

DOI:10.13350/j.cjpb.231121

• 临床研究 •

# 脊柱外科手术后切口感染患者血清中 miR-182 和 miR-199b 表达及意义\*

郑礼鹏<sup>1</sup>, 何沛峰<sup>1</sup>, 周庆忠<sup>1</sup>, 叶飞<sup>1</sup>, 康建平<sup>1</sup>, 袁浩<sup>1</sup>, 陈赞<sup>1</sup>, 罗国兴<sup>2</sup>, 宁文杰<sup>2</sup>, 冯大雄<sup>1\*</sup>\*

(1. 西南医科大学附属医院骨科, 四川泸州 646000; 2. 宜宾市第五人民医院骨科)

**【摘要】** 目的 探究脊柱外科手术后切口感染患者血清中微小 RNA-182(miR-182)和微小 RNA-199b(miR-199b)表达及意义。方法 选取 2017 年 3 月~2022 年 12 月在本院进行脊柱外科手术后切口感染患者 116 例为感染组,另选取同期术后切口未感染者 116 例为非感染组;采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)测定血清 miR-182、miR-199b 水平;采用微生物全自动鉴定仪鉴定病原菌菌种;采用 pearson 分析血清 miR-182、miR-199b 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平相关性;采用多因素 Logistic 回归分析脊柱患者外科手术切口感染的影响因素。结果 感染组患者中共检出病原菌 178 株,其中革兰阳性菌 56 株(31.46%),革兰阴性菌 117 株(65.73%),真菌 5 株(2.81%);感染组患者血清炎症因子 TNF- $\alpha$ [(15.56 $\pm$ 2.84)ng/L]、IL-10[(4.17 $\pm$ 0.81)pg/mL]、IL-8 水平[(14.93 $\pm$ 3.79) $\mu$ g/L]较非感染组[(12.31 $\pm$ 2.57)ng/L、(2.59 $\pm$ 0.37)pg/mL、(7.24 $\pm$ 2.18) $\mu$ g/L]均显著升高( $P<0.05$ );与非感染组[(1.28 $\pm$ 0.37)、(1.35 $\pm$ 0.35)]相比较,感染组血清 miR-182 水平(2.04 $\pm$ 0.56)显著上调,血清 miR-199b 水平(0.76 $\pm$ 0.32)显著下调( $P<0.05$ );pearson 相关分析显示,脊柱外科手术后切口感染患者血清 miR-182 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈正相关( $P<0.05$ ),miR-199b 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈负相关( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,高水平 miR-182、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 均为脊柱疾病患者外科手术切口发生感染的独立危险因素,高水平 miR-199b 为脊柱疾病患者外科手术切口发生感染的独立保护因素( $P<0.05$ )。结论 脊柱外科手术后切口感染患者血清 miR-182 水平显著上调,血清 miR-199b 水平显著下调,两者与脊柱疾病患者外科手术切口感染相关。

**【关键词】** 脊柱外科手术;切口感染;微小 RNA-182;微小 RNA-199b

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)11-1346-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Nov.;18(11):1346-1349,1354.]

## Expression and significance of miR-182 and miR-199b in serum of patients with incision infection after spinal surgery

ZHENG Lipeng<sup>1</sup>, HE Peifeng<sup>1</sup>, ZHOU Qinzong<sup>1</sup>, YE Fei<sup>1</sup>, KANG Jianping<sup>1</sup>, YUAN Hao<sup>1</sup>, CHEN Zan<sup>1</sup>, LUO Guoxing<sup>2</sup>, NING Wenjie<sup>2</sup>, FENG Daxiong<sup>1</sup> (1. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Orthopedics, Yibin Fifth People's Hospital)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression and significance of microRNA-182 (miR-182) and microRNA-199b (miR-199b) in the serum of patients with incision infection after spinal surgery. **Methods** A total of 116 patients with incision infection after spinal surgery in our hospital from March 2017 to December 2022 were collected as the infection group, in addition, 116 patients without infection after spinal surgery in our hospital were included as non infection group; the serum levels of miR-182 and miR-199b were measured by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR); automatic microbial identification instrument was applied to identify pathogenic bacteria; pearson was applied to analyze the correlation between serum miR-182, miR-199b levels and inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-10, and IL-8 levels; and multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of postoperative incision infection in patients undergoing spinal surgery. **Results** A total of 178 strains of pathogenic bacteria were detected in the infection group, including 56(31.46%) gram-positive bacteria, 117(65.73%) gram-negative bacteria, and 5(2.81%) fungi; the levels of serum inflammatory factors TNF- $\alpha$  [(15.56 $\pm$ 2.84) ng/L], IL-10 [(4.17 $\pm$ 0.81) pg/mL], and IL-8 [(14.93 $\pm$ 3.79)  $\mu$ g/L] in the infection group were obviously higher than those in the non infection group [(12.31 $\pm$ 2.57) ng/L, (2.59 $\pm$ 0.37) pg/mL, (7.24 $\pm$ 2.18) g/L] ( $P<0.05$ ); compared with the non infection group [(1.28 $\pm$ 0.37), (1.35 $\pm$ 0.35)], the ser-

\* **【基金项目】** 西南医科大学校级科研项目(No. 2021ZKQN077)。

\*\* **【通讯作者】** 冯大雄, E-mail: fdxlz2002@163.com

**【作者简介】** 郑礼鹏(1986-),男,四川宜宾人,硕士研究生,医师,从事脊柱退变性疾病研究。E-mail:15681710827@163.com

um miR-182 level ( $2.04 \pm 0.56$ ) in the infection group was obviously higher, while the serum miR-199b level ( $0.76 \pm 0.32$ ) was obviously lower ( $P < 0.05$ ); pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum miR-182 level and inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-10, and IL-8 levels in patients with incision infection after spinal surgery ( $P < 0.05$ ), the level of miR-199b was negatively correlated with the levels of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-10, and IL-8 ( $P < 0.05$ ); multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of miR-182, TNF- $\alpha$ , IL-10, and IL-8 were independent risk factors for postoperative incision infection in patients with spinal diseases, while high level of miR-199b was independent protective factors for postoperative incision infection in patients with spinal diseases ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum miR-182 level in patients with incision infection after spinal surgery is obviously up-regulated, the serum miR-199b level is obviously decreased, both are associated with postoperative incision infection in patients with spinal diseases.

**【Key words】** spinal surgery; incision infection; micro RNA-182; micro RNA-199b

随着脊柱外科手术数量的不断增加,脊柱外科手术后切口感染患者数量不断攀升<sup>[1]</sup>。据报道,手术部位感染是继肺炎和尿路感染之后脊柱手术后第三大常见并发症,其发病率为 22.48%<sup>[2]</sup>。脊柱伤口感染是脊柱手术的并发症之一,不仅延长患者的住院时间,而且增加医疗、社会和经济成本,降低脊柱手术后的感染率是一个极具挑战的问题<sup>[3]</sup>。炎症反应在脊髓损伤的进展中起重要作用,目前,miRNA 参与急性脊髓损伤炎症反应的分子机制知之甚少<sup>[4]</sup>。微小 RNA(miRNA)是一类新型小非编码 RNA(长约 22-25 nt),通过与 3'-非翻译区(3'-UTR)中的靶 mRNA 结合,在转录后水平上负向调节基因表达,导致 mRNA 翻译或降解<sup>[5]</sup>。微小 RNA-182(miR-182)与各种发育过程、疾病状况以及炎症反应相关,在多种肿瘤中的表达呈上调趋势<sup>[6-7]</sup>。研究显示,通过调节 miR-199b/IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路可促进脊髓损伤后小胶质细胞的炎症反应<sup>[8]</sup>。

本研究通过测定 miR-182、miR-199b 在脊柱外科手术后切口感染患者血清中的表达,分析两者与脊柱外科手术后切口感染的关系,旨在为脊柱外科手术后切口感染的预防提供参考。

## 材料与方 法

### 1 研究对象

以 2017 年 3 月至 2022 年 12 月在本院进行脊柱外科手术后切口感染患者 116 例为感染组研究对象,年龄 29~58 岁;另选取同期在本院进行脊柱外科手术后切口未感染者 116 例作为非感染组研究对象,年龄 30~58 岁。

纳入标准:1)经临床诊断,符合脊柱外科手术治疗指证标准<sup>[9]</sup>;2)感染组患者经临床诊断符合术后感染标准<sup>[10]</sup>;3)患者均为首次脊柱外科手术治疗;4)患者知情且同意;5)临床资料完整。排除标准:1)合并恶性肿瘤、血液系统、免疫系统、肾脏疾病患者;2)凝血功能障碍患者;3)既往脊柱感染史者;4)妊娠期或哺乳期

女性。

本研究经医院伦理委员会批准。

### 2 方 法

**2.1 一般资料收集** 收集感染组和非感染组患者年龄、性别、体质指数、手术时间、术中出血量、住院时间、切口类型、手术部位等基本临床资料。

**2.2 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)测定血清 miR-182、miR-199b 水平** 收集感染组和非感染组患者就诊当日清晨空腹静脉血 3 mL,4 °C 冰箱保存,血库专用离心机(日本久保田,型号:KUBOTAKA-2200)5 000 r/min 离心 8 min,取上清液,-70 °C 冰箱保存备用。采用 Trizol 法提取血清样本总 RNA,通过凝胶电泳检验 RNA 质量,结果显示 28S 和 18S 两条 RNA 带,表明所得 RNA 产物无 DNA 污染和 RNA 降解,可进行下一步实验。使用全自动核酸蛋白分析仪(台湾光鼎,型号:Bioptic Qsep100)测定 RNA 产物浓度和吸光度值, $A_{260}/A_{280}$  比值在 1.8-2.0 表明 RNA 纯度较高、质量较好,可进行下一步实验。采用探针法 qRT-PCR 试剂盒 HiScript II One Step qRT-PCR Probe Kit 试剂盒(南京诺唯赞公司,货号:Q222-01)进行 qRT-PCR 检测 miR-182 和 miR-199b 水平,以 U6 为内参基因,每个样品设置 3 个技术重复。qRT-PCR 反应体系:2  $\times$  One-Step Q Probe Mix 10  $\mu$ L, One-Step Q Probe Enzyme Mix 1  $\mu$ L,正向引物 0.5  $\mu$ L,反向引物 0.5  $\mu$ L, TaqMan Probe 0.2  $\mu$ L,模板 RNA 10 ng,50  $\times$  ROX Reference Dye 1 0.4  $\mu$ L, RNase free ddH<sub>2</sub>O to 20  $\mu$ L。qRT-PCR 反应程序:50 °C 30 min,95 °C 5 min,95 °C 10 s,60 °C 30 s,45 个循环,确定 Real Time PCR 扩增曲线,绘制扩张曲线。使用 primer5.0 软件设计 miR-182、miR-199b、U6 的 qRT-PCR 反应引物,由上海生物工程股份有限公司合成。引物碱基序列见表 1。

**2.3 病原菌检测** 取感染组患者切口感染部位分泌物于无菌试管,采用微生物全自动鉴定仪(美国 Thermo Scientific,型号:ARIS 2X)鉴定病原菌菌种,参考

《全国临床检验操作规程》中相关方法进行<sup>[11]</sup>。

表 1 引物列表  
Table 1 Primer list

引物名称 Primers	碱基序列 Base sequence
miR-182 正向引物	5'-CGTCCTTTGGCAATGGTAGAACTC-3'
miR-182 反向引物	5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3'
miR-199b 正向引物	5'-CCCAGTGTCTTAGACTATCTGTTC-3'
miR-199b 反向引物	5'-CAGTGCGTGTCTGGAGT-3'
U6 正向引物	5'-CGCTTCGGCAGCACATATACTA-3'
U6 反向引物	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA-3'

### 3 统计学方法

采用 SPSS25.0 对数据进行统计学分析,计数资料以例(*n*)或(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 或 *F* 检验;采用 pearson 分析血清 miR-182、miR-199b 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 相关性;采用多因素 Logistic 回归分析患者脊柱外科手术切口感染的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 感染组患者切口感染病原菌分布

感染组 116 例患者中共检验出病原菌 178 株,其中革兰阳性菌 56 株(31.46%),革兰阴性菌 117 株(65.73%),真菌 5 株(2.81%)。革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌 15 株(8.43%)、表皮葡萄球菌 13 株(7.30%)、屎肠球菌 21 株(11.80%)、其它 7 株(3.93%);革兰阴性菌中,铜绿假单胞菌 34 株(19.10%)、大肠埃希菌 22 株(12.36%)、肺炎克雷伯菌 29 株(16.29%)、聚团杆菌 14 株(7.87%)、其它 18 株(10.11%)。

### 2 非感染组与感染组一般资料比较

与非感染组相比较,感染组患者血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平显著升高( $P < 0.05$ );肺感染组与感染组年龄、性别、体质指数、手术时间、术中出血量、住院时间、糖尿病史、高血压史、抗生素治疗史、既往手术史、切口类型、手术部位差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 3 非感染组与感染组血清 miR-182、miR-199b 水平比较

非感染组血清 miR-182 水平为  $1.28 \pm 0.37$ ,感染组为  $2.04 \pm 0.56$ ,高于非感染组,差异有统计学意义( $t = 12.195, P = 0.000$ );非感染组血清 miR-199b 水平为  $1.35 \pm 0.35$ ,感染组为  $0.76 \pm 0.32$ ,低于非感染组,差异有统计学意义( $t = 13.399, P = 0.000$ )。

### 4 血清 miR-182、miR-199b 水平与炎症因子相关性分析

pearson 相关分析显示,血清 miR-182 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈正相关( $r = 0.539, 0.495, 0.507, P < 0.05$ );血清 miR-199b 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈负相关( $r = -0.524, -0.501, -0.513, P < 0.05$ )。

表 2 非感染组与感染组一般资料比较[*n*(%)/( $\bar{x} \pm s$ )]  
Table 2 Comparison of general information between non infection and infection groups

项目 Item	非感染组 ( <i>n</i> =116) Non-infection group	感染组 ( <i>n</i> =116) infection group	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>	
年龄(岁)	43.74 $\pm$ 6.29	44.82 $\pm$ 6.63	1.273	0.204	
性别	男	65(56.03)	64(55.17)	0.017	0.895
	女	51(43.97)	52(44.83)		
糖尿病史(例)	是	34(29.31)	37(31.90)	0.183	0.669
	否	82(70.69)	79(68.10)		
高血压史(例)	是	40(34.48)	43(37.07)	0.169	0.681
	否	76(65.52)	73(62.93)		
抗生素治疗史(例)	是	45(38.79)	46(39.66)	0.018	0.893
	否	71(61.21)	70(60.34)		
既往手术史(例)	是	18(15.52)	20(17.24)	0.126	0.723
	否	98(84.48)	96(82.76)		
切口类型	I 型	38(32.76)	40(34.48)	0.410	0.939
	II 型	35(30.17)	36(31.03)		
	III 型	28(24.14)	24(20.69)		
	IV 型	15(12.93)	16(13.79)		
手术部位	颈椎	34(29.31)	33(28.45)	0.360	0.948
	腰椎	31(26.72)	35(30.17)		
	胸椎	27(23.28)	26(22.41)		
其它	24(20.69)	22(18.97)			
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.35 $\pm$ 3.87	24.51 $\pm$ 3.92	0.313	0.755	
手术时间(h)	1.65 $\pm$ 0.52	1.71 $\pm$ 0.56	0.846	0.399	
术中出血量(mL)	726.85 $\pm$ 195.74	764.95 $\pm$ 241.67	1.319	0.188	
住院时间(d)	8.46 $\pm$ 2.67	8.62 $\pm$ 2.83	0.443	0.658	
TNF- $\alpha$ (ng/L)	12.31 $\pm$ 2.57	15.56 $\pm$ 2.84	9.139	0.000	
IL-10(pg/mL)	2.59 $\pm$ 0.37	4.17 $\pm$ 0.81	19.110	0.000	
IL-8( $\mu$ g/L)	7.24 $\pm$ 2.18	14.93 $\pm$ 3.79	18.943	0.000	

### 5 多因素 Logistic 回归分析脊柱患者外科手术切口感染的影响因素

以患者脊柱外科手术切口是否感染(是=1,否=0)为因变量,以血清 miR-182、miR-199b、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 miR-182、TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 均为脊柱疾病患者外科手术切口发生感染的独立危险因素( $P < 0.05$ );高水平 miR-199b 为脊柱疾病患者外科手术切口发生感染的独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 讨 论

脊柱疾病严重影响人群健康,随着年龄的增长,受影响的人群可能患有长期残疾<sup>[12]</sup>。最严重的脊柱相关疾病可能是由于创伤性或非创伤性导致的脊髓损

伤<sup>[13]</sup>。脊柱疾病患者通常通过脊柱外科手术治疗来缓解疼痛和改善功能,但手术后具有较高发生感染的危险性<sup>[13]</sup>。据报道,脊柱术后感染会增加住院时间和死亡率,且术后感染可能需要进一步手术或导致慢性疼痛及畸形,与发病率、死亡率和医疗费用增加有关,是脊柱手术后2 d再入院的最常见原因<sup>[14]</sup>。微生物组可能是脊柱术后感染的根本原因,导致脊柱术后感染的最常见病原体是金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和耐甲氧西林葡萄球菌属等<sup>[15-16]</sup>。研究显示,脊柱手术后切口感染患者 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 等血清炎症因子显著上调,其变化与脊柱手术后切口感染有关<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,感染组患者血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平较非感染组显著升高,且高水平 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 均为患者脊柱外科手术切口发生感染的独立危险因素,与董锡亮等<sup>[17-18]</sup>研究结果一致,提示脊柱外科手术切口感染与炎症反应相关。感染组患者中检验革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌,其中革兰阴性菌数量最多,与郑如庚等<sup>[18]</sup>研究结果相似。

表3 多因素 Logistic 回归分析脊柱患者外科手术后切口感染的影响因素  
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of postoperative incision infection in spinal patients

影响因素 Influence factor	B	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
miR-182	0.932	0.326	8.169	2.539	1.340-4.810	0.004
miR-199b	-0.637	0.218	8.532	0.529	0.345-0.811	0.003
TNF- $\alpha$	0.771	0.275	7.870	2.163	1.262-3.708	0.005
IL-10	0.671	0.281	5.709	1.957	1.128-3.395	0.017
IL-8	0.715	0.319	5.029	2.045	1.094-3.821	0.025

miR-182 是 SIRT1 下游效应因子, SIRT1 通过与 miR-182 启动子结合并调节其转录调控炎症反应<sup>[19]</sup>。SIRT1 通过激活 miR-1 抑制下游 XBP3/NLRP182 炎症途径,减轻小鼠的肝缺血再灌注损伤<sup>[19]</sup>。研究显示,通过抑制 miR-182 表达可降低实验性自身免疫性脑脊髓炎疾病的严重程度<sup>[20]</sup>。另有研究显示,宫内感染患者羊水中 miR-182 及 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子水平较无宫内感染者显著升高,羊水中 miR-182 表达与炎症细胞因子协同作用,促进早产儿宫内感染和脑损伤<sup>[21]</sup>。miR-182-5p 在铁死亡和缺血再灌注诱导的损伤中上调,通过沉默 miR-182-5p 可减轻大鼠缺血再灌注诱导的肾损伤及炎症反应<sup>[22]</sup>。本研究发现,感染组血清 miR-182 水平较非感染组显著上调,与 Ding 等<sup>[22]</sup>在肾损伤患者中的研究结果相似。脊柱外科手术切口感染患者血清 miR-182 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈正相关,推测 miR-182 可能通过促进炎症反应,影响脊柱外科手术切口感染发生。高水平 miR-182 为脊柱疾病患者外科手术后切口发生感染的独立危险因素,提示高水平 miR-182

会增加脊柱疾病患者外科手术后切口发生感染的危险。

研究显示,在 SCI 后和活化的小胶质细胞中观察到 miR-199b 的下调和 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 的活化, miR-199b 通过靶向其 3'-UTR 对 IKK $\beta$  进行负调节<sup>[23]</sup>。研究显示, miR-199-3p 通过靶向 MECP2 抑制炎症反应以缓解小鼠水痘带状疱疹病毒诱导的带状疱疹后神经痛<sup>[24]</sup>。miR-199-3p 升高抑制糖尿病肾病中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达,抑制炎症反应,缓解其病情<sup>[25]</sup>。本研究发现,感染组血清 miR-199b 水平较非感染组显著下调,与 Zhou 等<sup>[23]</sup>研究结果相似。脊柱外科手术切口感染患者血清 miR-199b 水平与炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-8 水平均呈负相关,与 Zhang 等<sup>[25]</sup>研究结果相似,推测 miR-199b 可能通过介导炎症反应,抑制脊柱外科手术切口感染的发生。高水平 miR-199b 为脊柱疾病患者外科手术后切口发生感染的独立保护因素,提示高水平 miR-199b 有利于抑制脊柱外科手术切口感染。

综上所述,脊柱外科手术切口感染患者血清 miR-182 水平显著上调,血清 miR-199b 水平显著下调,两者与脊柱疾病患者外科手术后切口感染相关。本研究未对 miR-182、miR-199b 影响脊柱外科手术切口感染的具体调控途径进行探究,下一步将构建动物模型,对此进行深入研究。

#### 【参考文献】

- [1] 周柏林,李危石,孙垂国,等. 脊柱手术后深部切口感染患者多次清创的危险因素[J]. 北京大学学报(医学版),2021,53(2):286-292.
- [2] White AJ, Fiani B, Jarrah R, et al. Surgical site infection prophylaxis and wound management in spine surgery[J]. Asian Spine J, 2022,16(3):451-461.
- [3] Di Martino A, Papalia R, Albo E, et al. Infection after spinal surgery and procedures[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(2 Suppl):173-178.
- [4] Si W, Shen J, Zheng H, et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance[J]. Clin Epigenetics, 2019,11(1):25-48.
- [5] Han S, Zou H, Lee JW, et al. miR-1307-3p stimulates breast cancer development and progression by targeting SMYD4[J]. J Cancer, 2019,10(2):441-448.
- [6] Chen J, Liu Z, Yan H, et al. miR-182 prevented ototoxic deafness induced by co-administration of kanamycin and furosemide in rats[J]. Neurosci Lett, 2020,723(1):134861-134870.
- [7] Ma C, He D, Tian P, et al. miR-182 targeting reprograms tumor-associated macrophages and limits breast cancer progression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(6): e2114006119-e2114006130.

(下转 1354 页)

- nomics and genome biology to understand malaria biology[J]. Nat Rev Genet, 2012, 13(5): 315-328.
- [20] Zhu SJ, Hendry JA, Almagro-Garcia J, et al. The origins and relatedness structure of mixed infections vary with local prevalence of *P. falciparum* malaria[J]. Elife, 2019, 8: e40845.
- [21] Neafsey DE, Taylor AR, MacInnis BL. Advances and opportunities in malaria population genomics[J]. Nat Rev Genet, 2021, 22(8): 502-517.
- [22] Cheeseman IH, Miller B, Tan JC, et al. Population structure shapes copy number variation in malaria parasites[J]. Mol Biol Evol, 2016, 33(3): 603-620.
- [23] Auburn S, Campino S, Miotto O, et al. Characterization of within-host *Plasmodium falciparum* diversity using next-generation sequence data[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32891.
- [24] Warncke JD, Vakonakis I, Beck HP. *Plasmodium* Helical Interspersed Subtelomeric (PHIST) proteins, at the center of host cell remodeling[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(4): 905-927.
- [25] Sargeant TJ, Marti M, Caler E, et al. Lineage-specific expansion of proteins exported to erythrocytes in malaria parasites[J]. Genome Biol, 2006, 7(2): R12.
- [26] Nguitraogool W, Bokhari AA, Pillai AD, et al. Malaria parasite clag3 genes determine channel-mediated nutrient uptake by infected red blood cells[J]. Cell, 2011, 145(5): 665-677.
- [27] Hamilton WL, Claessens A, Otto TD, et al. Extreme mutation bias and high AT content in *Plasmodium falciparum*[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(4): 1889-1901.
- [28] Wang K, Lai S, Yang X, et al. Ultrasensitive and high-efficiency screen of de novo low-frequency mutations by o2n-seq[J]. Nature Communication, 2017, 8: 15335.
- [29] Treeratanapiboon L, Psathaki K, Wegener J, et al. In vitro study of malaria parasite induced disruption of blood-brain barrier[J]. Biochem Biophysical Res Comm, 2005, 335(3): 810-818.
- [30] Gawad C, Koh W, Quake SR. Single-cell genome sequencing: current state of the science[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(3): 175-188.
- [31] Wang J, Fan HC, Behr B, et al. Genome-wide single-cell analysis of recombination activity and de novo mutation rates in human sperm[J]. Cell, 2012, 150(2): 402-412.
- [32] Quin JE, Bujila I, Ch rif M, et al. Major transcriptional changes observed in the Fulani, an ethnic group less susceptible to malaria[J]. Elife, 2017, 6: e29156.
- [33] Chen S, Gao Y, Fan Y, et al. The dynamic change of immune responses between acute and recurrence stages of rodent malaria infection[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 844975.
- [34] Xie H, Xie S, Wang M, et al. Properties and roles of  $\gamma\delta$ T cells in *Plasmodium yoelii* nigeriensis nsm infected C57BL/6 mice[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 11: 788546.
- [35] Du Y, Hertoghs N, Duffy FJ, et al. Systems analysis of immune responses to attenuated *P. falciparum* malaria sporozoite vaccination reveals excessive inflammatory signatures correlating with impaired immunity[J]. PLoS Pathog, 2022, 18(2): e1010282.

【收稿日期】 2023-06-17 【修回日期】 2023-09-14

(上接 1349 页)

- [8] Gao F, Shen J, Zhao L, et al. Curcumin alleviates lipopolysaccharide (LPS)-activated neuroinflammation via modulation of miR-199b-5p/I $\kappa$ B kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ )/nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) pathway in microglia[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 9801-9810.
- [9] 菲韦格. 脊柱手术指南[M]. 北京大学医学出版社, 2013.
- [10] 孙祥耀, 海涌. 脊柱术后手术区域感染的临床现状[J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(4): 313-317.
- [11] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第4版. 南京: 人民卫生出版社, 2014: 192.
- [12] Daldal I, Senkoylu A. Strategies of management of deep spinal infection; from irrigation and debridement to vacuum-assisted closure treatment[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(2): 33-39.
- [13] Yurube T, Han I, Sakai D. Concepts of regeneration for spinal diseases in 2021[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8356-8360.
- [14] Bielewicz J, Kamieniak M, Szymoniuk M, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain in spine diseases[J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1380-1405.
- [15] Santiago K, Cheng J, Jivanelli B, et al. Infections following interventional spine procedures: a systematic review[J]. Pain Physician, 2021, 24(2): 101-116.
- [16] Zhou J, Wang R, Huo X, et al. Incidence of surgical site infection after spine surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2020, 45(3): 208-216.
- [17] 董锡亮, 杨子斌, 吕乔. 脊柱手术后切口感染患者血清炎症因子变化及临床意义分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(7): 43-46.
- [18] 郑如庚, 邸玉娜, 朱浩, 等. 脊柱外科手术后感染患者 NLR、DD、PLR、IL-35、PCT、IL-10 表达水平及预后分析[J]. 检验医学, 2021, 36(1): 92-94.
- [19] Li F, Zhang L, Xue H, et al. SIRT1 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via the miR-182-mediated XBP1/NLRP3 pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 23(1): 1066-1077.
- [20] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as disease progression biomarkers and therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(10): 1831-1837.
- [21] 张强, 卢红艳, 蒋峰, 等. 羊水中微核糖核酸-182 表达与早产宫内感染和脑损伤的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(7): 729-732.
- [22] Ding C, Ding X, Zheng J, et al. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 929-942.
- [23] Zhou HJ, Wang LQ, Xu QS, et al. Downregulation of miR-199b promotes the acute spinal cord injury through IKK $\beta$ -NF- $\kappa$ B signaling pathway activating microglial cells[J]. Exp Cell Res, 2016, 349(1): 60-67.
- [24] Wang Z, Shen W, Zhu M, et al. MiR-199-3p suppressed inflammatory response by targeting MECP2 to alleviate TRX-induced PHN in mice[J]. Cell Transplant, 2022, 31(1): 1-9.
- [25] Zhang R, Qin L, Shi J. MicroRNA 199a 3p suppresses high glucose induced apoptosis and inflammation by regulating the IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway in renal tubular epithelial cells[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 2161-2171.

【收稿日期】 2023-06-10 【修回日期】 2023-09-08