

本文引文格式:冉悦,廖品琥. LRG1、TLR4在脓毒症患者血清中表达水平及临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(4): 482-485, 492.

【论著与临床报道】

LRG1、TLR4在脓毒症患者血清中表达水平及临床意义

冉悦, 廖品琥

(广西医科大学第一附属医院急诊科, 广西 南宁 530000)

摘要:目的 探讨脓毒症患者血清富亮氨酸- α 2-糖蛋白1(LRG1)、Toll样受体4(TLR4)表达水平及临床意义。方法 选取广西医科大学第一附属医院收治的34例脓毒症患者为脓毒症组,根据病情严重程度分为非休克组($n=13$)和休克组($n=21$),根据入院28d预后不同分为死亡组($n=6$)和存活组($n=28$),同时选取同期健康体检者19例为对照组。检测各组受试者血清LRG1、TLR4表达情况并分析其临床意义。结果 脓毒症组患者血清LRG1、TLR4明显高于对照组($P<0.05$),休克组显著高于非休克组($P<0.05$),死亡组明显高于存活组($P<0.05$),差异具有统计学意义;脓毒症患者血清LRG1、TLR4表达水平分别与疾病严重程度呈正相关($r=0.460, P<0.05$)、($r=0.709, P<0.05$),与预后呈负相关($r=-0.354, P<0.05$)、($r=-0.503, P<0.05$)。结论 TLR4、LRG1在脓毒症患者血清中表达升高,检测患者血清LRG1、TLR4可以为临床评估脓毒症病情和预后提供参考价值。

关键词:脓毒症;富亮氨酸- α 2-糖蛋白1;Toll样受体4

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)04-0482-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.002

Expression levels and clinical significance of LRG1 and TLR4 in serum of patients with sepsis

Ran Yue, Liao Pinhu

(Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of leucine-rich- α 2-glycoprotein-1 (LRG1) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in the serum of patients with sepsis. **Methods** 34 patients with sepsis who were admitted to the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University were selected as the sepsis group. They were divided into a non-shock group ($n=13$) and a shock group ($n=21$) according to the severity of the disease. And they were also divided into the death group ($n=6$) and the survival group ($n=28$) according to the prognosis in 28 days after admission. At the same time, 19 healthy subjects were selected as the control group during the same period. The expressions of serum LRG1 and TLR4 in each group were detected and their clinical significance were analyzed. **Results** The expressions of serum LRG1 and TLR4 in the sepsis group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$); those of the shock group were significantly higher than those in non-shock group ($P<0.05$); those of the death group were significantly higher than those of the survival group ($P<0.05$), which indicated statistically significant differences; Serum LRG1 and TLR4 expression levels were positively correlated with disease severity ($r=0.460, P<0.05$), ($r=0.709, P<0.05$), and negatively correlated with prognosis ($r=-0.354, P<$

基金项目:国家自然科学基金项目(82060022)

第一作者简介:冉悦(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:脓毒症和呼吸窘迫综合征, E-mail:1031726337@qq.com

通讯作者简介:廖品琥(1967-),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:脓毒症和呼吸窘迫综合征, E-mail:liaopinhu@

0.05), ($r = -0.503, P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of TLR4 and LRG1 in serum of patients with sepsis tend to be increased. The detection of serum LRG1 and TLR4 in patients with sepsis can provide reference for clinical evaluation of the state as well as the prognosis of sepsis.

Key words: sepsis; LRG1; TLR4

脓毒症(sepsis)是一种全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),发病机制复杂,免疫炎症级联放大反应是其机制之一^[1-2]。尽管关于脓毒症的研究已经进行了30多年,关于脓毒症生理病理的研究不断加深,脓毒症患者死亡率居高不下。尽管现代医学诊断技术、抗生素的使用、连续肾脏替代疗法、机械通气等医疗手段不断进步,脓毒症依旧是全世界范围内ICU患者死亡的主要原因。因此脓毒症的早期识别和精准治疗意义重大。

富亮氨酸- α -2糖蛋白1(leucine-rich-alpha-2-glycoprotein-1, LRG1)是一种重要的促炎细胞因子,近年来越来越多的研究发现LRG1在多种免疫炎症性疾病的发生发展中起重要的作用^[3-4]。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)属于I型跨膜蛋白,可被多种病原体相关分子模式识别,其信号转导通路在启动先天性免疫应答中起重要作用,通过促进炎症细胞和趋化因子的释放,从而引发脓毒症的炎症免疫反应^[5]。本研究观察脓毒症患者血清中LRG1、TLR4表达情况并分析其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年9月—2021年12月来源于广西医科大学第一附属医院脓毒症患者34例为脓毒症组,男23例,女11例,年龄37~87岁,平均年龄(59.79 ± 11.39)岁。根据病情严重程度分为休克组($n = 21$)和非休克组($n = 13$),根据入院28d预后情况分为存活组($n = 28$)和死亡组($n = 6$)。随机选取同时期同医院进行健康体检人员19例为对照组,男13例,女6例,年龄41~79岁,平均年龄(56.95 ± 9.74)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义。本研究经广西医科大学第一附属医院医学伦理会同意,患者均知情同意。诊断标准:符合脓毒症诊断标准^[6]和脓毒症休克诊断标准^[7]、有明显的感染灶。排除对象:孕妇、哺乳期妇女;恶性肿瘤、自身免疫性疾病、精神病史、血液系统疾病患者;不配合治疗、资料收集不全患者;年龄 < 18 岁患者。

1.2 血清LRG1及TLR4水平检测方法 采集所有患者入院后静脉血样本(体检健康者于体检当日)后,4℃、3 000 r/min离心10 min,收集上清存放于-80℃超低温冰箱,采用酶联免疫吸附法检测血清LRG1、TLR4含量。检测试剂盒购于上海酶联生物科技公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。使用多功

能酶标仪在450 nm波长下依次测定每孔OD值,应用SPSS 20.0软件绘制标准曲线并计算出对应样本浓度。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0对实验数据进行分析,计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,计量资料为非正态分布,以中位数(范围)表示,比较采用Mann-Whitney U 非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;用Spearman方法进行LRG1、TLR4水平与脓毒症严重程度和预后之间的相关分析, $P < 0.05$ 表示具有相关。

2 结果

2.1 LRG1与TLR4在脓毒症组和对照组血清表达水平 脓毒症组患者血清LRG1、TLR4表达水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 LRG1与TLR4在脓毒症组和对照组血清表达水平

组别	n	LRG1/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TLR4/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
脓毒症组	34	731.43 \pm 113.34	16.96 \pm 2.11
对照组	19	428.25 \pm 169.66	11.15 \pm 4.00
t		7.788	6.934
P		< 0.001	< 0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 LRG1与TLR4在不同严重程度患者血清表达水平 脓毒症患者血清LRG1、TLR4表达水平休克组明显高于非休克组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 LRG1与TLR4在不同严重程度患者血清表达水平

组别	n	LRG1/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TLR4/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
休克组	21	771.99 \pm 108.88	18.15 \pm 1.38
非休克组	13	665.90 \pm 89.66	15.04 \pm 1.63
t		2.945	5.960
P		< 0.001	< 0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.3 脓毒症患者死亡组和存活组患者血清LRG1、TLR4水平比较 脓毒症患者经治疗后死亡6例,存活28例,死亡率为17.65%;死亡组患者血清LRG1、

TLR4 相对表达量显著高于存活组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 脓毒症患者死亡组和存活组血清 LRG1、TLR4 水平比较

组别	<i>n</i>	LRG1/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TLR4/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
死亡组	6	814.31 ± 95.39	19.16 ± 1.26
存活组	28	713.67 ± 110.29	16.49 ± 1.97
<i>t</i>		2.070	3.155
<i>P</i>		0.047	0.003

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.4 LRG1、TLR4 与病情严重程度和预后的相关性分析 经 Spearman 相关性分析,脓毒症患者 LRG1、TLR4 表达水平均与脓毒症疾病严重程度呈显著正相关,与预后情况呈显著负相关,见表 4。

表 4 脓毒症患者血清 LRG1、TLR4 与病情严重程度和预后的相关性分析

指标	严重程度		预后	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LRG1	0.460	0.006	-0.354	0.040
TLR4	0.709	<0.001	-0.503	0.002

3 讨论

脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的多器官功能障碍,给患者的健康带来严重的威胁^[6]。脓毒症早期临床表现主要是凝血系统功能障碍,随着病情的恶化,导致脓毒症休克的发生,难以纠正的休克状态和多器官灌注不足使脓毒症患者很容易发生多器官功能损害和死亡,增加了脓毒症患者发病率和死亡率^[8]。有研究表明^[9],脓毒症发病率和死亡率在不同收入国家有着明显的差距,全球死亡病例约 20% 与脓毒症有关。我国流行病学调查显示^[10],脓毒症影响了中国大陆 1/5 的 ICU 患者,其 90 d 病死率为 35.5%。脓毒症发生的病理生理原因复杂,严重炎症反应失衡是其发生的原因之一^[1],临床上尚没有脓毒症特效治疗方法,因此快速评估病情、积极对症治疗对降低脓毒症患者死亡率具有重要意义。

LRG1 是一种分泌型糖蛋白,主要由肝细胞和中性粒细胞合成表达^[11],在参与神经系统突触的形成、神经过程的发育、神经递质传递释放等正常生理活动中起重要作用^[12]。LRG1 的异常表达多见于炎症免疫性疾病和恶性肿瘤性疾病,在哮喘^[13]、急性阑尾炎^[14]、狼疮性肾炎^[15]、细菌性脑膜炎^[16]、炎症性肠病^[17-18]、类风湿关节炎^[19]等疾病中表达显著升高,参

与多种炎症疾病的发生发展。有研究表明,LRG1 作为炎症性疾病的生物学标记,主要通过促进 TGF- β 信号通路依赖 Smads 和非依赖 Smads 途径导致炎症介质的释放来参与免疫炎症性疾病^[20-21];LRG1 可以在中心粒细胞早期被分化,通过激活中心粒细胞导致机体发生炎症反应^[22];在炎症条件下,促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 可以促进单核细胞和中性粒细胞中 LRG1 的产生,直接参与炎症性疾病的发病机制^[23]。生物信息学研究分析发现^[24],LRG1 在脓毒症患者体内高表达,提示 LRG1 是脓毒症潜在新生标志物和治疗靶点,LRG1 及其相关信号通路的研究,可以为脓毒症的治疗提供新的思路。有研究^[25]通过 LPS 诱导建立脓毒症脑损伤小鼠模型发现,LRG1 在模型组小鼠脑组织中表达明显升高,LRG1 基因的沉默可以逆转 LPS 诱导小鼠神经元细胞产生的炎症反应和细胞凋亡,进一步的机制研究发现,沉默 LRG1 可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路减轻脓毒症脑损伤,体内体外研究均表明 LRG1 可能是治疗脓毒症脑损伤的潜在靶点。目前 LRG1 关于脓毒症疾病的临床研究匮乏。本研究结果发现,脓毒症组血清 LRG1 表达水平较对照组显著升高,且随着脓毒症病情的加重,LRG1 的表达呈上升趋势,同时死亡组患者 LRG1 表达水平显著高于存活组,Pearson 相关性分析发现,LRG1 表达水平与脓毒症严重程度呈正相关,与预后情况呈负相关,说明 LRG1 是评估脓毒症疾病严重程度和预后情况的炎症指标,可作为脓毒症诊断和治疗的潜在靶点。

TLR 家族有 13 个成员,其中 TLR4 的研究最为广泛。TLR4 参与识别细菌多糖介导的炎症反应信号转导,革兰阴性杆菌释放的脂多糖或应激产生内源性配体能与 TLR4 结合,启动细胞内炎症信号转导通路激活下游靶基因,促进释放细胞炎症介质和相关细胞因子^[26],诱导中性粒细胞在肺组织的聚集^[27],引发瀑式炎症反应,可导致机体稳态失衡以及多器官功能衰竭^[28]。在宿主防御非感染性损伤中,TLR4 可以被可溶性透明质酸、饱和脂肪酸、纤维连接蛋白和高迁移率族蛋白 1 等内源性基质激活以促进组织修复^[29-30]。TLR4 是先天免疫反应中的主要细胞因子,作为宿主抵御感染的第一道防线,在脓毒症发展进程中起着关键作用^[5]。TLR4 及其相关信号通路的研究有助于了解脓毒症发病机制,为脓毒症治疗提供新的策略。有研究通过建立脓毒症急性肾损伤(AKI)小鼠模型发现,TLR4 信号通路在 LPS 刺激下被激活,导致严重的 AKI,敲除 TLR4 基因的小鼠肾脏功能较模型组得到很大改善,说明 TLR4 基因的敲除对肾小管和肾小球的功能起保护作用^[31]。有临床报道,脓毒症患者血清 TLR4 表达水平较正常人显著升高,且随着脓

毒症病情加重,TLR4 的表达水平也随之升高,进一步通过 Spearman 相关性分析发现,血清 TLR4 表达水平与脓毒症病情严重程度呈正相关^[32]。本研究结果与之相似,说明 TLR4 在脓毒症患者血清中表达升高是一种普遍现象。本研究还发现,死亡组 TLR4 表达水平明显高于存活组,休克组显著高于非休克组,说明 TLR4 与脓毒症患者预后情况和严重程度有关,与江磊^[33]的研究结果相似。本研究证实了 TLR4 在脓毒症疾病中的诊断和预后价值。

综上所述,本研究结果表明脓毒症患者血清 LRG1、TLR4 表达显著升高,且休克组显著高于非休克组,死亡组显著高于存活组。Spearman 相关性研究进一步表明,LRG1、TLR4 的表达与脓毒症严重程度呈正相关性,与预后情况呈显著负相关。本研究说明临床上检测患者血清 LRG1、TLR4 表达水平可用于评估脓毒症病情严重程度和预后情况,为临床上脓毒症的诊断和治疗提供新的方向和理论依据。

参考文献:

[1] FOWLER A A, TRUWIT J D, HITE R D, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(13): 1261-1270.

[2] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.

[3] SERADA S, FUJIMOTO M, TERABE F, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(11): 2169-2179.

[4] YANAGIMACHI M, FUKUDA S, TANAKA F, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 and angiotensinogen as diagnostic biomarkers for Kawasaki disease[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257138.

[5] 曹裕孟, 潘华勤, 张固琴, 等. Toll 样受体 4 在脓毒症中的研究进展[J/OL]. 武汉大学学报(医学版): 1-6[2022-07-06]. Doi:10.14188/j.1671-8852.2021.0891.

[6] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.

[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] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am,

2020, 104(4): 573-585.

[9] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990—2017: analysis for the global burden of disease study[J]. The Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.

[10] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs; a national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.

[11] CAMILLI C, HOEH A E, DE ROSSI G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis [J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 6.

[12] ZOU Y, XU Y, CHEN X, et al. Research progress on leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1: a review[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 809225.

[13] HAO L J, XIE H, ZHANG B, et al. LRG1 downregulation in allergic airway disorders and its expression in peripheral blood and tissue cells[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 202.

[14] RAINER T H, LEUNG L Y, CHAN C, et al. Circulating human leucine-rich α -2-glycoprotein 1 mRNA and protein levels to detect acute appendicitis in patients with acute abdominal pain[J]. Clin Biochem, 2017, 50(9): 485-490.

[15] YANG Y, LUO R, CHENG Y, et al. Leucine-rich α -2-glycoprotein-1 upregulation in plasma and kidney of patients with lupus nephritis[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 122.

[16] CHONG P F, SAKAI Y, TORISU H, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein in the cerebrospinal fluid is a potential inflammatory biomarker for meningitis[J]. J Neurol Sci, 2018, 392: 51-55.

[17] YASUTOMI E, INOKUCHI T, HIRAOKA S, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of mucosal healing in inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2021, 11: 11086.

[18] SHINZAKI S, MATSUOKA K, IJIMA H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis[J]. J Crohn's Colitis, 2017, 11(1): 84-91.

[19] FUJIMOTO M, SERADA S, SUZUKI K, et al. Leucine-rich α -2-glycoprotein as a potential biomarker for joint inflammation during anti-interleukin-6 biologic therapy in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(8): 2056-2060.

[20] LIN M, LIU J M, ZHANG F P, et al. The role of leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 in proliferation, migration, and invasion of tumors[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(2): 283-291.

[21] 于菁, 张俊. 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(17): 2818-2823.

杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属为减轻体重的保护因素, 可以适当的补充含有这些肠道菌群的饮料, 为减重提供了新的思路。

参考文献:

- [1] 国家统计局, 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报(第五号)——人口年龄构成情况[J]. 中国统计, 2021(5):10-11.
- [2] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6):521.
- [3] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11):1-55.
- [4] 陈兴才. 广西少数民族中老年人骨质疏松性少肌性肥胖与高血压的关联性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [5] 周敏, 宁宁, 黄秀峰, 等. 广西壮族中老年人人体成分与营养知识、态度和行为调查[J]. 饮食保健, 2021(46):286-288.
- [6] 杨秀琳, 海向军, 马力扬, 等. 甘肃汉族成人骨强度及其与体成分的关系[J]. 解剖学报, 2020, 51(6):940-944.
- [7] 咪力·波拉提别克. 甘肃省汉族成人人体成分特征研究[D]. 兰州: 西北民族大学, 2018.
- [8] 席焕久, 陈昭. 人体测量方法[M]. 北京: 科学出版社, 2010:159-160.
- [9] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004(1):1-4.

- [10] 罗笑薇, 冯航, 邓琼英, 等. 广西毛南族群体体成分与血脂和尿酸的相关性[J]. 解剖学报, 2022, 53(1):114-119.
- [11] 宾晓芸, 黄秀峰, 周庆辉, 等. 百色壮族中老年人骨密度和体成分的特点及其相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2):183-188, 206.
- [12] 于会新, 李咏兰, 郑连斌, 等. 中国少数民族体成分的变化[J]. 人类学报, 2022, 41(1):36-50.
- [13] BHUPATHIRAJU S N, HU F B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications [J]. Circ Res, 2016, 118(11):1723-1735.
- [14] 台朋岗, 王盛书, 王建华, 等. 肥胖相关测量学指标及老年人群肥胖的测量研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(2):227-230.
- [15] 梅慧娟, 李静, 许圆圆, 等. 台州市 40 岁及以上人群肥胖及影响因素分析[J]. 预防医学, 2020, 32(2):139-143.
- [16] 杨天乐, 黄秀峰, 蒙玥, 等. 广西百色市壮族成人皮褶厚度的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(1):20-24.
- [17] 刘江龙, 陈莹, 甘敏, 等. 肥胖症量化运动处方的制定和实施[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(3):392-398.
- [18] 刘莹, 谭寅凤, 张金月, 等. 超重肥胖和正常体重人群肠道菌群的差异分析[J]. 中国临床研究, 2022, 35(1):21-24.

收稿日期:2022-04-17;修回日期:2022-06-17

(上接第 485 页)

- [22] O'DONNELL L C, DRUHAN L J, AVALOS B R. Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich alpha2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation[J]. J Leukoc Biol, 2002, 72(3):478-485.
- [23] LIU C H, TEO M H F, PEK S L T, et al. A multifunctional role of Leucine-rich- α 2 glycoprotein 1 in cutaneous wound healing under normal and diabetic conditions [J]. Diabetes, 2020, 69(11):2467-2480.
- [24] GONG F C, JI R, WANG Y M, et al. Identification of potential biomarkers and immune features of sepsis using bioinformatics analysis[J]. Mediat Inflamm, 2020, 2020:3432587.
- [25] MIAO Y H, WANG M H, CAI X J, et al. Leucine rich alpha-2-glycoprotein 1 (Lrg1) silencing protects against sepsis-mediated brain injury by inhibiting transforming growth factor beta1 (TGF β 1)/SMAD signaling pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(3):7316-7327.
- [26] SHIREY K A, BLANCO J C G, VOGEL S N. Targeting TLR4 Signaling to Blunt Viral-Mediated Acute Lung Injury[J]. Front Immunol, 2021, 12:705080.
- [27] HOYLE G W. Neurotrophins and lung disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(6):551-558.
- [28] ABOUDOUNYA M M, HEADS R J. COVID-19 and

toll-like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation [J]. Mediat Inflamm, 2021, 2021:8874339.

- [29] JIANG D H, LIANG J R, FAN J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan[J]. Nat Med, 2005, 11(11):1173-1179.
- [30] 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.
- [31] SMITH J A, STALLONS L J, COLLIER J B, et al. Suppression of mitochondrial biogenesis through toll-like receptor 4-dependent mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling in endotoxin-induced acute kidney injury[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352(2):346-357.
- [32] 郭卫东. 不同病情程度脓毒症患者血清 TLR4、APN 水平变化的临床意义[J]. 医学检验与临床, 2021, 32(3):15-17, 5.
- [33] 江磊. 脓毒症患者血小板 TLR4 表达变化与血小板活化的关系及对预后的影响研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(9):76-79.

收稿日期:2022-05-12;修回日期:2022-06-08