

极化液对脓毒症休克兔肾损害的保护作用

王艺铮,李洪琼,杨宇焦,万勇
(川北医学院附属医院麻醉科,四川 南充 637000)

【摘要】目的:探究静脉持续泵注极化液(GIK)对脓毒症休克兔早期肾脏损伤的保护作用。**方法:**30只雄性新西兰大白兔随机分为空白对照组(C组)、林格氏液治疗组(LPS组)和极化液治疗组(GIK组),每组各10只。LPS组和GIK组耳缘静脉注射脂多糖(LPS)建立脓毒症休克兔模型;C组注射等剂量生理盐水。建模成功后,GIK组采用极化液治疗;C组及LPS组采用复方氯化钠治疗。比较三组大白兔平均动脉血压(MAP)、生化指标(血糖、血钾、乳酸)水平、肾损伤指标[肌酐(Scr)、胱抑素C(Cys-C)]水平、肾脏组织炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平、过氧化指标丙二醛(MDA)水平及肾脏组织形态学变化。**结果:**与LPS组相比,GIK组MAP升高($P<0.05$);肌酐和胱抑素C水平下降($P<0.05$);血糖、血钾、乳酸水平更加平稳($P<0.05$);肾脏组织TNF- α 和MDA水平下调($P<0.05$);肾脏组织线粒体受损减轻,HE染色显示肾脏病理损伤更轻($P<0.05$)。**结论:**极化液早期干预有利于维持脓毒症休克兔血流动力学稳定,并通过减轻微循环障碍、减少炎症因子释放、减少过量活性氧的攻击而减轻脓毒症兔肾脏上皮细胞的线粒体损伤,从而对脓毒症兔的肾脏损伤有一定的保护作用。

【关键词】 脓毒症休克;肾损伤;极化液;脂多糖;线粒体

【中图分类号】 R611.4 **【文献标志码】** A

Protective effect of GIK to the kindly of Rabbits with sepsis shock

WANG Yi-zheng, LI Hong-qiong, YANG Yu-jiao, WAN Yong
(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the protective effects of Glucose-insulin-potassium on septic shock kidney damage. **Methods:** 30 male New Zealand white rabbits were randomly divided into blank control group (C group), Ringer's solution treatment group (LPS group) and glucose-insulin-potassium treatment group (GIK group), with 10 rabbits in each group. The rabbit model of septic shock was established by injecting lipopolysaccharide (LPS) into ear margin vein in LPS group and GIK group, C group was injected with equal dose of normal saline. After successful modeling, GIK group was treated with polarization solution, C group and LPS group were treated with compound sodium chloride. The mean arterial pressure (MAP), Serum biochemical indices (Blood glucose, blood potassium, and lactic acid), Renal injury index [Creatinine (Scr), Cystatin C (Cys-C)], renal tissue inflammatory factor [tumor necrosis factor- α (TNF- α)], Malonaldehyde (MDA), and renal histomorphology were compared between the three groups. **Results:** Compared with LPS group, MDA increased in GIK group ($P<0.05$), the levels of Scr and Cys-C decreased ($P<0.05$), blood glucose, blood potassium and lactic acid were more stable ($P<0.05$), the renal tissue TNF- α and MDA levels of GIK group were down-regulated obviously ($P<0.05$). Electron microscope indicated that Mitochondrial structure injury was attenuated significantly, HE staining indicated that renal injury was attenuated significantly as well ($P<0.05$). **Conclusion:** GIK is beneficial to maintain the hemodynamic stability of septic shock rabbits, and reduce the mitochondrial damage of renal epithelial cells of septic rabbits by reducing microcirculation disturbance, reducing the release of inflammatory factors and reducing the attack of excessive reactive oxygen species, so as to protect the renal injury of septic rabbits.

【Key words】 Septic Shock; Renal injury; Glucose-insulin-potassium; Lipopolysaccharide; Mitochondria

脓症患者易发生急性肾损伤,其致病机制复杂,且损伤的严重程度与患者的死亡率增加有关,改善肾脏损伤对临床结局有积极作用^[1]。解决低灌注、微循环障碍、炎症反应、细胞凋亡等问题有望提高治愈率^[2]。在心脏缺血再灌注相关研究中,极化液,尤其是其中成分之一胰岛素,可通过PI3K-Akt信号通路发挥抗凋亡作用,从而对缺血后再灌注的心肌提供保护^[3]。众多研究^[4-7]表明,葡萄糖-胰岛素-钾极化液(glucose-insulin-potassium,GIK)能起抗炎、抗凋亡、改善内皮细胞功能、减轻缺血再灌注损

伤、促进生长因子生成等作用。本研究小组前期已经观察到 GIK 对内毒素血症大鼠脾脏^[8]、肝脏^[9]具有保护作用。本研究旨在观察 GIK 对脓毒性休克后肾脏损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 雄性清洁级新西兰大白兔(12~15 周龄),共 30 只,体重 2.0~3.0 kg,购于川北医学院实验动物中心,实验动物许可证编码:SYXK(川)20165108。本实验已通过川北医学院动物伦理委员会审查,实验人员具备动物实验从业资格。

1.1.2 主要试剂和设备 脂多糖(LPS)购于 Sigma(USA)公司(货号:E:coli055:B5);兔 TNF-α ELISA 试剂盒购于上海瓦兰生物科技有限公司(货号:201610);兔 Cys-C ELISA 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司(货号:m1027348);GIK 配制方法为:将 50%葡萄糖 40 mL、10%氯化钾 5 mL、胰岛素 6.0 IU 使用生理盐水配制成 100 mL 极化液。监护仪(深圳迈瑞生物医疗,型号:MEC-2000);酶标仪(上海科华,型号:KHB ST-360);全自动生化分析仪(德国西门子,型号:Rapidlab348);透射电镜(Quantum Design,型号 H-600IV)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与脓毒血症休克模型建立 30 只大白兔随机分空白对照组(C 组)、LPS 组和 GIK 组,每组各 10 只。环境适应性喂养 2 d,禁食 2 h 后称重记录。耳缘静脉注射 3%戊巴比妥钠(2.5 mL/kg)实施麻醉。LPS 组和 GIK 组耳缘静脉注射脂多糖 0.5 mg/kg,C 组以同样速度注射同等剂量生理盐水,以 LPS 组和 GIK 组动物 2 h 内直接平均动脉压降低至基础值 30%~70%且稳定达 5 min 表示造模成功^[10]。

1.2.2 干预治疗 建模成功后,GIK 组经耳缘静脉泵注极化液 5 mL/h 治疗;C 组和 LPS 组泵注相同单位体积和速度的复方氯化钠溶液治疗。

1.2.3 血气分析及 HE 染色 干预治疗 6 h 后,通过经左侧颈内动脉置入的 24 G 动脉套管针连接压力传感器,连续监测动脉血压。设定动静脉置管操作结束后为时间点 OT,模型建立成功为时间点 T₀,开始干预后的第 3 小时末为 T₃,第 6 小时末为 T₆。分别于 OT、T₀、T₃、T₆ 通过耳缘静脉抽取新鲜静脉血液,3 000 rpm 离心 5 min,取上清液,分别标记并置于 -70 °C 低温冰箱保存备用;分别于 OT、T₀、T₃、T₆ 通过颈内动脉抽取血液标本进行血气分析。6 h 后实验结束,经耳缘静脉注射 10 mL 空气处死动物并

立即开腹取右侧肾脏标本,右侧上 1/2 肾组织称重后使用缓冲液 PBS 制备组织匀浆;右侧下 1/2 肾组织均分为两块,分别使用 4%多聚甲醛溶液和 3%戊二醛固定,用于病理切片 HE 染色和电镜切片。

1.3 观察指标

(1)平均动脉压(MAP):经左侧颈内动脉置入的 24 G 动脉套管针连接压力传感器,使用上述监护仪连续监测动脉血压。记录 OT、T₀、T₃、T₆ 时间点血压值。(2)生化指标(血钾、乳酸、血糖)和肌酐(Scr)值:分别于 OT、T₀、T₃、T₆ 抽取颈内动脉血行血气分析,及测量血钾、乳酸、血糖值。使用 -70 °C 低温冰箱保存的血浆检测 Scr 值。(3)肾脏组织肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、丙二醛(MDA)和静脉血浆中胱抑素 C(Cys-C):采用 ELISA 法检测。取新鲜肾脏组织匀浆,3 500 rpm 离心 10 min,取上清液。在标准孔、样本孔分别加入 50 μL 标准品、样品,标准孔和样本孔加入 100 μL 辣根过氧化物酶标记抗体,空白孔不加。封板,37 °C 恒温箱孵育 60 min。清洗液清洗 5 次,拍打去除孔内气泡。每个孔迅速加入 50 μL 显色试剂 A,再立即分别加入 50 μL 显色试剂 B,37 °C 恒温箱内避光孵育 15 min。加入 50 μL 终止液,15 min 内使用酶标仪测量 450 nm 处各孔的吸光光度值,根据标准曲线计算出样品中 TNF-α 和 MDA 浓度。于 OT、T₀、T₃、T₆ 从耳缘静脉抽取静脉血上清液样本,按照上文描述操作并计算 Cys-C 的实际浓度;(4)肾小管微观结构:将肾脏组织按照大小 0.5~1.0 mm² 修剪,3%戊二醛预固定,1%四氧化锇再固定,丙酮逐级脱水,脱水剂浓度梯度为 30%→50%→70%→80%→90%→95%→100%→100%→100%,将脱完水的组织先后经过脱水剂和环氧树脂渗透液,两试剂比例分别为 3:1、1:1、1:3,每步 30~60 min。将渗透好的样品块放到适当模具中,灌上包埋液包埋,经加温聚合形成包埋块。超薄切片机切出 50 nm 左右的超薄切片,切下的超薄切片漂浮在刀槽液面上,捞至于铜网上,室温下双染色法染色 15~20 min。使用 H-600IV 透射电镜观察,记录拍照;(5)肾脏病理切片:将固定于 4%多聚甲醛溶液中 72 h 的肾脏组织,经过全自动脱水机梯度脱水、修剪、石蜡包埋切片、HE 染色、封片后,采用光学显微镜进行病理组织学检查。先于 40 × 镜下观察大体病变,再选择需观察区域采集 400 × 图片。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,相同时点组间比较采用单因素方差分析,不同时点组内比较采用配对 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GIK 对脓毒症休克兔生命体征的影响

组内比较,注射 LPS 后 LPS 组和 GIK 组实验动物血压下降 ($P < 0.05$);LPS 组补液治疗后血压适当回升,但从 T_3 不再升高,随后缓慢下降;而使用 GIK 治疗的动物血压回升程度始终高于 LPS 组,并持续保持到实验结束 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 GIK 对脓毒症休克兔生化指标的影响

注射 LPS 后,动物血糖升高 ($P < 0.05$),随后逐渐下降,但 LPS 组血糖下降程度大于 GIK 组 ($P < 0.05$)。在 T_6 时,LPS 组血糖均值已经低于 3.9 mmol/L ,而 GIK 组稳定在正常范围内,且与 OT 时组内比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);注射 LPS 后,动物的乳酸持续升高 ($P < 0.01$),并保持此趋势至实验结束,但至 T_6 时 GIK 组升高程度低于 LPS 组 ($P < 0.05$);实验开始后,C 组动物血钾逐渐降低

($P < 0.05$),LPS 组虽然也呈降低趋势,但程度小于 C 组 ($P < 0.05$),而 GIK 组血钾始终高于 LPS 组 ($P < 0.05$)和 C 组 ($P < 0.05$),并始终维持稳定。见图 2。

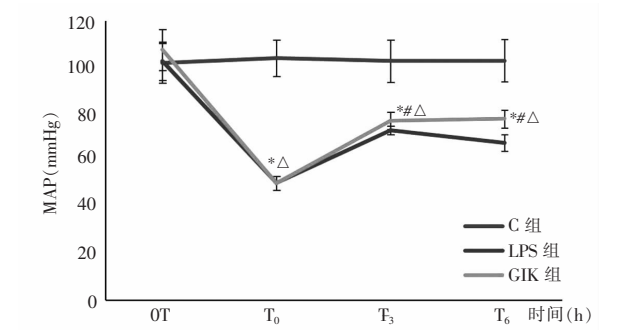


图 1 各组兔平均动脉压 (mmHg) ($\bar{x} \pm s, n=10$)
* $P < 0.05$,与 C 组比较;# $P < 0.05$,GIK 组与 LPS 组比较;△ $P < 0.05$,不同时点组内与 OT 比较。

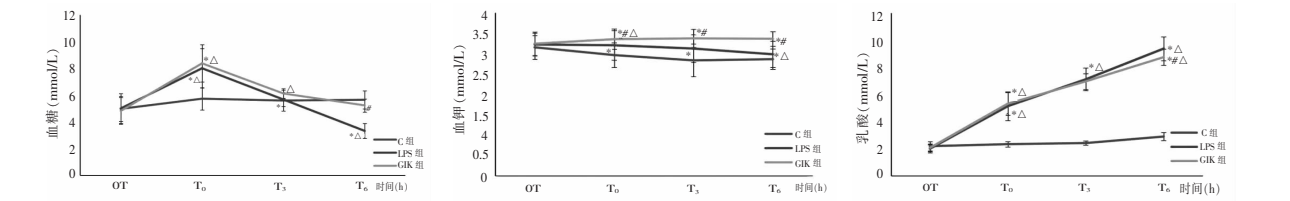


图 2 各组兔生化指标 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

* $P < 0.05$,与 C 组比较;# $P < 0.05$,GIK 组与 LPS 组比较;△ $P < 0.05$,不同时点组内与 OT 比较。

2.3 GIK 对脓毒症休克兔肾脏功能指标的影响

各组 Scr 水平从 T_3 开始就出现差异 ($P < 0.05$),并持续至 T_6 ;GIK 组和 LPS 组 Scr 水平高于正常对照组 ($P < 0.05$),且 LPS 组高于 GIK 组 ($P < 0.05$)。LPS 组和 GIK 组动物 Cys-C 水平从 T_3 开始高于 C 组 ($P < 0.05$),且 LPS 组高于 GIK 组 ($P < 0.05$),直至实验结束。见表 1 及表 2。

2.4 GIK 对脓毒症休克兔肾脏组织炎症和过氧化水平的影响

LPS 组和 GIK 组 TNF- α 和 MDA 均高于 C 组 ($P < 0.05$),且 LPS 组高于 GIK 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组兔各时点 Cys-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)			
组别	T_0	T_3	T_6
C 组 ($n=10$)	0.47 ± 0.08	0.53 ± 0.11	0.54 ± 0.1
LPS 组 ($n=10$)	0.42 ± 0.07	$0.75 \pm 0.23^*$	$0.86 \pm 0.22^*$
GIK 组 ($n=10$)	0.44 ± 0.05	$0.68 \pm 0.14^{* \#}$	$0.79 \pm 0.22^{* \#}$
F 值	1.064	4.443	8.231
P 值	0.359	0.021	0.002

* $P < 0.05$,与 C 组比较;# $P < 0.05$,与 LPS 组比较。

表 3 各组兔肾组织 TNF- α 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	TNF- α (pg/mL)	MDA (mmol/mg)
C 组 ($n=10$)	45.21 ± 5.22	5.86 ± 1.32
LPS 组 ($n=10$)	$255.27 \pm 65.32^*$	$14.94 \pm 1.76^*$
GIK 组 ($n=10$)	$75.85 \pm 12.67^{* \#}$	$8.99 \pm 2.33^{* \#}$
F 值	86.712	38.369
P 值	0.001	0.001

* $P < 0.01$,与 C 组比较;# $P < 0.01$,与 LPS 组比较。

表 1 各组兔各时间 Scr 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	T_0	T_3	T_6
C 组 ($n=10$)	68.66 ± 15.31	84.74 ± 13.21	93.50 ± 14.61
LPS 组 ($n=10$)	71.07 ± 12.72	$178.19 \pm 26.84^*$	$186.68 \pm 27.23^*$
GIK 组 ($n=10$)	70.07 ± 13.13	$127.05 \pm 30.38^{* \#}$	$137.80 \pm 29.94^{* \#}$
F 值	0.084	36.142	35.201
P 值	0.92	0.01	0.01

* $P < 0.05$,与 C 组比较;# $P < 0.05$,与 LPS 组比较。

2.5 肾组织电镜观察结果

正常对照组内皮细胞、基底膜、上皮细胞结构清晰,肾小管上皮细胞表面微绒毛丰富,细胞核染色质分布均匀,胞浆内线粒体、粗面内质网、核糖体等细胞器清晰可见;LPS 组肾小管上皮细胞细胞核染色质聚集,胞浆内线粒体肿胀;GIK 组上皮细胞表面微绒毛丰富,细胞核染色质分布均匀,胞浆内线粒体粗

面内质网,核糖体等细胞器清晰可见。见图3。

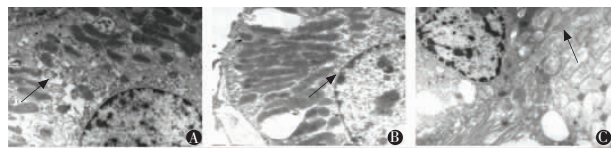


图3 肾脏组织电镜扫描结果

A. C组($\times 20\,000$,箭头:线粒体);B. GIK组($\times 20\,000$,箭头:线粒体);C. LPS组($\times 20\,000$,箭头:线粒体)

2.6 肾组织病理切片 HE 染色结果

正常对照组肾脏皮质和髓质分界清晰,皮质区域肾小球结构未见异常,肾小管和集合管排列规则、有序,未见明显病理变化;LPS组肾脏组织皮质区肾小管和集合管上皮细胞可见大量水肿坏死,间质内血管扩张充血;GIK组肾脏组织皮质和髓质分界清晰,皮质区域肾小球结构未见异常,肾小管和集合管排列规则、有序,可见部分上皮细胞水肿、空泡化。见图4。

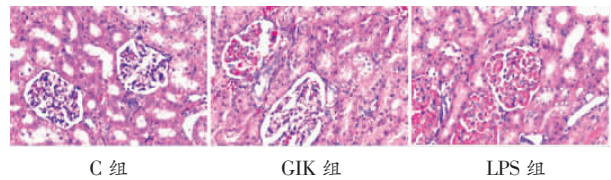


图4 肾脏组织病理切片 HE 染色结果($\times 400$)

3 讨论

本实验中,LPS组实验动物遭受LPS攻击后(T_0)出现动脉血压剧烈下降,经过补液治疗,血压缓慢回升,但从 T_3 开始,血压达到平台期,后再次下降;而GIK组动物的血压缓慢回升,在 T_3 达到平台期后保持此血压水平至 T_6 ,说明GIK能在此动物模型休克早期更好地维持血流动力学稳定,与GIK可改善脓毒症休克患者血流动力学水平的报道一致^[11]。文献表明在脓毒症休克早期尽快液体复苏至关重要^[12-14],本研究结果也表明在早期使用GIK干预治疗对血流动力学稳定有积极意义。

线粒体功能障碍是脓毒症动物体内由微循环障碍、炎症介质和(或)过量活性氧攻击造成的,遭到损伤的线粒体内外膜通透性,最终形成线粒体内呼吸障碍,使线粒体无法通过正常的氧化磷酸化产生能量,进而严重影响肾脏的分泌和重吸收^[15-16]。在本研究中,经过GIK干预的动物的血糖水平波动较LPS组更小。相关研究表明,高血糖、低血糖和血糖波动大与脓毒症患者的高死亡率直接相关^[17],故GIK干预的动物血糖水平更稳定是有利于脓毒症结局的。且GIK组血钾水平波动也更小,乳酸升高幅

度更平缓,表明GIK干预治疗使实验动物的微循环障碍得到改善。炎症反应也是脓毒症休克急性肾损伤的机制^[18],在脓毒症和脓毒性休克中,TNF- α 能够造成脏器损伤,最终发展为包括急性肾损伤在内的多器官功能障碍综合征^[19],TNF- α 表达受到抑制有利于促使失控的促炎/抗炎反应趋于平衡,减轻肾脏组织受到的攻击。有证据^[20]表明,在脓毒症患者和脓毒症动物中血清及肾脏组织TNF- α 水平升高程度与肾脏的器官损伤程度一致。本实验GIK组肾脏组织中TNF- α 水平较LPS组显著降低,推测是由于GIK能通过减少NF- κ B、MAPK通路激活,进而减少TNF- α 的产生和释放。脓毒性肾损伤微循环障碍改变及炎症物质大量产生会导致过氧化水平升高,使氧化与抗氧化失衡,大量的过氧化物质会直接损伤DNA、抑制线粒体呼吸酶和Na⁺-K⁺-ATP酶、激活凋亡酶,造成组织结构和功能的损伤,减少过氧化物生成是减轻过氧化物损伤的主要手段^[16]。丙二醛(MDA)是常用的膜脂氧化的指标,本实验中LPS组肾脏组织MDA水平剧烈升高,经GIK干预后MDA明显降低。说明GIK干预能减轻肾脏细胞过氧化水平,可减少过氧化产物对组织的损伤。同时,高水平的MDA能直接降低线粒体脂质双层膜流动性,破坏线粒体结构,MDA水平下降有利于维持线粒体正常结构。本研究通过电镜观察肾小管上皮细胞,发现LPS组肾小管上皮细胞胞浆内线粒体肿胀明显,而GIK组胞浆内线粒体等细胞器超微机构清晰可见,肿胀程度明显减轻或者无线粒体肿胀及膜断裂。以上实验结果表明,极化液可通过减轻微循环障碍、减少炎症因子释放、减少过量活性氧的攻击而减轻脓毒症兔肾脏上皮细胞的线粒体损伤。

综上,极化液早期干预有利于维持脓毒症休克兔血流动力学稳定,并通过减轻微循环障碍、减少炎症因子释放、减少过量活性氧的攻击而减轻脓毒症兔肾脏上皮细胞的线粒体损伤,从而对脓毒症兔的肾脏损伤有一定的保护作用,但具体机制还有待进一步研究。

参考文献

[1] Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V, *et al.* Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish intensive care units[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(7): 863-872.

[2] Adam R, Catherine M, Sean MB. Pathophysiology and management of septic acute kidney injury[J]. Pediatric Nephrology, 2014, 29(1): 1-12.

[3] 钱学贤. 极化液、胰岛素保护缺血/再灌注的新机制——又一个老药新观点的典范[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 145-147.

[4] Jin PY, Zhang HS, Guo XY, *et al.* Glucose-insulin-potassium therapy in patients with acute coronary syndrome: a meta analysis of random-

ized controlled trials[J]. Cardiovasc Disord, 2014, 14(1): 169 – 176.

[5] Broomhead CJ, Colvin MP. Glucose, insulin, and the cardiovascular system[J]. Heart, 2001, 85(5): 495 – 496.

[6] Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma[J]. Am Surg, 2004, 239(4): 553 – 560.

[7] Jeschke MG, Klein D, Thasler WE, et al. Insulin decreases inflammatory signal transcription factor expression in primary human liver cells after LPS challenge[J]. Molecular Medicine, 2008, 14(1 – 2): 11 – 19.

[8] 惠永岗, 杨宇焦, 陈昌林, 等. 极化液对内毒素血症小鼠脾脏的保护作用[J]. 川北医学院学报, 2016, 5(31): 659 – 662.

[9] 杨宇焦, 左友波, 惠永刚, 等. 极化液对内毒素血症大鼠肝损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 6(32): 602 – 605.

[10] Yu T, Li Q, Liu L, et al. Different effects of propofol and dexmedetomidine on preload dependency in endotoxemic shock with norepinephrine infusion[J]. J Surg Res, 2015, 198(1): 185 – 191.

[11] Kim WY, Baek MS, Kim YS, et al. Glucose-insulin-potassium correlates with hemodynamic improvement in patients with septic myocardial dysfunction[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(12): 3648 – 3657.

[12] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368 – 1377.

[13] Park SK, Shin SR, Hur M, et al. The effect of early goal-directed therapy for treatment of severe sepsis or septic shock: A systemic review and meta-analysis[J]. J Crit Care, 2017, 38: 115 – 122.

[14] Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis[J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(5): 364 – 373.

[15] Spronk PE, Kanoore Edul VS, Ince C, et al. Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS): a new look at sepsis[J]. Intensive Care Emergency Medicine, 2005, Doi: 10. 1007/3-540-26900-2_5.

[16] Kohoutová M, Dejmek J, Tůma Z, et al. Variability of mitochondrial respiration in relation to sepsis-induced multiple organ dysfunction[J]. Physiol Res, 2018, 67(Suppl 4): S577 – S592.

[17] Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, et al. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 153.

[18] Romanovsky A, Morgan C, Bagshaw SM. Bagshaw. Pathophysiology and management of septic acute kidney injury[J]. Pediatric Nephrology, 2014, 29(1): 1 – 12.

[19] Knotek M, Rogachev B, Wang W, et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase[J]. Kidney Int, 2001, 59(6): 2243 – 2249.

[20] Finney SJ, Leaver SK, Evans TW, et al. Differences in lipopolysaccharide and lipoteichoic acid-induced cytokine/chemokine expression[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(2): 324 – 332.

(收稿日期: 2021 – 08 – 11 修回日期: 2021 – 09 – 28)

(上接第 1409 页)

参考文献

[7] Li Y, Tan BB, Zhao Q, et al. ZNF139 promotes tumor metastasis by increasing migration and invasion in human gastric cancer cells[J]. Neoplasma, 2014, 61(3): 291 – 298.

[8] Liu K, Xie F, Gao A, et al. SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 62.

[9] Han P, Li JW, Zhang BM, et al. The lncRNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance via miR-181a-5p-mediated regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 9.

[10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013, 5(10): 47 – 51.

[11] Chen Q, Huang X, Dong X, et al. Long non-coding RNA ERICH3-AS1 is an unfavorable prognostic factor for gastric cancer[J]. PeerJ, 2020, 8: e8050.

[12] Li Y, Tan BB, Zhao Q, et al. Regulatory mechanism of ZNF139 in multi-drug resistance of gastric cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(6): 3603 – 3610.

[13] Tan B, Li Y, Zhao Q, et al. ZNF139 increases multidrug resistance in gastric cancer cells by inhibiting miR-185[J]. Biosci Rep, 2018, 38(5): BSR20181023.

[14] Nie H, Mu J, Wang J, et al. miR1955p regulates multidrug resistance of gastric cancer cells via targeting ZNF139[J]. Oncol Rep, 2018, 40(3): 1370 – 1378.

[15] Fu X, Liu M, Qu S, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 52.

[16] Wang Y, Yu Y, Tsuyada A, et al. Transforming growth factor-beta regulates the sphere-initiating stem cell-like feature in breast cancer through miRNA-181 and ATM[J]. Oncogene, 2011, 30: 1470 – 1480.

[17] Zhu DX, Miao KR, Fang C, et al. Aberrant microRNA expression in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2011, 35(6): 730 – 734.

[18] Pichler M, Winter E, Ress AL, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(3): 198 – 203.

[19] Kanaan Z, Rai SN, Eichenberger MR, et al. Differential microRNA expression tracks neoplastic progression in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer[J]. Hum Mutat, 2012, 33(3): 551 – 560.

(收稿日期: 2021 – 06 – 21 修回日期: 2021 – 07 – 30)