

ADAR1在脓毒症中的作用及研究进展

许亚楠^{1,2}, 沈括², 郑瑞³, 王佩雯^{1,2}, 王仙琦², 吴丹², 李俊杰^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学第一附属医院急诊科, 陕西 西安

³空军军医大学基础医学院免疫学教研室, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月4日

摘要

脓毒症(Sepsis)是指由于感染引起的宿主反应失调, 其核心病理机制在于由细胞因子风暴所引起的免疫反应失衡而导致的危及生命的器官功能障碍。RNA特异性腺苷脱氨酶1 (ADAR1), 通过调控微小RNA (mi-croRNA, miRNA)的生物合成和功能, 进而调节细胞因子风暴及细胞死亡过程, 从而在脓毒症病理进程中发挥重要作用。本篇文章旨在探讨ADAR1在脓毒症中的作用及研究进展, 旨在为脓毒症的临床治疗探索新的视角与策略。

关键词

脓毒症, ADAR1, 细胞因子风暴

Role of ADAR1 in Sepsis and Research Progress

Yanan Xu^{1,2}, Kuo Shen², Rui Zheng³, Peiwen Wang^{1,2}, Xianqi Wang², Dan Wu², Junjie Li^{2*}

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 4, 2025

Abstract

Sepsis refers to a dysregulated host response to infection, with its core pathological mechanism being life-threatening organ dysfunction caused by an imbalanced immune response triggered by a cytokine storm. RNA-specific adenosine deaminase 1 (ADAR1) plays a crucial role in the pathophysiology of

*通讯作者。

文章引用: 许亚楠, 沈括, 郑瑞, 王佩雯, 王仙琦, 吴丹, 李俊杰. ADAR1 在脓毒症中的作用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 322-329. DOI: 10.12677/acm.2025.15113101

sepsis by regulating cytokine storms and cell death processes through its modulation of microRNA (miRNA) biosynthesis and function. The aim of this article is to discuss the role and research progress of ADAR1 in sepsis, with the aim of exploring new perspectives and strategies for the clinical treatment of sepsis.

Keywords

Sepsis, ADAR1, Cytokine Storm

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是由宿主对感染反应失控所引发的危及生命的器官功能障碍[1]。其发病率和死亡率高，治疗困难，是危重症患者死亡的主要原因之一。脓毒症的发病机制错综复杂，核心为初始阶段的过度炎症反应和疾病进展期的免疫抑制导致的免疫功能紊乱[2]。而先天免疫细胞的持续激活与死亡以及细胞因子风暴的形成是造成免疫功能紊乱的关键。RNA 特异性腺苷脱氨酶 1 (adenosine deaminase RNA specific 1, ADAR1)是 RNA 编辑酶家族成员之一，参与调节炎症反应、免疫细胞的死亡，与脓毒症的发生发展密切相关[3]。基于此，本文就 ADAR1 在脓毒症中的作用及研究进展进行简要阐述，以期为临床治疗脓毒症提供新的方法。

2. 脓毒症

脓毒症是一类可由任何部位感染引起的急危重症疾病，常见于肺炎、腹膜炎、胆管炎、泌尿系统感染、蜂窝织炎等[4]。脓毒症的高发病率和病死率一直是全球范围内亟待解决的重大医学挑战。据统计，2017 年全球新增脓毒症确诊病例达 4890 万，其中致死病例 1100 万例，约占当年全球死亡人数的五分之一[5]。2020 年 Fleischmann-Struzek 等的一项 Meta 分析显示，全球脓毒症的院内发病率为 189/10 万人年，病死率约为 26.7% [6]。我国学者在大陆地区随机抽样调查了 44 所医院的 ICU 患者，对 2322 例脓毒症患者的临床特征进行了分析，结果显示脓毒症占比为 20.6%，90 天病死率为 35.5%，其中重症脓症患者病死率高达 50%甚至更高[7]。世界卫生组织(WHO)已将脓毒症明确归类为全球重大公共健康问题。近年来，脓毒症专家持续完善该病症的定义体系与诊断规范，通过采用序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)对器官功能障碍进行评估，也先后提出了“拯救脓毒症行动”、“早期目标导向治疗”、“集束化治疗”等理念和“限制性通气”、“最佳 PEEP”、“保护性肺通气”等方法。然而，尽管诊疗体系取得显著进展，脓毒症的发病率和病死率并未明显降低[8]。

脓毒症的发病机制复杂，其发生发展过程涉及多系统、多层次的生物学改变，具体表现为炎症反应失衡、免疫稳态失衡、凝血 - 抗凝系统功能紊乱、免疫细胞损伤等。近年研究发现，细胞因子风暴在脓毒症的发生发展中扮演着重要角色[9]-[11]，是脓毒症死亡率居高不下的核心。细胞因子风暴被定义为一种以细胞因子强烈升高为特征的现象，本质是免疫系统过度激活后失控的全身性炎症反应综合征。当病原体入侵时，先天免疫细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP) [12]并激活胞内信号转导通路，诱导白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子

- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子和趋化因子的合成与释放,并募集更多免疫细胞吞噬病原体,免疫系统持续激活致细胞因子瀑布式释放,此时炎症正反馈环路形成、细胞因子风暴形成,机体将经历强烈且持久的系统性炎症反应过程[9]。

细胞因子风暴的形成还伴随免疫细胞的死亡,包括细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等,这些细胞死亡过程总是随着脓毒症的进展而被激活[13]。细胞凋亡是一种严格受控的细胞自杀程序,脓毒症可诱导大量免疫细胞和淋巴组织凋亡,重症患者常伴随外周免疫细胞的急剧耗竭[14],且这种细胞数量减少与不良临床转归存在显著相关性[15]。外周循环中免疫细胞的减少,提示脓症患者病情严重和预后不佳[16]。对脓毒性休克致死病例的肾脏组织病理学研究表明,所有检测样本的近端和远端小管中均存在大量凋亡细胞[17]。通过盲肠结扎穿刺和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的脓毒症动物模型进一步证实,肾小管上皮细胞和血管内皮细胞存在显著的凋亡形态学改变[18]。此外,脓毒症时,由于病原体的侵袭和免疫系统的激活,心脏细胞会发生凋亡,导致心脏功能的损伤。目前研究发现,脓毒症心肌损伤后抑制 MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR 这两条细胞凋亡经典信号通路可减轻心脏损伤[19]。

坏死性凋亡是病原体感染诱导的细胞裂解的程序性死亡模式,是细胞凋亡程序受阻时的替代性清除机制,在机体抗感染免疫应答中发挥着清除受损细胞的重要功能。坏死性凋亡依赖受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)调控的混合系激酶区域样蛋白(mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL)磷酸化,使 MLKL 寡聚体转位至细胞质膜,通过破坏膜结构完整性导致 IL-1 β 、IL-6、IL-33 和高迁移率组蛋白 B1 等 DAMP 释放,这些内源性危险信号被免疫细胞识别后激活促炎级联反应,并显著放大细胞因子风暴效应[10] [20]。国内研究团队通过构建 LPS 刺激肺上皮细胞的脓毒症相关急性肺损伤模型(刺激浓度为 10~50 mg/L LPS),观察到坏死性凋亡标志蛋白 RIPK1、p-MLKL 表达水平显著升高,证实脓毒症急性肺损伤时肺上皮细胞发生坏死性凋亡[21]。

细胞焦亡是病原体感染触发的炎症性程序性细胞死亡模式,其核心特征为依赖于半胱天冬酶-1 (caspase-1),并伴有促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的大量释放,引起剧烈炎症反应以及局部组织损伤[22]。有研究表明,用 LPS 刺激小鼠肾小管上皮细胞后小鼠肾脏损伤严重,出现肾小管上皮细胞变性、管腔扩张以及大量细胞焦亡现象,同时检测到 caspase-1 蛋白表达水平明显增加[18]。

这些在脓毒症发生发展过程中发挥协同作用以诱导全身炎症反应,促进细胞因子风暴的级联放大,从而加剧脓毒症的病理进程[23]。针对脓症患者全身细胞因子谱的相关研究表明,细胞因子水平与脓毒症的发生发展、严重程度、器官衰竭和病死率相关。在严重脓毒症状态下,患者体内细胞因子水平显著升高[24]。IL-6 是由 IL-1 与 TNF- α 诱导产生的细胞因子,不仅是炎症反应强度的关键标志物,也是免疫应答状态的重要指示分子。临床研究表明,细菌感染时 IL-6 水平显著升高,其浓度与机体损伤程度一致,因此被广泛用作感染性疾病的辅助诊断标志物。值得注意的是,IL-6 在脓毒症病情分层及预后评估中具有双重价值:脓症患者血清 IL-6 水平显著高于非脓症患者,而脓毒性休克患者 IL-6 水平又进一步高于非休克患者[4]。这种阶梯式升高模式提示 IL-6 不仅是疾病严重程度的客观反映指标,其持续高水平状态往往预示更恶劣的临床结局和更高的死亡风险。IL-8 作为 T 淋巴细胞和中性粒细胞的强效趋化因子,在炎症反应调控网络中发挥着促进炎症进展的关键作用[25]。有研究显示,在脓毒症早期, TNF- α 可作用于巨噬细胞、嗜中性粒细胞等,诱导炎性细胞聚集和外渗,还会增加血管通透性,导致机体发生肺水肿和出血等病理改变[26]。有研究表明,IL-8 表达水平的上调与脓症患者病情恶化及死亡风险升高存在显著相关性。刘向龙等研究团队发现,血清 TNF- α 浓度可作为评估脓毒性休克患者预后转归的重要生物学指标[27]。

近年来,研究者们发现,通过调控炎症因子风暴和抑制免疫细胞的死亡来治疗脓毒症是一个极具潜力的研究方向。这一策略不仅为脓毒症的治疗提供了新的思路,也为改善患者预后带来了新的希望。

3. ADAR1 的结构和功能

ADAR1 是一种作用于双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 使腺苷脱氨基产生肌苷(A-to-I)的酶[28], 能够和 miRNA 等双链 RNA 结合并进行编辑修饰, 从而调节 miRNA 的生物合成, 进而影响下游靶基因的翻译[29], 与胚胎发育、造血系统稳态维持、免疫应答调节及多种病理进程的发生发展密切相关。

ADAR1 广泛存在于哺乳动物体内, 因启动子的不同具有两种亚型: 一种是组成型表达的 p110 亚型, 因缺乏核输出信号定位于细胞核; 另一种是由干扰素(interferon, IFN)诱导后表达的 p150 亚型[30], 主要定位于细胞质[31]。ADAR1 最初发现与抗病毒反应有关, 其通过抑制模式识别受体机制来调节先天免疫。当发生病毒感染时, ADAR1 的表达减少[32]。此时, 未经编辑的 dsRNA 增加, 可与黑色素瘤分化相关基因 5、蛋白激酶 R、寡腺苷酸合酶结合, 最终导致细胞凋亡以防止病毒复制[33]。然而现在更多认为通过 RNA 编辑功能在调节 mRNA 和 miRNA 方面发挥更大的作用[34]。ADAR1 通过调控 miRNA 的生物合成与功能, 在炎症反应与细胞命运决定中扮演着更为核心的角色。miRNA 是具有调节功能的 20~25 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 它们通过互补碱基配对识别宿主 mRNA, 从而降解 mRNA 或抑制其翻译。现有研究表明 miRNA 作为脓毒症病理机制中的重要调控因子, 在疾病发生发展过程中发挥着重要作用[35]。目前认为 ADAR1 主要通过两种机制调节 miRNA 的生物合成: 在细胞核中, ADAR1 通过结合并对 pri-miRNA 进行 A-to-I 编辑, 影响后期 Drosha 和 Dicer 的功能, 最终阻碍 miRNA 的生物发生[36]; 在细胞质中, ADAR1 通过直接的蛋白-蛋白相互作用与 Dicer 酶形成功能性复合物, 通过增强 Dicer 的切割活性来促进更多 miRNA 的产生[37]。

为清晰阐释 ADAR1 在免疫调控中的复杂角色, 以下通过其在几种典型疾病中的作用为例, 旨在为理解 ADAR1 在脓毒症中的潜在功能提供机制借鉴: 在病毒性心肌炎中, ADAR1 介导炎症与死亡的双向调控。病毒性心肌炎是一种由病毒感染引起的炎症性疾病, 可激活宿主免疫应答系统, 最终导致心肌细胞功能受损和收缩能力下降。研究表明, 在病毒性心肌炎小鼠的心肌以及柯萨奇病毒 B3 感染的心肌细胞中, ADAR1 表达水平显著增加, 且呈现细胞质定位特征。ADAR1 p150 通过与 Dicer 结合形成复合物, 展现出双重功能: 一方面, 它促进 miR-222 的表达, 通过下调细胞凋亡相关蛋白 PTEN 抑制心肌细胞凋亡, 发挥保护作用[38]; 另一方面, 它又促进促炎性 miR-1a-3p 的生成, miR-1a-3p 是一种与肌生成和细胞凋亡相关的 miRNA, 其通过靶向抑制负向免疫调控因子 A20, 加剧心肌细胞的炎症与凋亡[39]。这对脓毒症的启示在于: ADAR1 的功能具有高度的背景依赖性, 其在脓毒症中可能同样扮演着“双刃剑”的角色, 其最终效应取决于具体的信号刺激和细胞环境。此外, 在腹主动脉瘤中 ADAR1 可驱动慢性炎症。在该疾病的血管炎症模型中, ADAR1 表达上调。研究发现, ADAR1 通过其非编辑功能, 促进 miRNA 加工关键酶 Drosha 蛋白降解, 进而抑制了具有抗炎活性的 miR-125 和 miR-199 的生物合成, 最终导致 NF- κ B 信号通路持续激活, 驱动腹主动脉瘤相关的血管炎症反应[40]。这提示 ADAR1 或可通过编辑非依赖的方式, 影响具有抗炎功能的 miRNA, 这为理解脓毒症后期免疫抑制状态的产生提供了新视角。研究发现, 在特发性肺纤维化(IPF)患者的肺成纤维细胞中, ADAR1 表达显著下调, 解除了对 pri-miR-21 的编辑抑制。ADAR1 的正常编辑会导致 pri-miR-21 形成不完美的双链结构, 阻碍其被 Dicer 加工; ADAR1 的下调则导致成熟的促纤维化/促炎 miR-21 大量生成。进一步研究表明, miR-21 通过靶向抑制抗纤维化蛋白 PELI 1 和 SPRY 2 的表达, 导致 PELI 1 和 SPRY 2 的表达水平下降, 促进肺间质炎症与纤维化, 加速疾病进程[41]。这对脓毒症的启示在于: ADAR1 的动态表达水平至关重要, 其下调可能解除对关键致病 miRNA 的抑制, 从而加剧器官损伤, 这与脓毒症进展中 ADAR1 表达下降伴随器官功能恶化的现象相符合。

上述研究表明, ADAR1 在感染与炎症性疾病中具有双向调控作用。细胞类型、应激信号、疾病时相等共同决定其功能(促炎/抗炎、促存活/促死亡)。理解其在特定病理生理情况下的多重角色, 是将其确立

为脓毒症潜在诊疗靶点的理论前提。为更直观地比较 ADAR1 在不同疾病下的作用模式，我们将上述案例的关键信息总结于表 1。

4. ADAR1 在脓毒症中的作用

ADAR1 可调节炎症反应及免疫细胞的死亡，这些生物学特性在脓毒症的病理进程中发挥重要作用。临床研究及动物实验数据表明，在脓症患者外周血样本和脓毒症小鼠模型中，ADAR1 的表达水平呈现动态变化。具体而言，在脓毒症发病初期阶段，ADAR1 的水平上调，然而，随着病情的进展，其表达水平逐渐下降，保护性效应减弱[42]。已有研究发现，上调 ADAR1 可显著降低脓毒症小鼠的死亡率[43]，有效缓解全身性炎症反应综合征。机制研究表明，ADAR1 通过抑制促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的分泌，发挥显著的抗炎效应。

ADAR1 通过调控 miRNA 抑制脓毒症中的细胞因子风暴。ADAR1 的抗炎效应部分源于其对特定 miRNA 的精准调控。其中，ADAR1/miR-30a/SOCS3 轴是抑制炎症风暴的关键机制之一。研究表明，ADAR1 通过 A-to-I 编辑 pri-miR-30a，抑制了成熟 miR-30a 的产生，从而解除 miR-30a 对其靶基因细胞因子信号传导抑制因子 3 (SOCS3) 的抑制作用。SOCS3 作为 JAK-STAT 信号通路的经典负调控因子，其表达上调能显著降低 IL-6、TNF- α 促炎细胞因子的产生。该机制在维持肠道屏障完整性中尤为重要，过表达 ADAR1 可通过此通路减轻脓毒症相关的肠道病理损伤、降低通透性，从而减少菌群易位，最终缓解炎性细胞因子风暴[44]。

ADAR1 通过调控 miRNA 抑制脓毒症中的免疫细胞死亡。Zhao 等研究发现，在脓毒症相关急性肺损伤中，ADAR1 通过对 pre-miR-21 进行 A-to-I 编辑，调节 miR-21 的生物合成过程。具体作用机制为：ADAR1 通过下调 miR-21 的表达，抑制 A20 (一种负性调节 NF- κ B 信号通路的分子) 的降解，进而抑制 NLRP3 炎症小体的激活，caspase-1 的切割以及 IL-1 β 和 IL-18 的释放，最终缓解肺巨噬细胞焦亡并减轻脓毒症相关的肺损伤[45]。在脓毒症肝损伤研究中，ADAR1 可通过与 pre-miR-122 的直接相互作用，调控 miR-122 生物合成。其作用路径为：ADAR1 通过降低 miR-122 的表达，影响其靶基因 BCL2A1 (一种抗凋亡蛋白) 的表达，从而抑制巨噬细胞凋亡，最终减轻脓毒症引起的肝损伤[46]。尽管目前直接证据尚缺，但由于 ADAR1 在调控 NF- κ B 通路和某些 miRNA (如可能靶向 RIPK3 或 MLKL 的 miRNA) 中的作用，ADAR1 亦可能参与对坏死性凋亡的调控，这将是未来研究的一个重要方向。综上所述，并结合表 1 所归纳的 ADAR1 在不同疾病中的调控网络，我们可以更深刻地理解 ADAR1 在脓毒症中功能的复杂性与背景依赖性。

这些结果表明，ADAR1 通过调控 miRNA 调节脓毒症中的细胞因子风暴与免疫细胞死亡，在脓毒症中扮演着“免疫稳态调节器”的角色。其通过 miRNA 介导的精密网络，一方面遏制炎症风暴的强度，另一方面维持免疫细胞的存活，从而遏制脓毒症中的免疫失衡，展现出作为潜在治疗靶点的巨大价值。

5. ADAR1 在脓毒症中的应用前景

随着 ADAR1 在脓毒症病理机制中作用的不断明确，其临床转化潜力逐渐显现。ADAR1 通过调控炎症反应、免疫细胞死亡等关键环节，深度参与脓毒症的发生与发展，因此其在诊断与治疗两方面均展现出重要的应用前景。

迄今为止，脓毒症仍无特异性诊断标志物，主要依赖于 PCT、CRP 等非特异性炎症指标结合 SOFA、APACHE II 评分进行综合判断。ADAR1 在脓毒症中呈现特征性的动态表达模式：早期表达上调，随病情进展逐渐下降，这一时序性变化提示其可作为疾病分期与预后评估的潜在生物标志物。通过检测患者体内 ADAR1 的表达参数，可能为脓毒症的早期诊断提供重要依据，同时有助于对病情严重程度进行分层评估。相较于传统指标，ADAR1 具有更高的机制特异性，但其表达受感染类型、免疫状态等因素影响，

仍需通过多中心大样本队列研究，进一步验证其检测标准化及临床应用价值。

直接调控 ADAR1 的表达或活性是极具前景的治疗策略。例如，可在脓毒症早期使用小分子激动剂、开发靶向 ADAR1 的 mRNA 疗法或靶向基因递送系统，以恢复或增强 ADAR1 功能。然而，该策略也伴随显著风险。ADAR1 功能缺失已被证实与 Aicardi-Goutières 综合征等自身免疫疾病相关，其机制为 ADAR1 缺失导致内源性 dsRNA 积累，异常激活 MDA5-MAVS 通路，诱发 I 型干扰素反应[33]。因此，过度或长期抑制 ADAR1 具有明确危险性，而即便旨在“适度上调”，仍需警惕其对全局 RNA 编辑组可能带来的不可预知影响。为规避上述风险，可考虑以下策略：利用纳米载体或配体修饰实现药物在病变细胞(如巨噬细胞、肺上皮细胞)中的富集，避免全身性影响；仅在脓毒症早期特定时间窗内短期给药，避免长期改变机体 RNA 编辑组；开发主要针对胞质 p150 亚型的调控剂，以减少对核内 p110 亚型基础编辑功能的影响。

鉴于直接靶向 ADAR1 的复杂性与风险，干预其下游特异性 miRNA 可能更具有可行性与安全性。该策略机制明确、脱靶风险低，且具备器官特异性干预潜力。例如：使用 miR-21 拮抗剂缓解脓毒症相关急性肺损伤；利用 miR-30a 模拟物或 SOCS3 激动剂增强抗炎信号；开发 miR-122 抑制剂以减轻肝细胞凋亡。

尽管前景可观，ADAR1 的临床转化仍面临多重挑战：ADAR1 在人体脓毒症中的动态表达规律及细胞特异性功能尚未系统阐明；脓毒症中 ADAR1 编辑组的全局性变化及其功能影响仍是研究盲区；高效、细胞特异性的体内递送系统仍是转化医学的重大瓶颈。未来研究应聚焦于结合单细胞多组学技术，绘制 ADAR1 在脓毒症不同阶段、不同细胞类型中的表达与编辑图谱；开发新型递送载体，实现治疗药物的精准、高效投递。

尽管如此，ADAR1 作为连接 RNA 生物学与脓毒症免疫病理的核心枢纽，其研究已逐步从机制探索迈向临床转化。通过多学科交叉与合作，系统解析其调控网络，并审慎开发基于 ADAR1 及其通路的新颖诊断工具与治疗策略，有望为脓毒症这一重大临床挑战提供新的突破点。

Table 1. Targets and biological effects of ADAR1-regulated RNA editing in disease
表 1. ADAR1 调控的 RNA 编辑在疾病中的靶点及生物学效应

方式	疾病	调控 miRNA 靶点	生物学效应
调节细胞死亡	VMC	与 Dicer 结合，促进 miR-222 形成	表达上调，抑制增殖，促进心肌细胞凋亡
	VMC	与 Dicer 结合，促进 miR-1a-3p 形成	表达上调，促进心肌细胞凋亡
	CLP	pre-miR-21	表达下调，缓解肺巨噬细胞焦亡
	CLP	pre-miR-122	表达下调，缓解肝巨噬细胞凋亡
调节炎症反应	VMC	与 Dicer 结合，促进 miR-1a-3p 形成	表达上调，促进心肌细胞炎症
	AAA	促进 Drosha 蛋白降解，抑制 miR-125、miR-199	表达下调，促进腹主动脉瘤相关血管炎症
	IPF	pri-miR-21	表达上调，促进肺纤维化，促进肺间质炎症
	CLP	pri-miR-30a	表达下调，缓解炎症细胞因子风暴

VMC：病毒性心肌炎；AAA：腹主动脉瘤；IPF：特发性肺纤维化；CLP：脓毒症。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(82572467)；陕西省自然科学基金基础研究计划重点项目(2025JC-QYCX-083)。

参考文献

[1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, **49**, e1063-e1143.

- [2] Huang, M., Cai, S. and Su, J. (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- [3] Lu, D., Lu, J., Liu, Q. and Zhang, Q. (2023) Emerging Role of the RNA-Editing Enzyme ADAR1 in Stem Cell Fate and Function. *Biomarker Research*, **11**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00503-7>
- [4] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7): 577-588.
- [5] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [6] 王伊帆, 陈燕, 彭劲民, 等. 中国脓毒症流行病学研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志, 2023, 9(1): 89-94.
- [7] Xie, J., Wang, H., Kang, Y., Zhou, L., Liu, Z., Qin, B., *et al.* (2020) The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Critical Care Medicine*, **48**, e209-e218. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004155>
- [8] Grande, E., Grippo, F., Frova, L., Pantosti, A., Pezzotti, P. and Fedeli, U. (2019) The Increase of Sepsis-Related Mortality in Italy: A Nationwide Study, 2003-2015. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **38**, 1701-1708. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03601-3>
- [9] Fajgenbaum, D.C. and June, C.H. (2020) Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>
- [10] Karki, R. and Kanneganti, T. (2021) The 'Cytokine Storm': Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects. *Trends in Immunology*, **42**, 681-705. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001>
- [11] Tang, X., Ji, T., Dong, J., Feng, H., Chen, F., Chen, X., *et al.* (2021) Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13009. <https://doi.org/10.3390/ijms222313009>
- [12] Kumar, V. (2020) Toll-Like Receptors in Sepsis-Associated Cytokine Storm and Their Endogenous Negative Regulators as Future Immunomodulatory Targets. *International Immunopharmacology*, **89**, Article 107087. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107087>
- [13] Lelubre, C. and Vincent, J. (2018) Mechanisms and Treatment of Organ Failure in Sepsis. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 417-427. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>
- [14] Wu, Z., Deng, J., Zhou, H., Tan, W., Lin, L. and Yang, J. (2022) Programmed Cell Death in Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 883028. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.883028>
- [15] Nie, D., Chen, C., Li, Y. and Zeng, C. (2022) Disulfiram, an Aldehyde Dehydrogenase Inhibitor, Works as a Potent Drug against Sepsis and Cancer via Netosis, Pyroptosis, Apoptosis, Ferroptosis, and Cuproptosis. *Blood Science*, **4**, 152-154. <https://doi.org/10.1097/bs9.0000000000000117>
- [16] Andreu-Ballester, J.C., Tormo-Calandín, C., Garcia-Ballesteros, C., Pérez-Griera, J., Amigó, V., Almela-Quilis, A., *et al.* (2013) Association of Gamadelta T Cells with Disease Severity and Mortality in Septic Patients. *Clinical and Vaccine Immunology*, **20**, 738-746. <https://doi.org/10.1128/cvi.00752-12>
- [17] Lerolle, N., Nochy, D., Guérot, E., Bruneval, P., Fagon, J., Diehl, J., *et al.* (2010) Histopathology of Septic Shock Induced Acute Kidney Injury: Apoptosis and Leukocytic Infiltration. *Intensive Care Medicine*, **36**, 471-478. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1723-x>
- [18] 周文琛, 何朝勇. 细胞死亡在脓毒症引起的肾损伤中的作用[J]. 药学研究, 2024, 43(1): 60-66.
- [19] Xie, W., Hou, G., Wang, L., Wang, S. and Xiong, X. (2020) Astaxanthin Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Myocardial Injury by Regulating MAPK and PI3K/Akt/mTOR/GSK3 β Signaling. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 3338-3346. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11443>
- [20] Qu, M., Wang, Y., Qiu, Z., Zhu, S., Guo, K., Chen, W., *et al.* (2022) Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis in Sepsis and Treatment. *Shock*, **57**, 161-171. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001936>
- [21] 陈祝桂, 彭志勇, 张智豪, 等. 不同浓度脂多糖对脓毒症急性肺损伤肺上皮细胞坏死性凋亡和线粒体自噬的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(4): 330-333.
- [22] Guo, R., Wang, H. and Cui, N. (2021) Autophagy Regulation on Pyroptosis: Mechanism and Medical Implication in Sepsis. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article 9925059. <https://doi.org/10.1155/2021/9925059>
- [23] 石颖慧, 牛文凯, 苑鑫. 脓毒症中细胞因子风暴的机制及治疗研究进展[J]. 军事医学, 2023, 47(8): 626-630.
- [24] 陈怡慧, 董鹏, 张喜洋, 等. 促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(2): 212-216.
- [25] 刘爽, 马文成, 张贤英, 等. 过敏性鼻炎患者血清 IL-8, IL-22 及 TNF- α 水平的变化及其与病情严重程度的关系

- 研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1716-1719, 1777.
- [26] 赵乙汜, 张苜, 余应喜. 血清白细胞介素联合监测在脓毒症严重程度及预后评估中的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(8): 1198-1203.
- [27] 刘向龙, 陈剑明, 杨玲, 等. 血清 TNF- α 、SAA 在脓毒症休克预后评估中的价值分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(3): 374-378.
- [28] Bass, B.L. (2002) RNA Editing by Adenosine Deaminases That Act on RNA. *Annual Review of Biochemistry*, **71**, 817-846. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135501>
- [29] Nishikura, K. (2010) Functions and Regulation of RNA Editing by ADAR Deaminases. *Annual Review of Biochemistry*, **79**, 321-349. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060208-105251>
- [30] Hayashi, M. and Suzuki, T. (2013) Dyschromatosis Symmetrica Hereditaria. *The Journal of Dermatology*, **40**, 336-343. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01661.x>
- [31] Poulsen, H., Nilsson, J., Damgaard, C.K., Egebjerg, J. and Kjems, J. (2001) CRM1 Mediates the Export of ADAR1 through a Nuclear Export Signal within the Z-DNA Binding Domain. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 7862-7871. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.22.7862-7871.2001>
- [32] Li, L., Qian, G., Zuo, Y., Yuan, Y., Cheng, Q., Guo, T., *et al.* (2016) Ubiquitin-Dependent Turnover of Adenosine Deaminase Acting on RNA 1 (ADAR1) Is Required for Efficient Antiviral Activity of Type I Interferon. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 24974-24985. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.737098>
- [33] Song, B., Shiromoto, Y., Minakuchi, M. and Nishikura, K. (2021) The Role of RNA Editing Enzyme ADAR1 in Human Disease. *WIREs RNA*, **13**, e1665. <https://doi.org/10.1002/wrna.1665>
- [34] Yang, W., Chendrimada, T.P., Wang, Q., Higuchi, M., Seeburg, P.H., Shiekhattar, R., *et al.* (2006) Modulation of MicroRNA Processing and Expression through RNA Editing by ADAR Deaminases. *Nature Structural & Molecular Biology*, **13**, 13-21. <https://doi.org/10.1038/nsmb1041>
- [35] Wang, H.F., Li, Y., Wang, Y.Q., *et al.* (2019) MicroRNA-494-3p Alleviates Inflammatory Response in Sepsis by Targeting TLR6. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 2971-2977.
- [36] Walkley, C.R. and Li, J.B. (2017) Rewriting the Transcriptome: Adenosine-To-Inosine RNA Editing by Adars. *Genome Biology*, **18**, Article no. 205. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1347-3>
- [37] Ota, H., Sakurai, M., Gupta, R., Valente, L., Wulff, B., Ariyoshi, K., *et al.* (2013) ADAR1 Forms a Complex with Dicer to Promote MicroRNA Processing and RNA-Induced Gene Silencing. *Cell*, **153**, 575-589. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.024>
- [38] Zhang, X., Gao, X., Hu, J., Xie, Y., Zuo, Y., Xu, H., *et al.* (2019) Adar1p150 Forms a Complex with Dicer to Promote MiRNA-222 Activity and Regulate PTEN Expression in CVB3-Induced Viral Myocarditis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 407. <https://doi.org/10.3390/ijms20020407>
- [39] Li, B. and Xie, X. (2022) A20 (TNFAIP3) Alleviates Viral Myocarditis through ADAR1/miR-1a-3p-Dependent Regulation. *BMC Cardiovascular Disorders*, **22**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02438-z>
- [40] Cai, D., Sun, C., Murashita, T., Que, X. and Chen, S. (2023) ADAR1 Non-Editing Function in Macrophage Activation and Abdominal Aortic Aneurysm. *Circulation Research*, **132**, e78-e93. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321722>
- [41] Díaz-Piña, G., Ordoñez-Razo, R.M., Montes, E., Páramo, I., Becerril, C., Salgado, A., *et al.* (2018) The Role of ADAR1 and ADAR2 in the Regulation of MiRNA-21 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*, **196**, 393-400. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0115-9>
- [42] 刘善收. 脓毒症早期单核巨噬细胞凋亡与预后相关性调控机制的研究[D]: [博士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [43] Li, J., Xie, J., Liu, S., Li, X., Zhang, D., Wang, X., *et al.* (2018) ADAR1 Attenuates Allogeneic Graft Rejection by Suppressing miR-21 Biogenesis in Macrophages and Promoting M2 Polarization. *The FASEB Journal*, **32**, 5162-5173. <https://doi.org/10.1096/fj.201701449r>
- [44] Shangxun, Z., Junjie, L., Wei, Z., Yutong, W., Wenyan, J., Shanshou, L., *et al.* (2020) ADAR1 Alleviates Inflammation in a Murine Sepsis Model via the ADAR1-miR-30a-SOCS3 Axis. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 9607535. <https://doi.org/10.1155/2020/9607535>
- [45] Zhao, X., Xie, J., Duan, C., Wang, L., Si, Y., Liu, S., *et al.* (2024) ADAR1 Protects Pulmonary Macrophages from Sepsis-Induced Pyroptosis and Lung Injury through miR-21/a20 Signaling. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 464-485. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86424>
- [46] Liu, S., Xie, J., Duan, C., Zhao, X., Feng, Z., Dai, Z., *et al.* (2024) ADAR1 Inhibits Macrophage Apoptosis and Alleviates Sepsis-Induced Liver Injury through miR-122/BCL2A1 Signaling. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **12**, 134-150. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00171>