟物瞬时转染小鼠巨噬细胞 RAW264.7,证明 miR-15a/16 转染下调 TLR4、白细胞介素-1 受体相关激酶 1 的转录水平,western blot 检测也显示 miR-15a/16 能抑制 TLR4 和白细胞介素-1 受体相关激酶 1 的表达,说明 miR-16 表达与新生儿败血症炎症反应有关。有研究发现,在败血症或全身炎症反应综合征患者血清中伴有 miR-15a/16 高表达[16],本研究也具体分析了 miR-16 表达与 IL-6 及 CRP 水平的相关性,结果显示新生儿败血症患儿的血清 miR-16 表达水平与 IL-6、CRP 水平表现出显著正相关性。

心脏被认为是新生儿败血症炎症反应累及最严重的脏器,往往表现为心肌损伤、左心收缩能力下降[17]。本研究将新生儿败血症患儿分为心功能障碍组及无心功能障碍组,结果发现心功能障碍组患儿的血清 miR-16表达、IL-6、CRP、cTnⅠ、LDH、CK-MB、H-FABP 水平及 QT 离散度、Tie 指数均显著高于无心功能障碍组患儿,而 LVEF 则显著低于无心功能障碍组,且新生儿败血症患儿的血清 miR-16 表达水平与cTnⅠ、LDH、CK-MB、H-FABP 水平表现出显著正相关性,说明血清 miR-16 表达水平与新生儿败血症患儿心肌损伤密切相关;通过 *ROC* 进一步证实血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿心功能障碍有诊断价值。

综上所述,新生儿败血症患儿伴血清 miR-16 高表达,并且血清 miR-16 高表达与新生儿败血症患儿全身炎症反应及心脏等器官的功能障碍密切相关。血清 miR-16 表达水平是新生儿败血症患儿发生心功能障碍的独立临床因素,因此检测血清 miR-16 表达水平对新生儿败血症患儿发生心功能障碍有一定诊断价值。

[参考文献]

[1] Odabasi IO,Bulbul A. Neonatal sepsis[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul,2020,54(2):142 - 158. doi:10.14744/SEMB.2020.00236.

[2] 陈碎朋,杨祖钦,金方思,等. 血清 PSP 与 SCD14-St 和 CRP 联合检测在早期诊断新生儿败血症中的意义[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(12):1894 - 1898. doi:10.11816/cn.ni.2020 - 190332.

[3] 李 松,罗 玲. 新生儿败血症外周血中 PCT、SAA、CD64 含量与炎症反应程度及脏器功能的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(4):542 - 545. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20161205.002.

[4] Wang W,Lou C,Gao J,et al. LncRNA SNHG16 reverses the effects of miR-15a/16 on LPS-induced inflammatory pathway[J]. Biomed Pharmacother,2018,106:1661 - 1667. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.105.

[5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志,2003,41(12):897 - 899.

[6] 施忆玫,施灵敏. 早发型和晚发型新生儿败血症的病原菌分布特点、耐药状况及相关因素分析[J]. 中国卫生检验杂志,2021,31(5):559 - 561.

[7] 周 惠,宋文君,唐天雄. 新生儿败血症血清中 PCT 含量对炎症因子释放、脏器功能损伤的评估价值[J]. 海南医学院学报,2019,25(10):771 - 774. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20190409.005.

[8] 赵晓芬,周 星,张 焱,等. IL-1β 基因单核苷酸多态性与足月新生儿败血症的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志,2020,28(1):65 - 69. doi:10.11852/zgetbjzz2019 - 0513.

[9] 陈取永. PCT、IL-6、IL-8、CRP 及 PLT 和 MPV 等指标对新生儿细菌感染性败血症的临床诊断价值分析[J]. 中国处方药,2019,17(3):1 - 3. doi:10.3969/j.issn.1671 - 945X.2019.03.002.

[10] Morad EA,Rabie RA,Almalky MA,et al. Evaluation of procalcitonin,C-reactive protein,and interleukin-6 as early markers for diagnosis of neonatal sepsis[J]. Int J Microbiol,2020,2020:8889086. doi:10.1155/2020/8889086.

[11] Chen X,Chen Y,Dai L,et al. MiR-96-5p alleviates inflammatory responses by targeting NAMPT and regulating the NF-κB pathway in neonatal sepsis[J]. Biosci Rep,2020,40(7):BSR20201267. doi:10.1042/BSR20201267.

[12] Liu G,Liu W,Guo J. Clinical significance of miR-181a in patients with neonatal sepsis and its regulatory role in the lipopolysaccharide-induced inflammatory response[J]. Exp Ther Med,2020,19(3):1977 - 1983. doi:10.3892/etm.2020.8408.

[13] Li M,Huang X,Zhuo Q,et al. Clinical significance of miR-129-5p in patients with neonatal sepsis and its regulatory role in the LPS-induced inflammatory response[J]. Bosn J Basic Med Sci,2020 Dec 29. doi:10.17305/bjbms.2020.5184.

[14] Cheng Q,Tang L,Wang Y. Regulatory role of miRNA-26a in neonatal sepsi[J]. Exp Ther Med,2018,16(6):4836 - 4842. doi:10.3892/etm.2018.6779.

[15] Wang X,Wang X,Liu X,et al. miR-15a/16 are upreuglated in the serum of neonatal sepsis patients and inhibit the LPS-induced inflammatory pathway[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(4):5683 - 5690.

[16] Wang H,Zhang P,Chen W,et al. Evidence for serum miR-15a and miR-16 levels as biomarkers that distinguish sepsis from systemic inflammatory response syndrome in human subjects[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(8):1423 - 1428. doi:10.1515/cclm - 2011 - 0826.

[17] 李少芳,黎华连. 新生儿败血症血清中降钙素原含量对炎症反应程度、脏器功能损伤的评估价值[J]. 海南医学院学报,2017,23(7):976 - 979. doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20170406.021.

(编辑:魏 源)