

• 论 著 •

血清 sTREM-1、AGEs 水平与连续肾脏替代疗法 治疗脓毒症患者预后的相关性*

符 超,王日兴,吕有凯

海南医学院第二附属医院急诊科,海南海口 570311

摘 要:**目的** 分析血清可溶性髓系细胞触发因子-1(sTREM-1)、晚期糖基化终末产物(AGEs)水平与脓毒症患者经连续肾脏替代疗法(CRRT)治疗后预后不佳的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院重症监护室(ICU)接受 CRRT 治疗的 69 例脓毒症患者,全部患者均接受 CRRT 治疗,均于治疗 28 d 后记录患者病死情况,患者病死视为预后不良,并以此将患者分为预后不良组和预后良好组。调查患者一般资料、检测实验室指标并比较,重点分析 CRRT 治疗前血清 sTREM-1、AGEs 与患者预后不良的关系。**结果** 全部 69 例脓毒症患者,经 CRRT 治疗 28 d 后病死 23 例,病死率为 33.33%;预后不良组血清 TLR9、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、sTREM-1、AGEs 水平均高于预后良好组($P<0.05$),组间其他资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);Logistic 回归分析结果显示,治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 与经 CRRT 治疗的脓毒症患者预后有关,各指标水平过高可能是经 CRRT 治疗的脓毒症患者预后不良的风险因子($OR>1, P<0.05$);绘制受试者工作特征(ROC)曲线,结果显示,治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 分别预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的曲线下面积(AUC)均 >0.80 ,且以治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 的 cut-off 值分别为 17.262 ng/mL、31.030 μ g/L、383.292 pg/mL、11.872 μ g/L 时,预测价值最佳;相关性分析结果显示,脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平之间呈正相关($r=0.340, P=0.004$)。**结论** 血清 sTREM-1、AGEs 水平与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良有关,可能是患者预后不良的风险因子,对预测患者经 CRRT 治疗后预后风险有一定价值。

关键词:脓毒症; 连续肾脏替代疗法; 预后; 可溶性髓系细胞触发因子-1; 晚期糖基化终末产物; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.012 中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)17-2099-06 文献标志码:A

Correlation between serum sTREM-1 and AGEs levels and prognosis of patients with sepsis treated with continuous renal replacement therapy*

FU Chao, WANG Rixing, LYU Youkai

Emergency Department, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical
University, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum soluble triggering factor-1 (sTREM-1), advanced glycation end products (AGEs) and poor prognosis of patients with sepsis after continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** A total of 69 patients with sepsis who received CRRT treatment in ICU from January 2018 to January 2020 were prospectively enrolled in the study, all patients received CRRT, the mortality was recorded 28 d after treatment, patients who died were considered to have poor prognosis, and the patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. The general data of the patients were investigated and compared, the relationship between serum sTREM-1, AGEs and poor prognosis before CRRT treatment was analyzed. **Results** Among 69 patients with sepsis, 23 patients died after 28 days of CRRT treatment, the mortality rate was 33.33%; the levels of TLR9, MMP-9, sTREM-1 and AGEs in the poor prognosis group were higher than the good prognosis group ($P<0.05$), compared other data between the

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(20A200014)。
作者简介:符超,男,主治医师,主要从事脓毒症的相关研究。
本文引用格式:符超,王日兴,吕有凯.血清 sTREM-1、AGEs 水平与连续肾脏替代疗法治疗脓毒症患者预后的相关性[J].国际检验医学杂志,2021,42(17):2099-2104.

two groups, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the results of Logistic regression analysis showed that serum TLR9, MMP-9, sTREM-1 and AGEs were related to the prognosis of patients with sepsis after CRRT treatment, overexpression of each indicator may be a risk factor for poor prognosis of patients with sepsis after CRRT treatment ($OR > 1, P < 0.05$); ROC curve was drawn, and the results showed that the AUCs of TLR9, MMP-9, sTREM-1 and AGEs respectively predicted the risk of adverse prognosis in patients with sepsis after CRRT treatment were all > 0.80 , and when the cut-off value of TLR9, MMP-9, sTREM-1 and AGEs before treatment were 17.262 ng/mL, 31.030 $\mu\text{g/L}$, 383.292 pg/mL and 11.872 $\mu\text{g/L}$, respectively, the predictive value was the best; the results of correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum sTREM-1 level and AGEs level in patients with sepsis before treatment ($r = 0.340, P = 0.004$). **Conclusion** Serum levels of sTREM-1 and AGEs are associated with poor prognosis in patients with sepsis after CRRT, which may be risk factors for poor prognosis of patients, and have certain value in predicting the risk of prognosis in patients after CRRT treatment.

Key words: sepsis; continuous renal replacement therapy; prognosis; soluble myeloid cell triggering factor-1; advanced glycation end products; correlation

连续肾脏替代疗法(CRRT)是增加脓毒症患者循环血量,改善缺血症状的主要手段,有效的 CRRT 可改善脓毒症休克患者的血流动力学指标,提高血液灌注量,降低血管内皮细胞损伤程度^[1]。但研究表明,因脓毒症患者病情重,且伴炎症反应,可使毛细血管通透性增加,引发毛细血管渗漏,影响 CRRT 治疗效果^[2]。既往研究证实,动脉血乳酸及氧合指数对经 CRRT 治疗患者的病情及预后均有较高的监测价值,但因患者基础状态不同,致使单纯监测某一时点的乳酸及氧合指数并不能准确反映机体组织氧供、氧耗的动态变化^[3]。此外,有研究发现,血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)表达可用于预测脓毒症患者的病情及预后^[4]。但需要注意的是,该研究在分析时并未纳入其他关键性指标,因此血清 PCT、IL-6、CRP 对脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不佳的提示作用是否受其他因素影响还未知,其应用价值不明确。作为免疫球蛋白超家族中的一员,可溶性髓系细胞触发因子-1(sTREM-1)被证实对炎症反应的发生及发展具有重要作用^[5]。此外, sTREM-1 不仅能促进大量炎症因子释放,引发炎症反应,且对抗炎因子也有抑制作用,进而加剧炎症反应发展^[6]。晚期糖基化终末产物(AGEs)属于大分子物质,主要由还原糖与蛋白质、脂质等多种物质反应生成,通常存在于组织、器官间的间隙中^[7]。报道显示,AGEs 可与修饰蛋白质结合后开启细胞内信号转导途径,进而引发组织、细胞间的氧化应激及炎症反应,进一步加剧组织、器官的受损程度,影响预后^[8]。结合上述结论,推测血清 sTREM-1、AGEs 异常表达可能与脓毒症患者经 CRRT 治疗的预后有关,但尚未被证实,基于此,本研究主要分析血清 sTREM-1、AGEs 与经 CRRT 治疗的脓毒症患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究的实施获得本院伦理委员会审批通过。选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月本院重症监护室(ICU)接受 CRRT 治疗的 69 例脓毒症患者作为研究对象,男 41 例、女 28 例,年龄 57.06(55.41, 58.80)岁;原发病:呼吸系统疾病 31 例,消化系统疾病 19 例,神经系统疾病 19 例。患者及家属均知晓本研究内容并签署知情同意书。纳入标准:脓毒症符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[9]内相关诊断标准;(2)入住 ICU 时间 ≥ 24 h;(3)为首次入住 ICU 治疗;(4)符合 CRRT 治疗适应证;(5)接受 CRRT 治疗。排除标准:(1)治疗前合并心、肝、肾功能不全或衰竭的患者;(2)合并肿瘤、癌症的患者;(3)合并严重精神障碍影响研究配合度的患者;(4)合并其他严重感染性疾病的患者;(5)合并严重传染性疾病的患者;(6)合并免疫性疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 全部患者均接受 CRRT 治疗,依据患者的病情选择置管位置建立通路,输入稀释过的置换液,输入速度为 4 L/h,血流 250 mL/min,依据患者的身体情况调节超滤量,均治疗 28 d。

1.2.2 预后评估及分组 分别记录全部患者经 CRRT 治疗 28 d 后病死情况,将病死的患者纳入预后不良组,剩余患者纳入预后良好组。

1.2.3 基线资料收集方法 采用自制基线资料调查量表调查两组的一般资料, Cronbach's α 系数为 0.86,重测效度为 0.88,包括性别、年龄、机械通气、原发病(呼吸系统疾病、消化系统疾病、神经系统疾病)、入住 ICU 时间、合并营养不良(以血清清蛋白 < 35 g/L 为判断标准)、合并糖尿病(以空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和/或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 为判断

标准)。

1.2.4 实验室指标的检测 全部患者均于接受 CRRT 治疗当天早晨抽取空腹状态下 5 mL 外周肘静脉血,使用智能型高效离心机[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司,Avanti JXN-30/26 型]离心,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,存放于-80 ℃ 的环境中待检。(1)IL-6、CRP、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、sTREM-1、AGEs 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供;(2)PCT 采用免疫比浊法检测,试剂盒由北京百普赛斯生物科技股份有限公司提供;(3)Toll 样受体 9(TLR9)采用放射免疫法测定,试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理。全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;变量间的相

性采用双变量 Spearman 直线相关性分析;采用 Logistic 回归分析检验各指标与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后的关系;绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),检验主要指标预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的价值,以曲线下面积(AUC)评价, $AUC \leq 0.50$ 无预测价值, $AUC > 0.5 \sim 0.70$ 预测价值较低, $AUC > 0.70 \sim 0.90$ 预测价值中等, $AUC > 0.90$ 预测价值较高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 预后情况 全部 69 例脓毒症患者,经 CRRT 治疗 28 d 后,病死 23 例,病死率为 33.33%(23/69)。

2.2 预后不良组与预后良好组基线资料、实验室指标比较 两组年龄、性别、机械通气情况、原发病、入住 ICU 时间、合并营养不良、合并糖尿病及血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 预后不良组与预后良好组基线资料、实验室指标比较

因素	预后不佳组(<i>n</i> =23)	预后良好组(<i>n</i> =46)	<i>Z</i> / χ^2 / <i>t</i>	<i>P</i>
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	57.48(55.85,58.20)	56.80(55.38,58.91)	0.140	0.889
性别[<i>n</i> (%)]			0.120	0.729
男	13(56.52)	28(60.87)		
女	10(43.48)	18(39.13)		
机械通气[<i>n</i> (%)]			0.029	0.865
是	11(47.83)	23(50.00)		
否	12(52.17)	23(50.00)		
原发病[<i>n</i> (%)]			3.693	0.158
呼吸系统疾病	12(52.17)	19(41.30)		
消化系统疾病	8(34.78)	11(23.91)		
神经系统疾病	3(13.04)	16(34.78)		
入住 ICU 时间($\bar{x} \pm s$,d)	6.07±1.18	5.62±1.12	1.584	0.118
合并营养不良[<i>n</i> (%)]			0.033	0.855
是	16(69.57)	31(67.39)		
否	7(30.43)	15(32.61)		
合并糖尿病[<i>n</i> (%)]			0.031	0.859
是	15(65.22)	29(63.04)		
否	8(34.78)	17(36.96)		
PCT[$M(P_{25}, P_{75})$,μg/L]	5.63(4.35,6.81)	5.83(4.19,7.30)	0.089	0.929
IL-6[$M(P_{25}, P_{75})$,ng/L]	69.31(64.06,73.23)	70.17(65.02,75.35)	0.751	0.453
CRP[$M(P_{25}, P_{75})$,mg/L]	88.33(81.26,93.30)	84.55(77.36,93.02)	0.916	0.359
TLR9[$M(P_{25}, P_{75})$,ng/L]	18.49(17.40,20.19)	15.31(14.28,16.74)	4.354	<0.001
MMP-9[$M(P_{25}, P_{75})$,μg/L]	57.72(30.34,76.18)	26.10(19.01,30.47)	4.252	<0.001
sTREM-1[$M(P_{25}, P_{75})$,pg/L]	486.76(395.72,598.59)	326.12(276.61,370.08)	4.939	<0.001
AGEs[$M(P_{25}, P_{75})$,μg/L]	16.96(12.54,18.93)	10.90(9.18,11.86)	4.634	<0.001

2.3 Logistic 回归分析各指标与经 CRRT 治疗脓毒症患者预后的关系 将脓毒症患者治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 水平分别作为协变量,预后情况作为因变量(1=预后不佳,0=预后良好),经二元回归分析后将 2.2 中全部资料纳入,建立多元 Logistic 回归模型,结果显示,治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后有关,各指标水平过高可能是脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良的风险因子($OR > 1, P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各指标预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不

良风险的效能分析 将脓毒症患者治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 水平分别作为检验变量,预后情况作为状态变量(1=预后不佳,0=预后良好),绘制 ROC 曲线,见图 1。结果显示,治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 分别预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的 AUC 均 > 0.80 ,预测价值均较理想。依据 ROC 曲线得出治疗前血清 TLR9、MMP-9、sTREM-1、AGEs 的 cut-off 值分别为 17.262 ng/mL、31.030 $\mu\text{g/L}$ 、383.292 pg/mL、11.872 $\mu\text{g/L}$,在上述 cut-off 值条件下,计算特异度、灵敏度,见表 3。

表 2 Logistic 回归分析各指标与经 CRRT 治疗的脓毒症患者预后不良的关系							
变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI	
						上限	下限
常量	11.043	2.772	15.865	<0.001	—	—	—
TLR9	1.506	0.157	10.446	0.001	1.603	1.443	1.819
MMP-9	1.042	0.014	8.768	0.003	1.258	1.132	2.986
sTREM-1	1.413	0.004	11.748	0.001	1.987	1.980	2.995
AGEs	1.515	0.141	13.442	<0.001	1.797	1.453	2.787

注:—表示该项无数据。

表 3 各指标预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的效能分析结果								
指标	AUC	AUC 的 95%CI	标准误	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
TLR9	0.823	0.700~0.947	0.063	<0.001	17.262 ng/mL	0.891	0.826	0.717
MMP-9	0.816	0.700~0.922	0.054	<0.001	31.030 $\mu\text{g/L}$	0.783	0.739	0.522
sTREM-1	0.867	0.778~0.955	0.045	<0.001	383.292 pg/mL	0.826	0.826	0.652
AGEs	0.844	0.730~0.959	0.058	<0.001	11.872 $\mu\text{g/L}$	0.761	0.826	0.587

2.5 脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平的相关性分析 脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平之间呈正相关($r = 0.340, P = 0.004$),见图 2。

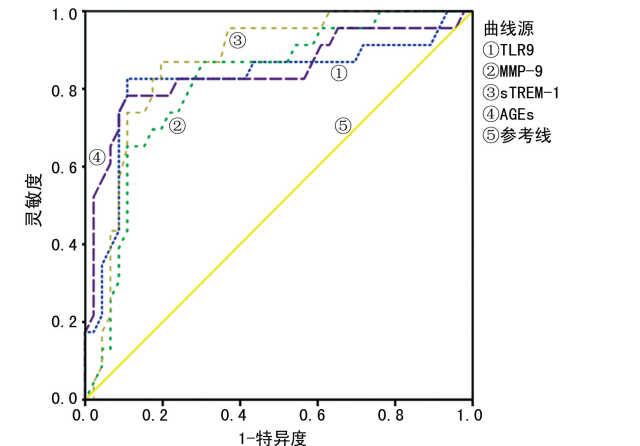


图 1 各指标预测经 CRRT 治疗脓毒症患者预后不良的 ROC 曲线

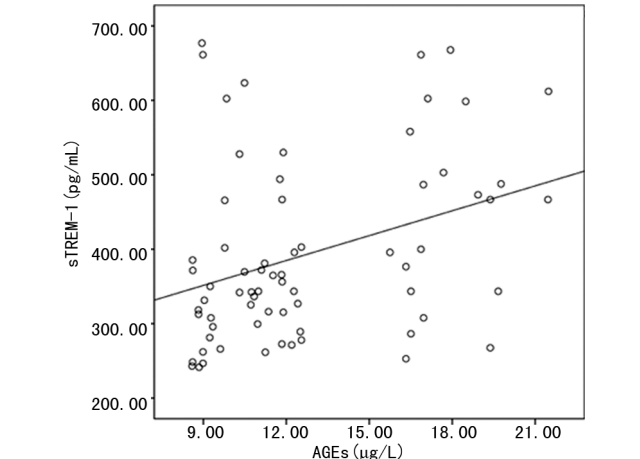


图 2 脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平相关性的散点图

3 讨论

脓毒症患者因血液流入毛细血管导致交换功能受损,进而氧气供应及二氧化碳和废物的清除减少,极易引起一个或多个脏器衰竭,增加 CRRT 治疗后病

死风险,是目前脓毒症患者治疗效果不佳的重要原因^[10]。为提高脓毒症患者 CRRT 治疗的效果,需对患者治疗后预后不良风险进行早期预测,从而给出针对性建议,进行干预。

有研究报道,脓毒症患者经 CRRT 治疗后,有 32.2%~54.1% 的患者病死^[11]。本研究的全部 69 例脓毒症患者中,经 CRRT 治疗 28 d 后,病死 23 例,病死率 33.33%,在上述研究结果的范围内,表明经 CRRT 治疗的脓毒症患者有较高的预后不良风险。本研究着重分析了可能与脓毒症患者治疗后预后有关的因子。近年来,诸多研究指出,免疫受体、基质金属蛋白酶与多种生理、病理过程发生、发展有关,而 TLR9、MMP-9 分别是常见免疫受体、基质金属蛋白酶^[12-13]。且二者在本研究中也证实与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良可能机制:TLR9 激活后可使多种趋化因子及炎症物质的合成及释放,不仅加重了多种器官、组织的病变程度,且可导致多种生理活动发展异常,继而加重炎症反应程度,不利于预后^[14]。MMP-9 能对血管基底膜成分产生作用,与机体组织内膜屏障的损伤密切相关,一旦组织屏障功能受损,可使水、电解质外流的同时引发大量的蛋白质流失,进而导致水肿发生,从而导致白细胞被激活并通过受损的屏障进入组织、细胞,分泌多种炎症因子,进一步加重炎症反应,最终损坏大量器官功能,增加病死风险^[15]。但需要注意的是,TLR9、MMP-9 检测结果的准确性容易受到患者患病时间、炎症反应发生程度等多种因素影响,在应用价值方面有一定局限。此外,本研究还验证了血清 PCT、IL-6、CRP 水平与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的关系,结果显示,血清 PCT、IL-6、CRP 水平与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后无关。这可能是由于血清 sTREM-1、AGEs 过表达加重机体内炎症反应程度,继而影响血清 PCT、IL-6、CRP 表达^[16]。

sTREM-1 主要由激活的吞噬细胞产生,常表达于中性粒细胞、巨噬细胞表面,已被研究证实能激发、加剧体内炎症反应程度^[17]。AGEs 作为细胞表面分子的免疫球蛋白家族中的一种,可与高迁移率族蛋白 B 结合后激活促炎信号通路,进一步加重体内炎症反应程度,不利于预后^[18]。本研究结果显示,预后不良组血清 sTREM-1、AGEs 水平高于预后良好组,初步推测血清 sTREM-1、AGEs 异常表达可能参与了脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良的发生。且以上推测均在进一步的回归分析中被证实。分析血清 sTREM-1、AGEs 异常表达参与患者预后不良的可能机制:sTREM-1 与 TLRs 具有协同作用,促使肿瘤坏

死因子- α 、IL-1 β 等多种促炎因子释放,抑制抗炎因子 IL-10 生成,加剧体内炎症反应程度,增加各组织、器官的受损程度,进一步增加治疗难度,影响治疗效果,继而提高病死风险,增加预后不良风险^[19]。同时,sTREM-1 在加剧炎症反应的同时,又可上调体内髓系细胞表达触发受体-1 (TREM-1) 水平,产生正向反馈机制,进一步加剧炎症反应程度,继而增加预后风险^[20]。AGEs 可启动细胞内多种信号转导机制,进而引发多种生物学效应,增加细胞功能紊乱风险,诱发甚至加剧体内炎症、氧化应激等多种反应,影响预后^[21]。不仅如此,AGEs 能够激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2),进而使体内主动血管平滑肌细胞大量增殖,增加动脉粥样硬化发生风险,进一步加重患者病情,继而增加病死风险,导致不良预后发生^[22]。

最后本研究对各指标预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后风险绘制了 ROC 曲线,结果显示,治疗前血清 sTREM-1、AGEs 分别预测脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良风险的 AUC>0.80,且以治疗前血清 sTREM-1、AGEs 的 cut-off 值分别为 383.292 pg/mL、11.872 μ g/L 时,预测价值最佳。上述结果证实,治疗前血清 sTREM-1、AGEs 不仅是脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后不良的风险因子,且二者可作为患者治疗前预测预后不良风险的关键标志物。上述结果也表明,未来临床若早期监测脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1、AGEs 表达异常,可在治疗原发病的同时实施合理干预,如指导患者低糖、低脂饮食,给予患者抗菌药物治疗等,以降低患者的血清 sTREM-1、AGEs 水平,可能对改善患者的预后具有积极意义。此外,本研究还对脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平间的相关性进行分析,结果显示,二者间呈正相关,说明脓毒症患者治疗前血清 sTREM-1 水平与 AGEs 水平之间可能存在一定联系,二者可能相互影响、相互作用,共同参与了脓毒症患者经 CRRT 治疗的预后,但尚不能根据该研究结果推断上述指标之在疾病中的具体关系,加之现有的相关研究也较少,仍需要在未来增加样本量、延长观察时间并查阅大量文献加以验证。

综上所述,血清 sTREM-1、AGEs 水平与脓毒症患者经 CRRT 治疗后预后有关,可能是患者预后不良的风险因子,对预测患者经 CRRT 治疗后预后风险有一定价值。

参考文献

- [1] MIAO H, SHI J, WANG C, et al. Continuous renal replacement therapy in pediatric severe sepsis: a propensity score-matched prospective multicenter Cohort study in the PICU[J]. Crit Care Med, 2019, 47(10): e806-e813.

- [2] UENO T. The roles of continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(7):667-672.
- [3] 林荣海,崔可,张胜. 连续性肾脏替代治疗患者动脉血乳酸和氧合指数监测的意义[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9):1510-1511.
- [4] 郜琨,张斌,陈明迪,等. 血清 IL-6, PCT, CRP 联合检测对脓毒症患者病情及预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(24):89-91.
- [5] YUAN Z K, FANG F, LIU C J, et al. Value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the early diagnosis of sepsis associated acute kidney injury[J]. *Chinese J Pediat*, 2018, 56(5):342-346.
- [6] 宋磊,高明. 胸腔积液联合血清 MCP-1、sTREM-1 对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):299-305.
- [7] VLASSARA H, STRIKER G E. Advanced glycation end-products in diabetes and diabetic complications[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4):697-719.
- [8] KELESIDIS T, KENDALL M A, DANOFF A, et al. Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts and dysfunctional high-density lipoprotein in persons infected with human immunodeficiency virus: ACTG NWCS332[J]. *Medicine*, 2018, 97(22):e10955.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6):557-581.
- [10] LEE J H, KIM H Y, BAE E H, et al. Biomarkers predicting survival of patients with sepsis treated with continuous renal replacement therapy[J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(1):64-68.
- [11] 陈晓,吴立松,张京岚. 连续肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症患者血清中 TNF- α , IL-6 和 IL-8 变化的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12):3542-3543.
- [12] ZHOU Y, JIN X H, JING Y X, et al. Porcine parvovirus infection activates inflammatory cytokine production through Toll-like receptor 9 and NF- κ B signaling pathways in porcine kidney cells[J]. *Vet Microbiol*, 2017, 51(12):56-62.
- [13] 徐冬,余健,陈勇,等. 尿 MMP-9、NGAL、Kim-1、CysC 联合检测对脓毒症致急性肾损伤患者病死率的预测价值[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(9):35-39.
- [14] YAN Y, LU B, LI P, et al. NOD receptor and TLR9 modulation in severe acute pancreatitis induced intestinal injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8471-8476.
- [15] 杨雷,沈磊. 基质金属蛋白酶与炎症性肠病的研究进展[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(5):328-332.
- [16] 王自财,张小莉,黄循斌,等. 脓毒症患儿血浆可溶性髓系细胞触发受体 1、降钙素原和 C 反应蛋白水平变化的研究[J]. *海南医学*, 2013, 24(11):1625-1628.
- [17] 胡晶,朱敏,苏华平,等. 肺炎患儿血清 G-CSF、sTREM-1、sICAM-1 水平的变化及意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(6):817-820.
- [18] FLEITAS C, PINOL-RIPOLL G, MARFULL P, et al. proBDNF is modified by advanced glycation end products in Alzheimer's disease and causes neuronal apoptosis by inducing p75 neurotrophin receptor processing[J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1):68.
- [19] 李宝,王志军,邢笑源,等. 创伤性颅脑损伤患者外周血 sTREM-1、MIP-1 α 水平及与预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(12):1221-1224.
- [20] 段晨旺,周建宏,魏刚强. 外周血可溶性髓系细胞触发受体-1 与可溶性血红蛋白清道夫受体对烧伤患者脓毒症的诊断价值研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(5):730-733.
- [21] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1 α /PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end-products induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 24(3):470-476.
- [22] 袁罡,刘勇,曾宏,等. 晚期糖基化终末产物激活 ERK1/2 信号通路参与人主动脉血管平滑肌细胞增殖[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(15):2430-2433.

(收稿日期:2020-12-26 修回日期:2021-03-28)

(上接第 2098 页)

- [11] PAN X, JI X, ZHANG R, et al. Landscape of somatic mutations in gastric cancer assessed using next-generation sequencing analysis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):4863-4870.
- [12] HE X, SHU Y. miR-452 promotes the development of gastric cancer via targeting EPB41L3 [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1):152725.
- [13] ZHANG Y, YANG P, WANG XF. Microenvironmental regulation of cancer metastasis by miRNAs[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(3):153-160.
- [14] RASHID F, AWAN H M, SHAH A, et al. Induction of mir-3648 upon ER stress and its regulatory role in cell proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1375-1378.
- [15] MIN Z, XIAOMENG L, ZHENG L, et al. Asymmetrical methyltransferase PRMT3 regulates human mesenchymal stem cell osteogenesis via miR-3648[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):581-583.

(收稿日期:2020-11-21 修回日期:2021-05-10)