

• 论 著 •

脓毒症患者血清 SERPING1、SERPINE1 水平变化及预后意义*

汪矛斐, 池丹丹, 姜立国, 俞淙轶, 龙贻文, 周文君[△]

上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院重症医学科, 上海 200020

摘要:目的 研究脓毒症患者血清蛋白酶 C1 抑制剂(SERPING1)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 型(SERPINE1)的表达及预后意义。方法 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月在该院诊治的 132 例脓毒症患者为脓毒症组, 根据入院 28 d 内是否死亡, 分为死亡组(34 例)和生存组(98 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SERPING1、SERPINE1 水平。采用多因素 Logistic 回归模型和受试者工作特征曲线研究血清 SERPING1、SERPINE1 评估患者死亡的预测价值。结果 [相比于对照组, 脓毒症组患者血清 SERPING1(331.12 ± 51.80 ng/L vs. 639.04 ± 91.12 ng/L)水平较低, 血清 SERPINE1(412.67 ± 64.84 ng/L vs. 42.33 ± 10.32 ng/L)水平较高, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相比于生存组, 死亡组患者血清 SERPINE1、降钙素原、C 反应蛋白、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分较高, 血清 SERPING1 水平较低, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。血清 SERPING1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($r = -0.779, -0.653$, 均 $P < 0.05$), 血清 SERPINE1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.740, 0.685$, 均 $P < 0.05$)。血清 SERPINE1 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分是患者死亡的危险因素, 血清 SERPING1 是保护因素。血清 SERPING1、SERPINE1 联合检测对脓毒症患者死亡预后评估的曲线下面积为 $0.938(95\%CI: 0.893 \sim 0.968)$, 高于单项指标检测 $0.860(95\%CI: 0.812 \sim 0.899)$ 、 $0.838(95\%CI: 0.781 \sim 0.868)$, 差异有统计学意义($Z = 3.861, 4.015$, 均 $P < 0.001$)。结论 脓毒症患者血清 SERPING1、SERPINE1 水平升高, 与患者病情程度有关, 两者联合对脓毒症患者预后具有较高的评估价值。

关键词: 脓毒症; 蛋白酶 C1 抑制剂; 纤溶酶原激活物抑制剂 1 型; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.011

中图法分类号: R459.7

文章编号: 1673-4130(2024)21-2615-05

文献标志码: A

Changes and clinical significance of serum SERPING1 and SERPINE1 levels in patients with sepsis*

WANG Maofei, CHI Dandan, JIANG Ligu, YU Congyi, LONG Yiwen, ZHOU Wenjun[△]

Department of Intensive Care Medicine, Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200020, China

Abstract: Objective To investigate the expression and prognostic significance of serum protease C1 inhibitor (SERPING1) and plasminogen activator inhibitor type 1 (SERPINE1) in patients with sepsis. **Methods** A total of 132 patients with sepsis treated in the hospital from March 2018 to March 2020 were selected as the sepsis group. According to whether they died within 28 days of admission, they were divided into a death group ($n = 34$) and a survival group ($n = 98$). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the expression of serum SERPING1 and SERPINE1. Multivariate Logistic regression model and receiver operating characteristic curve were used to study the value of serum SERPING1 and serpine1 in evaluating the prognosis of patients' death. **Results** [Compared with the control group, serum SERPING1 (331.12 ± 51.80 ng/L vs. 639.04 ± 91.12 ng/L) was lower and serum serpine1 (412.67 ± 64.84 ng/L vs. 42.33 ± 10.32 ng/L) was higher in the sepsis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$).] Compared to the survival group, the levels of serum SERPINE1, procalcitonin, C-reactive protein, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in the death group were higher, while serum SERPING1 was lower, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Serum SERPING1 showed negative correlation with APACHE II and SOFA scores ($r =$

* 基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(20441901000)。

作者简介: 汪矛斐, 男, 主治医师, 主要从事重症脓毒症方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhouwenjun1021@163.com。网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241014.1135.010.html\(2024-10-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241014.1135.010.html(2024-10-14))

-0.779, -0.653, $P < 0.05$), while serum SERPINE1 showed positive correlation with APACHE II and SOFA scores ($r = 0.740, 0.685, P < 0.05$). APACHE II score, SOFA score, and serum SERPINE1 were risk factors affecting the prognosis of sepsis patients, while serum SERPING1 was a protective factor. The area under the curve of serum SERPING1 and SERPINE1 combined for the evaluation of the death in sepsis patients was 0.938 (95% CI: 0.893-0.968), which was significantly higher than 0.860 (95% CI: 0.812-0.899) and 0.838 (95% CI: 0.781-0.868) of the single detection, and the differences were statistically significant ($Z = 3.861, 4.015, P < 0.001$). **Conclusion** The elevated levels of serum SERPING1 and SERPINE1 in patients with sepsis are related to the severity of the patient's condition. The combination of the two has high prognostic value for sepsis patients.

Key words: sepsis; protease C1 inhibitor; plasminogen activator inhibitor type 1; prognosis

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。研究表明,全球每年患病例数达 4 900 万例,死亡例数高达 1 100 万例^[2]。继发于中枢神经系统以外的感染引起的弥漫性脑功能损伤,死亡率较高^[1-2]。寻找能够评估脓毒症患者预后的血清标志物,对于提高治疗决策的有效性,改善脓毒症患者预后具有重要意义。蛋白酶 C1 抑制剂(SERPING1)是一种高度糖基化的蛋白,能够抑制 C1r、C1s 等补体组分的活化,参与补体级联反应的调节^[3]。研究表明,脓毒症休克患者血清 SERPING1 水平显著降低,其表达变化情况有助于反映住院期间患者病情进展情况,是潜在的脓毒症预后相关血清标志物^[4]。纤溶酶原激活物抑制剂 1 型(SERPINE1)属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员,其作为纤维蛋白溶解的抑制因子,能抑制组织纤溶酶原激活剂和尿激酶,参与机体先天抗病毒免疫、血栓形成等疾病过程^[5]。研究表明,脓毒症患者 SERPINE1 基因 rs1799768 位点的多态性能够增加患者的死亡风险^[6]。目前脓毒症患者血清 SERPING1、SERPINE1 表达及临床意义尚不清楚,本研究旨在探讨脓毒症患者血清 SERPING1、SERPINE1 与病情程度和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2018 年 3 月至 2020 年 3 月就诊于本院的 132 例脓毒症患者,其中男 75 例、女 57 例;年龄 48~79 岁,平均(66.65±8.13)岁;平均体重指数(20.29±2.31)kg/m²;高血压史 26 例;糖尿病史 5 例。纳入标准:(1)脓毒症诊断参考 2016 年国际脓毒症 3.0 诊断标准^[7];(2)年龄 48~79 岁;(3)临床实验室检查资料和随访资料完整。排除标准:(1)妊娠哺乳期者;(2)入院 24 h 内死亡者;(3)合并免疫缺陷性疾病,长期激素使用史者;(4)既往有精神病史或认知功能障碍者。患者及家属同意该研究并签字,本研究符合医院伦理的文件要求并获得审核批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 SERPING1、SERPINE1 检测 留取脓毒症患者住院后第 2 天清晨空腹肘静脉血 5 mL,转入实验室后,离心机上 3 000 r/min,离心 10 min,取

上清进行酶联免疫吸附试验(ELISA)。SERPING1 ELISA 试剂盒购自天津肽链生物科技公司,货号 TL15662。SERPINE1 ELISA 试剂盒购自上海沪震生物科技公司,货号 HZ-0538。终止反应后酶标仪(美国 Biotek 公司,型号 Synergy NEO2)检测 450 nm 处吸光度值,计算样品浓度。

1.2.2 资料收集 收集患者年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病、感染部位(肺部、尿路及腹腔)及 28 d 生存情况。收集入院后 24 h 以内的白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、急性生理学与慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分和序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。根据患者入院 28 d 后的生存情况,分为生存组(98 例)和死亡组(34 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验比较。计数资料以百分率表示,组间采用 χ^2 检验。相关性用 Pearson 相关分析法。多因素 Logistic 回归分析筛选脓毒症预后影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SERPING1、SERPINE1 对脓毒症预后的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后脓毒症患者血清 SERPING1、SERPINE1 水平及临床指标比较 相比于生存组,死亡组患者降钙素原、C 反应蛋白、APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 SERPINE1 水平较高,血清 SERPING1 水平较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 SERPING1、SERPINE1 水平与病情程度的相关性 脓毒症患者血清 SERPING1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关($r = -0.779, -0.653, P < 0.001, < 0.001$),血清 SERPINE1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r = 0.740, 0.685, P < 0.001, < 0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症预后影响因素 以患者是否死亡为因变量(1=是,0=否),结果 APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 SERPINE1 是脓毒症患者死亡的危险因素,SERPING1 是保护因素。见表 2。

2.4 血清 SERPING1、SERPINE1 水平对脓毒症死亡预后的评估意义 血清 SERPING1、SERPINE1 联合检测对死亡预后评估的曲线下面积 (AUC) 为 0.938 (95% CI: 0.893~0.968), 高于单项指标检测

0.860 (95% CI: 0.812~0.899), 0.838 (95% CI: 0.781~0.868), 差异有统计学意义 ($Z = 3.861$, 4.015 , 均 $P < 0.001$)。见表 3。

表 1 不同预后脓症患者血清 SERPING1、SERPINE1 水平及临床指标比较 [n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

参数	生存组 ($n=98$)	死亡组 ($n=34$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	55/43	20/14	0.075	0.784
年龄(岁)	66.37±7.04	67.20±6.92	0.595	0.593
体重指数(kg/m^2)	20.89±2.35	21.10±2.44	0.445	0.657
高血压史	35(35.71)	15(44.12)	0.758	0.384
糖尿病史	14(14.29)	8(23.53)	1.553	0.213
感染部位			0.542	0.762
肺部	44(44.90)	14(41.18)		
尿路	34(34.69)	11(32.35)		
腹腔	20(20.41)	9(26.47)		
C 反应蛋白(mg/L)	60.24±8.27	80.20±10.33	11.346	<0.001
降钙素原(ng/L)	14.31±2.15	17.12±2.20	6.528	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	19.24±3.57	20.19±3.08	1.383	0.169
APACHE II 评分(分)	26.24±3.40	31.35±3.52	7.483	<0.001
SOFA 评分(分)	10.21±2.67	13.44±2.80	6.002	<0.001
SERPING1(ng/L)	414.36±53.74	91.19±32.63	32.091	<0.001
SERPINE1(ng/L)	401.58±61.63	444.64±66.91	3.433	0.001

表 2 脓症患者预后影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
降钙素原	0.178	0.102	3.045	0.124	1.195	0.978~1.459
C 反应蛋白	0.181	0.116	2.435	0.226	1.198	0.955~1.504
APACHE II 评分	0.397	0.151	6.912	<0.001	1.487	1.106~2.000
SOFA 评分	0.376	0.132	8.114	<0.001	1.456	1.124~1.886
SERPING1	-0.298	0.127	5.506	<0.001	0.742	0.579~0.952
SERPINE1	0.307	0.114	7.252	<0.001	1.359	1.087~1.700

表 3 血清 SERPING1、SERPINE1 水平对脓症患者死亡预后的评估价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
SERPING1	0.860	0.812~0.899	102.24 ng/L	0.712	0.905	0.617
SERPINE1	0.848	0.791~0.878	440.63 ng/L	0.728	0.916	0.640
二者联合检测	0.938	0.893~0.968	—	0.904	0.853	0.757

注:—表示无数据。

3 讨论

脓毒症是患者入重症监护室的常见原因,虽然近年来脓毒症的治疗水平得到显著提高,但患者致残率和病死率仍较高,严重威胁着人类的生命健康^[8]。脓毒症的发病机制复杂,包括炎症反应失衡、免疫功能紊乱、凝血机制紊乱等^[9]。研究脓毒症疾病机制,寻找新的脓毒症生物标志物评估脓症患者预后,对于脓毒症

的个体化治疗,降低患者病死率,具有重要意义。

SERPING1 又称为人补体 C1 酯酶抑制剂,调节补体活化、激肽释放酶及 XIIa 因子的灭活的过程,与炎症反应、遗传学血管神经性水肿等疾病关系密切^[10]。研究表明,SERPING1 能够抑制炎症、改善血管通透性,降低败血症患者器官功能障碍的发生风险^[11]。本研究中,脓症患者血清 SERPING1 水平降低,与既

往学者在脓毒症患者中利用高通量的蛋白质质谱检测的结果一致^[11],但该研究仅纳入 9 例脓毒症患者,结果可能存在一定的偏倚,本研究在相对大样本量的基础上进一步验证该结果,提示 SERPING1 的降低可能与脓毒症的疾病发生有关。脓毒症患者血清 SERPING1 降低的原因一方面是脓毒症发生时补体系统过度激活会导致机体 SERPING1 消耗显著增加,导致血清 SERPING1 水平降低。另一方面,脓毒症发生时机体大量肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素(IL)-6 等促炎细胞因子能够抑制 SERPING1 的表达及活性,导致血清 SERPING1 水平降低^[13]。本研究中,脓毒症患者血清 SERPING1 与病情程度相关。分析其机制,脓毒症患者血清 SERPING1 的降低导致激肽释放酶被充分抑制,激肽系统被激活,血管通透性增加,机体固有免疫系统激活产生的大量炎症因子如 IL-1, IL-6 及大量氧自由基分解血管内皮细胞间连接、改变血管内皮细胞骨架结构,导致微血管渗漏和组织水肿,促进脓毒症患者器官功能障碍的发生^[14]。本研究中,血清 SERPING1 是影响脓毒症患者死亡预后的保护因素,提示检测脓毒症患者血清 SERPING1 水平有助于评估患者的生存预后。在盲肠结扎构建的大鼠脓毒症模型中证实,应用外源性补充 SERPING1 可改善脓毒症大鼠肠系膜毛细血管通透性,减少炎症因子的渗漏,减轻器官功能障碍程度,降低动物死亡率^[15]。有学者在脂多糖诱导的脓毒症小鼠模型中发现,采用 SERPING1 预处理也可以明显减轻小鼠全身微血管的通透性,提高动物的生存率^[16]。因此,脓毒症患者血清 SERPING1 降低与患者病情程度有关,是影响患者预后的保护因素,是潜在的评估患者预后的生物标志物。

SERPINE1 又称为纤溶酶原激活物抑制剂 1 型,参与调节机体纤溶系统的活化,在细胞黏附和扩散、皮肤损伤修复及细胞衰老等病理生理学过程。研究表明,SERPINE1 基因的多态性能够增加脓毒症发生的风险,是潜在的药物治疗的靶点^[17]。本研究中,脓毒症患者血清 SERPINE1 显著升高,这与既往学者研究报道一致^[18],但该研究报道的脓毒症患者血清 SERPINE1 水平低于本研究中观察到的结果。分析其原因,该研究纳入样本量较小(仅 60 例),并且所用的检测方法存在,结果可能存在一定的偏倚。另外,本研究纳入的脓毒症患者病情较重,血清 SERPINE1 水平升高更为显著。脓毒症患者血管内皮功能障碍会引起血清 SERPINE1 水平的升高。研究表明,脓毒症时大量炎症因子损伤内皮细胞,造成血管内皮细胞功能障碍,促进 SERPINE1 的生成,导致血清 SERPINE1 水平增加^[19]。本研究中,血清 SERPINE1 水平与脓毒症患者病情程度有关。分析其原因,脓毒症时血清 SERPINE1 水平升高能够抑制机体纤维蛋白溶解系统,凝血系统过度激活,加重机体全身炎症反

应和氧化应激反应,病原菌过度增殖和全身扩散,最终导致失控的全身炎症反应和弥散性凝血功能障碍的发生^[20]。此外,脓毒症时病原菌能够增加肺和肝中的 SERPINE1 信使核糖核酸表达水平和酶活性,SERPINE1 通过抑制纤溶酶原转化为纤溶酶,减弱纤维蛋白溶解,促进细胞外基质积聚和炎症因子的释放,机体抗感染免疫能力降低,加重脓毒症患者病情程度^[6]。本研究中,血清 SERPINE1 是影响脓毒症患者死亡预后的危险因素,提示血清 SERPINE1 水平有助于评估脓毒症患者的预后。有学者报道,利用 UMI-77 治疗脓毒症小鼠后血清 SERPINE1 水平显著降低,抑制补体级联通路和凝血级联反应通路的过度激活,减少 IL-6、IL-1 β 等炎症因子的产生,降低了小鼠的病死率^[21]。本研究中,血清 SERPING1、SERPINE1 联合检测对脓毒症患者死亡预后评估的诊断效能最高,灵敏度为 0.904,特异度为 0.853。临床上,重症科医生可根据血清 SERPING1、SERPINE1 水平对脓毒症患者的不同预后风险进行风险分层,同时采取个体化的治疗措施,改善脓毒症患者的生存预后。

综上所述,脓毒症患者血清 SERPING1 水平降低,SERPINE1 水平升高,两者水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分相关,在脓毒症疾病进展中均发挥重要的促进效应。APACHE II 评分、SOFA 评分、血清 SERPINE1 是脓毒症患者死亡的危险因素,SERPINE1 是保护因素。血清 SERPING1、SERPINE1 联合检测的预测效能最高。本研究的不足在于纳入样本量较小,未能对血清 SERPING1、SERPINE1 水平评估脓毒症患者死亡预后的评估价值进行大样本量的外部验证,有待今后设计前瞻性多中心大样本的临床实验深入研究。

参考文献

- [1] CHIU C, LEGRAND M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34(2): 71-76.
- [2] PURCAREA A, SOVAILA S. Sepsis, a 2020 review for the internist[J]. *Rom J Intern Med*, 2020, 58(3): 129-137.
- [3] CHEN S, LI L Y, WU Z M, et al. SerpinG1: a novel biomarker associated with poor coronary collateral in patients with stable coronary disease and chronic total occlusion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(24): 2761-2774.
- [4] HIROSE T, OGURA H, TAKAHASHI H, et al. Serial change of C1 inhibitor in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *J Intensive Care*, 2018, 6(4): 37-45.
- [5] WEI W F, ZHOU H L, CHEN P Y, et al. Cancer-associated fibroblast-derived PAI-1 promotes lymphatic metastasis via the induction of EndoMT in lymphatic endothelial cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 160-171.
- [6] SHI Q, MU X, HONG L, et al. SERPINE1 rs1799768

- polymorphism contributes to sepsis risk and mortality [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(4): 1218-1224.
- [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] 高戎, 章启东, 杨雯, 等. 老年脓毒症病人 RNA 损伤与 28d 死亡率的相关性研究 [J]. *实用老年医学*, 2023, 37(9): 890-892, 897.
- [9] LIU D, HUANG S Y, SUN J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56-68.
- [10] TARANDOVSKIY I D, BUEHLER P W, KARNAUKHOVA E. C1-inhibitor influence on platelet activation by thrombin receptors agonists [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28(5): 1309-1322.
- [11] AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, JALAL N A, et al. SARS-CoV-2 infection and C1-esterase inhibitor: camouflage pattern and new perspective [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2022, 23(7): 465-474.
- [12] LI L, HUANG L, HUANG C, et al. The multiomics landscape of serum exosomes during the development of sepsis [J]. *J Adv Res*, 2022, 39: 203-223.
- [13] KARNAUKHOVA E. C1-inhibitor: structure, functional diversity and therapeutic development [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(3): 467-488.
- [14] WOZNICA-NIESOBSKA E, LESNIK P, JANC J, et al. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in predicting sepsis-associated liver dysfunction: an observational study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(6): 4846-4857.
- [15] ZETOUNE F S, WARD P A. Role of complement and histones in sepsis [J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7(9): 6169-6178.
- [16] HE Z, SONG Z, MENG L, et al. Lipopolysaccharide-induced transcriptional changes in LBP-deficient rat and its possible implications for liver dysregulation during sepsis [J]. *J Immunol Res*, 2021, 20(1): 8356-8365.
- [17] NAKADA T A, TAKAHASHI W, NAKADA E, et al. Genetic polymorphisms in sepsis and cardiovascular disease: do similar risk genes suggest similar drug targets? [J]. *Chest*, 2019, 155(6): 1260-1271.
- [18] EFAT A, SHOEIB S A, ARAFA A F, et al. Thrombo-inflammatory biomarkers to predict sepsis outcome [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 35(8): 3564-3573.
- [19] WILLIAMS P T. Quantile-specific heritability of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1, aka SERPINE1) and other hemostatic factors [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(10): 2559-2571.
- [20] XU Y, CHEN Q, JIANG Y, et al. UMI-77 modulates the complement cascade pathway and inhibits inflammatory factor storm in sepsis based on TMT proteomics and inflammation array glass chip [J]. *J Proteome Res*, 2023, 22(11): 3464-3474.
- [21] WILLIAMS P T. Quantile-specific heritability of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1, aka SERPINE1) and other hemostatic factors [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(10): 2559-2571.

(收稿日期: 2024-04-08 修回日期: 2024-07-05)

(上接第 2614 页)

- [11] LIU Y, LIAO X W, QIN Y Z, et al. Identification of F5 as a prognostic biomarker in patients with gastric cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9280841.
- [12] LIAO P, LI W, LIU R, et al. Genome-scale analysis identifies SERPINE1 and SPARC as diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer [J]. *OncoTargets and therapy*, 2018; 6969-6980.
- [13] WANG N, HUANG X, LONG Q. Lipid metabolic-related signature CYP19A1 is a potential biomarker for prognosis and immune cell infiltration in gastric cancer [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5075-5088.
- [14] ZHANG C, CHENG Y, CHEN W, et al. Association of CYP19A1 rs28757157 polymorphism with lung cancer risk in the Chinese Han population [J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 400.
- [15] ZHANG Q, DENG T, ZHANG H, et al. Adipocyte-derived exosomal MTTP suppresses ferroptosis and promotes chemoresistance in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(28): e2203357.
- [16] BAI L, WANG W, XIANG Y, et al. Aberrant elevation of GDF8 impairs granulosa cell glucose metabolism via up-regulating SERPINE1 expression in patients with PCOS [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 294-309.
- [17] MAO Y, LI W, HUA B, et al. Silencing of ELK3 induces SM phase arrest and apoptosis and upregulates SERPINE1 expression reducing migration in prostate cancer cells [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2406159.
- [18] SU Y H, WU Y Z, ANN D K, et al. Obesity promotes radioresistance through SERPINE1-mediated aggressiveness and DNA repair of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 53.
- [19] FENG L, LI G, LI D, et al. Cuproptosis-related gene SERPINE1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(12): 10851-10865.
- [20] XU X, ZHANG L, QIAN Y, et al. A SERPINE1-Based immune gene signature predicts prognosis and immunotherapy response in gastric cancer [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1401.

(收稿日期: 2024-01-11 修回日期: 2024-05-20)