

血清TLR4对脓毒症诊断和预后评估的临床价值 及其与促炎性细胞因子的关系*

王志辉¹, 于 帅², 魏 玉¹, 李华河¹

(1. 万宁市人民医院感染科, 万宁 571500; 2. 中国人民解放军总医院海南分院检验科, 三亚 572013)

摘要 目的: 研究血清Toll样受体4(TLR4)对脓毒症诊断和预后评估的临床价值及其与促炎性细胞因子的关系。方法: 选取2019年9月至2021年9月本院收治的149例脓毒症患者(脓毒症组)和110例入住重症监护病房(ICU)的非脓毒症患者(ICU对照组), 同期选取在本院体检中心行体格检查的110例健康志愿者作为健康对照组。根据随访结果将脓毒症患者分为生存组和死亡组。采用酶联免疫吸附试验法检测各组入院时血清TLR4水平, 受试者工作特征(ROC)曲线评估TLR4对脓毒症的诊断效能, Spearman相关系数分析血清TLR4与炎症细胞因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和巨噬细胞炎性蛋白3 α (MIP-3 α)]的关系, 多因素COX回归分析方法分析脓毒症患者死亡的危险因素, Kaplan-Meier曲线分析不同血清TLR4水平脓毒症患者的生存率。结果: 脓毒症组血清TLR4水平高于ICU对照组和健康对照组($P < 0.001$), 死亡组脓毒症患者血清TLR4水平高于生存组($P < 0.001$)。TLR4是脓毒症短期死亡的独立危险因素($P < 0.001$)。血清TLR4水平诊断脓毒症的ROC曲线下面积(AUC)为0.73(95% CI: 0.67~0.79), 预测脓毒症短期死亡的AUC为0.86(95% CI: 0.80~0.92)。Kaplan-Meier曲线显示, 血清TLR4 \geq 1.19 ng/mL的脓毒症患者死亡风险显著增加($P < 0.001$)。脓毒症患者血清TLR4与IL-1 β 、IL-6和MIP-3 α 均呈正相关关系(均 $P < 0.001$)。结论: TLR4对脓毒症的诊断和预后评估有一定的临床价值, 其可能是调节炎症和脓毒症治疗的靶点。

关键词 脓毒症; 诊断; 短期预后; 促炎性免疫反应机制

中图分类号: R459.7 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2022)10-1605-06

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.10.013

Clinical value of serum TLR4 for diagnosis and prognosis assessment of sepsis and its relationship with pro-inflammatory cytokines

Wang Zhihui¹, Yu Shuai², Wei Yu¹, Li Huahe¹. (1. Department of Infection, Wanning People's Hospital, Wanning 571500, China; 2. Department of Laboratory, Hainan Branch of General Hospital of People's Liberation Army, Sanya 572013, China)

Abstract **Object:** To study the clinical value of serum Toll-like receptor 4 (TLR4) for the diagnosis and prognostic assessment of sepsis and its relationship with pro-inflammatory cytokines. **Methods:** One hundred and forty-nine sepsis patients admitted to our hospital from September 2019 to September 2021 (sepsis group) and 110 non-sepsis patients admitted to the intensive care unit (ICU) (ICU control group) were selected, and 110 healthy volunteers who underwent physical examination at our physical examination center during the same period were selected as healthy controls. The sepsis patients were divided into survival and death groups according to the follow-up results. Serum TLR4 levels in each group at admission were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, the diagnostic efficacy of TLR4 for sepsis was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves, the relationship between serum TLR4 and inflammatory cytokines [interleukin (IL)-1 β , IL-6 and macrophage inflammatory protein 3 α (MIP-3 α)] was analyzed by Spearman's correlation coefficient, multi-factor COX regression analysis was conducted to analyze the risk factors for death in sepsis patients, and Kaplan-Meier curves were used to analyze the survival rate of sepsis patients with different serum TLR4 levels. **Results:** Serum

*基金项目: 海南省重点研发计划(No. ZDYFXGFY202007)

收稿日期: 2022-08-12

TLR4 levels were higher in the sepsis group than those in the ICU control and healthy control groups ($P < 0.001$), and sepsis patients in the death group had higher serum TLR4 levels than those in the survival group ($P < 0.001$). TLR4 was an independent risk factor for short-term death in sepsis ($P < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) for serum TLR4 level diagnosing sepsis was 0.73 (95% CI: 0.67-0.79) and the AUC for predicting short-term death in sepsis was 0.86 (95% CI: 0.80-0.92). The Kaplan-Meier curves showed that sepsis patients with serum TLR4 ≥ 1.19 ng/mL had a significantly increased risk of death ($P < 0.001$). Serum TLR4 was positively correlated with IL-1 β , IL-6 and MIP-3 α in sepsis patients (all $P < 0.001$). **Conclusion:** TLR4 has clinical value for the diagnosis and prognostic assessment of sepsis, and it may be a target for regulating inflammation and sepsis treatment.

Keywords sepsis; diagnosis; short-term prognosis; pro-inflammatory immune response mechanism

脓毒症是世界范围内严重的临床问题^[1]。尽管强化护理和治疗方法有所改进,但脓毒症长期发病率和病死率的控制仍不甚理想^[1-2]。由于宿主和传染源之间的复杂相互作用,脓毒症可导致免疫系统中出现失控的全身炎症反应^[3]。Toll样受体(TLR)在先天免疫系统中起着重要作用^[4-6]。TLR4是TLR家族的重要成员之一,可识别细菌脂多糖(LPS)并被其激活,启动蛋白质-蛋白质相互作用级联,导致肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和其他促炎细胞因子产生,从而启动促炎性免疫反应^[5]。体外研究显示,抑制TLR4/核因子 κ B炎症通路能够减轻脓毒症诱导的器官功能障碍^[5-6]。本研究通过分析脓症患者重症监护病房(ICU)入院时血清TLR4水平与临床病理参数和预后的关系,以明确TLR4是否可作为脓毒症早期发病的潜在预测因子和生存分层的关键指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年9月至2021年9月本院收治的149例脓症患者作为脓毒症组,其中男101例,女48例;年龄18~84岁,平均(58.0 \pm 15.3)岁。病例纳入标准:(1)符合2016年制定的脓毒症3.0^[7]诊断标准,感染或高度怀疑感染并序贯器官衰竭估计评分(SOFA)评分 ≥ 2 分;(2)年龄 > 18 岁;(3)入院前2周未接受抗生素治疗。排除标准:(1)再次进入ICU者;(2)有急性心脑血管事件、恶性肿瘤或严重血液病者;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)患有自身免疫性疾病,使用免疫抑制剂或细胞毒药物治疗者。

所有脓症患者至少随访42 d,以死亡为主要终点。根据临床结果,将149例脓症患者分为生存组和死亡组。同期选取110例在ICU接受治疗且无脓毒症或感染迹象的患者作为ICU对照组,其中男71例,女39例,平均年龄(56.1 \pm 10.5)岁。另选取在本院体检中心行体格检查的110例健康志愿者作为健康对照组,其中男79例,女31例,平均年龄(58.4 \pm 15.1)岁。本研究已取得医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 血清TLR4、炎症细胞因子及实验室相关指标检测 入院后48 h内抽取患者外周静脉血,分离血清,保存在-80 $^{\circ}$ C冰箱中。检测血常规、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、乳酸(Lct)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、铁蛋白(Fer)和转铁蛋白(TRF)水平。酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清TLR4、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和巨噬细胞炎性蛋白3 α (MIP-3 α)水平。ELISA试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件分析数据,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征(ROC)曲线评估TLR4对脓毒症的诊断效能及脓症患者死亡的预测能力;Spearman相关系数分析TLR4与IL-1 β 、IL-6和MIP-3 α 的相关性;采用多因素COX回归分析方法分析脓症患者死亡的危险因素;不同血清TLR4水平脓毒症患者的

生存率分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-Rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料和实验室相关指标检测结果比较 与健康对照组和 ICU 对照组比较, 脓毒症组白细胞和中性粒细胞数量增多, 淋巴细胞和血小板数量减少, 红细胞压积降低 ($P < 0.05$); 脓毒症组血清 PCT 水平和 SOFA 评分高于 ICU 对照组, ICU 住院时间长于 ICU 对照组 ($P < 0.05$); ICU 对照组和脓毒症组血清 TLR4、IL-1 β 和 IL-6 水平高于健康对照组, 而且脓毒症组血清 TLR4、IL-1 β 和 IL-6 水平高于 ICU 对照组 ($P < 0.001$), 见表 1。

2.2 影响脓症患者短期生存预后的临床因素

生存组与死亡组年龄、性别、病因、合并症、住院时间呼吸频率、血压、血氧分压等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 死亡组心率、SOFA 评分及血清 PCT、Cr、BUN、TLR4、TNF- α 、MIP-3 α 水平高于生存组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 Spearman 相关分析结果 TLR4 与 IL-1 β ($r = 0.392, P < 0.001$)、IL-6 ($r = 0.346, P < 0.001$) 和 MIP-3 α ($r = 0.432, P < 0.001$) 均呈正相关关系。

2.4 多因素 COX 回归分析结果 将生存组与死亡组差异有统计学意义的变量进一步纳入多因素 COX 回归分析, 结果显示: 血清 TLR4 和 SOFA 评分均为脓症患者短期死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

表1 3组一般资料和实验室相关指标检测结果比较

指标	健康对照组(n=110)	ICU对照组(n=110)	脓毒症组(n=149)	F/ χ^2 /H/Z	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	58.4 \pm 15.1	56.1 \pm 10.5	58.0 \pm 15.3	0.834	0.435
性别(男/女), n(%)	79(71.8)	71(64.5)	101(67.8)	1.344	0.511
白细胞/ $\times 10^9/L, M(P_{25} \sim P_{75})$	5.80(4.88~7.31)	9.22(6.71~12.07) ^a	12.17(8.32~16.82) ^{ab}	113.489	<0.001
中性粒细胞/ $\times 10^9/L, M(P_{25} \sim P_{75})$	3.32(2.83~4.33)	7.25(4.62~9.93) ^a	10.16(6.78~14.69) ^{ab}	138.728	<0.001
淋巴细胞/ $\times 10^9/L, M(P_{25} \sim P_{75})$	1.92(0.80~2.08)	1.36(0.67~1.83) ^a	0.81(0.53~1.22) ^{ab}	130.542	<0.001
单核细胞/ $\times 10^9/L, M(P_{25} \sim P_{75})$	0.37(0.22~0.64)	0.64(0.36~0.93) ^a	0.60(0.32~0.94) ^a	27.815	0.001
红细胞压积, $\bar{x} \pm s$	43.48 \pm 3.36	41.11 \pm 8.58	35.41 \pm 9.33 ^{ab}	37.358	<0.001
血小板/ $\times 10^9/L, M(P_{25} \sim P_{75})$	238(157~375)	195(93~333) ^a	112(64~175) ^{ab}	87.038	<0.001
CRP/(mg/L), $M(P_{25} \sim P_{75})$	-	80.17(37.18~170.22)	94.84(46.33~161.65)	1.452	0.148
PCT/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	-	0.90(0.44~2.57)	2.35(0.83~12.28) ^b	5.301	<0.001
TLR4/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	0.18(0.11~0.23)	0.63(0.32~1.55) ^a	1.45(0.73~2.81) ^{ab}	185.711	<0.001
IL-1 β /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	1.19(0.53~2.45)	1.88(1.02~3.24) ^a	2.43(1.21~5.43) ^{ab}	21.783	<0.001
IL-6/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	4.85(3.32~6.79)	15.85(8.60~23.38) ^a	21.66(14.06~36.10) ^{ab}	113.249	<0.001
TNF- α /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	44.89(27.64~61.83)	76.85(36.57~120.81) ^a	80.0(39.08~139.04) ^a	78.914	<0.001
MIP-3 α /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	32.83(17.10~59.85)	47.36(22.35~91.07) ^a	46.99(23.13~98.08) ^a	13.857	0.009
SOFA 评分/分, $M(P_{25} \sim P_{75})$	-	1.0(1.0~2.0)	5.0(3.0~8.0) ^b	12.775	<0.001
ICU 住院时间/d, $M(P_{25} \sim P_{75})$	-	6.0(2.0~9.0)	13.0(8.0~19.0) ^b	7.897	<0.001

与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 ICU 对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表2 生存组和死亡组脓毒症患者基线资料比较

指标	生存组(n=94)	死亡组(n=55)	t/ χ^2 /Z	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	57.6±15.7	58.5±14.7	0.357	0.721
性别(男/女), n(%)	64(68.1)	37(67.3)	0.010	0.918
病因, n(%)			1.880	0.598
肺部感染	20(21.3)	17(30.9)		
急性胰腺炎	7(7.5)	3(5.5)		
术后感染	10(10.6)	6(10.9)		
其他	57(60.6)	29(52.7)		
合并症, n(%)				
高血压	32(34.0)	22(40.0)	0.533	0.465
糖尿病	12(12.8)	12(21.8)	2.104	0.147
COPD	21(22.3)	16(29.09)	0.847	0.357
心率/(次/min), $\bar{x} \pm s$	94.5±19.5	102.5±20.9	2.339	0.021
呼吸频率/(次/min), $\bar{x} \pm s$	20.5±4.2	20.4±4.4	0.082	0.934
收缩压/kPa, $\bar{x} \pm s$	16.0±2.6	16.2±3.0	0.428	0.669
舒张压/kPa, $\bar{x} \pm s$	9.9±1.9	9.6±1.8	0.948	0.345
白细胞/($\times 10^9/L$), $M(P_{25} \sim P_{75})$	11.69(6.91~16.45)	12.16(10.13~17.36)	-1.497	0.134
中性粒细胞/($\times 10^9/L$), $M(P_{25} \sim P_{75})$	9.78(5.19~14.61)	10.44(8.32~14.82)	-1.052	0.293
淋巴细胞/($\times 10^9/L$), $M(P_{25} \sim P_{75})$	0.85(0.51~1.22)	0.71(0.52~1.19)	-0.751	0.452
单核细胞/($\times 10^9/L$), $M(P_{25} \sim P_{75})$	0.58(0.30~0.88)	0.61(0.38~0.97)	-0.755	0.450
红细胞压积, $\bar{x} \pm s$	35.01±8.14	35.56±11.35	0.343	0.732
血小板/($\times 10^9/L$), $M(P_{25} \sim P_{75})$	107(64~163)	121(61.5~195)	-0.749	0.454
TBil/ $\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25} \sim P_{75})$	17.71(11.40~36.30)	20.30(11.85~45.45)	-0.263	0.793
Cr/ $\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25} \sim P_{75})$	91.0(61.0~165.0)	116.0(77.0~221.0)	-2.807	0.005
BUN/ $\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25} \sim P_{75})$	7.02(4.97~11.99)	10.44(6.81~16.19)	-2.677	0.007
PaO ₂ /kPa, $M(P_{25} \sim P_{75})$	11.7(8.7~14.4)	9.3(7.5~12.3)	-1.869	0.062
PaCO ₂ /kPa, $M(P_{25} \sim P_{75})$	4.7(4.1~5.2)	4.7(4.2~5.5)	-1.018	0.309
Lct/(mmol/L), $M(P_{25} \sim P_{75})$	1.70(1.20~3.50)	2.45(1.55~3.80)	-1.255	0.209
Fer/ $\mu\text{g/L}$, $M(P_{25} \sim P_{75})$	897.50(448.0~1 630.0)	581.00(309.00~1 137.00)	-2.272	0.023
TRF/(g/L), $M(P_{25} \sim P_{75})$	1.33(1.04~1.65)	1.22(0.91~1.73)	-0.515	0.606
CRP/(mg/L), $M(P_{25} \sim P_{75})$	83.68(50.26~150.72)	112.54(57.13~194.53)	-1.711	0.087
PCT/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	2.25(0.93~10.79)	5.53(1.11~20.82)	-2.953	0.003
TLR4/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	1.13(0.68~2.14)	2.91(1.56~4.89)	-7.328	<0.001
IL-1 β /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	2.23(1.21~4.73)	2.57(1.22~5.61)	-0.717	0.473
IL-6/(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	19.58(13.56~31.28)	21.70(13.56~41.31)	-1.714	0.073
TNF- α /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	72.92(17.61~104.0)	97.96(52.21~167.54)	-2.855	0.004
MIP-3 α /(ng/mL), $M(P_{25} \sim P_{75})$	35.49(19.28~66.04)	59.24(31.65~113.75)	-2.103	0.035
SOFA 评分/分, $M(P_{25} \sim P_{75})$	4.0(2.5~6.5)	7.0(5.0~10.0)	-4.314	<0.001
ICU 住院时间/d, $M(P_{25} \sim P_{75})$	14.0(10.0~21.0)	10.0(6.0~17.0)	-1.886	0.059

表3 影响脓毒症患者短期死亡的多因素COX回归分析结果

指标	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
心率	0.006	0.008	0.511	0.475	1.006	0.990~1.021
PCT	-0.004	0.005	0.610	0.435	0.996	0.987~1.005
SOFA评分	0.059	0.040	4.928	0.024	1.061	1.004~1.126
Cr	0.001	0.001	2.489	0.115	1.001	1.000~1.003
BUN	0.008	0.019	0.178	0.673	1.008	0.972~1.046
TLR4	0.315	0.062	25.491	<0.001	1.370	1.212~1.547
TNF- α	0.120	0.071	2.836	0.101	1.128	0.970~1.297
MIP-3 α	0.002	0.002	4.324	0.055	1.002	0.992~1.009

2.5 ROC曲线及Kaplan-Meier生存分析结果

血清TLR4水平诊断脓毒症的AUC为0.73(95% CI: 0.67~0.79), 灵敏度和特异度分别为88.67%、56.52%; TLR4诊断脓毒症的AUC小于SOFA评分(0.96, 95% CI: 0.94~0.98), 大于PCT(0.66, 95% CI: 0.59~0.72), 见图1A。血清TLR4水平预测脓毒症死亡的AUC为0.86(95% CI: 0.80~0.92), 灵敏度为98.2%, 特异度为66.0%, 最佳临界值为1.19 ng/mL; TLR4预测脓毒症死亡的AUC大于SOFA评分(0.71, 95% CI: 0.62~0.80)和PCT(0.65, 95% CI: 0.55~0.74), 见图1B。Kaplan-Meier生存分析显示: 血清TLR4 \geq 1.19 ng/mL的脓毒症患者死亡风险显著增加($P<0.001$), 见图1C。

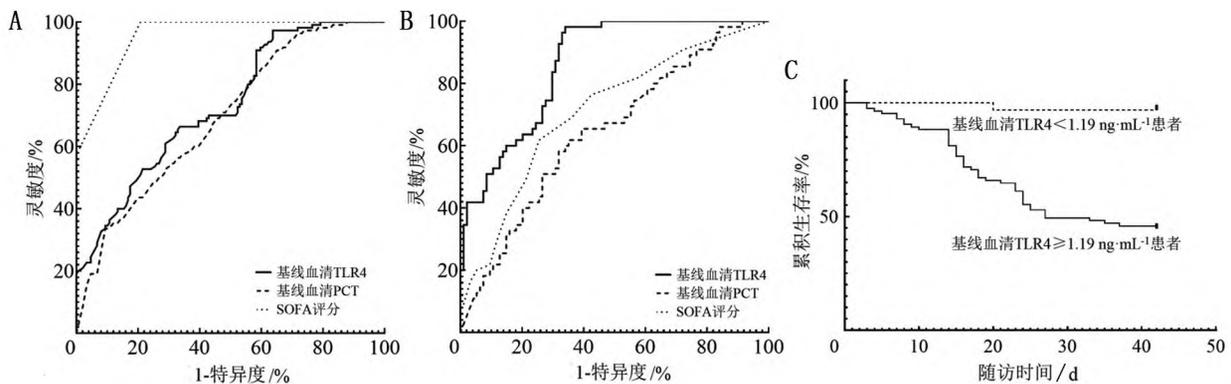


图1 ROC曲线及Kaplan-Meier生存分析结果

3 讨论

TLR为自然免疫系统的组成部分, 可协助宿主创建针对多种病原体的先天性免疫反应和激活获得性免疫反应^[4-5]。脓毒症初期, 补体系统被激活, TLR表达于抗原提呈细胞如单核细胞和巨噬细胞, 对早期病原体的识别和机体固有免疫反应的启动至关重要^[8]。研究表明, 免疫反应失衡是脓毒症的主要病理生理机制之一, 也是脓毒症相关死亡的重要原因^[9]。TLR4是TLR家族的主要成员, 其不能直接与LPS结合, 而是与细胞外衔接蛋白髓样分化蛋白-2(MD-2)结合, 后者识别并结合LPS形成复合物, 最终形成活化的异源二聚体LPS/MD-2/TLR4, 从而启动细胞内信号传导^[8,10]。TLR触发级联反应, 导致细胞核因子- κ B(NF- κ B)激活, 诱导基因产生促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、趋化因子等), 在脓毒症中可能过度激活, 导致严重炎症反应^[11]。TLR4还可通过受损或坏死组织产生的损伤相关分子模式(DAMP)激活机体的免疫细胞^[12]。

研究已证实, 炎症细胞因子风暴是脓毒症患者早期的重要致病因素^[13]。王婷等^[14]报道, 脓毒症患者血清炎症细胞因子IL-6和TNF- α 水平升高。目前, 炎症状态的确定和适当的管理是脓毒症治疗的重点, 可以对处于过度炎症反应或炎症失控的脓毒症患者进行抗炎治疗^[15]。然而, 在临床试验中, 这种疗法未显示出任何益处, 或者在某些情况下降低了生存率^[16-17]。说明单纯的抗炎治疗可能并不能使所有脓毒症患者获益, 而更好地确定患者的免疫状态似乎更有利于对脓毒症进行适当的管理和治疗^[18-20]。

本研究发现, 与ICU对照组和健康对照组比较, 脓毒症患者血清TLR4水平升高, 且与IL-1 β 、IL-6和MIP-3 α 均呈正相关关系; 此外, 短期死亡的脓毒症患者血清TLR4水平高于生存组, 血清TLR4水平升高为脓毒症患者短期死亡的独立危险因素, ROC曲线显示ICU入院时血清TLR4水平在诊断脓毒症及预测脓毒症短期死亡方面具有较高的灵敏度; Kaplan-Meier生存曲线显示, 入院时高水平的TLR4患者短期死亡率较高。结果提示, TLR4可能是脓毒

症发病机制中的一个潜在分子。刺激促炎细胞因子和趋化因子的分泌可能是TLR4影响脓毒症患者预后的原因。

综上,TLR4可能为脓毒症诊断和预后的生物标志物,还可能是脓毒症治疗的新靶点。监测血清TLR4水平有助于临床医生诊断脓毒症及早期识别预后不良的患者。

参考文献:

- [1] 王 仲,魏 捷,朱华栋,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].临床急诊杂志,2020,21(7):517-529.
WANG Z,WEI J,ZHU H D,et al. Expert consensus on the early prevention and interruption of emergency treatment of sepsis in China[J].J Clin Emerg,2020,21(7):517-529
- [2] 曹 钰,柴艳芬,邓 颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.
CAO Y,CHAI Y F,DENG Y,et al. Chinese guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock (2018)[J]. J Clin Emerg,2018,19(9):567-588.
- [3] VAN DER POLL T, SHANKAR-HARI M,WIERSINGA W J.The immunology of sepsis[J]. Immunity,2021,54(11): 2450-2464.
- [4] WANG Y, ZHANG S, LI H,et al.Small-molecule modulators of toll-like receptors[J].Acc Chem Res,2020,53(5): 1046-1055.
- [5] KUZMICH N N, SIVAK K V, CHUBAREV V N,et al. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis[J].Vaccines (Basel), 2017, 5(4):34-58.
- [6] SWANSON L, KATKAR G D, TAM J,et al. TLR4 signaling and macrophage inflammatory responses are dampened by GIV/Girdin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(43):26895-26906.
- [7] ZHOU X, YE Y, TANG G, et al. Sepsis screening tools in the era of Sepsis 3.0[J]. Surg Infect (Larchmt),2018,19(5): 553.
- [8] 关亚男,孙建利,王久吉,等.脓毒症Toll样受体信号通路和细胞免疫炎症因子水平[J].中华医院感染学杂志, 2021,31(4): 486-491.
GUAN Y N,SUN J L,WANG J J,et al. Toll like receptor signaling pathway and cellular immune inflammatory factors with sepsis[J].Chin J Nosocomiol,2021,31(4): 486-491.
- [9] HUANG S J, LI Z L, MA X L, et al. TREML4: a Potential Target for Immunotherapy of Sepsis[J].Discov Med, 2021,32(166):87-92.
- [10] LU Y, QIU Y, CHEN P,et al. ER-localized Hrd1 ubiquitinates and inactivates Usp15 to promote TLR4-induced inflammation during bacterial infection[J]. Nat Microbiol, 2019,4(12):2331-2346.
- [11] 崔文娟,李亚红,胡国鑫,等.脓毒症合并急性肾损伤患者外周血TLR4、HMGB1、MFG-E8表达水平及临床意义[J].实用医学杂志, 2019,35(7):1116-1119,1123.
CUI W J,LI Y H,HU G X,et al.The expression levels and clinical significances of TLR4 ,HMGB1 and MFG-E8 in peripheral blood of patients with sepsis induced acute kidney injury[J].J Pract Med,2019,35(7):1116-1119,1123.
- [12] 张永虎,张丹霞,曾 良.姜黄素通过TLR-4/NF-κB信号通路减轻脓毒症相关的急性肠损伤[J].实用医学杂志, 2020,36(6):735-740.
ZHANG Y H,ZHANG D X,ZENG L. Curcumin alleviates sepsis-related acute intestinal injury through the TLR-4/ NF-κB signaling pathway[J].J Pract Med,2020,36(6):735-740.
- [13] FENG Y, PENG J Y, PENG Z. Blood purification in sepsis and systemic inflammation[J]. Curr Opin Crit Care, 2021,27(6):582-586.
- [14] 王 婷,韦小碗,杨 亮,等.脓毒症患者血清PCT、CRP、IL-6和IL-10水平检测及临床意义[J].陕西医学杂志, 2020,49(11):1510-1514.
WANG T,WEI X W,YANG L,et al. Expression of serum PCT,CRP,IL-6 and IL-10 in patients with sepsis and their clinical diagnostic value[J].Shaanxi Med J,2020,49(11): 1510-1514.
- [15] GRONDMAN I, PIRVU A, RIZA A, et al. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis[J]. Biochem Soc Trans,2020,48(1):1-14.
- [16] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci,2019,20(21): 5376.
- [17] 廖明喻,刘雪健,武免免,等.脓毒症病理生理机制及治疗新方法的探索[J].医学综述,2019,25(3):475-479.
LIAO M Y,LIU X J,WU T T,et al. Pathophysiology and new therapy of sepsis[J].Med Recapitulate,2019,25(3): 475-479.
- [18] 吴健锋.脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(1):30-36.
WU J F. Advance in the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J].J Sun Yat-sen Univ. Med Sci,2020,41(1):30-36.
- [19] CONWAY-MORRIS A, WILSON J, SHANKAR-HARI M. Immune activation in sepsis[J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1):29-42.
- [20] RODRIGUES P R S, PICCO N, MORGAN B P,et al.Sepsis target validation for repurposing and combining complement and immune checkpoint inhibition therapeutics[J]. Expert Opin Drug Discov,2021,16(5):537-551.

本文引用格式:

王志辉,于 帅,魏 玉,等.血清TLR4对脓毒症诊断和预后评估的临床价值及其与促炎性细胞因子的关系[J].广西医科大学学报, 2022, 39(10): 1605-1610.

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.10.013

WANG Z H, YU S, WEI Y, et al. Clinical value of serum TLR4 for diagnosis and prognosis assessment of sepsis and its relationship with pro-inflammatory cytokines[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2022, 39(10): 1605-1610.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.10.013