

• 论 著 •

NT-proBNP、S100 β 和 5-HT 在预测脓毒症相关性脑病中的价值蒋国群, 周新林[△]

湖南省郴州市第一人民医院南院急诊科, 湖南郴州 423000

摘要:目的 评估 N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、S100 蛋白(S100 β)和 5-羟色胺(5-HT)在预测脓毒症相关性脑病(SAE)中的价值。方法 选取 2019 年 9 月至 2020 年 9 月该院收治的脓毒症患者 64 例,根据是否合并 SAE 分为 SAE 组(26 例)和非 SAE 组(38 例)。检测并比较两组患者 S100 β 、5-HT、NT-proBNP 等实验室指标,分析各指标间的相关性,运用受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100 β 、5-HT、NT-proBNP 对 SAE 的预测价值。结果 SAE 组的 PCT、5-HT、NT-proBNP 和 S100 β 水平均高于非 SAE 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, S100 β ($OR = 4.673, 95\%CI: 2.262 \sim 7.084, P < 0.001$)、NT-proBNP ($OR = 5.254, 95\%CI: 3.016 \sim 7.492, P < 0.001$)、5-HT 水平升高($OR = 4.375, 95\%CI: 1.727 \sim 7.023, P < 0.001$)均是脓毒症患者发生 SAE 的危险因素。相关性分析显示, 5-HT 的水平与 S100 β 、NT-proBNP 呈正相关($r = 0.771, 0.821, P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, 5-HT、S100 β 、NT-proBNP 对 SAE 均具有较高的预测价值,并且 5-HT 预测 SAE 的曲线下面积与 S100 β 、NT-proBNP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 5HT 的水平与 NT-proBNP 和 S100 β 呈正相关,3 者均可以作为预测脓毒症患者发生 SAE 的潜在生物标志物。

关键词: 5-羟色胺; S100 蛋白; N 端 B 型利钠肽原; 脓毒症相关性脑病; 生物标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.021

中图分类号: R459.7

文章编号: 1673-4130(2021)22-2786-05

文献标志码: A

The value of NT-proBNP, S100 β and 5-HT in predicting sepsis-associated encephalopathyJIANG Guoqun, ZHOU Xinlin[△]

Department of Emergency, First People's South Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP), S100 proteins (S100 β) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in predicting sepsis-associated encephalopathy (SAE). **Methods** A total of 64 patients with sepsis admitted to the hospital from September 2019 to September 2020 were selected. According to whether SAE was combined, they were divided into SAE group (26 cases) and non-SAE group (38 cases). The S100 β , 5-HT, NT-proBNP and other laboratory data were detected and compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of S100 β , 5-HT and NT-proBNP for SAE. **Results** The PCT, 5-HT, NT-proBNP and S100 β of the SAE group were significantly higher than those in the non-SAE group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated levels of S100 β ($OR = 4.673, 95\%CI: 2.262 - 7.084, P < 0.001$), NT-proBNP ($OR = 5.254, 95\%CI: 3.016 - 7.492, P < 0.001$), 5-HT ($OR = 4.375, 95\%CI: 1.727 - 7.023, P < 0.001$) were risk factors for SAE in patients with sepsis. The results of correlation analysis showed that 5-HT was positively correlated with S100 β and NT-proBNP ($r = 0.771, 0.821, P < 0.001$). ROC curve results show that 5-HT, S100 β , and NT-proBNP all had relatively high predictive value for SAE, and the area under the curve of 5-HT was not significantly different from S100 β and NT-proBNP. **Conclusion** The level of 5HT is positively correlated with NT-proBNP and S100 β , all of which can be used as potential biomarkers to predict the occurrence of SAE in patients with sepsis.

Key words: 5-HT; S100 β ; NT-proBNP; sepsis-associated encephalopathy; biomarker

脓毒症相关性脑病(SAE)通常由脓毒症引起,主要表现为认知功能和意识状态的改变,根据既往研究结论,SAE 被定义为与脓毒症相关的弥漫性脑功能障碍,但没有证据表明其为原发性脑部感染^[1]。在重症

监护室(ICU)收治的脓毒症患者中,约 70%会发生 SAE。SAE 与较高的患者病死率和较差的预后有关^[2]。SAE 的病理生理学复杂,可能涉及神经递质功能障碍、神经炎症、脑缺血损伤、胶质细胞激活和血脑

作者简介: 蒋国群,男,主治医师,主要从事急危重症医学相关研究。 [△] **通信作者,** E-mail: zhouxq82@163.com。

本文引用格式: 蒋国群,周新林. NT-proBNP、S100 β 和 5-HT 在预测脓毒症相关性脑病中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2786-2790.

屏障功能障碍^[3]。因此,最新的研究已经将 N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、S100 蛋白(S100 β)作为预测 SAE 的新型标志物^[4-5]。伴随微生物-肠-脑轴研究的逐渐深入,由肠嗜铬细胞(EC)产生的 5-羟色胺(5-HT)被认为在多种神经系统疾病中发挥重要作用,尤其体现在对认知功能的影响方面^[6]。因此,本研究拟评估 NT-proBNP、S100 β 以及 5-HT 在预测 SAE 中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2020 年 9 月本院收治的脓毒症患者 64 例作为研究对象,在非镇静状态下,根据是否合并 SAE 分为 SAE 组(26 例)和非 SAE 组(38 例)。SAE 组男 18 例,女 8 例,平均年龄(42.45 $\pm$ 3.48)岁;非 SAE 组男 27 例,女 11 例,平均年龄(41.26 $\pm$ 3.50)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义,具有可比性。纳入标准:(1)入院诊断为脓毒症;有明确的感染部位及感染症状,全身性感染相关连续性器官功能衰竭评估(SOFA) $\geq$ 2 分^[7];(2)年龄 $\geq$ 18 岁;(3)非创伤性因素导致的脓毒症。排除标准:(1)合并中枢神经系统的直接感染、颅脑外伤、脑血管意外、癫痫等;(2)合并其他代谢性疾病引起的神经功能障碍,如肝性脑病、尿毒症性脑病、肺性脑病等;(3)合并中毒性疾病,如一氧化碳中毒、有机磷中毒等;(4)伴随多脏器功能衰竭;(5)药物反应引起的神经功能障碍;(6)处于妊娠期或哺乳期。

本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 收集入组患者的一般资料,包括性别、年龄、感染来源、体质量指数(BMI)、合并症、SOFA 评分、急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分,在入院 4 h 内抽取肘静脉血 10 mL,检测白细胞计数(WBC)和生化指标[C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等],以及 S100 β 、5-HT、NT-proBNP 水平。分别采用人 S100 β 、5-HT、NT-proBNP 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定血清 S100 β 、5-HT 和 NT-proBNP 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归进行危险因素分析;采用 Pearson 相关进行相关性分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 S100 β 、5-HT、NT-proBNP 对 SAE 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 SAE 发生的单因素分析 两组 BMI、合并症、感染来源、WBC、CRP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),SAE 组的 APACHE II 评分、SOFA 评分、28 d 死亡率、PCT、5-HT、NT-proBNP 和 S100 β 水平均显著高于非 SAE 组,ICU 住院时间长于非 SAE 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 影响 SAE 发生的单因素分析

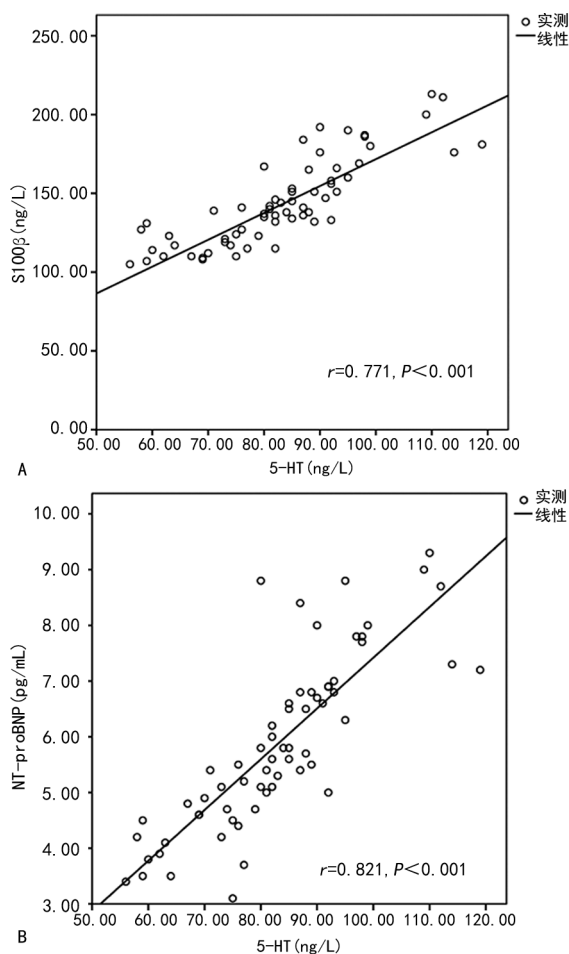
项目	SAE 组($n=26$)	非 SAE 组($n=38$)	χ^2/t	P
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.31 $\pm$ 1.85	22.25 $\pm$ 2.13	0.117	0.907
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	25.63 $\pm$ 4.27	20.24 $\pm$ 4.53	4.784	<0.001
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	9.22 $\pm$ 2.54	6.38 $\pm$ 2.20	4.762	<0.001
合并症[$n(\%)$]				
高血压	11(42.31)	23(60.53)	2.058	0.151
糖尿病	15(57.69)	14(36.84)	2.708	0.100
冠心病	10(38.46)	12(31.58)	0.324	0.569
感染来源[$n(\%)$]			1.712	0.789
呼吸系统感染	10(38.46)	13(34.21)		
消化系统感染	6(23.08)	10(26.32)		
循环系统感染	5(19.23)	8(21.05)		
泌尿系统感染	4(15.38)	7(18.42)		
其他部位感染	1(3.85)	0(0.00)		
实验室检查($\bar{x} \pm s$)				
WBC($\times 10^9/L$)	14.30 $\pm$ 3.25	13.58 $\pm$ 3.46	0.838	0.405
CRP(mg/L)	97.49 $\pm$ 22.46	88.34 $\pm$ 25.83	1.466	0.148
PCT(μ g/L)	16.33 $\pm$ 4.32	10.35 $\pm$ 3.34	6.239	<0.001
S100 β (ng/L)	164.46 $\pm$ 29.21	127.84 $\pm$ 22.24	5.690	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	6.89 $\pm$ 1.69	5.17 $\pm$ 0.96	5.196	<0.001
5-HT(ng/L)	92.38 $\pm$ 12.54	76.60 $\pm$ 11.08	5.303	<0.001
ICU 住院时间(d)	13.25 $\pm$ 2.30	10.46 $\pm$ 2.43	5.822	<0.001
28 d 死亡率[$n(\%)$]	6(23.08)	2(5.26)	4.479	0.034

2.2 影响 SAE 发生的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异具有统计学意义的指标纳入到多因素 Logistic 回归分析中,结果显示,S100 β (OR = 4.673, 95% CI: 2.262~7.084, $P < 0.001$), NT-proBNP (OR = 5.254, 95% CI: 3.016~7.492, $P < 0.001$), 5-HT (OR = 4.375, 95% CI: 1.727~7.023, $P < 0.001$) 水平升高是脓毒症患者发生 SAE 的危险因素。见表 2。

表 2 影响脓毒症患者发生 SAE 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
PCT	0.423	0.540	1.451	0.351	1.526(0.468~2.584)
S100 β	1.542	1.230	1.019	<0.001	4.673(2.262~7.084)
NT-proBNP	1.659	1.142	1.272	<0.001	5.254(3.016~7.492)
5-HT	1.476	1.351	0.809	<0.001	4.375(1.727~7.023)

2.3 5-HT 与 S100 β 、NT-proBNP 的相关性分析 5-HT 的水平与 S100 β 、NT-proBNP 均呈正相关($r = 0.771, 0.821, P < 0.001$)。见图 1。



注:A 为 5-HT 与 S100 β 的相关性分析;B 为 5-HT 与 NT-proBNP 的相关性分析。

图 1 5-HT 与 S100 β 、NT-proBNP 的相关性分析

2.4 5-HT、S100 β 和 NT-proBNP 预测 SAE 的 ROC 曲线分析 S100 β 预测 SAE 的曲线下面积(AUC)为 0.833,最佳临界值为 140.5 ng/L,灵敏度为 76.9%,特异度为 73.7%;NT-proBNP 预测 SAE 的 AUC 为 0.809,最佳临界值为 5.7 pg/mL,灵敏度为 76.9%,特异度为 78.9%;5-HT 预测 SAE 的 AUC 为 0.817,最佳临界值为 84.5 ng/L,灵敏度为 73.1%,特异度为 72.1%。5-HT 预测 SAE 的 AUC 与 S100 β 、NT-proBNP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)见图 2、表 3。

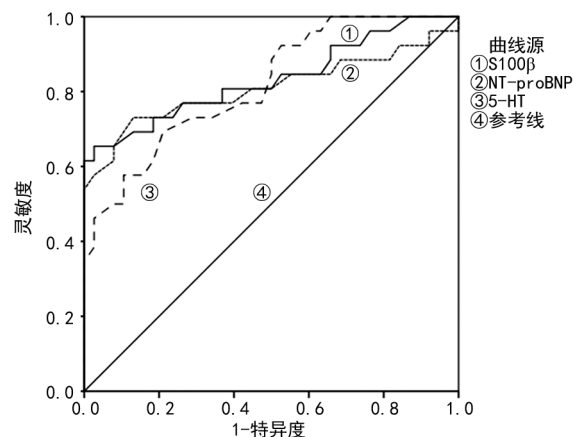


图 2 5-HT、S100 β 和 NT-proBNP 预测 SAE 的 ROC 曲线

表 3 5-HT、S100 β 和 NT-proBNP 预测 SAE 的 ROC 曲线分析

项目	AUC(95%CI)	P	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
S100 β	0.833(0.722~0.944)	<0.001	140.5(ng/L)	76.9	73.7
NT-proBNP	0.809(0.683~0.935)	<0.001	5.7(pg/mL)	76.9	78.9
5-HT	0.817(0.714~0.921)	<0.001	84.5(ng/L)	73.1	72.1

3 讨论

不受控制的神经炎症和缺血性损伤是导致脓毒症患者发生脑功能障碍的主要因素^[2]。动物模型表明,在脓毒症发作后数小时内,大脑中发生了内皮功能障碍,胶质细胞活化和氧化损伤^[8],导致海马区和额叶皮层区的大脑区域发生特异性损伤^[3]。但是单一的生物标志物不可能满足所有诊断和预后评估。需要针对 SAE 病理生理过程涉及的不同步骤,寻找多种生物标志物来检测和监测 SAE。因此,本研究拟评估 NT-proBNP、5-HT 以及 S100 β 水平对 SAE 的影响,以及其对 SAE 的早期预测价值。

本研究纳入的患者中发生 SAE 的比例为 40.6%,略低于其他既往研究结果,在一项包含 2 513 例脓毒症患者的队列研究中,53% 的患者发生 SAE^[9]。这可能是因为本研究排除了其他原因导致的神经系统损伤,导致样本量较小。本研究结果显示,SAE 组的 NT-proBNP、S100 β 、5-HT 水平均显著高于非 SAE 组,并且 Logistic 回归分析结果也显示

NT-proBNP、S100 β 、5-HT 水平升高均是 SAE 的危险因素,这与既往研究结果类似,研究认为 SAE 表现为知觉、意识和认知能力受损,是高水平的全身炎症细胞因子、微生物成分和内毒素等多因素共同作用的结果,在这些因素的共同作用下血脑屏障被破坏,诱发神经炎症并导致体内稳态失衡^[10]。全身炎症细胞因子会改变包括脑血管系统在内的内皮功能,从而导致内皮细胞功能障碍,因此针对内皮细胞功能障碍的生物标志物可以有效预测脓毒症和血脑屏障损伤的血管变化情况^[11]。正常情况下,脑钠肽(BNP)不能通过血脑屏障进入脑内。当血脑屏障损伤时会导致体内一系列神经内分泌异常,包括 BNP 的异常分泌。而血脑屏障损伤被认为是发生认知功能改变的主要因素之一^[12]。因此,NT-proBNP 被证实可用于预测脓毒症及脓毒性休克的预后以及 SAE 的发生^[4,13]。

此外,S100 β 水平的动态变化也被证明与 SAE 具有很强的相关性^[14]。伴随着 SAE 的恶化,神经炎症反应导致脑星形胶质细胞被激活,星形胶质细胞是中枢神经系统的主要稳态细胞,可形成多功能的解剖屏障,有助于大脑防御感染。但是目前尚未发现脑胶质细胞活化相关的体液生物标志物,而 S100 β 作为神经胶质细胞损伤的标志物,被认为是可用标志物中较好的选择之一,但在诊断 SAE 方面依旧为非特异性^[15]。色氨酸代谢途径产生的 5-HT 作为影响认知功能的重要产物,可以通过微生物-肠-脑轴发挥重要作用,并且研究也发现当 5-HT 代谢改善时,可以有效减轻内毒素血症引起的急性神经炎症反应^[16]。

本研究相关性分析结果显示,5-HT 的水平与 S100 β 和 NT-proBNP 均呈正相关,并且 ROC 曲线分析结果显示,当 S100 β 、NT-proBNP 分别为 140.5 ng/L、5.7 pg/mL 时,其预测 SAE 的灵敏度和特异度均较高,这与既往研究相似,当脓毒症休克患者 S100 β 为 150 ng/L 时,患者发生谵妄的 OR 是 18.0 (95%CI:1.7~196.3),并且 S100 β 水平与谵妄持续时间呈正相关^[17]。WU 等^[14]的研究也显示,S100 β 为 226 ng/L 时预测 SAE 的特异度为 80.0%,灵敏度为 66.1%,AUC 为 0.728。国内的一项有关脓毒症的研究也显示,血清 NT-proBNP > 4.8 pg/mL 时预测 SAE 的灵敏度为 74.2%,特异度为 76.7%^[3]。同时,本研究还发现,5-HT、NT-proBNP 和 S100 β 对 SAE 均具有较高的预测价值,这与既往研究相似,一项前瞻性研究结果也显示,脓毒症休克患者的色氨酸分解代谢途径发生显著变化,其代谢产物 5-HT、单胺氧化酶和吲哚胺 2,3 双加氧酶与器官衰竭和血液动力学改变有关^[18]。5-HT 与多种肠道微生物有关,包括念珠菌、链球菌、肠球菌、大肠埃希菌、芽孢杆菌、沙雷氏菌,当发生脓毒症时,肠道黏膜屏障被破坏,同时由脓毒症引起的 5-HT 水平升高也会促进内皮细胞的高通透性^[19]。95% 的 5-HT 是由 EC 细胞产生,而研究

显示,EC 细胞与大脑之间似乎也存在着直接联系,可以通过谷氨酸作为神经递质与迷走神经突触结合来传导肠腔信号,这些突触连接的肠内分泌细胞称为神经节细胞,其形成的神经上皮回路在一个突触中将肠腔连接到脑干,从而为大脑打开物理通道,以突触的时间精度和地形分辨率来感知肠刺激^[20]。此外研究还发现,EC 细胞表达电压门控离子通道等特定的化学感应受体,当受到电膜电位变化的刺激时,EC 细胞通过突触连接调节 5-HT 敏感的初级传入神经纤维。通过这种机制,EC 细胞使这些纤维能够将肠道的环境、新陈代谢和体内静息信息直接从肠道传递到中枢神经系统^[21]。结合本研究及既往研究结果,5-HT 能够在脓毒症免疫应答、炎症因子释放、氧化应激、肠道细菌移位及微循环中发挥作用,可以作为 SAE 的潜在生物标志物^[22]。

本研究也存在一定局限性,由于样本量有限,仍需进一步多中心研究来证实该结论。其次,由于 SAE 的诊断排除性诊断,并且本研究中包含的老年患者可能存在尚未诊断的神经系统疾病,SAE 的发病率有可能被高估。最后,本研究仅初步证实了 5-HT 与 SAE 相关标志物 NT-proBNP 和 S100 β 的相关性,未能对相关机制做进一步的探索,下一步还需建立 SAE 动物模型对 SAE 的发病机制和发展过程做深入的研究。

综上所述,本研究结果显示,5-HT 的水平与 NT-proBNP 和 S100 β 呈正相关,3 者均可作为预测脓症患者发生 SAE 的潜在生物标志物。

参考文献

- [1] YANG Y, LIANG S, GENG J, et al. Development of a nomogram to predict 30-day mortality of patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study[J]. J Intensive Care, 2020, 8(1): 45-47.
- [2] REN C, YAO R Q, ZHANG H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 14-16.
- [3] MAZERAUD A, RIGHY C, BOUCHEREAU E, et al. Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(2): 392-403.
- [4] 王珍, 李国民, 管双仙, 等. 血清降钙素原、N 前端脑钠肽和 APACHE II 评分预测脓毒症相关性脑病的价值[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(11): 1047-1050.
- [5] EHLER J, SALLER T, WITTSTOCK M, et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100 β in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. Neurosci Lett, 2019, 692(3): 167-173.
- [6] CARHART-HARRIS R L, NUTT D J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors[J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(9): 1091-1120.
- [7] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et

- al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [8] EHLENBACH W J, SONNEN J A, MONTINE T J, et al. Association between sepsis and microvascular brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(11):1531-1538.
- [9] SONNEVILLE R, DE MONTMOLLIN E, POUJADE J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(8):1075-1084.
- [10] SHULYATNIKOVA T, VERKHRATSKY A. Astroglia in sepsis associated encephalopathy [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(1):83-99.
- [11] BHANDARI B, CUNNINGHAM J. The role of brain natriuretic peptide as a prognostic marker for sepsis[J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e8954.
- [12] HUGHES C G, PANDHARIPANDE P P, THOMPSON J L, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier injury as risk factors for delirium in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2):e809-e817.
- [13] CUSTODERO C, WU Q, GHITA G L, et al. Prognostic value of NT-proBNP levels in the acute phase of sepsis on lower long-term physical function and muscle strength in sepsis survivors[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):230.
- [14] WU L, FENG Q, AI M L, et al. The dynamic change of serum S100 β levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7718.
- [15] MICHETTI F, D'AMBROSI N, TOESCA A, et al. The S100 β story: from biomarker to active factor in neural injury[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(2):168-187.
- [16] YANG R, CHEN W, LU Y, et al. Dioscin relieves endotoxemia induced acute neuro-inflammation and protect neurogenesis via improving 5-HT metabolism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):40035.
- [17] ERIKSON K, ALA-KOKKO T I, KOSKENKARI J, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(1):69-73.
- [18] TROCHÉ G, HENRY-LAGARRIGUE M, SOPPELSA F, et al. Tryptophan pathway catabolites (serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, kynurenine) and enzymes (monoamine oxidase and indole amine 2,3 dioxygenase) in patients with septic shock: a prospective observational study versus healthy controls[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(19):e19906.
- [19] ZHANG J, BI J, LIU S, et al. 5-HT drives mortality in sepsis induced by cecal ligation and puncture in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 20(17):6374283.
- [20] KAELEBERER M M, BUCHANAN K L, KLEIN M E, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction[J]. *Science*, 2018, 361(8):5236.
- [21] BELLONO N W, BAYRER J R, LEITCH D B, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(1):185-198.
- [22] 杜转环, 马莉, 甄玲玲, 等. 5-羟色胺在脓毒症中作用机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(5):662-664.

(收稿日期:2021-02-28 修回日期:2021-07-03)

(上接第 2785 页)

- finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) is required for neural differentiation of human embryonic stem cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(50):19317-19329.
- [15] WANG Y, LI Y. MiR-146 promotes HBV replication and expression by targeting ZEB2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:576-582.
- [16] SAHANA J, NASSEF M Z, WEHLAND M, et al. Decreased E-cadherin in MCF7 human breast cancer cells forming multicellular spheroids exposed to simulated microgravity. [J]. *Proteomics*, 2018, 18(13):e1800015.
- [17] ZENG J, CAI X, HAO X, et al. lncRNA FUNDC2P4 down-regulation promotes epithelial-mesenchymal transition by reducing E-cadherin expression in residual hepatocellular carcinoma after insufficient radiofrequency ablation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(6):802-811.
- [18] ZHAO L, LIU Y, ZHANG J, et al. lncRNA SNHG14/miR-5590-3p/ZEB1 positive feedback loop promoted diffuse large B cell lymphoma progression and immune evasion through regulating PD-1/PD-L1 checkpoint[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):731.
- [19] MENDONSA A M, NA T Y, GUMBINER B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(35):4769-4780.
- [20] SHU J, WANG L, HAN F, et al. BTBD7 downregulates E-cadherin and promotes epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:5937635.
- [21] MANSHOURI R, COYAUD E, KUNDU S T, et al. ZEB1/NuRD complex suppresses TBC1D2b to stimulate E-cadherin internalization and promote metastasis in lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5125.
- [22] PADMANABAN V, KROL I, SUHAIL Y, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer[J]. *Nature*, 2019, 573(7774):439-444.

(收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-07-12)