

• 论 著 •

感染性休克患者 IRAK1 和 TRAF6 的表达变化及临床意义研究

李 燃,任丽丽,康 凯

哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科,黑龙江哈尔滨 150001

摘 要:目的 探讨感染性休克患者白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)、肿瘤坏死因子相关受体 6 (TRAF6) 的表达变化及临床意义。方法 以 2020 年 11 月至 2022 年 11 月该院收治的 142 例感染性休克患者 (感染性休克组) 为研究对象,并以同期来该院进行体检的体检者为对照组。根据感染性休克组患者住院观察治疗 28 d 后的生存状况分为生存组 100 例和死亡组 42 例,监测感染性休克患者入院时及治疗 2、4、6 d 后的 IRAK1、TRAF6 表达变化,并记录患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分和序贯器官功能衰竭评估 (SOFA) 评分动态变化;Spearman 相关性分析评价感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性;Pearson 相关性分析 IRAK1 与 TRAF6 的相关性;Logistic 回归分析感染性休克患者生存状况的影响因素。通过受试者工作特征曲线分析 IRAK1、TRAF6 对感染性休克患者生存状况的诊断价值。结果 入院时感染性休克组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平显著低于对照组,APACHE II 评分、SOFA 评分显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与入院时比较,治疗 2、4、6 d 后两组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平均显著升高,APACHE II 评分、SOFA 评分均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与死亡组比较,生存组在各个相应时间点 IRAK1、TRAF6 相对表达水平均较高,APACHE II 评分、SOFA 评分均较低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析显示,感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 与 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈负相关,IRAK1 与 TRAF6 呈正相关 ($r = 0.688, P < 0.05$)。IRAK1、TRAF6 及 APACHE II 评分是影响感染性休克患者生存状况的独立危险因素 ($P < 0.05$)。IRAK1、TRAF6 联合诊断的曲线下面积 (AUC) 显著大于 IRAK1 单独诊断的 AUC ($Z = 2.044, P = 0.041$),以及 TRAF6 单独诊断的 AUC ($Z = 2.442, P = 0.015$)。结论 感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 的表达可评估患者生存及预后状况。

关键词:白细胞介素-1 受体相关激酶 1; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; 感染性休克

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.016

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2024)03-0341-06

文献标志码:A

Expression changes and clinical significance of IRAK1 and TRAF6
in patients with septic shock

LI Ran, REN Lili, KANG Kai

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical
University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Objective To investigate the expression changes and clinical significance of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) in patients with septic shock. **Methods** A total of 142 patients with septic shock admitted from November 2020 to November 2022 (septic shock group) were selected as the study subjects, and those who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Patients with septic shock were divided into survival group (100 cases) and death group (42 cases) according to their survival status after 28 days of hospitalization observation and treatment. The expression changes of IRAK1 and TRAF6 in patients with septic shock were monitored at admission and after 2, 4 and 6 days of treatment. The dynamic changes of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score were recorded. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between IRAK1, TRAF6 and APACHE II score and SOFA score in septic shock patients. The correlation between IRAK1 and TRAF6 was analyzed by Pearson correlation analysis. Logistic regression was used to analyze the factors influencing survival status of patients with septic shock. The diagnostic value of IRAK1 and

TRAF6 in survival of patients with septic shock was analyzed by the receiver operating characteristic curve.

Results The relative expression levels of IRAK1 and TRAF6 in septic shock group were significantly lower than those in control group, and APACHE II score and SOFA score were significantly higher than those in control group, with statistical significance($P<0.05$). Compared with admission, the relative expression levels of IRAK1 and TRAF6 in 2, 4 and 6 days after treatment were significantly increased, while APACHE II score and SOFA score were significantly decreased, with statistical significance($P<0.05$). Compared with the death group, the relative expression levels of IRAK1 and TRAF6 in the survival group were higher at each corresponding time point, and the APACHE II score and SOFA score were lower, with statistical significance($P<0.05$). Correlation analysis showed that IRAK1 and TRAF6 were negatively correlated with APACHE II scores and SOFA scores in septic shock patients, while IRAK1 and TRAF6 were positively correlated($r=0.688, P<0.05$). IRAK1, TRAF6 and APACHE II scores were independent risk factors for survival of septic shock patients($P<0.05$). The AUC of the combined diagnosis of IRAK1 and TRAF6 was significantly larger than that of IRAK1 alone($Z=2.044, P=0.041$) and that of TRAF6 alone($Z=2.442, P=0.015$).

Conclusion The expression of IRAK1 and TRAF6 can evaluate the survival and prognosis of patients with septic shock.

Key words: interleukin-1 receptor-associated kinase 1; tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; septic shock

脓毒症主要指由感染引起的全身炎症反应综合征,对患者生命健康造成严重影响^[1]。感染性休克是脓毒症最严重的一种形式,当发生感染性休克时会出现组织缺氧、代谢紊乱、器官功能损坏等^[2]。感染性休克会加重缺血再灌注损伤、释放大量炎症因子、激活中性粒细胞,从而引起更严重的免疫炎症反应^[3]。目前研究表明,感染性休克与机体炎症反应密切相关,当体内炎症水平上升可进一步加速疾病进展。Toll 样受体 4(TLR4)信号通路在炎症反应的发生、发展过程中发挥重要作用,其中在感染性休克患者中,上调 TLR4 信号通路可促进炎症因子的释放,增强炎症反应^[4]。TLR4 可通过接头分子 MyD88 的作用对白细胞介素-1 受体相关激酶 1(IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)进行激活,IRAK1、TRAF6 作为 MyD88 信号通路下游因子,二者表达变化与机体炎症反应及免疫功能密切相关^[5]。研究发现,IRAK1 与脓毒症患者的预后,以及 TRAF6 与脓毒症并发肺损伤均密切相关^[6-7]。然而,关于 IRAK1、TRAF6 在感染性休克患者中的表达研究较少,因此,本研究检测感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 的表达变化,以期评估感染性休克患者病情严重程度及临床早期诊断提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 11 月至 2022 年 11 月收治的 142 例感染性休克患者(感染性休克组)为研究对象,其中男 76 例,女 66 例,年龄 22~78 岁,平均(49.55±12.87)岁。另选取同期在本院进行体检的健康者 131 例为对照组,其中男 68 例,女 63 例,年龄 23~80 岁,平均(47.63±11.22)岁。根据感染

性休克组患者住院观察治疗 28 d 后的生存状况分为生存组 100 例和死亡组 42 例,其中生存组男 54 例,女 46 例,年龄 22~74 岁,平均(48.32±11.76)岁;死亡组男 23 例,女 19 例,年龄 29~78 岁,平均(51.34±12.97)岁。纳入标准:(1)符合感染性休克患者诊断标准^[8];(2)具有完整的临床病理资料;(3)年龄≥18 岁。排除标准:(1)合并免疫系统、恶性肿瘤或血液系统疾病;(2)存在恶性肿瘤;(3)合并抑郁症、痴呆或其他精神疾病;(4)存在严重炎症反应。本研究获本院伦理委员会批准(批号:202001036)。所有患者或其家属知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 采集两组体重指数(BMI)、体温、平均动脉压、胆固醇、肌酐临床资料。

1.2.2 治疗方法 对感染性休克患者治疗措施主要有进行呼吸机辅助呼吸,广谱抗菌药控制感染,营养支持,建立静脉输液通道,纠正电解质酸碱平衡,对症治疗等;监测感染性休克患者入院时及治疗 2、4、6 d 后 IRAK1、TRAF6 表达,并记录患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分^[9]及序贯器官功能衰竭评估(SOFA)评分^[10]动态变化。

1.2.3 IRAK1、TRAF6 表达测定 使用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法对感染性休克组及对照组外周血中 IRAK1、TRAF6 表达进行测定。抽取患者空腹静脉血 3~5 mL,待血液凝固后低温离心取分离血清(4℃,4 000 r/min,15 min)。利用 Trizol 法提取血清中的总 RNA(Trizol 试剂购于美国 Ambion 公司,批号 149105),使用紫外分光光度计(日本岛津)对总 RNA 浓度和纯度进行测定,总 RNA 浓度、纯度

合格。使用逆转录盒(德国 Qiagen 公司,批号:218061)将 RNA 逆转录为 cDNA,然后使用荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司,型号:ABI-7300)进行测定,引物序列见表 1。以 β -actin 为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 IRAK1、TRAF6 相对表达水平^[11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件包进行数据处理,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 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;IRAK1、TRAF6、APACHE II 评分及 SOFA 评分变化趋势进行重复测量方差分析,同一时间点的组间比较进行单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;患者 IRAK1、TRAF 与 APACHE II 评分、SOFA 评分

的相关性分析采用 Spearman 法;IRAK1 与 TRAF6 的相关性分析采用 Pearson 法;受试者工作特征(ROC)曲线评价患者 IRAK1、TRAF6 对感染性休克的诊断价值,IRAK1、TRAF6 联合诊断与二者独立诊断 ROC 曲线下面积的比较采用 Z 检验;影响感染性休克患者生存状况的因素采用多因素 Logistic 回归分析法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 感染性休克组与对照组在性别、年龄、BMI、体温、平均动脉压、胆固醇、肌酐比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列				
基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'		
IRAK1	GCTCCCAGACCCATTCTGAG	CTCTGGGCTTGGCTTGATGG		
TRAF6	GCCCATGCCGTAT	ACTGAATGTGCAGGGGACTG		
β -actin	AGTGCGACGTGGACATCCG	TGGCTCTAACAGTCCGCCTAG		

表 2 两组临床资料比较				
项目	感染性休克组 ($n=142$)	对照组 ($n=131$)	t/χ^2	P
性别(男/女, n/n)	76/66	68/63	0.071	0.790
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	49.55 $\pm$ 12.87	47.63 $\pm$ 11.22	1.309	0.192
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.06 $\pm$ 2.52	24.51 $\pm$ 2.63	1.443	0.150
体温($\bar{x} \pm s$,℃)	37.33 $\pm$ 1.21	37.23 $\pm$ 1.02	0.735	0.465
平均动脉压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	82.24 $\pm$ 10.69	80.45 $\pm$ 10.23	1.411	0.159
胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.96 $\pm$ 1.04	4.02 $\pm$ 1.18	0.446	0.656
肌酐($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	93.58 $\pm$ 14.11	92.46 $\pm$ 13.48	0.669	0.504

2.2 入院时感染性休克组与对照组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比

较 入院时感染性休克组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平显著低于对照组,APACHE II 评分、SOFA 评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 死亡组与生存组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分比较 与入院时比较,治疗 2、4、6 d 后两组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平均显著升高,APACHE II 评分、SOFA 评分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与死亡组比较,生存组在各个相应时间点 IRAK1、TRAF6 相对表达水平均较高,APACHE II 评分、SOFA 评分均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 入院时两组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	IRAK1	TRAF6	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
感染性休克组	142	0.44 $\pm$ 0.12	0.50 $\pm$ 0.18	24.58 $\pm$ 5.21	9.81 $\pm$ 2.35
对照组	131	1.04 $\pm$ 0.24	1.12 $\pm$ 0.27	7.23 $\pm$ 1.21	4.03 $\pm$ 1.18
t		26.427	22.481	37.196	25.354
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平、APACHE II、SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$)					
指标	生存组($n=100$)	死亡组($n=42$)	t	P	
IRAK1					
入院时	0.47 $\pm$ 0.08	0.37 $\pm$ 0.06	7.281	<0.001	
治疗 2 d 后	0.56 $\pm$ 0.10 ^a	0.42 $\pm$ 0.08 ^a	8.050	<0.001	

续表 4 两组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平、APACHE II、SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

指标	生存组($n=100$)	死亡组($n=42$)	t	P
治疗 4 d 后	0.69±0.17 ^{ab}	0.51±0.13 ^{ab}	6.144	<0.001
治疗 6 d 后	0.84±0.22 ^{abc}	0.62±0.20 ^{abc}	5.582	<0.001
TRAF6				
入院时	0.53±0.10	0.42±0.12	5.631	<0.001
治疗 2 d 后	0.63±0.17 ^a	0.50±0.11 ^a	4.566	<0.001
治疗 4 d 后	0.71±0.19 ^{ab}	0.60±0.17 ^{ab}	3.245	<0.001
治疗 6 d 后	0.88±0.24 ^{abc}	0.69±0.22 ^{abc}	4.410	<0.001
APACHE II 评分(分)				
入院时	22.86±4.88	28.69±6.25	5.962	<0.001
治疗 2 d 后	19.34±3.47 ^a	24.43±5.78 ^a	6.471	<0.001
治疗 4 d 后	16.53±3.11 ^{ab}	20.12±4.13 ^{ab}	5.675	<0.001
治疗 6 d 后	13.21±2.72 ^{abc}	15.68±3.01 ^{abc}	4.784	<0.001
SOFA 评分(分)				
入院时	8.49±2.04	12.96±3.09	10.148	<0.001
治疗 2 d 后	7.89±1.87 ^a	11.13±3.01 ^a	7.783	<0.001
治疗 4 d 后	6.23±1.36 ^{ab}	9.97±2.36 ^{ab}	11.865	<0.001
治疗 6 d 后	5.19±1.23 ^{abc}	8.24±2.01 ^{abc}	11.051	<0.001

注:与入院时比较,^a $P<0.05$;与治疗 2 d 后本组同指标比较,^b $P<0.05$;与治疗 4 d 后本组同指标比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 APACHE II 评分、SOFA 评分与 IRAK1、TRAF6 的相关性分析 相关性分析显示,感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 与 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈负相关,见表 5。IRAK1 与 TRAF6 呈正相关($r=0.688, P<0.05$)。见图 1。

表 5 APACHE II 评分、SOFA 评分与 IRAK1、TRAF6 的相关性分析				
指标	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	r	P	r	P
IRAK1	-0.643	<0.001	-0.632	<0.001
TRAF6	-0.525	<0.001	-0.472	<0.001

2.5 Logistic 回归分析 将感染性休克患者生存状况作为因变量(死亡=1,生存=0),以感染性休克患

者 IRAK1、TRAF6、APACHE II 评分为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。研究发现,IRAK1、TRAF6 及 APACHE II 评分是影响感染性休克患者生存状况的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

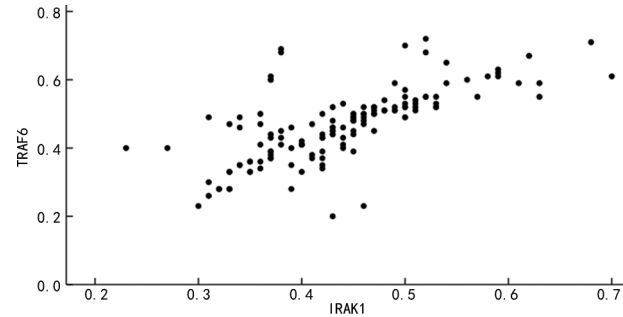


图 1 IRAK1 与 TRAF6 的相关性分析

表 6 感染性休克患者生存状况影响因素的 Logistic 回归分析						
自变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
IRAK1	1.135	0.289	15.422	3.111	1.766~5.482	<0.001
TRAF6	1.128	0.294	14.717	3.089	1.736~5.496	<0.001
APACHE II 评分	1.228	0.312	15.488	3.414	1.852~6.293	<0.001
SOFA 评分	1.186	0.323	13.483	3.274	1.738~6.166	<0.001

2.6 IRAK1、TRAF6 对感染性休克患者生存状况的诊断价值分析 以感染性休克患者否死亡作为状态变量,以生存组和死亡组 IRAK1、TRAF6 为自变量

进行 ROC 曲线分析。结果得出,IRAK1 单独诊断感染性休克患者生存状况的曲线下面积(AUC)为 0.786(95%CI:0.712~0.859,截断值为 0.43,灵敏

度为 59.0%，特异度为 49.9%；TRAF6 单独诊断感染性休克患者的生存状况的 AUC 为 0.739(95%CI: 0.640~0.839, 截断值为 0.450, 灵敏度为 84.0%，特异度为 46.1%；二者联合诊断感染性休克患者的生存状况的 AUC 为 0.886(95%CI: 0.824~0.949, 灵敏度为 90.0%，特异度为 66.3%；二者联合诊断的 AUC 显著大于 IRAK1 单独诊断的 AUC($Z=2.044, P=0.041$), 以及 TRAF6 单独诊断的 AUC($Z=2.442, P=0.015$)。见图 2。

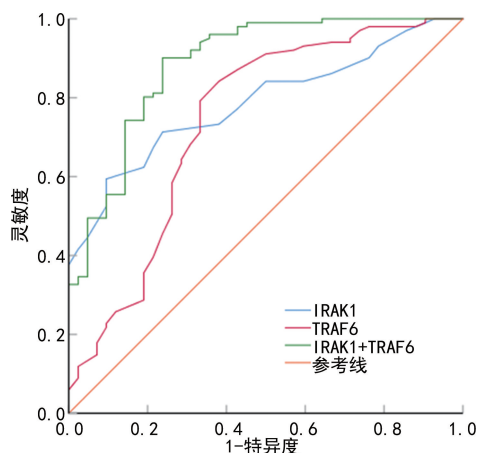


图 2 IRAK1、TRAF6 诊断感染性休克患者生存状况的 ROC 曲线

3 讨 论

感染性休克因病死率高、病情发展迅速、预后不良等特点而备受重症医学领域的关注^[12]。若不能对感染性休克患者进行及时地诊断和治疗,后期则会引发机体组织细胞缺血、代谢系统紊乱、缺氧,从而导致多器官功能衰竭,严重时则威胁患者生命安全^[13-14]。近年来研究表明,早期诊断、及时治疗对改善感染性休克患者预后有明显的提高作用。因此,寻找能有效评估感染性休克患者的生物学指标,对感染性休克患者进行早期监测和及时治疗,以及改善患者生存状况具有重大意义^[15]。

IRAK1 是先天免疫系统的重要组成部分,在多种病原体和细胞因子反应过程中发挥着重要调节作用^[16]。罗瑞文等^[17]研究发现 IRAK1 在类风湿关节炎患者外周血中出现低表达,IRAK1 可能在类风湿关节炎发病过程中发挥着作用。TRAF6 是一种泛素 E3 连接酶,在多种生物调控过程中发挥作用^[18]。研究发现 miR-146 通过抑制 TRAF6 表达,而发挥负调节作用,从而参与口腔扁平苔藓免疫反应中^[19]。TLR4 作为 Toll 样受体家族成员之一,在免疫反应和炎症反应过程中发挥着重要的调节作用。IRAK1、TRAF6 作为 TLR4 通路中重要的转导分子,当 IRAK1、TRAF6 表达改变或 TLR4 出现异常激活状态时,会引发炎症反应异常和免疫应答失衡等现

象^[20]。本研究结果显示,入院时感染性休克组 IRAK1、TRAF6 相对表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与死亡组比较,生存组在各个相应时间点 IRAK1、TRAF6 相对表达水平均较高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 IRAK1、TRAF6 在感染性休克患者中呈低表达,可能是由于 TLR4 通路活化程度减弱,使 IRAK1、TRAF6 呈低表达,从而对下游多种细胞因子的分泌产生影响,进而使炎症反应异常、免疫应答失衡并导致感染性休克的发生。本研究相关性分析显示,感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 与 APACHE II 评分、SOFA 评分均呈负相关,IRAK1 与 TRAF6 呈正相关($r=0.688, P<0.05$),提示 IRAK1、TRAF6 在感染性休克中可能起协同作用,共同参与了感染性休克的发病过程,此外二者与患者病情程度呈负相关,二者表达越低,患者病情越严重。Logistic 回归分析表明,IRAK1、TRAF6、APACHE II 评分、SOFA 评分是影响感染性休克患者生存状况的独立危险因素,提示 IRAK1、TRAF6 可能是预测感染性休克患者生存状况的潜在生物标志物;ROC 曲线分析结果显示,与 IRAK1、TRAF6 二者独立预测感染性休克预后相比,二者联合预测灵敏度和特异度更高,表明 IRAK1 联合 TRAF6 诊断感染性休克患者的生存状况可提高诊断效能,二者联合诊断感染性休克患者生存状况具有较高价值。

综上所述,感染性休克患者 IRAK1、TRAF6 异常表达,均与病情严重程度有关,对感染性休克生存状况具有一定的预测价值,且二者联合诊断预测价值更高。IRAK1、TRAF6 有望成为感染性休克患者临床诊治指导和预后评估的潜在生物标志物。但本研究样本量有限,下一步研究可增加样本量对相关调控机制进行深一步研究。

参考文献

[1] 景丽丽,张玉伟,刘彬等.血清 HMGB1、HBP、IL-10 水平预测脓毒症预后的临床价值[J].中华医院感染学杂志, 2023,33(1):31-34.

[2] VINCENT J L, JONES G, DAVID S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and north America: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1):1-11.

[3] HANTOUSHZADEH S, NOROOZNEZHAD A H. Possible cause of inflammatory storm and septic shock in patients diagnosed with (COVID-19) [J]. Arch Med Res, 2020, 51(4):347-348.

[4] 李彩丽,翟沙,张静等.感染性休克外周血单核细胞 TLR4/MyD88/NF-κB p65 信号通路表达[J].中华医院

感染学杂志, 2022, 32(13):1931-1935.

[5] 徐建英. IRAK1、TRAF6 表达量与口腔扁平苔藓病灶内炎症反应、免疫应答的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(15):2165-2168.

[6] 韩冬, 王雪松, 陈炜, 等. 脓毒症患者死亡危险因素及其与 Toll 样受体基因多态性相关分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(23):3548-3552.

[7] 唐永军, 张红玉, 吴勤奋. 血清 miR-98-5p、TRAF6 mRNA 表达与脓毒症并发肺损伤的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(25):11-15.

[8] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3):193-206.

[9] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.

[10] 武道荣, 闫雪波, 方磊, 等. qSOFA 评分联合 IL-6、PCT、CRP 对 ICU 感染性休克患者病情及预后的评估价值[J]. 安徽医学, 2021, 42(8):850-854.

[11] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-DDCt method[J]. Methods, 2001, 25(4):402-408.

[12] JULIÁN-JIMÉNEZ A, SUPINO M, LÓPEZ TAPIA J D, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America[J]. Emergencias, 2019, 31(2):123-135.

[13] VASQUES-NOVOA F, LAUNDOS T L, CERQUEIRA R J, et al. MicroRNA-155 amplifies nitric oxide/cgmp signaling and impairs vascular angiotensin II reactivity in septic shock[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9):945-954.

[14] ROBERTS R J, MIANO T A, HAMMOND D A, et al. Evaluation of vasopressor exposure and mortality in patients with septic shock[J]. Crit Care Med, 2020, 48(10):1445-1453.

[15] 王小燕, 翁剑青. 感染性休克患者炎症因子水平变化及其临床价值[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(15):99-102.

[16] LIU G J, ZHANG Q R, GAO X, et al. MiR-146a ameliorates hemoglobin-induced microglial inflammatory response via TLR4/IRAK1/TRAF6 associated pathways[J]. Front Neurosci, 2020, 14(1):311.

[17] 龙瑞文, 周烨, 吕蔚然, 等. 类风湿关节炎患者外周血 miR-146a、miR-155、Ets-1 以及 IRAK1 的表达及临床意义[J]. 现代免疫学, 2017, 37(2):115-120.

[18] 沈敦隽, 王听, 黄晓林. 子痫前期患者血清 FOXA1、TRAF6 水平及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11):2604-2610.

[19] 周辉, 唐欣轶, 郭燕. miR-146a 在口腔扁平苔藓患者外周血及组织中表达及与 IRAK1 和 TRAF6 表达的相关性[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(9):949-952.

[20] 聂廷芬, 郑宝勇, 张彦秀. 茶多酚联合 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的效果及对患者 IRAK1、IRAK4、TRAF6 的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(5):590-593.

(收稿日期:2023-05-26 修回日期:2023-11-20)

(上接第 340 页)

[12] VARELA-MARTÍNEZ E, BILBAO-ARRIBAS M, ABENDAÑO N, et al. Identification and characterization of miRNAs in spleens of sheep subjected to repetitive vaccination[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):6239.

[13] GUPTA J, ABDULSAHIB W K, TURKI JALIL A, et al. Prostate cancer and microRNAs: new insights into apoptosis[J]. Pathol Res Pract, 2023, 245(1):154436.

[14] SHI Y, LIU Z, LIN Q, et al. miRNAs and cancer: key link in diagnosis and therapy[J]. Genes (Basel), 2021, 12(8):1289.

[15] LI B, CAO Y, SUN M, et al. Expression, regulation, and function of exosome-derived miRNAs in cancer progression and therapy[J]. FASEB J, 2021, 35(10):e21916.

[16] SHAO Y, LIANG B, LONG F, et al. Diagnostic microRNA biomarker discovery for non-small-cell lung cancer adenocarcinoma by integrative bioinformatics analysis[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017(1):2563085.

[17] WANG J, WANG G, MA H, et al. Enhanced expression of cyclins and cyclin-dependent kinases in aniline-induced cell proliferation in rat spleen[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 250(2):213-220.

[18] CHULU J L, LIU H J. Recent patents on cell cycle regulatory proteins[J]. Recent Pat Biotechnol, 2009, 3(1):1-9.

[19] NILMANI, D' COSTA M, BOTHE A, et al. CDK regulators-Cell cycle progression or apoptosis-scenarios in normal cells and cancerous cells[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2023, 135(1):125-177.

[20] DU Q, LIU W, MEI T, et al. Prognostic and immunological characteristics of CDK1 in lung adenocarcinoma: a systematic analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13(1):1128443.

[21] WEI R, KONG L, XIAO Y, et al. CDK8 regulates the angiogenesis of pancreatic cancer cells in part via the CDK8-β-catenin-KLF2 signal axis[J]. Exp Cell Res, 2018, 369(2):304-315.

(收稿日期:2023-07-13 修回日期:2023-12-01)