

• 论 著 •

血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 预测子宫内膜癌患者淋巴结转移及预后的临床价值*

厉昕好¹, 刘英杰¹, 郭佳², 许楠¹, 杨小杰¹, 董仙萍^{1△}

1. 唐山市妇幼保健院妇产科, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学附属医院妇产科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨血清蛋白激酶 N1(PKN1)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(TNFRSF4)、DNA 损伤诱导转录因子 4(DDIT4)预测子宫内膜癌患者淋巴结转移和预后的临床价值。方法 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于唐山市妇幼保健院治疗的 180 例子宫内膜癌患者为子宫内膜癌组。另选取同期在该院治疗的子宫良性疾病患者 180 例作为良性疾病组, 以及在该院体检的 180 例健康者作为健康组。子宫内膜癌组根据是否发生淋巴结转移分为淋巴结转移组 42 例和无淋巴结转移组 138 例, 按照随访结果将患者分为预后不良组和预后良好组。比较各组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平, Logistic 模型分析患者预后的影响因素, 以及绘制受试者工作特征曲线分析血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 对患者预后的预测价值。结果 与健康组比较, 子宫内膜癌组、良性疾病组血清 PKN1、DDIT4 水平升高, 血清 TNFRSF4 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴结转移组血清 PKN1、DDIT4 水平高于无淋巴结转移组, TNFRSF4 水平低于无淋巴结转移组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组低分化程度、淋巴脉管间隙浸润阳性、肌层浸润 $\geq 1/2$ 的占比高于预后良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良组血清 PKN1、DDIT4 水平高于预后良好组, TNFRSF4 水平低于预后良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 PKN1、DDIT4、LVSI、肌层浸润是子宫内膜癌预后的危险因素, 血清 TNFRSF4 为子宫内膜癌预后的保护因素($P < 0.05$)。血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 联合对子宫内膜癌患者预后状况的预测效能高于各血清指标单独预测($P < 0.05$)。结论 血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 与子宫内膜癌患者淋巴结转移及预后有关, 且对患者预后的预测效能较高。

关键词:蛋白激酶 N1; 肿瘤坏死因子受体超家族成员 4; DNA 损伤诱导转录因子 4; 子宫内膜癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.003

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2024)16-1931-06

文献标志码:A

Clinical value of serum PKN1, TNFRSF4 and DDIT4 in predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with endometrial cancer*

LI Xinyu¹, LIU Yingjie¹, GUO Jia², XU Nan¹, YANG Xiaojie¹, DONG Xianping^{1△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of serum protein kinase N1 (PKN1), tumor necrosis factor receptor superfamily member 4 (TNFRSF4), and DNA damage-inducible transcription factor 4 (DDIT4) in predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with endometrial cancer. **Methods** A total of 180 cases of endometrial cancer patients treated in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from October 2019 to October 2021 were selected as endometrial cancer group. In addition, 180 patients with benign uterine diseases treated in this hospital during the same period were selected as the benign disease group, and 180 healthy patients who underwent physical examination in this hospital were selected as the healthy group. The endometrial cancer group was divided into 42 cases with lymph node metastasis and 138 cases without lymph node metastasis according to whether lymph node metastasis occurred. The patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to the follow-up results. The levels of serum PKN1, TNFRSF4 and DDIT4 in each group were compared, the influencing factors of patient prognosis were analyzed by Logistic model, and the predictive value of serum PKN1, TNFRSF4 and DDIT4 on prognosis of patients

* 基金项目:河北省 2024 年度医学科学研究课题(20241138)。

作者简介:厉昕好,女,主治医师,主要从事子宫内膜癌临床治疗与研究。△ 通信作者, E-mail: n15dnj@163.com。

was analyzed by drawing the receiver operating characteristic curve. **Results** Compared with the healthy group, the levels of serum PKN1 and DDIT4 in endometrial cancer group and benign disease group were increased, and the levels of serum TNFRSF4 were decreased, with statistical significance ($P<0.05$). The serum levels of PKN1 and DDIT4 in lymph node metastasis group were higher than those in no lymph node metastasis group, and the levels of TNFRSF4 were lower than those in no lymph node metastasis group, with statistical significance ($P<0.05$). The proportion of poor prognosis group with low differentiation degree, positive lymphovascular space invasion and myometrial infiltration $\geq 1/2$ was higher than that of good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum PKN1 and DDIT4 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the levels of TNFRSF4 were lower than those in the good prognosis group, with statistical significance ($P<0.05$). Serum PKN1, DDIT4, LVSI and myometrial infiltration were risk factors for the prognosis of endometrial cancer, and serum TNFRSF4 was protective factor for the prognosis of endometrial cancer ($P<0.05$). Serum PKN1, TNFRSF4 and DDIT4 combined predicted the prognosis of patients with endometrial cancer more effectively than each serum index alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PKN1, TNFRSF4 and DDIT4 are related to lymph node metastasis and prognosis of patients with endometrial cancer, and have high predictive efficacy for patient prognosis.

Key words: protein kinase N1; tumor necrosis factor receptor superfamily member 4; DNA damage-inducible transcript 4; endometrial cancer; prognosis

子宫内膜癌是源自女性子宫内膜的恶性肿瘤,是最常见的妇科肿瘤之一^[1]。近年来,由于生活习惯的改变和雌激素相关药物的过多使用,子宫内膜癌的发生率和病死率都有所提高。虽然子宫内膜癌在早期诊断中容易被发现,且患者治疗后的预后状况均较好,但临床中仍有部分子宫内膜癌发生转移和复发,使得患者预后状况较差^[2]。蛋白激酶 N1(PKN1)是蛋白激酶 C 超家族的一员,通常在癌细胞中表达升高,且在肿瘤细胞的迁移和侵袭中发挥重要作用^[3]。肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(TNFRSF4)又称为 OX40,作为 TNF 受体家族的一员, TNFRSF4 是一个免疫共刺激因子^[4],同时 TNFRSF4 的上调表达可提高 T 细胞增殖和存活能力,以及杀伤细胞的活力,起到抵抗肿瘤增殖和转移的作用^[5]。DNA 损伤诱导转录因子 4(DDIT4)是由氧化应激、内质网应激等多种应激条件诱导的,在恶性肿瘤中, DDIT4 的表达失调,且 DDIT4 具有抗凋亡的保护作用^[6],同时研究表明 DDIT4 对子宫内膜癌的预后有良好的预测价值^[7]。虽然血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 与癌症的转移和预后有关,但对于 3 种血清对子宫内膜癌发生淋巴结转移及对患者预后状况的预测研究较少。本研究拟通过对血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平检测,证明血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 可以较好地预测子宫内膜癌患者发生淋巴结转移的情况及患者的预后状况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月于唐山市妇幼保健院(简称本院)治疗的 180 例子宫内膜癌患者为子宫内膜癌组,年龄 33~56 岁,平均(44.77±11.25)岁。子宫内膜癌组根据是否发生淋巴结转移分为淋巴结转移组 42 例和无淋巴结转移组

138 例。另选取同期在本院治疗的子宫良性疾病患者 180 例作为良性疾病组,年龄 34~58 岁,平均(45.84±11.31)岁,以及在本院体检的 180 例健康者作为健康组,年龄 33~58 岁,平均(45.59±11.29)岁。各组年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)以《妇产科学》^[8]对子宫内膜癌的诊断为准,经病理组织活检确诊为子宫内膜癌;(2)认知功能正常;(3)依从性较好,积极配合研究;排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)肝肾功能异常;(3)在本研究前进行过雌激素及放化疗治疗;(4)合并其他重症妇科疾病。医院医学伦理委员会已对本研究进行审核,并予以通过,所有参与研究的受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 子宫内膜癌患者临床资料收集 收集子宫内膜癌患者肿瘤最大径,以及是否绝经、生育史、糖尿病史等临床资料,并对其进行整理分析。

1.2.2 血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 检测 采集子宫内膜癌组和健康组清晨空腹静脉血 8 mL,提取所有参与者的血清样本,检测血清中 PKN1(武汉菲越生物科技有限公司,货号:FY-EH11289), TNFRSF4[默瑞(上海)生物科技有限公司,货号:EKU07977], DDIT4(上海抚生实业有限公司,货号:FS elisa-1989)水平。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。按照试剂盒说明书进行梯度标准品配置,并通过酶标仪(上海逍鹏生物科技有限公司,型号:SpectraMax)检测不同浓度标准品吸光度值,建立吸光度与浓度工作曲线。将血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT 分别与相应的酶标记的抗体结合,使用酶标仪检测血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT 与各抗体结合物的吸光度,根据工作曲线计算各样本血清 PKN1、TN-

FRSF4、DDIT 水平。

1.3 随访 研究的随访方式主要采取医生临床对患者的观察、门诊复查及电话随访。随访时间为 2 年,第 1 次随访时间为患者出院 1 个月后,之后每 3 个月随访 1 次,随访结束日期或者子宫内膜癌患者死亡为随访结束的标准。将随访期间患者疾病进展或死亡视为预后不良,分为预后良好组($n=144$)和预后不良组($n=36$)。本研究子宫内膜癌患者随访率为 100%。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据处理,计数资料糖尿病史、生育史等以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验进行比较,多组间比较采用单因素方差分析(进一步两两比较采用 SNK- q 检验);采用 Logistic 模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 对子宫内膜癌患者预后状况的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 与健康组比较,子宫内膜癌组、良性疾病组血清 PKN1、DDIT4 水平升高,血清 TNFRSF4 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 [$\bar{x}\pm s$, pg/mL]				
组别	<i>n</i>	PKN1	TNFRSF4	DDIT4
子宫内膜癌组	180	12.65±4.21*	46.88±15.86*	9.68±3.22*
良性疾病组	180	10.01±2.01*	52.21±16.22*	7.28±2.11*
健康组	180	7.82±1.13	58.15±17.68	5.01±1.22
<i>F</i>		137.082	20.749	180.574
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 淋巴结转移组和无淋巴结转移组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 淋巴结转移组血清 PKN1、DDIT4 水平高于无淋巴结转移组, TNFRSF4 水平低于无淋巴结转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 淋巴结转移组和无淋巴结转移组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 [$\bar{x}\pm s$, pg/mL]				
组别	<i>n</i>	PKN1	TNFRSF4	DDIT4
淋巴结转移组	42	15.25±1.53	39.26±8.89	11.95±2.12
无淋巴结转移组	138	11.86±1.13	49.20±9.98	8.99±1.01
<i>t</i>		15.593	5.791	12.449
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 预后良好组和预后不良组临床资料比较 预后不良组低分化程度、淋巴脉管间隙浸润(LVSI)阳性、

肌层浸润 $\geq 1/2$ 的占比高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
临床资料	预后不良组 ($n=36$)	预后良好组 ($n=144$)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	43.26±14.22	45.15±15.02	0.682	0.496
绝经			0.006	0.940
是	16(44.44)	65(45.14)		
否	20(55.56)	79(54.86)		
肿瘤最大径(cm)			2.036	0.154
>2	12(33.33)	67(46.53)		
≤2	24(66.67)	77(53.47)		
生育史			0.054	0.815
有	33(91.67)	136(94.44)		
无	3(8.33)	8(5.56)		
糖尿病史			0.030	0.862
有	4(11.11)	17(11.18)		
无	32(88.89)	127(88.19)		
高血压史			0.083	0.773
有	6(16.67)	27(18.75)		
无	30(83.33)	117(81.25)		
分化程度			17.679	<0.001
高分化	11(30.56)	99(68.75)		
低、中分化	25(69.44)	45(31.25)		
临床分期			0.003	0.955
I~II期	5(13.89)	18(12.50)		
III~IV期	31(86.11)	126(87.50)		
LVSI			62.375	<0.001
阳性	23(63.89)	10(6.94)		
阴性	13(36.11)	134(93.06)		
肌层浸润			62.263	<0.001
<1/2	8(22.22)	125(86.81)		
≥1/2	28(77.78)	19(13.19)		

2.4 预后不良组和预后良好组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 预后不良组血清 PKN1、DDIT4 水平高于预后良好组, TNFRSF4 水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 预后不良组和预后良好组血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平比较 [$\bar{x}\pm s$, pg/mL]				
组别	<i>n</i>	PKN1	TNFRSF4	DDIT4
预后不良组	36	14.75±2.68	37.25±6.95	11.35±2.68
预后良好组	144	12.13±2.04	49.29±9.12	9.26±1.61
<i>t</i>		6.448	7.396	6.000
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 子宫内膜癌患者预后的多因素分析 对子宫内膜癌预后影响因素进行 Logistic 回归分析,以预后状况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),自变量为表 3、4 中差异有统计学意义的指标,血清 PKN1(实测值)、TNFRSF4(实测值)、DDIT4(实测值),分化程度(中高分化=0,低分化=1),LVSI(阴性=0,阳性=1),肌层浸润(<1/2 为 0,≥1/2 为 1)。血清 PKN1、DDIT4、LVSI、肌层浸润是子宫内膜癌预后的危险因素,血清 TNFRSF4 为子宫内膜癌预后的保护因素

表 5 Logistic 回归分析子宫内膜癌预后的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
分化程度	0.758	0.398	3.632	0.057	2.135	0.979~4.658
LVSI	0.450	0.211	4.544	0.033	1.568	1.037~2.371
肌层浸润	0.546	0.175	9.728	0.002	1.726	1.225~2.432
PKN1	0.722	0.265	7.418	0.006	2.058	1.225~3.460
TNFRSF4	-0.470	0.168	7.827	0.005	0.625	0.450~0.869
DDIT4	0.551	0.192	8.236	0.004	1.735	1.191~2.528

表 6 血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 对子宫内膜癌患者预后状况的预测

影响因素	截断值	曲线下面积	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PKN1	13.48 pg/mL	0.832	0.769~0.883	72.22	78.47	0.506
TNFRSF4	40.43 pg/mL	0.788	0.721~0.846	75.00	79.17	0.542
DDIT4	10.69 pg/mL	0.709	0.637~0.775	61.11	79.86	0.410
三者联合	—	0.925	0.876~0.959	94.44	78.47	0.729

注:—表示无数据。

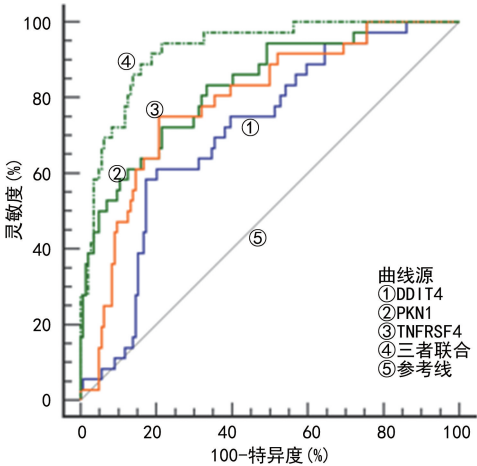


图 1 血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 预测子宫内膜癌患者预后状况的 ROC 曲线

3 讨 论

子宫内膜癌作为妇科三大肿瘤之一,是与女性生殖系统有关的恶性肿瘤^[9]。15%以上的患者会发生局部扩散和转移,虽然子宫内膜癌可以通过早期诊断治疗,但近年来子宫内膜癌的发病率和病死率均在逐年上升^[10]。子宫内膜癌发生转移和扩散是患者死亡的主要原因,为了准确快速地判断子宫内膜癌发生淋

($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 对子宫内膜癌患者预后状况的预测 ROC 曲线分析结果显示,子宫内膜癌患者的预后状况为状态变量(预后良好=0,预后不良=1),血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4(实测值)为检验变量。血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 联合对子宫内膜癌患者预后状况的预测效能高于各血清指标单独预测($P<0.05$)。见表 6、图 1。

巴结转移及预后的情况,为临床子宫内膜癌的治疗提供帮助,本研究对子宫内膜癌患者的血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 水平进行测定。

PKN1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与细胞骨架的重建、细胞黏附、细胞凋亡、肿瘤细胞发育等生命过程^[11]。当癌细胞缺氧时,PKN1 会被激活,从而影响细胞黏附,调节癌细胞血管生成,并影响癌细胞的浸润和转移^[12]。PKN1 的表达与前列腺癌、退行性疾病及子宫内膜癌的发展都有较大关系,研究表明,PKN1 通过对转化生长因子- β 及依赖表皮生长因子的调节,调控子宫内膜癌细胞的增殖、迁移和入侵^[13]。本研究结果显示,子宫内膜癌患者血清 PKN1 水平升高,且血清 PKN1 在发生淋巴结转移患者及预后不良患者血清中表达水平较高,血清 PKN1 是子宫内膜癌患者预后的危险因素,ROC 曲线分析结果显示,血清 PKN1 对患者预后状况预测具有一定的价值,提示当血清 PKN1 表达上调时,子宫内膜癌患者可能发生淋巴结转移及不良的预后。

TNFRSF4 作为免疫检查点,对免疫共刺激通路有调节作用^[14]。TNFRSF4 和 TNFSF4 等配体相结合,可以增强免疫机制,对肿瘤微环境中免疫调节的

稳定具有重要作用^[15]。TNFRSF4 促进 T 细胞的增殖分化,在细胞免疫和体液免疫中发挥重要作用,研究表明,TNFRSF4 在食管鳞癌、前列腺癌、肝细胞癌等癌症中均表达异常^[16-18]。同时 TNFRSF4 是子宫内膜癌免疫调节和预后重要的生物标志物^[19]。本研究结果显示,血清 TNFRSF4 在子宫内膜患者血清中表达水平较低,在淋巴结转移组和预后不良组表达水平同样较低,血清 TNFRSF4 是子宫内膜癌预后的保护因素,ROC 曲线分析结果显示,血清 TNFRSF4 对子宫内膜癌患者的预后具有预测作用,提示当子宫内膜癌患者发生淋巴结转移及预后不良时血清 TNFRSF4 表达下调。

DDIT4 作为调节因子,对多种细胞的增殖和存活起调节作用^[20]。在胰腺癌中,高水平 DDIT4 可以促进胰腺癌细胞的自噬作用,并且抑制其周围免疫细胞参与抗癌防御反应^[21]。DDIT4 异常表达可以影响与癌症有关的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞的增殖,降低其凋亡^[22]。本研究结果显示,血清 DDIT4 在子宫内膜癌患者血清中高表达,且在淋巴结转移组和预后不良组中表达水平较高,血清 DDIT4 是子宫内膜癌患者预后的危险因素,ROC 曲线分析结果显示,血清 DDIT4 对子宫内膜癌患者淋巴结转移和预后状况具有预测作用,提示当子宫内膜患者发生淋巴结转移及预后不良时血清 DDIT4 表达上调。本研究结果显示,血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 联合对子宫内膜癌患者预后状况的预测效能高于各血清指标单独预测($P<0.05$)。

综上所述,血清 PKN1、TNFRSF4、DDIT4 联合对子宫内膜癌患者预后具有较高的预测价值,可为临床子宫内膜癌的诊断和治疗提供参考。但本研究仍有不足之处,本研究样本量较少,之后对子宫内膜癌的深入研究中可以增加样本量,使研究数据更有说服力。

参考文献

[1] LIN H,FAN Y,ZHI Z,et al. Short-hairpin RNA-mediated suppression of cortactin may inhibit the migration and invasion abilities of endometrial cancer cells by reducing lamellipodia[J]. Iran J Basic Med Sci,2023,26(12):1390-1399.

[2] ZHANG N,LIU H,YANG J,et al. Development and validation of a nomogram based on multiple preoperative immunoinflammatory indexes for survival prediction in patients with stage I A-I B endometrial cancer[J]. Am J Transl Res,2023,15(10):6286-6298.

[3] GOVOROV I,ATTARHA S,KOVALEVSKA L,et al. Upregulation of PKN1 as a prognosis biomarker for endometrial cancer [J]. Cancer Control, 2022, 29 (1): 10732748221094797.

[4] INTERBRANDNER M,RUBINO V,STOLL C,et al. Tnfrsf4-expressing regulatory T cells promote immune escape of chronic myeloid leukemia stem cells[J]. JCI Insight,2021,6(23):e151797.

[5] DUHEN R,BALLESTEROS-MERINO C,FRYE A K,et al. Neoadjuvant anti-OX40 (MEDI6469) therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma activates and expands antigen-specific tumor-infiltrating T cells[J]. Nat Commun,2021,12(1):1047-1061.

[6] FATTAHI F,SAEEDNEJAD Z L,HABIBI S Z,et al. High expression of DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4) is associated with advanced pathological features in the patients with colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2021,11(1):13626-13643.

[7] YOSHIKAWA N,YOSHIDA K,LIU W,et al. The prognostic significance of DDIT4 in endometrial cancer [J]. Cancer Biomark,2023,37(4):217-225.

[8] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版,北京:人民卫生出版社,2013:313-317.

[9] 顾璇,刘锦锦,张焕芝,等. 子宫内膜癌融合基因 LIN-C02159-ATP10B 的鉴定及表达研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2023,24(6):623-628.

[10] 马怡彤,马建红,高亚婷,等. 脂肪细胞因子在子宫内膜癌中的作用及研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023,28(11):1315-1320.

[11] HAO Y,LI Z,ZHANG A,et al. The role of PKN1 in glioma pathogenesis and the antiglioma effect of raloxifene targeting PKN1[J]. J Cell Mol Med,2023,27(18):2730-2743.

[12] SCOTT F,FALA A M,TAKARADA J E,et al. Development of dihydropyrrlopyridinone-based PKN2/PRK2 chemical tools to enable drug discovery[J]. Bioorg Med Chem Lett,2022,60(1):128588-128605.

[13] WANG X,GE Y,SHI M,et al. Protein kinase N1 promotes proliferation and invasion of liver cancer[J]. Exp Ther Med,2021,21(6):651-660.

[14] PUBLICOVER J,GAGGAR A,JESPERSEN J M,et al. An OX40/OX40L interaction directs successful immunity to hepatitis B virus[J]. Sci Transl Med,2018,10(433): 5766-5792.

[15] ZHANG P,TU GH,WEI J,et al. Ligand-blocking and membrane-proximal domain targeting anti-OX40 antibodies mediate potent T cell-stimulatory and anti-tumor activity[J]. Cell Rep,2019,27(11):3117-3123.

[16] ZHANG G,YUAN J,PAN C,et al. Multi-omics analysis uncovers tumor ecosystem dynamics during neoadjuvant toripalimab plus nab-paclitaxel and S-1 for esophageal squamous cell carcinoma: a single-center, open-label, single-arm phase 2 trial [J]. EBioMedicine, 2023, 90 (1): 104515-104532.

[17] LI K,YANG Y,MA M,et al. Hypoxia-based classification and prognostic signature for clinical management of hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol,2023, 21(1):216-233.

• 论 著 •

脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 表达 及其与疾病转归的关系*

吴梦迪, 丁 胜

连云港市第一人民医院急诊内科, 江苏连云港 222000

摘要:目的 探讨脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清微小核糖核酸(miR)-126、miR-132 表达及其与疾病转归的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月该院收治的 106 例脓毒症并发 ARDS 患者作为研究组,另选取同期在该院收治的 110 例单纯脓毒症患者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测所有研究对象的血清 miR-126、miR-132 相对表达水平。对 106 例脓毒症并发 ARDS 患者入院治疗 28 d 后,根据疾病转归情况分为生存组($n=65$)和死亡组($n=41$)。比较各组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平。绘制受试者工作特征曲线分析血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者预后的预测价值。采用多因素 Logistic 逐步回归分析脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素。结果 研究组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 miR-126、miR-132 预测脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的曲线下面积(AUC)分别为 0.749(95%CI:0.705~0.818)、0.825(95%CI:0.782~0.875),二者联合预测的 AUC 为 0.908(95%CI:0.859~0.954)。多因素 Logistic 逐步回归结果显示,多器官衰竭($OR=3.494$,95%CI:1.519~8.037)、miR-126 <0.75 ($OR=4.707$,95%CI:1.834~12.083)、miR-132 <7.73 ($OR=5.307$,95%CI:2.104~13.385)是脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素($P<0.05$)。结论 脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 表达降低与其不良疾病转归有关,二者有望成为评估脓毒症并发 ARDS 患者预后的生物学指标。

关键词:脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 疾病转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.004

中图法分类号:R563.8

文章编号:1673-4130(2024)16-1936-05

文献标志码:A

Expression of serum miR-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with ARDS and their relationship with disease outcome*

WU Mengdi, DING Sheng

Department of Emergency Internal Medicine, Lianyungang First People's Hospital,
Lianyungang, Jiangsu 222000, China

Abstract: Objective To explore the expression of serum microRNA (miR)-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and their relationship with disease outcome. **Methods** A total of 106 patients with sepsis complicated with ARDS admitted to a hospital from January 2021 to July 2023 were selected as the study group, another 110 patients with simple sepsis in the hospital in the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the relative expression levels of miR-126 and miR-132 in serum of all subjects. 106 patients with sepsis complicated with ARDS were divided into survival group ($n=65$) and death group ($n=41$) according to the prognosis of the disease after 28 days' treatment. The relative expression levels of miR-126 and miR-132 in serum of all groups were compared. Receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the prognostic value of serum miR-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with ARDS. Multivariate Logistic stepwise regression was used to analyze the risk factors of disease outcome in patients with sepsis complicated with ARDS. **Results** The relative expression levels of miR-126 and miR-132 in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The relative expression levels of serum miR-126 and miR-132 in the death group were lower than those in the survival group, and

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(H2019109)。

作者简介:吴梦迪,女,医师,主要从事急诊研究。