

• 论 著 •

不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PGE₂、S1P1 和 sTREM-1 的表达及预后评估价值^{*}

李圆菲, 杨 勇[△], 邓湘辉, 谢和宾

南华大学附属长沙中心医院重症医学科, 湖南长沙 410004

摘要:目的 探讨不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清中前列腺素-2(PGE₂)、1 磷酸鞘氨醇受体 1 (S1P1) 和可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1) 的表达差异及对患者预后的评估价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院重症医学科(ICU) 收治的血流感染脓毒症患者 165 例, 按感染细菌的不同分为革兰阳性菌血流感染组(G⁺血流感染组, 50 例) 和革兰阴性菌血流感染组(G⁻血流感染组, 115 例), 患者从入住 ICU 至好转出院或死亡观察期不低于 28 d, 根据观察期最后一天患者情况分为存活组与死亡组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 法检测各组 PGE₂、sTREM-1 水平, 采用化学发光免疫分析仪检测 S1P1 水平, 预后评价采用受试者工作特征(ROC) 曲线, 各指标间的相关性采用 Pearson 相关性分析。结果 G⁺血流感染组 PGE₂、sTREM-1 水平均低于 G⁻血流感染组, S1P1 水平高于 G⁻血流感染组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 存活组 PGE₂、sTREM-1 水平均低于死亡组, S1P1 高于死亡组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示, PGE₂、S1P1、sTREM-1 评估血流感染脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC) 分别为 0.960(95%CI: 0.929~0.991)、0.962(95%CI: 0.928~0.996)、0.979(95%CI: 0.957~1.000)。不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PGE₂ 与 S1P1 呈负相关, PGE₂ 与 sTREM-1 呈正相关, S1P1 与 sTREM-1 呈负相关($r = -0.573, 0.574, -0.656$, 均 $P < 0.001$)。结论 PGE₂、S1P1 和 sTREM-1 对血流感染脓毒症患者预后评估价值均较高, 可作为血流感染脓毒症患者预后的预测指标。随着病情的加重, 血流感染脓毒症患者 PGE₂ 水平会升高, sTREM-1 水平随之升高, S1P1 水平随之下降。

关键词: 血流感染; 脓毒症; PGE₂; S1P1; sTREM-1; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.004

中图法分类号: R459.7; R515.3

文章编号: 1673-4130(2023)19-2320-05

文献标志码: A

Expression and prognostic value of serum PGE₂, S1P1 and sTREM-1 in sepsis patients caused by different bacterial bloodstream infections^{*}

LI Yuanfei, YANG Yong[△], DENG Xianghui, XIE Hebin

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Changsha Central Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Changsha, Hunan 410004, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression difference of prostaglandin-2 (PGE₂), phosphosphingosin-1 receptor-1 (S1P1) and soluble myeloid cell trigger receptor-1 (sTREM-1) in serum of sepsis patients with different bacterial bloodstream infections and to evaluate their prognosis. **Methods** A total of 165 patients with bloodstream sepsis admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the hospital From January 2018 to January 2020 were selected and divided into Gram-positive bloodstream infection group (G⁺ bloodstream infection group, 50 cases) and Gram-negative bloodstream infection group (G⁻ bloodstream infection group, 115 cases) according to the different infected bacteria. The observation period from ICU admission to hospital improvement or death was not less than 28 days, and the patients were divided into survival group and death group according to their conditions on the last day of the observation period. PGE₂ and sTREM-1 levels of each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and S1P1 levels were detected by chemiluminescence immunoanalyzer. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used for prognostic evaluation, and the correlation between the indicators was analyzed by Pearson correlation. **Results** The levels

^{*} 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2020JJ8044)。

作者简介: 李圆菲, 女, 副主任医师, 主要从事重症感染、重症营养方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2829580106@qq.com。

of PGE2 and sTREM-1 in G^+ bloodstream infection group were lower than those in G^- bloodstream infection group, and the level of S1P1 was higher than that in G^- bloodstream infection group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of PGE2 and sTREM-1 in survival group were lower than those in death group, and S1P1 were higher than those in death group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of PGE2, S1P1 and sTREM-1 to evaluate the prognosis of patients with bloodstream infection sepsis were 0.960 (95% CI: 0.929—0.991), 0.962 (95% CI: 0.928—0.996) and 0.979 (95% CI: 0.957—1.000), respectively. Serum PGE2 negatively correlated with S1P1 in patients with sepsis caused by different bacterial bloodstream infections, PGE2 positively correlated with sTREM-1, and S1P1 negatively correlated with sTREM-1 ($r = -0.573, 0.574, -0.656$, all $P < 0.001$). **Conclusion** PGE2, S1P1 and sTREM-1 all have high prognostic values for patients with bloodstream infection sepsis, and can be used as prognostic indicators for patients with bloodstream infection sepsis. With the aggravation of the disease, the level of PGE2 and sTREM-1 increase, while the level of S1P1 decrease.

Key words: bloodstream infection; sepsis; PGE2; S1P1; sTREM-1; prognosis

血流感染是一种非常严重的感染性疾病,其是由于人体血液循环中存在各类致病菌并不断增殖,大量毒素和代谢物被释放,导致中毒、感染和全身炎症反应^[1]。临床研究发现,血流感染可快速引起患者发生感染性休克,这也是患者死亡率居高不下的关键原因^[2]。临床上,早期诊断脓毒症,及时抗感染、补液及相关支持治疗是降低脓毒症患者死亡率、改善预后的关键^[3]。因此,确定血流感染脓毒症患者的致病菌类型,选择合适的抗菌药物进行强化治疗具有重要意义。研究发现,在脓毒症的早期诊断和预后预测中体内相关因子的检测具有较高的临床价值^[4]。

前列腺素-2(PGE2)是一种具有较强免疫抑制能力的物质,对炎症因子有较强的抑制作用^[5]。1 磷酸鞘氨醇受体 1(S1P1)信号通路在维持内皮细胞功能、诱导紧密连接、防止血管渗漏等方面发挥重要作用^[6]。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)在促进炎症因子变化的同时,可增加炎症细胞对脓毒症患者重要脏器的损伤^[7]。目前关于 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 联合预测血流感染脓毒症患者预后的研究

甚少。本研究对不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 表达水平差异,以及预后价值进行分析,旨在为临床诊断和治疗血流感染脓毒症提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月本院重症监护科(ICU)收治的 165 例血流感染脓毒症患者作为研究对象。按感染细菌的不同分为革兰阳性菌血流感染组(G^+ 血流感染组,50 例)和革兰阴性菌血流感染组(G^- 血流感染组,115 例),患者从入住 ICU 至好转出院或死亡的观察期不低于 28 d,根据观察期最后一天患者情况分为存活组(于 ICU 治疗后病情缓解,转至其他科室继续治疗或出院的患者)与死亡组(治疗无效,在观察期死亡的患者)。收集两组患者入院时一般资料,包括年龄、病程、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II 评分)、血常规、生化指标等,见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。

表 1 G^+ 血流感染组和 G^- 血流感染组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	病程 (d)	APACHEII 评分(分)	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	血尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
G^+ 血流感染组	50	60.13 $\pm$ 10.02	8.16 $\pm$ 2.01	13.69 $\pm$ 5.03	14.19 $\pm$ 5.22	106.22 $\pm$ 50.23	99.22 $\pm$ 10.04	12.69 $\pm$ 5.02	109.22 $\pm$ 55.26
G^- 血流感染组	115	60.19 $\pm$ 10.06	8.19 $\pm$ 2.03	13.72 $\pm$ 5.04	14.23 $\pm$ 5.19	107.16 $\pm$ 50.17	99.26 $\pm$ 10.06	12.75 $\pm$ 5.11	110.25 $\pm$ 56.27
<i>t</i>		0.035	0.087	0.035	0.045	0.111	0.023	0.070	0.109
<i>P</i>		0.970	0.930	0.970	0.960	0.910	0.980	0.940	0.910

注:WBC 为白细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数。

1.2 纳排标准 纳入标准:(1)符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中脓毒症的诊断标准^[8];(2)无基础性疾病既往史;(3)血培养实验确诊为血流感染;(4)临床资料完整。排除标准:(1)年

龄 <18 岁;(2)入住 ICU 时间 <24 h;(3)合并恶性肿瘤;(4)伴有急性或慢性传染病;(5)伴有免疫性疾病。诊断标准:血流感染脓毒症诊断的金标准为血培养结果。

1.3 方法

1.3.1 PGE2 检测 入院 12 h 后采集血样。晨起 10 min 后,采集静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心,离心半径 10 cm,时间 15 min,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 PGE2 水平。具体操作按试剂盒说明书:于 96 孔空白微孔板中,加入 PGE2 抗体 0.8 μ g/mL,包被过夜后,用 1%磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次;加入 1%牛血清白蛋白封闭液,封闭 1 h,用 PBS 洗涤 3 次。加入标准品或样品血清,37 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 h,用 PBS 清洗酶标板;加 PGE2 检测抗体 0.4 μ g/mL,37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,用 PBS 洗涤 3 次,加入稀释比例为 200:1 的辣根过氧化物酶和链霉亲和素,37 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 h,用 PBS 清洗 3 次;用 1 mol/L 硫酸终止液终止反应;采用酶标仪检测 450 nm 下的吸光度。

1.3.2 S1P1 检测 采集各组患者静脉血,分离血清,置于离心管中,于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。采用化学发光免疫分析仪检测 S1P1 水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.3 sTREM-1 检测 各组患者均于入院 1 d 内空腹采集静脉血 5 mL 左右,自然抗凝后,3 000 r/min,离心 10 min,取上清液,采用 ELISA 法测定血清 sTREM-1 水平,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PGE2、S1P1、sTREM-1 对血流感染脓毒症患者预后的评估价值,计算曲线下面积(AUC)。相关性采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 水平比较 G^+ 血流感染组 PGE2、sTREM-1 水平均低于 G^- 血流感染组,S1P1 高于 G^- 血流感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2;存活组 PGE2、sTREM-1 水平均低于死亡组,S1P1 水平高于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 G^+ 血流感染组与 G^- 血流感染组 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PGE2 (μ g/L)	S1P1 (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)
G^+ 血流感染组	50	600.04 $\pm$ 80.15	400.24 $\pm$ 61.24	40.26 $\pm$ 8.22
G^- 血流感染组	115	800.24 $\pm$ 100.07	287.12 $\pm$ 50.22	60.22 $\pm$ 10.17
<i>t</i>		12.503	12.419	12.241
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 评价血流感染脓毒症

患者预后的 ROC 曲线 ROC 曲线分析显示,PGE2、S1P1、sTREM-1 预测血流感染脓毒症患者预后的 AUC 分别为 0.960(95%CI:0.929~0.991)、0.962(95%CI:0.928~0.996)、0.979(95%CI:0.957~1.000),见表 4。

表 3 存活组与死亡组 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PGE2 (μ g/L)	S1P1 (ng/mL)	sTREM-1 (pg/mL)
存活组	123	618.09 $\pm$ 80.22	420.17 $\pm$ 50.16	38.24 $\pm$ 8.19
死亡组	42	837.19 $\pm$ 100.02	285.09 $\pm$ 50.07	68.19 $\pm$ 10.22
<i>t</i>		14.317	15.075	19.163
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 预测血流感染脓毒症患者预后的 ROC 曲线

指标	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性 预测值(%)	阴性 预测值(%)
PGE2	728.62 μ g/L	85.40	92.90	87.30	97.20	68.40
S1P1	368.57 ng/mL	83.70	92.90	86.10	97.20	66.10
sTREM-1	53.54 pg/mL	90.20	92.90	90.90	97.40	76.50

2.3 不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 相关性分析 不同细菌性血流感染所致脓毒症患者血清中 PGE2 与 S1P1 呈负相关($r = -0.573, P < 0.001$),与 sTREM-1 呈正相关($r = 0.574, P < 0.001$),S1P1 与 sTREM-1 呈负相关($r = -0.656, P < 0.001$)。

3 讨论

脓毒症患者早期表现为严重休克、快速进展的多脏器功能衰竭,有效的抗感染治疗每延误 1 h,其病死率即会随之升高,脓毒症患者抗感染治疗成败的一个关键点是尽早抓住治疗的黄金时间,开始有效的目标性抗感染治疗^[9]。在各种类型的感染中,血流感染是影响脓毒症患者预后的重要因素,病死率高达 35%^[10]。血培养法是临床诊断血流感染的金标准。但该诊断方法检测速度慢,检测过程易受其他杂菌影响,影响检测结果的准确性,延误最佳治疗时机。目前,临床医生非常重视血流感染细菌类型的早期诊断和脓毒症病情的有效评估^[11]。

PGE2 是疼痛、发热和炎症发生发展的重要介质之一。在炎症发生过程中,PGE2 抑制巨噬细胞、T 淋巴细胞和中性粒细胞的功能和活性,从而减少白细胞介素(IL)-2 的释放,产生免疫抑制作用^[12]。此外,PGE2 还具有抑制肿瘤坏死因子 α 、IL-1 和其他炎症细胞因子的作用,抑制 p59 蛋白的表达,介导 IL-2 受

体信号通路,起到抗炎作用^[13]。脓毒症可触发一系列抗炎和促炎介质,激活环氧合酶-2,促进基因表达,刺激巨噬细胞等免疫细胞,使下游靶细胞分泌大量 PGE2。当细菌感染发生时,内毒素水平增加,肝巨噬细胞和肺上皮细胞中 II 型磷脂酶 A2 活性增加,mR-NA 表达增加,从而诱导 PGE2 的合成^[14]。在脓症患者中,诱导 PGE2 降解的前列腺素脱氢酶活性往往显著降低。因此,脓毒症时 PGE2 合成增加,PGE2 降解减少,最终导致体内 PGE2 水平升高^[15]。1 磷酸鞘氨醇受体(S1P)是由红细胞、内皮细胞和活化血小板产生的 18 碳溶血磷脂酰胆碱。载脂蛋白 M 的荧光实验表明,S1P 可以取代脂肪酸结合载脂蛋白,使其荧光猝灭,被认为是载脂蛋白 M 的配体^[16]。S1P 可通过自分泌、旁分泌和内分泌激活效应 T 细胞膜上的 5 种 S1P,即 S1P1 到 S1P5^[17]。S1P 可通过 S1P1 受体途径刺激内皮一氧化氮合酶的表达,增加内皮一氧化氮的产生,降低单核细胞的活性和黏附作用^[18]。sTREM-1 可与糖蛋白配体结合,加重 IL-6 或 TNF- α 对脓症患者肝、肾、肺组织的浸润,加重上皮细胞损伤,导致血流动力学紊乱^[19]。基础研究结果表明,sTREM-1 可在加重肺泡间质细胞水肿、出血或腹腔内器官感染、腹膜感染等方面发挥着重要的作用,并可在体内诱发级联炎症反应^[20]。

本研究结果显示, G^+ 血流感染组 PGE2、sTREM-1 水平均低于 G^- 血流感染组 ($P < 0.05$), G^+ 血流感染组 S1P1 高于 G^- 血流感染组 ($P < 0.05$);存活组 PGE2、sTREM-1 水平均低于死亡组 ($P < 0.05$),存活组 S1P1 高于死亡组 ($P < 0.05$),提示 G^- 血流感染组和死亡组 S1P1 水平下降,PGE2、sTREM-1 水平升高,相比革兰阳性菌血流感染组和存活组其病情更加严重,预后更差。ROC 曲线分析结果显示,PGE2、S1P1 和 sTREM-1 预测血流感染脓症患者预后的灵敏度在 83.70%~90.20%,特异度均为 92.90%。PGE2、S1P1、sTREM-1 预测血流感染脓症患者预后的 AUC 分别为 0.960(95%CI: 0.929~0.991)、0.962(95%CI: 0.928~0.996)、0.979(95%CI: 0.957~1.000),提示 PGE2、S1P1 和 sTREM-1 预测血流感染脓症患者预后的特异度、灵敏度和准确度均较高,可作为血流感染脓症患者预后的预测指标。相关性分析结果显示,不同细菌性血流感染所致脓症患者血清中 PGE2 与 S1P1 呈负相关($r = -0.573, P < 0.001$),与 sTREM-1 呈正相关($r = 0.574, P < 0.001$),S1P1 与 sTREM-1 呈负相关($r = -0.656, P < 0.001$),提示随着病情的加重,血流感染脓症患者 PGE2 水平会升高,sTREM-1 水平随之升高,S1P1 水平随之下降低,三者表达水平变化

相互影响。

综上所述, G^- 血流感染组和死亡组的 S1P1 水平下降,PGE2、sTREM-1 水平升高,相比革兰阳性菌血流感染组和存活组其病情更加严重,预后更差;PGE2、S1P1 和 sTREM-1 预测血流感染脓症患者预后的特异度、灵敏度和准确度均较高,可作为血流感染脓症患者预后的预测指标。随着病情的加重,血流感染脓症患者 PGE2 水平会升高,sTREM-1 水平随之升高,S1P1 水平随之下降低,三者的水平变化相互影响。

参考文献

- [1] 阙文颖. 血清 suPAR、BNP、CRP 水平检测与 ICU 重症血流感染患者预后相关性研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020,8(2):126-128.
- [2] 魏威,赵宏胜,丁宏胜,等. 血流感染致脓症患者血清降钙素原、过氧化还原酶 4、高迁移率族蛋白 B1 水平及其对预后影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2020,8(6):469-470.
- [3] 况刚,陈勇,魏旭升,等. 24 h LCR、SOFA 评分及 SAPS II 评分在腹腔感染致脓症患者预后评估中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020,17(1):26-29.
- [4] 熊梦然,陈雷,王丽纯,等. 肾上腺髓质素前体(pro-ADM)对脓毒症的早期诊断作用[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019,20(2):229-232.
- [5] 辛海亮,吴倩,张园园. 血流感染致脓症患者血清降钙素原、前列腺素-2、C 反应蛋白水平变化及意义[J]. 实用预防医学, 2018,25(11):1394-1396.
- [6] 张灵玲,熊大迁,葛一漫,等. 血清载脂蛋白 M 与 1-磷酸鞘氨醇在细菌性血流感染中的表达及相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(5):56-58.
- [7] 罗运山,刘易林,邓霞梅,等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 清除率评估脓毒症休克患者预后的价值[J]. 实用医学杂志, 2018,34(1):67-70.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018,38(9):741-756.
- [9] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21):5376.
- [10] WOZNICA E A, INGLOT M, WOZNICA R K, et al. Liver dysfunction in sepsis[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(4):547-551.
- [11] 宫雪,王晓红,张晓丽,等. 某院血流感染的快速报告流程及阳性血培养结果分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(12):119-122.
- [12] ZHANG Z, HUANG S, WU S, et al. Clearance of apoptotic cells by mesenchymal stem cells contributes to immunosuppression via PGE2[J]. EBioMedicine, 2019, 45(12):341-350.

(下转第 2330 页)

- [13] NEWMAN D K, FU G, ADAMS T, et al. The adhesion molecule PECAM-1 enhances the TGF- β -mediated inhibition of T cell function[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(418): ra27.
- [14] CHEN S Y, TSUNAYAMA K, YEN M H, et al. Hyperbaric oxygen suppressed tumor progression through the improvement of tumor hypoxia and induction of tumor apoptosis in A549-cell-transferred lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12033.
- [15] TAKASE Y, KAI K, MASUDA M, et al. Endoglin (CD105) expression and angiogenesis status in small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(11): 725-730.
- [16] SCHLÜTER A, WELLER P, KANAAN O, et al. CD31 and VEGF are prognostic biomarkers in early-stage, but not in late-stage, laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 272.
- [17] VENKATARAMANI V, KÜFFER S, CHEUNG K C P, et al. CD31 expression determines redox status and chemoresistance in human angiosarcomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2): 460-473.
- [18] DOURADO K M C, BAIK J, OLIVEIRA V K P, et al. Endoglin; a novel target for therapeutic intervention in acute leukemias revealed in xenograft mouse models[J]. *Blood*, 2017, 129(18): 2526-2536.
- [19] OLLAURI-IBÁÑEZ C, AYUSO-ÍNIGO B, PERICAC HO M. Hot and cold tumors; is endoglin (CD105) a potential target for vessel normalization? [J]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1552.
- [20] OLLAURI-IBÁÑEZ C, NÓÑEZ-GÓMEZ E, EGIDO-TU RRIÓN C, et al. Continuous endoglin (CD105) overexpression disrupts angiogenesis and facilitates tumor cell metastasis[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2): 231-247.
- [21] KUMAR V V, KRISHANAPPA S J, PRAKASH S G, et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma; an immunohistochemical analysis[J]. *J Clin Diag Res*, 2016, 10(3): ZC01-ZC05.
- [22] NAIR A, INGRAM N, VERGHESE E T, et al. CD105 is a prognostic marker and valid endothelial target for microbubble platforms in cholangiocarcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(5): 835-845.
- [23] BURGHARDT I, VENTURA E, WEISS T, et al. Endoglin and TGF- β signaling in glioblastoma[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(3): 613-624.
- [24] VICEN M, IGREJASÁ I C, TRIPSKÁ K, et al. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(6): 2405-2418.
- [25] BAUMAN T M, HUANG W, LEE M H, et al. Neovascularity as a prognostic marker in renal cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2016, 57: 98-105.
- [26] MARIONI G, FRANZ L, OTTAVIANO G, et al. Prognostic significance of CD105- and CD31-assessed microvessel density in paired biopsies and surgical samples of laryngeal carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(8): E2059.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-05-16)

(上接第 2323 页)

- [13] CRESPO D, LEMOS M S, ZHANG Y T, et al. PGE2 inhibits spermatogonia differentiation in zebrafish; interaction with Fsh and an androgen[J]. *J Endocrinol*, 2020, 244(1): 163-175.
- [14] KNUDSEN N H, MANGUSO R T. Tumor-derived PGE2 gives NK cells a headache[J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1131-1132.
- [15] FRANCO F, WENES M, HO P C. Sparks fly in PGE2-modulated macrophage polarization[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 987-989.
- [16] 王颖勤, 钟鸣, 诸杜明. 鞘氨醇-1-磷酸在脓毒症中调节作用的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(6): 977-982.
- [17] SCHNEIDER G. S1P signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1223: 129-153.
- [18] XIAO L, ZHOU Y, FRIIS T, et al. S1P-S1PR1 signaling: the "Sphinx" in osteoimmunology[J]. *Front Immunol*, 2019, 25(10): 1409.
- [19] 张韬, 张丽娟, 王红霞. 脓毒症患者病原学特征、肝功能及 sTREM-1 水平分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(6): 710-712.
- [20] 周建红, 韩振宁, 蔡兰芳, 等. 血清新分子标记物对老年烧伤患者感染脓毒血症的早期诊断意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(9): 1014-1017.

(收稿日期: 2022-12-30 修回日期: 2023-05-11)