

• 论 著 •

脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 表达及其与疾病转归的关系*

吴梦迪, 丁 胜

连云港市第一人民医院急诊内科, 江苏连云港 222000

摘要:目的 探讨脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清微小核糖核酸(miR)-126、miR-132 表达及其与疾病转归的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月该院收治的 106 例脓毒症并发 ARDS 患者作为研究组,另选取同期在该院收治的 110 例单纯脓毒症患者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测所有研究对象的血清 miR-126、miR-132 相对表达水平。对 106 例脓毒症并发 ARDS 患者入院治疗 28 d 后,根据疾病转归情况分为生存组($n=65$)和死亡组($n=41$)。比较各组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平。绘制受试者工作特征曲线分析血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者预后的预测价值。采用多因素 Logistic 逐步回归分析脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素。结果 研究组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 miR-126、miR-132 预测脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的曲线下面积(AUC)分别为 0.749(95%CI:0.705~0.818)、0.825(95%CI:0.782~0.875),二者联合预测的 AUC 为 0.908(95%CI:0.859~0.954)。多因素 Logistic 逐步回归结果显示,多器官衰竭($OR=3.494, 95\%CI: 1.519\sim 8.037$)、miR-126 <0.75 ($OR=4.707, 95\%CI: 1.834\sim 12.083$)、miR-132 <7.73 ($OR=5.307, 95\%CI: 2.104\sim 13.385$)是脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素($P<0.05$)。结论 脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 表达降低与其不良疾病转归有关,二者有望成为评估脓毒症并发 ARDS 患者预后的生物学指标。

关键词:脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 疾病转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.004

中图法分类号:R563.8

文章编号:1673-4130(2024)16-1936-05

文献标志码:A

Expression of serum miR-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with ARDS and their relationship with disease outcome*

WU Mengdi, DING Sheng

Department of Emergency Internal Medicine, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222000, China

Abstract: Objective To explore the expression of serum microRNA (miR)-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and their relationship with disease outcome. **Methods** A total of 106 patients with sepsis complicated with ARDS admitted to a hospital from January 2021 to July 2023 were selected as the study group, another 110 patients with simple sepsis in the hospital in the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the relative expression levels of miR-126 and miR-132 in serum of all subjects. 106 patients with sepsis complicated with ARDS were divided into survival group ($n=65$) and death group ($n=41$) according to the prognosis of the disease after 28 days' treatment. The relative expression levels of miR-126 and miR-132 in serum of all groups were compared. Receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the prognostic value of serum miR-126 and miR-132 in patients with sepsis complicated with ARDS. Multivariate Logistic stepwise regression was used to analyze the risk factors of disease outcome in patients with sepsis complicated with ARDS. **Results** The relative expression levels of miR-126 and miR-132 in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The relative expression levels of serum miR-126 and miR-132 in the death group were lower than those in the survival group, and

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(H2019109)。

作者简介:吴梦迪,女,医师,主要从事急诊研究。

the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum miR-126 and miR-132 to predict the disease outcome of patients with sepsis complicated with ARDS were 0.749 (95%CI: 0.705–0.818) and 0.825 (95%CI: 0.782–0.875) respectively, and the combined forecast AUC was 0.908 (95%CI: 0.859–0.954). Multivariate Logistic stepwise regression showed that multiple organ failure ($OR = 3.494, 95\%CI: 1.519–8.037$), miR-126 < 0.75 ($OR = 4.707, 95\%CI: 1.834–12.083$), miR-132 < 7.73 ($OR = 5.307, 95\%CI: 2.104–13.385$) were risk factors for disease outcome in patients with sepsis complicated with ARDS ($P < 0.05$). **Conclusion** The decreased expression of serum miR-126 and miR-132 in sepsis complicated with ARDS is related to the adverse disease outcome, and the two may be used as biological indicators to evaluate the prognosis of sepsis complicated with ARDS.

Key words: sepsis; acute respiratory distress syndrome; disease outcome

脓毒症指的是机体对感染反应失调导致的器官功能障碍综合征,通常有寒战、低温、发热、心慌气促等表现^[1]。脓毒症发病率与致死率较高,据研究报道,我国 ICU 脓毒症的发病率达 20%,病死率约 36%,严重脓毒症患者的病死率更是高达 50%^[2]。脓毒症可诱发多脏器功能障碍^[3]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是在短时间内由严重感染,创伤等因素导致的急性弥漫性肺损伤,是脓毒症的常见并发症,脓毒症并发 ARDS 患者预后极差,病死率达 50%~90%^[4]。因此早期诊断治疗脓毒症并发 ARDS,可改善预后提高患者存活率。微小核糖核酸是一类由 21~25 个核苷酸组成的内源性非编码 RNA,在改善内皮细胞损伤和炎症反应方面有一定的作用^[5]。血清 miR-126 可有效保护血管生成和完整性,相关研究显示,血清 miR-126 在脓症患者中表达下调,但在脓毒症并发 ARDS 中研究还较少^[6]。血清 miR-132 在调节炎症反应中有重要作用,可抑制由低营养状态引起的细胞炎症反应,并且具有组织特异性,在癌症、免疫系统等疾病中也有重要作用^[7]。目前与脓毒症并发 ARDS 有关的微小核糖核酸的研究较少,因此本研究结合以上背景,主要探讨脓毒症并发 ARDS 患者与血清 miR-126、miR-132 表达及其与疾病转归的相关性,为预防脓毒症并发 ARDS 及其不良转归的发生提供客观科学的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 7 月本院收治的 106 例脓毒症并发 ARDS 患者作为研究组,其中男 57 例、女 49 例,年龄 40~76 岁,平均(56.27±10.28)岁;体重指数(BMI)19~27 kg/m²,平均(22.73±3.84)kg/m²。纳入标准:(1)符合脓毒症的诊断标准^[8];(2)符合急性呼吸窘迫综合征的诊断标准^[9];(3)患者临床数据完整,精神正常配合度高。排除标准:(1)既往史存在严重肺部疾病;(2)器官移植;(3)严重器官功能障碍;(4)有其他传染性疾病。另选取同期在本院收治的 110 例单纯脓症患者作为对照组,男 63 例、女 47 例,年龄 42~75 岁,平均(54.27±11.54)岁;BMI 18~26 kg/m²,平均

(21.92±4.29)kg/m²。两组基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过(批号:LW-20231024002-01),全部患者及其家属知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-126、miR-132 检测 入院 24 h 内采集所有研究对象空腹状态下静脉血 5 mL,经离心处理出后,保留上层清液,置于-80℃的冰箱等待检测。采用实时荧光定量 PCR 法测定血清 miR-126、miR-132 相对表达水平。按参照说明书提取 miRNA,经紫外分光光度计(济南欧莱博技术有限公司)对 RNA 纯度、浓度。以 10 μL 反应体系将 RNA 通过逆转录合成 cDNA,并经 PCR 试剂盒(上海佰利莱生物科技有限公司)扩增。miR-126 引物正向:5'-AGC-TACTCAAGTCTGAGTAAGTACCGT-3',反向:5'-CTGTCCAAGTCTGAGTTTGACGGC GCATTAT-3';miR-132:正向、反向引物序列分别为 5'-GTAAACCTGTGGGGTAACGCAG-3'、5'-CCG TCGCATCGAATGTTGCG-3',内参为 U6,正向、反向引物序列分别为 5'-CCAGCTCGCTTCGGACA-3'、5'-AACGAACGCTTCATTTGCGT-3'。反应条件:95℃ 15 min;94℃ 20 s,59℃ 30 s,72℃ 34 s(40 个循环)。结果采用相对定量法表示,目的基因 miR-126、miR-132 相对表达水平分别采用 2^{-ΔΔCt} 法计算。

1.2.2 疾病转归 106 例脓毒症并发 ARDS 患者入院治疗 28 d 后,根据患者疾病转归分别分入死亡组($n = 41$)和生存组($n = 65$)。收集死亡组与生存组临床资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、酗酒史、既往病史、脓毒症分级、体温、多器官衰竭情况。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS23.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较行 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的预测价值;采用多因素 Logistic 逐步回归分析脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$)。 $P <$

0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平比较 研究组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-126	miR-132
研究组	106	0.72±0.16	6.69±1.05
对照组	110	0.93±0.21	9.23±1.27
t		8.245	15.988
P		<0.001	<0.001

2.2 不同疾病转归脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 相对表达水平比较 死亡组血清 miR-126、miR-132 相对表达水平低于生存组,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的预测价值 血清 miR-126、miR-132 预测脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的 AUC 分别为 0.749、0.825,二者联合预测的 AUC 为 0.908。见表 3、图 1。

表 2 不同疾病转归脓毒症并发 ARDS 患者血清 miR-126、miR-132 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-126	miR-132
死亡组	41	0.47±0.16	3.63±1.13
生存组	65	0.88±0.28	8.62±1.45
t		10.818	22.013
P		<0.001	<0.001

2.4 脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的单因素分析 死亡组脓毒性休克、多器官衰竭占比高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的预测价值

检测指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-126	0.749	0.705~0.818	0.75	92.52	55.51
miR-132	0.825	0.782~0.875	7.73	92.52	65.48
miR-126+miR-132	0.908	0.859~0.954	—	88.79	86.72

注:—表示无数据。

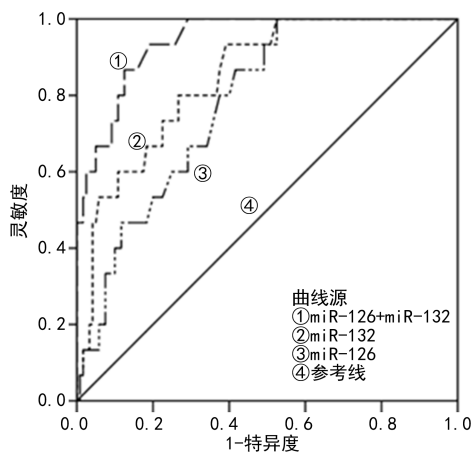


图 1 血清 miR-126、miR-132 对脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的预测 ROC 曲线

表 4 脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 n(%)]

指标	死亡组 (n=41)	生存组 (n=65)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	55.34±10.05	56.29±9.36	0.495	0.622
男/女	24/17	33/32	0.610	0.435
BMI(kg/m ²)	22.67±5.32	23.52±5.49	0.786	0.434
体温(°C)	36.78±0.83	37.02±0.78	1.505	0.135

续表 4 脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 n(%)]

指标	死亡组 (n=41)	生存组 (n=65)	t/ χ^2	P
吸烟史	21(51.22)	28(43.08)	0.671	0.413
酗酒史	16(39.02)	25(38.46)	0.003	0.954
高血压史	22(53.66)	31(47.69)	0.358	0.550
糖尿病史	17(41.46)	30(46.15)	0.224	0.636
高脂血症	13(31.71)	18(27.69)	0.196	0.658
脓毒症分级				
严重脓毒症	18(43.90)	43(66.15)	5.095	0.024
脓毒性休克	23(56.10)	22(33.85)		
多器官衰竭				
是	31(75.61)	29(44.62)	12.825	<0.001
否	6(14.64)	39(60.00)		

2.5 脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析 将脓毒症并发 ARDS 患者的疾病转归作为因变量(存活=0、死亡=1)。单因素分析有意义的指标及血清 miR-126、miR-132 作为自变量,具体赋值如下:多器官衰竭(无=0、有=1);miR-126($< 0.75=1; \geq 0.75=0$);miR-132($< 7.73=1; \geq 7.73=$

0)。多因素 Logistic 逐步回归结果显示:多器官衰竭 ($OR = 3.494, 95\% CI: 1.519 \sim 8.037$)、miR-126 < 0.75 ($OR = 4.707, 95\% CI: 1.834 \sim 12.083$)、miR-

132 < 7.73 ($OR = 5.307, 95\% CI: 2.104 \sim 13.385$) 是脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
多器官衰竭	1.251	0.425	8.664	0.003	3.494(1.519~8.037)
miR-126 < 0.75	1.549	0.481	10.371	0.001	4.707(1.834~12.083)
miR-132 < 7.73	1.669	0.472	12.503	<0.001	5.307(2.104~13.385)

3 讨论

脓毒症并发 ARDS 是一种涉及内皮层炎症和功能障碍的肺部并发症,通常是由脓症患者肺间接损伤引起^[10]。脓毒症是导致 ARDS 的重要危险因素,约 40% 的 ARDS 患者同时诊断出脓毒症,远比其他形式的 ARDS 更致命,患者局部组织氧负载增加会对肺部毛细血管造成严重损伤,甚至导致脏器功能下降,ARDS 进展迅速,患者出现呼吸困难且正常呼吸不能缓解,如得不到及时干预,可能会因呼吸窘迫而出现死亡^[11]。因此,确定精确有效的生物标志物对于预测和改善脓毒症并发 ARDS 患者的治疗结果具有极其重要的意义。

有研究表明,miR-126 基因位于表皮生长因子样结构域 7 基因的 7 号内含子编码,参与多种炎症反应、免疫及肺脏损伤的调控,在细胞增殖、细胞分化、肿瘤转移等多种病理生理过程中发挥着重要作用^[12-14]。本研究结果显示,研究组血清 miR-126 相对表达水平低于对照组,死亡组血清 miR-126 相对表达水平低于生存组,提示血清 miR-126 水平在脓毒症并发 ARDS 患者中表达下调,且与脓毒症并发 ARDS 患者的疾病转归有关,可作为影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的指标。探讨其原因,脓毒症并发 ARDS 患者机体存在严重的炎症反应和细胞坏死,被激活的巨噬细胞及坏死性凋亡细胞都能释放出多种炎症因子,miR-126 能下调炎症性凋亡因子的同时还能抑制血管内皮细胞的炎症性凋亡和氧化自由基的生成^[15]。ZHAO 等^[16]研究中也提到,miR-126 参与支气管哮喘的进程,在支气管哮喘患者的血浆中异常表达。本研究结果显示,血清 miR-126 预测脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的 AUC 为 0.749,灵敏度为 95.52%;血清 miR-126 < 0.75 是脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素。因此调节血清 miR-126 表达抑制炎症反应,对脓毒症并发 ARDS 患者的预后具有潜在的益处。

miR-132 也与炎症反应密切相关,在病毒感染、细菌感染等原因引起的炎症反应中发挥着重要作用^[17]。有研究报道,miR-132-3p 表达上调可以通过抑制 FOXA1、p-I κ B α 和 p65 的表达达到改善脓毒症

的效果^[18]。

本研究结果提示血清 miR-132 在脓毒症并发 ARDS 患者中呈低水平,且与脓毒症并发 ARDS 患者的疾病转归有关,可作为影响脓毒症并发 ARDS 患者预后的指标。探讨其原因,近来研究发现 miRNAs 参与胆碱能抗炎通路(CAP)的调控,miR-132 的靶基因是乙酰胆碱酯酶(AChE)的 mRNA^[19]。CAP 连接中枢神经系统与免疫系统,通过传出迷走神经释放递质乙酰胆碱(ACh),作用于免疫细胞的抗炎免疫调节通路,在多种急性炎症反应中有良好的抗炎抗休克及器官保护作用。当中枢神经系统受到免疫应激时,将刺激传出迷走神经释放 ACh,与巨噬细胞等免疫细胞膜上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体结合,通过抑制免疫细胞内核因子 κB 等与炎症反应有关的信号通路而减少炎症因子的产生^[20]。miR-132 通过靶向 AChE 的 mRNA 的 3'UTR,抑制 AChE 蛋白表达,降低 AChE 的水解活性,增加炎症部位 ACh 的含量来抑制肺泡巨噬细胞的活化,减少促炎因子的产生与分泌,减轻脓毒症并发 ARDS 患者的病情^[21]。本研究结果显示,血清 miR-132 预测脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的 AUC 为 0.825,灵敏度为 95.52%;miR-132 < 7.73 是脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归的危险因素。因此调节血清 miR-126 表达抑制炎症反应,对改善脓毒症并发 ARDS 患者不良预后具有一定作用。对于多器官衰竭的脓毒症并发 ARDS 患者可采取重点监测,以提高患者生存率。

综上所述,低水平血清 miR-126、miR-132 与脓毒症并发 ARDS 患者疾病转归密切相关,二者有望作为脓毒症并发 ARDS 患者的预后生物学指标,且二者联合预测的效能更高。然而,这项研究仍有一些局限性。由于研究样本仅来自一个中心,其多样性有限,无法全面反映患者的整体预后情况。为了更准确地评估该研究结果的可靠性和普适性,有必要增加样本数量,延长患者的生存时间。

参考文献

[1] 商益,林宗钦. ICU 脓毒症休克患者 ΔE_a 、 $\Delta ITBVI$ 、 ΔVTI 与容量反应性关系及预测价值研究[J]. 国际检验医学杂

- 志, 2023, 44(21):2616-2620.
- [2] WENG L, XU Y, YIN P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1):84.
- [3] XIAO C, WANG S, FANG F, et al. Epidemiology of pediatric severe sepsis in main PICU centers in southwest China[J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(12):1118-1125.
- [4] SINHA P, MEYER N J, CALFEE C S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. Annu Rev Med, 2023, 74(1):457-471.
- [5] 王琳, 高洁, 耿芳. 脓毒症患儿外周血 miR-146a、miR-223 的表达及与预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(10):1172-1176.
- [6] 林涛, 何顶秀, 巫金. 血清 miR-126、miR-381 在脓毒症患者中的表达水平及预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1):94-98.
- [7] ZHANG D, LU H, HOU W, et al. Effect of miR-132-3p on sepsis-induced acute kidney injury in mice via regulating HAVCR1/KIM-1[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7):7794-7803.
- [8] 黄勋, 吴安华. 脓毒症诊断标准变迁及热点问题探讨[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6):461-464.
- [9] 杜斌. 急性呼吸窘迫综合征诊断标准:需要更新吗[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(6):444-447.
- [10] CHANG Y, YOO H J, KIM S J, et al. A targeted metabolomics approach for sepsis-induced ARDS and its subphenotypes[J]. Crit Care, 2023, 27(1):263.
- [11] XU C, ZHENG L, JIANG Y, et al. A prediction model for predicting the risk of acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: a retrospective cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):78.
- [12] ZHANG Z S, LIU Y Y, HE S S, et al. Pericytes protect rats and mice from sepsis-induced injuries by maintaining vascular reactivity and barrier function: implication of miRNAs and microvesicles[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1):13.
- [13] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. Crit Care, 2021, 25(1):356.
- [14] MAO X, WU Y, XU W. miR-126-5p expression in the plasma of patients with sepsis-induced acute lung injury and its correlation with inflammation and immune function[J]. Clin Respir J, 2023, 17(7):629-637.
- [15] LI Y, SONG J, XIE Z, et al. Long noncoding RNA colorectal neoplasia differentially expressed alleviates sepsis-induced liver injury via regulating miR-126-5p[J]. IUBMB Life, 2020, 72(3):440-451.
- [16] ZHAO M, LI Y P, GENG X R, et al. Expression level of miRNA-126 in serum exosomes of allergic asthma patients and lung tissues of asthmatic mice[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(10):799-803.
- [17] ZHU H C, SONG W W, ZHAO M L, et al. Effect of miR-132 on lung injury in sepsis rats via regulating Sirt1 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2):1042-1049.
- [18] MARTINEZ B, PELOW P V. MicroRNAs in mouse and rat models of experimental epilepsy and potential therapeutic targets[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(10):2108-2118.
- [19] LI B, NIU S, GENG H, et al. Berberine attenuates neonatal sepsis in mice by inhibiting FOXA1 and NF- κ B signal transduction via the induction of miR-132-3p[J]. Inflammation, 2021, 44(6):2395-2406.
- [20] LI P, ZHOU K, LI J, et al. Acetylcholine suppresses LPS-induced endothelial cell activation by inhibiting the MAPK and NF- κ B pathways[J]. Eur Cytokine Netw, 2022, 33(4):79-89.
- [21] 史晓翠, 李俊聪, 李文雄. 胆碱能抗炎通路对脓毒性急性肾损伤的免疫调控机制[J]. 中国急救医学, 2022, 42(5):448-452.

(收稿日期:2023-12-27 修回日期:2024-04-02)

(上接第 1935 页)

- [18] FENG D, ZHANG F, LI D, et al. Developing an immune-related gene prognostic index associated with progression and providing new insights into the tumor immune microenvironment of prostate cancer[J]. Immunology, 2022, 166(2):197-209.
- [19] MA H, FENG P H, YU S N, et al. Identification and validation of TNFRSF4 as a high-profile biomarker for prognosis and immunomodulation in endometrial carcinoma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):543-559.
- [20] YANG Z, XIA L. Resveratrol inhibits the proliferation, invasion, and migration, and induces the apoptosis of human gastric cancer cells through the MALAT1/miR-383-5p/DDIT4 signaling pathway[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(3):985-996.
- [21] DING F, HONG X, FAN X, et al. DDIT4 novel mutations in pancreatic cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 2021(1):6674404.
- [22] FATTAHI F, KIANI J, ALEMRAJABI M, et al. Overexpression of DDIT4 and TPTEP1 are associated with metastasis and advanced stages in colorectal cancer patients: a study utilizing bioinformatics prediction and experimental validation[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):303-322.

(收稿日期:2023-12-19 修回日期:2024-04-02)