

DOI:10.13350/j.cjpb.241109

• 论著 •

# 血清 miR-31、LncRNA TUG1 在呼吸机相关性肺炎 表达水平及其临床预后评估价值研究

赵明星<sup>1</sup>, 侯雨<sup>2\*</sup>

(1. 解放军总医院第二医学中心保健九科, 北京 100032; 2. 解放军总医院京中医区礼士路门诊部)

**【摘要】** 目的 探讨呼吸机相关性肺炎(VAP)患者血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平及其预后价值。方法 选取本院 146 例 VAP 患者作为研究对象, 根据患者 30 d 后生存结局将其分为生存组( $n=114$ )与死亡组( $n=32$ ); 另选取同期 74 例体检健康者为对照组, 收集受试者临床资料, 比较生存组和死亡组患者资料; 采用 qRT-PCR 法检测各组血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平; ENCORI 网站预测 miR-31 和 LncRNA TUG1 之间是否存在靶向关系; Pearson 法分析 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达及其与 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的相关性; 多因素 Cox 回归分析 VAP 患者预后死亡的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平对 VAP 患者预后死亡的评估价值。结果 死亡组患者气管切开占比、二次插管占比、MV 时间、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平均显著高于生存组( $P<0.05$ ); 与对照组相比, 生存和死亡 VAP 患者血清 miR-31 表达水平明显降低( $1.02\pm 0.22$  vs  $0.76\pm 0.18$  vs  $0.51\pm 0.14$ ,  $F=89.384$ ,  $P<0.05$ ), LncRNA TUG1 表达水平明显升高( $1.01\pm 0.19$  vs  $1.44\pm 0.25$  vs  $1.78\pm 0.34$ ,  $F=125.715$ ,  $P<0.05$ ); miR-31 和 LncRNA TUG1 存在靶向结合位点, 且 VAP 患者血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达为负相关关系( $r=-0.408$ ,  $P<0.05$ ); 血清 miR-31 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均呈负相关( $P<0.05$ ), LncRNA TUG1 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均呈正相关( $P<0.05$ ); LncRNA TUG1 表达水平升高、miR-31 表达水平降低是 VAP 患者预后死亡的危险因素( $P<0.05$ ); 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平单独及联合预测 VAP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.826、0.827、0.928, 联合预测效果优于单独预测( $Z_{二者联合-miR-31}=2.090$ ,  $P=0.037$ ,  $Z_{二者联合-LncRNA TUG1}=2.177$ ,  $P=0.030$ )。结论 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平与 VAP 患者预后有关, 二者联合检测对 VAP 患者预后评估价值较高。

**【关键词】** 微小 RNA-31; 长链非编码 RNA-牛磺酸上调基因 1; 呼吸机相关性肺炎; 预后评估价值

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1295-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Nov. ;19(11):1295-1299.]

## Expression levels of serum miR-31 and LncRNA TUG1 in ventilator-associated pneumonia and their clinical prognostic evaluation value

ZHAO Mingxing<sup>1</sup>, HOU Yu<sup>2</sup> (1. Department 9 of Health Care, Second Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100032, China; 2. Lishi Road Outpatient Department, Jingzhong Medical District of PLA General Hospital)\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression levels of serum miR-31 and LncRNA TUG1 in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and their prognostic value. **Methods** A total of 146 VAP patients in our hospital were collected as the study subjects. They were separated into survival group ( $n=114$ ) and death group ( $n=32$ ) based on their survival outcomes after 30 days; meantime, 74 healthy individuals who had a medical examination in our hospital were selected as a control group. Clinical data of subjects were collected; and the clinical data of patients in the survival and death groups were compared. QRT-PCR method was applied to detect the expression levels of serum miR-31 and LncRNA TUG1 in each group. ENCORI website was applied to predict whether there was a targeting relationship between miR-31 and LncRNA TUG1. Pearson method was used to analyze miR-31 and LncRNA TUG1 expression and their correlation with TNF- $\alpha$  and IL-6 levels. Multivariate Cox regression was applied to analyze the factors influencing the prognostic mortality of VAP patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the prognostic value of serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression levels for prognostic mortality in VAP patients.

**Results** The proportion of tracheostomy, proportion of secondary intubation, MV time, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in the death group were obviously higher than those in the survival group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the serum miR-31 expression level in survival and dead VAP patients was significantly lower ( $1.02\pm 0.22$  vs  $0.76\pm 0.18$  vs

\* **【通讯作者】** 侯雨, E-mail: houyu0104@126.com

**【作者简介】** 赵明星(1976-), 男, 湖北通城人, 硕士, 副主任医师, 主要从事老年病保健工作。E-mail: mingxing88822@126.com

0.51±0.14,  $F=89.384$ ,  $P<0.05$ ), and the LncRNA TUG1 expression level was significantly higher (1.01±0.19 vs 1.44±0.25 vs 1.78±0.34,  $F=125.715$ ,  $P<0.05$ ). MiR-31 and LncRNA TUG1 had targeted binding sites, and the expression of miR-31 and LncRNA TUG1 in the serum of VAP patients was negatively correlated ( $r=-0.408$ ,  $P<0.05$ ). Serum miR-31 was negatively correlated with TNF- $\alpha$  and IL-6 levels ( $P<0.05$ ), and LncRNA TUG1 was positively correlated with TNF- $\alpha$  and IL-6 levels ( $P<0.05$ ). Increased serum LncRNA TUG1 expression and decreased miR-31 expression were risk factors for prognostic mortality in VAP patients ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression levels and in combination for predicting VAP was 0.826, 0.827, and 0.928, respectively, the combined predictive effect was better than single prediction ( $Z_{\text{combination-miR-31}}=2.090$ ,  $P=0.037$ ,  $Z_{\text{combination-LncRNA TUG1}}=2.177$ ,  $P=0.030$ ). **Conclusion** Serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression levels are associated with the prognosis of VAP patients, and the combined detection of the two is of high value in the prognostic assessment of VAP patients.

**【Keywords】** micro RNA-31; long non-coding RNA taurine upregulated gene 1; ventilator associated pneumonia; prognostic evaluation value

呼吸机相关性肺炎 (Ventilator associated pneumonia, VAP) 是指接受机械通气超过 48 h 的患者因肺部受到感染从而引发的肺炎<sup>[1]</sup>。据研究统计, 我国 VAP 死亡率高达 50% 以上, 已成为呼吸危重症科死亡的主要原因之一, 而预测 VAP 预后对早期识别高死亡风险患者至关重要<sup>[2]</sup>。研究表明, 微小 RNA (microRNA) 与炎症反应有关, 其中 miR-31 在炎症反应中既能抑制炎症细胞信号传导, 也能促进炎症因子表达, 加重炎症反应<sup>[3]</sup>。而长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 能与 miRNA 相互作用, 并在疾病发生发展中发挥调节作用<sup>[4]</sup>。研究显示, 牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 可通过靶向调节 miR-31-5p 表达来促进炎症反应的发生<sup>[5]</sup>。VAP 发生发展与炎症反应密切相关<sup>[6]</sup>, 故推测 LncRNA TUG1 可能通过靶向 miR-31 参与 VAP 炎症反应过程。

本研究通过分析 VAP 患者血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 与预后的关系, 以为临床治疗 VAP 提供参考, 结果报告如下。

## 材料与方法

### 1 一般资料

选取 2021 年 9 月~2023 年 9 月期间在本院接受治疗的 146 例 VAP 患者作为研究组, 根据 30 d 后患者生存结局, 将生存和死亡患者分别纳入生存组 (114 例) 与死亡组 (32 例)。其中研究组男 79 例, 女 67 例, 年龄 60~78 (67.79±4.74) 岁。纳入标准: (1) 患者经临床诊断为 VAP<sup>[7]</sup>; (2) 临床资料完整; (3) 机械通气 (MV) 时间 > 48 h。排除标准: (1) MV 前肺部感染者; (2) 血液、免疫系统疾病者。另选取同期于本院行体检的 74 例健康者作为对照组, 其中男 38 例, 女 36 例, 年龄 61~74 (67.82±4.77) 岁, 体质指数 (23.12±2.21) kg/m<sup>2</sup>。研究组、对照组性别、年龄比

较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

本研究已通过本院医学伦理委员会批准 (伦理号: S2021-152-1), 受试者家属均已签署知情同意书。

### 2 方法

**2.1 临床实验室指标检测** VAP 患者于确诊 VAP 后次日晨起采集空腹静脉血 5 mL, 对照组受试者于体检当日清晨采集空腹静脉血 5 mL, 室温静置 4 h, 待析出血清后于 4 °C, 3 000 r/min (离心半径 10 cm) 离心 15 min, 收集上清, 转至 -20 °C 保存待测。利用 C16200 型全自动生化分析仪 (美国 Bio-Rad 公司) 检测白细胞计数 (WBC), 利用 ELISA 试剂盒检测肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6) 水平。

### 2.2 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平检测

采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平。采用 Trizol 法提取血清总 RNA, 使用 BTK ND5000 超微量核酸蛋白测定仪 (北京, Biotek 生物技术公司) 测定其浓度, 并逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板, 行 qRT-PCR 扩增反应, 其反应体系共 20  $\mu$ L: 上、下游引物各 0.5  $\mu$ L、2.0  $\mu$ L cDNA、10  $\mu$ L SYBR Green Mix, 加 ddH<sub>2</sub>O 至 20  $\mu$ L。将上述体系置于 CFX Opus 96 荧光定量 PCR 仪 (美国, Bio-Rad 公司) 中, 盖上反应板, 进行以下 40 个循环: 预变性 94 °C、3 min, 变性 94 °C、4 s, 退火 56 °C、5 s, 延伸 72 °C、6 s。以 GAPDH、U6 为内参, 按 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 miR-31 和 LncRNA TUG1 的相对表达量。引物根据 NCBI 数据库中 miR-31、LncRNA TUG1、U6、GAPDH 基因序列设计, 引物序列见表 1。

### 3 统计分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析, 计数资料以 n (%) 表示, 组间比较行  $\chi^2$  检验; 计量资料符合正态分布, 以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较行 SNK-q 检验; 采用 Pearson 法对 VAP 患

者血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平进行相关性分析;多因素 Cox 回归分析 VAP 患者预后死亡的影响因素;ROC 曲线评估 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平对 VAP 预后的评估价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 RT-qPCR 引物序列  
Table 1 RT-qPCR primer sequences

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-31	GAACAGGCAAGATGCTGGCA	TGCAGGGTCCGAGGTATTCG
LncRNA TUG1	GGCACCAGTGTAAGCA	AAGCAGCAGATAACAGAGTTGA
U6	CTCAGAGCGTGGTCTCCGTCAC	TATAAATCTTTACCCTGTTGGAGT
GAPDH	ACAGTCAGCCGCATCTTCTT	GACAAGCTTCCCGTTCTCAG

## 结果

### 1 生存组和死亡组 VAP 患者临床资料比较

结果见表 2。生存组和死亡组患者气管切开占比、二次插管占比、MV 时间、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),两组患者性别、年龄、体质指数、吸烟史占比、发病类型、WBC、氧合指数差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 2 生存组和死亡组 VAP 患者临床资料比较[n(%)]/( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of clinical data between survival group and death group VAP patients

项目	生存组 (n=114)	死亡组 (n=32)	t/ $\chi^2$	P	
性别	男	61(53.51)	18(56.25)	0.076	0.783
	女	53(46.49)	14(43.75)		
年龄(岁)	67.59 $\pm$ 4.64	68.53 $\pm$ 5.11	0.990	0.324	
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.37 $\pm$ 2.34	22.78 $\pm$ 2.13	1.284	0.201	
吸烟史	是	55(48.25)	17(53.12)	0.238	0.626
	否	59(51.75)	15(46.88)		
发病类型	早发性 VAP	62(54.39)	13(40.62)	1.894	0.169
	晚发性 VAP	52(45.61)	19(59.38)		
气管切开	是	45(39.47)	20(62.50)	5.364	0.021
	否	69(60.53)	12(37.50)		
二次插管	是	48(42.11)	22(68.75)	7.108	0.008
	否	66(57.89)	10(31.25)		
MV 时间(h)	53.92 $\pm$ 4.33	57.08 $\pm$ 4.58	3.602	<0.05	
WBC( $\times 10^9/L$ )	10.09 $\pm$ 3.15	10.92 $\pm$ 3.72	1.264	0.208	
TNF- $\alpha$ (ng/mL)	7.22 $\pm$ 1.69	8.58 $\pm$ 2.34	3.676	<0.05	
IL-6(pg/L)	41.12 $\pm$ 12.41	77.04 $\pm$ 16.89	13.299	<0.05	
氧合指数(mmHg)	224.76 $\pm$ 21.13	217.93 $\pm$ 19.82	1.637	0.104	

### 2 三组血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平比较

生存组、死亡组血清 miR-31 表达水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ),死亡组血清 miR-31 表达水平明显低于生存组( $P < 0.05$ );生存组、死亡组血清 LncRNA TUG1 表达水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),死亡组血清 LncRNA TUG1 表达水平明显高于生存组( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3 VAP 患者血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达的相关性分析

ENCORI 网站预测结果显示,miR-31 和 LncRNA TUG1 存在靶向结合位点,且 Pearson 相关分析结果显示,VAP 患者血清中 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达呈负相关( $r = -0.408, P < 0.05$ )。见图 1 和图 2。

表 3 三组血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression levels among three groups

组别	例数	miR-31	LncRNA TUG1
对照组	74	1.02 $\pm$ 0.22	1.01 $\pm$ 0.19
生存组	114	0.76 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.44 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
死亡组	32	0.51 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup>	1.78 $\pm$ 0.34 <sup>ab</sup>
F	—	89.384	125.715
P	—	<0.05	<0.05

注:与对照组相比,<sup>a</sup>  $P < 0.05$ ;与生存组相比,<sup>b</sup>  $P < 0.05$



图 1 miR-31 靶向 LncRNA TUG1 的生物信息学分析  
Fig. 1 Bioinformatics analysis of miR-31 targeting LncRNA TUG1

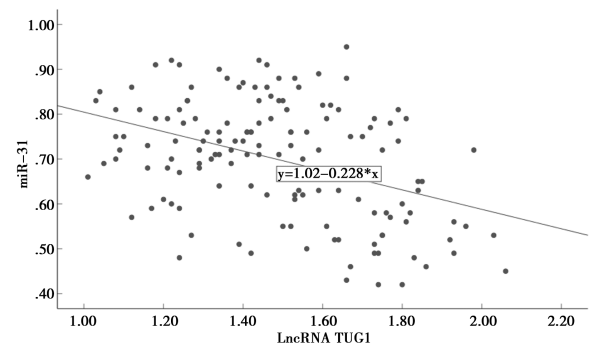


图 2 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达的相关性分析  
Fig. 2 Correlation analysis between serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression

### 4 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的相关性

结果显示,血清 miR-31 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均呈负相关( $r = -0.315, -0.297, P < 0.05$ ),LncRNA TUG1 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均呈正相关( $r = 0.406, 0.375, P < 0.05$ )。

### 5 多因素 Cox 分析 VAP 患者预后死亡的影响因素

以 VAP 患者预后生存结局为因变量(死亡=1,生存=0),以气管切开(是=1,否=0)、二次插管(是=1,否=0)、MV 时间、TNF- $\alpha$ 、IL-6、miR-31、LncRNA TUG1 水平(实测值)为自变量,行 Cox 回归分析。结果显示,气管切开、二次插管、MV 时间、TNF- $\alpha$ 、IL-6、miR-31、LncRNA TUG1 升高均为 VAP 患者预后死亡的危险因素( $P < 0.05$ ),miR-31 升高为 AP 患者预后死亡的保护因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 6 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平对 VAP

### 患者预后预测价值分析

血清 miR-31 单独预测 VAP 的 AUC、截断值、95%CI、敏感度、特异度、Youden 指数分别为 0.826、0.68、0.754~0.883、75.00%、80.70%、0.557；血清 LncRNA TUG1 单独预测值分别为 0.827、1.56、0.756~0.885、78.12%、81.58%、0.597；联合预测的 AUC、95%CI、敏感度、特异度、Youden 指数分别为 0.928、0.873~0.964、93.75%、78.07%、0.718。联合预测效果优于单独预测 ( $Z_{二者联合-miR-31} = 2.090, P = 0.037, Z_{二者联合-LncRNA TUG1} = 2.177, P = 0.030$ ) (图 3)。

表 4 VAP 患者预后死亡的多因素 Cox 回归分析  
Table 4 Multivariate Cox regression analysis of prognostic mortality in VAP patients

指标	$\beta$	SE	Wald	P	HR	95%CI
气管切开	0.655	0.257	6.494	0.000	1.925	1.163~3.186
二次插管	0.594	0.242	6.034	0.014	1.812	1.128~2.912
MV 时间	0.861	0.278	9.597	0.002	2.366	1.372~4.080
TNF- $\alpha$	0.448	0.160	7.836	0.005	1.565	1.144~2.141
IL-6	0.500	0.214	5.449	0.020	1.648	1.083~2.507
miR-31	-0.132	0.043	9.479	0.002	0.876	0.805~0.953
LncRNA TUG1	0.557	0.201	7.672	0.006	1.745	1.177~2.588

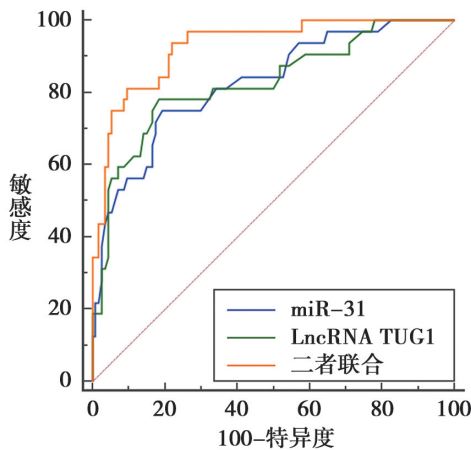


图 3 血清 miR-31 和 LncRNA TUG1 表达水平预测 VAP 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve of serum miR-31 and LncRNA TUG1 expression levels predicting prognosis in VAP patients

### 讨论

VAP 是常见的医院获得性感染之一，其与气管插管机械通气、人工气道建立等多种因素有关<sup>[8]</sup>。研究表明，VAP 主要是由于外源细菌通过口咽部进入气管导致肺部感染，并进一步引发机体炎症反应，从而对肺功能造成损伤<sup>[9]</sup>。此外，炎症反应与 VAP 患者的预后密切相关<sup>[10]</sup>。因而寻找与炎症相关且能准确评估 VAP 患者预后的生物标志物具有重要意义。MiR-31 是一种短链非编码 RNA，主要通过影响信使 RNA 的稳定性和翻译，参与多细胞生物基因表达的转录后调控<sup>[11]</sup>。相关研究表明，miR-31 对改善血管损伤、调节

炎症反应等过程也具有重要作用。Fu 等<sup>[12]</sup>研究表明，2 型糖尿病引起的血管损伤使血管管壁大量单核细胞浸润，此过程与炎症反应有关，而 miR-31 可通过调节血管细胞因子表达改善血管损伤，说明 miR-31 可能对炎症过程具有调节作用。Orlova 等<sup>[13]</sup>表明，miR-31 上调对缓解结肠等损伤的炎症反应，而伤口愈合的早期，炎症是对细胞损伤的初始反应，是伤口愈合的关键过程，说明 miR-31 上调有助于避免宿主免疫调节过程中炎症反应过度，对细胞损伤和调节发挥着积极作用。而另有研究报道，miR-31 过表达会导致促炎因子分泌，并会通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进炎症反应<sup>[14]</sup>。在本研究中，VAP 患者血清 miR-31 表达水平明显下调，死亡组患者血清 miR-31 表达水平显著低于生存组，且其血清表达水平与促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 呈负相关，提示 miR-31 参与了 VAP 的发生发展，并可能发挥着抗炎因子的作用，推测其参与 VAP 进展机制可能为：一方面 VAP 发生导致机体发生炎症反应并促使相关炎症因子水平升高，进而抑制了 miR-31 表达；另一方面 miR-31 作为抗炎因子表达受到抑制，从而影响了其抗炎功能，进而可能导致促炎因子大量释放，促进 VAP 的进一步发展。此外，有研究表明，miR-31 的上游调节蛋白和下游效应蛋白与其在炎症反应中发挥的促炎、抗炎效果有关<sup>[15]</sup>。因此，推测 miR-31 表达下调及其在 VAP 中发挥抗炎作用可能与其上游调节因子的表达有所关联。

LncRNA 是一类由超过 200 个核苷酸且缺乏蛋白质编码能力的内源性 RNA，其在各种疾病中均发挥着重要作用，目前已有多种 lncRNA 被证实在调节炎症因子方面至关重要，其可通过增强或抑制炎症因子表达参与到疾病发展中<sup>[16]</sup>。其中，TUG1 是首次在牛磺酸处理的小鼠视网膜细胞中检测到的 lncRNA 分子，在既往研究中，其作为致癌因子因异常表达在多种肿瘤中均被检测到，如骨肉瘤、肺癌、肝癌等<sup>[17]</sup>。近几年随着研究的不断深入，有研究证实 lncRNA TUG1 可通过调控下游 miRNA 分子在多种炎症疾病中发挥作用，其中 Qiu 等<sup>[18]</sup>研究表明，在急性肺损伤中，lncRNA TUG1 可靶向调节 miR-34b-5p，其可抑制 miR-34b-5p 表达，进而 miR-34b-5p 下游效应蛋白 GAB1 表达增加，急性肺损伤患者脓毒症病情恶化，而术后 GAB1 表达明显下调，并能通过负反馈机制降低 TUG1 的表达。Liu 等<sup>[19]</sup>发现，lncRNA TUG1 在 LPS 诱导的肝细胞炎症中上调，而 TUG1 的缺失在体内和体外均可抑制 LPS 诱导的炎症反应，并表明敲除 TUG1 可防止 LPS 诱导的肝细胞炎症和损伤，且是由 miR-140/TNF 轴所介导。在本研究中，VAP 患者血清 lncRNA TUG1 表达明显上调，且死亡组患者血清

lncRNA TUG1 水平明显高于生存组,提示 lncRNA TUG1 参与了 VAP 的发生发展;此外,本研究还发现,lncRNA TUG1 与 miR-31 存在靶向结合位点,二者表达呈明显负相关,故推测 lncRNA TUG1 可能通过靶向 miR-31,进而促进了炎症反应的发生,促使 VAP 病情进一步恶化。

林昌永等<sup>[5]</sup>研究表明,敲低急性胰腺炎模型小鼠中的 lncRNA TUG1 表达,可促进 miR-31-5p 表达并降低促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平,从而对改善炎症损伤发挥了积极作用,说明 lncRNA TUG1 可通过靶向 miRNA 调节细胞因子水平。此外,研究表明,机体遭受损伤时,细胞因子 TNF- $\alpha$  表达的增加可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,并进一步促进炎症因子的产生,加重炎症反应;而 miR-31 表达上调可抑制 NF- $\kappa$ B 途径,且研究证实 miR-31 与 NF- $\kappa$ B 存在结合位点<sup>[20]</sup>。本研究通过检测 VAP 患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平发现,死亡组患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于生存组,且 VAP 患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 与 lncRNA TUG1 水平呈正相关,与 miR-31 呈负相关,结合前人研究,推测 lncRNA TUG1 表达上调,其可能通过靶向 miR-31,使 miR-31 表达降低,并激活了 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进了细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等的释放,导致 VAP 发生发展;而 VAP 的发生发展会导致机体发生过度炎症反应,从而导致细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平升高并激活 NF- $\kappa$ B 通路,miR-31 表达受到抑制。

此外,本研究结果还显示,血清 miR-31 和 lncRNA TUG1 表达水平联合评估 VAP 患者预后的 AUC 为 0.928,敏感度为 93.75%,说明二者对评估 VAP 预后具有较高价值;且二者表达水平、二次开胸、气管切开等均是其患者预后的影响因素,因此在 VAP 患者治疗方案制定中,以上相关因素可以考虑参考纳入。

综上所述,在 VAP 患者血清中,miR-31 表达水平明显降低,lncRNA TUG1 表达水平明显升高,二者联合预测患者预后的临床价值较高。通过本研究结果,推测 lncRNA TUG1 可能通过靶向 miR-31 介导炎症信号通路参与 VAP 的发生发展,后续将以此展开体外或动物试验进行验证。

#### 【参考文献】

- [1] Marcut L, Manescu PV, Antoniac A, et al. Antimicrobial solutions for endotracheal tubes in prevention of ventilator-associated pneumonia[J]. *Materials (Basel)*, 2023, 16(14): 5034-5061.
- [2] 安钱,徐彬,陈志祥,等. PCT、CRP 及 SAA 对呼吸机相关性肺炎病情严重程度和预后分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2023, 16(4): 544-546.
- [3] Zhou F, Liu P, Lv H, et al. miR-31 attenuates murine allergic rhinitis by suppressing interleukin-13-induced nasal epithelial inflammatory responses[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 42-52.
- [4] 陆维,陈亮,姜玉新,等. LncRNA 在肺动脉高压中的作用研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(7): 1086-1090.
- [5] 林昌永,王海波,朱千三. LncRNA TUG1 靶向调节 miR-31-5p 对急性胰腺炎小鼠炎症反应的影响[J/OL]. *中国免疫学杂志*, 2023: 1-11.
- [6] 廖明喻,郭晶晶,鲁菲菲,等. AECOPD 合并呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及 EOS、RDW 联合 CPIS 对预后的评估价值[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(9): 1755-1760.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(6): 524-543.
- [8] Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 888-906.
- [9] 吴瑕,葛红庭,王君,等. 血清胆碱酯酶和视黄醇结合蛋白联合检测对呼吸机相关性肺炎临床诊断价值分析[J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(2): 189-194.
- [10] 任义,卢斐,陆芳洁,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值联合临床肺部感染评分在呼吸机相关性肺炎预后评估价值[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(8): 80-83.
- [11] Wang H, Xu W. A promotion role of MIR31 in the process of vocal fold wound healing[J]. *PPAR Res*, 2023, 2023: 4672827.
- [12] Fu Y, Du R, Wang Y, et al. miR-31 ameliorates type 2 diabetic vascular damage through up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor-A[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(9): 1070-1080.
- [13] Orlova E, Yeh A, Shi M, et al. Genetic association and differential expression of PITX2 with acute appendicitis[J]. *Human Genetics*, 2019, 138(1): 37-47.
- [14] 周方伟,许昱. miR-31 免疫调节作用的机制研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(12): 1293-1296.
- [15] Gupta P, Yadav RP, Baranwal S. Commentary: MicroRNA-31 reduces inflammatory signaling and promotes regeneration in colon epithelium, and delivery of mimics in microspheres reduces colitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2649-2652.
- [16] 陆维,陈亮,姜玉新,等. LncRNA 在肺动脉高压中的作用研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(7): 1086-1090.
- [17] Lu L, Huang J, Mo J, et al. Exosomal lncRNA TUG1 from cancer-associated fibroblasts promotes liver cancer cell migration, invasion, and glycolysis by regulating the miR-524-5p/SIX1 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 17-33.
- [18] Qiu N, Xu X, He Y. LncRNA TUG1 alleviates sepsis-induced acute lung injury by targeting miR-34b-5p/GAB1[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 49-60.
- [19] Liu QM, Liu LL, Li XD, et al. Silencing lncRNA TUG1 alleviates LPS-induced mouse hepatocyte inflammation by targeting miR-140/TNF[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 616416.
- [20] Qu J, Shao C, Ying Y, et al. The spring-like effect of microRNA-31 in balancing inflammatory and regenerative responses in colitis[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1089729.