

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.004  
文章编号: 1005-8982 (2023) 12-0018-06

急性胰腺炎专题·论著

## 重症急性胰腺炎患者外周血 TLR4、TRAF6 的表达及与并发肝损伤的关系\*

杨威, 黄咏宁, 吕元博, 翁裕杰

(厦门长庚医院 消化内科, 福建 厦门 361028)

**摘要: 目的** 探讨Toll样受体4(TLR4)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)水平在重症急性胰腺炎(SAP)外周血中的表达及与并发肝损伤的关系。**方法** 选取2018年10月—2021年10月厦门长庚医院收治的187例SAP患者,依据是否发生肝损伤分为肝损伤组和无肝损伤组。对比肝损伤组和无肝损伤组临床资料、TLR4和TRAF6 mRNA相对表达量。采用多因素Logistic逐步回归模型分析SAP患者发生肝损伤的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析外周血TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA及两者联合检测对SAP患者肝损伤发生的预测价值。**结果** 187例SAP患者并发肝损伤62例,未并发肝损伤125例。肝损伤组急性胰腺炎床旁严重程度指数(BISAP)评分、脂肪酶、淀粉酶(AMY)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA相对表达量高于无肝损伤组( $P < 0.05$ )。多因素Logistic逐步回归分析结果显示: BISAP评分[OR=2.892(95% CI: 1.482, 5.645)]、TLR4 mRNA [OR=3.334(95% CI: 1.710, 6.512)]、TRAF6 mRNA [OR=3.059(95% CI: 1.567, 5.970)]均为影响SAP患者肝损伤发生的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,外周血TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA及两者联合预测SAP患者肝损伤发生的敏感性分别为80.65%(95% CI: 0.621, 0.872)、77.42%(95% CI: 0.546, 0.824)、75.81%(95% CI: 0.534, 0.819),特异性分别为73.60%(95% CI: 0.503, 0.796)、80.80%(95% CI: 0.617, 0.863)、99.20%(95% CI: 0.725, 0.998),曲线下面积分别为0.792(95% CI: 0.727, 0.848)、0.824(95% CI: 0.762, 0.876)、0.856(95% CI: 0.797, 0.903)。**结论** 外周血TLR4、TRAF6表达均与SAP患者并发肝损伤有关,且外周血TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA联合检测对SAP患者发生肝损伤的预测效能较高。

**关键词:** 重症急性胰腺炎;肝损伤;Toll样受体4;肿瘤坏死因子受体相关因子6

**中图分类号:** R576

**文献标识码:** A

## Expressions of TLR4 and TRAF6 in the peripheral blood of patients with severe acute pancreatitis and their associations with liver injury\*

Yang Wei, Huang Yong-ning, LÜ Yuan-bo, Weng Yu-jie

(Department of Gastroenterology, Xiamen Changgeng Hospital, Xiamen, Fujian 361028, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) in peripheral blood of patients with severe acute pancreatitis (SAP) and their associations with liver injury. **Methods** A total of 187 patients with SAP admitted to our hospital from October 2018 to October 2021 were selected and divided into the occurrence group and the non-occurrence group based on the presence of liver injury. The clinical data and the mRNA expressions of TLR4 and TRAF6 of patients

收稿日期: 2023-02-13

\* 基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(No:2020J01113, No:2021J011262)

[通信作者] 翁裕杰, E-mail: yuchiehwen@163.com; Tel: 15359885476

in the occurrence group and the non-occurrence group were compared. The multivariable Logistic regression analysis was performed to determine the factors affecting the occurrence of liver injury in SAP patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive values of the levels of TLR4 and TRAF6 in peripheral blood alone and their combination for the occurrence of liver injury in SAP patients. **Results** Among 187 SAP patients, 62 cases were complicated with liver injury, while the rest 125 patients were not complicated with liver injury. The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score, the levels of lipase, amylase (AMY), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and tumor necrosis factor (TNF), and the mRNA expressions of TLR4 and TRAF6 in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group ( $P < 0.05$ ). The multivariable Logistic regression analysis showed that the BISAP score [ $\hat{OR} = 2.892$  (95% CI: 1.482, 5.645)], and the mRNA expressions of TLR4 [ $\hat{OR} = 3.334$  (95% CI: 1.710, 6.512)] and TRAF6 [ $\hat{OR} = 3.059$  (95% CI: 1.567, 5.970)] were factors affecting the occurrence of liver injury in SAP patients ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis revealed that the sensitivities of the mRNA expressions of TLR4 and TRAF6 in peripheral blood alone and their combination in predicting liver injury in SAP patients were 80.65% (95% CI: 0.621, 0.872), 77.42% (95% CI: 0.546, 0.824), and 75.81% (95% CI: 0.534, 0.819), with the corresponding specificities being 73.60% (95% CI: 0.503, 0.796), 80.80% (95% CI: 0.617, 0.863), and 99.20% (95% CI: 0.725, 0.998), and the corresponding areas under the ROC curves (AUCs) being 0.792 (95% CI: 0.727, 0.848), 0.824 (95% CI: 0.762, 0.876) and 0.856 (95% CI: 0.797, 0.903), respectively. **Conclusions** The expressions of TLR4 and TRAF6 in peripheral blood are related to liver injury in SAP patients, and the combination of the mRNA expressions of TLR4 and TRAF6 in peripheral blood exhibits a high predictive value for the occurrence of liver injury in SAP patients.

**Keywords:** severe acute pancreatitis; liver injury; Toll-like receptor 4; tumor necrosis factor receptor-associated factor 6

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床常见的急腹症之一, 临床特点主要为急性上腹痛、淀粉酶 (Amylase, AMY) 升高等<sup>[1]</sup>。相关研究报道, 约 15% AP 患者可发展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)<sup>[2-3]</sup>, SAP 病情进展迅速, 并发症较多。肝脏是 SAP 患者最易受损的器官之一, 18% ~ 52% 患者可发生急性肝损伤, 严重威胁了 SAP 患者的身体健康<sup>[4]</sup>。及早预测 SAP 患者肝损伤的发生有助于改善预后, 但目前尚缺乏评估 SAP 患者并发肝损伤的特异性指标。

Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 为一种分子模式识别受体, 可通过结合特异性配体激活核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号分级, 并上调下游诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 进而形成 TLR4/iNOS 信号通路, 参与疾病的发生、发展<sup>[5]</sup>。肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor-associated factor 6, TRAF6) 是一种可与 NF- $\kappa$ B 受体激活因子等结合的衔接蛋白, 可激活多种信号通路, 影响疾病进展<sup>[6]</sup>。目前 SAP 患者外周血 TLR4、TRAF6 表达水平与并发肝损伤的关系尚不清楚。故本研究以厦门长庚医院收治的 187 例 SAP 患者为研究对象, 探讨其关系,

现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取 2018 年 10 月—2021 年 10 月厦门长庚医院收治的 187 例 SAP 患者。其中, 男性 124 例、女性 63 例; 年龄 23 ~ 72 岁, 平均 (44.79 ± 9.86) 岁; 体质指数 (body mass index, BMI) 18.62 ~ 26.74 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (22.34 ± 2.01) kg/m<sup>2</sup>。病因: 高脂血症性 41 例, 胆源性 86 例, 酒精性 39 例, 其他 21 例。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合《中国急性胰腺炎诊疗指南 (2019 年, 沈阳)》<sup>[7]</sup> 中 SAP 的诊断标准, 并经影像学确诊; ②急性胰腺炎床旁严重度指数 (BISAP)<sup>[8]</sup> 评分 ≥ 3 分; ③年龄 > 18 岁。

**1.2.2 排除标准** ①临床操作或外科手术等因素导致的胰腺炎; ②有药物滥用史、吸毒史; ③重要脏器功能不全; ④近 1 个月内服用抗生素或免疫抑制剂; ⑤妊娠或哺乳期女性; ⑥恶性肿瘤; ⑦伴免疫缺

陷或传染性疾病;⑧精神疾病或认知功能障碍。

### 1.3 实时荧光定量聚合酶链反应检测外周血 TLR4、TRAF6 的表达

采集患者入院 24 h 内空腹(禁食 $\geq 12$  h)外周血 3 mL,通过 Ficoll 密度梯度离心法分离患者外周血单个核细胞,TRIzol 法提取 RNA(试剂盒购自北京奥秘佳得医药科技有限公司),逆转录为 cDNA。TLR4、TRAF6 及内参基因  $\beta$ -actin 正反向引物均由上海生工生物工程股份有限公司设计并合成。TLR4 正向引物:5'-GTTACGTAGTCACATGATCATG-3',反向引物:5'-GACATGATCGATCCTAGTAGTG-3',长度 123 bp;TRAF6 正向引物:5'-TGACC TAGATCGTACGTAAGT-3',反向引物:5'-AGCA TTAGAGCTGTACTGACT-3',长度 116 bp; $\beta$ -actin 正向引物:5'-GTCATGATGCCTAGTAGGTTAC-3',反向引物:5'-TATGATATACGATCGAAGTCGA-3',长度 125 bp;实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应条件:92 °C 预变性 2 min;92 °C 变性 12 s;63 °C 退火 23s;75 °C,延伸 20 s,共 41 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 TLR4 和 TRAF6 mRNA 相对表达量。

### 1.4 肝损伤判断

血清总胆红素 $\geq 34 \mu\text{mol/L}$ ,丙氨酸氨基转移酶超过正常值 2 倍以上判定为合并肝损伤<sup>[9]</sup>,并依据是否发生肝损伤分为肝损伤组和无肝损伤组。

### 1.5 临床资料收集

收集影响 SAP 患者肝损伤发生的有关资料,主要包括性别、年龄、BMI、BISAP 评分、是否合并基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟史、饮酒史、病因、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、肌酐、血清脂肪酶、AMY、肌酸激酶、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(C-reactive

protein, PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;影响因素的分析用多因素 Logistic 逐步回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SAP 患者肝损伤发生情况

187 例 SAP 患者并发肝损伤 62 例(肝损伤组)、未并发肝损伤 125 例(无肝损伤组)。

### 2.2 肝损伤组与无肝损伤组患者临床资料比较

肝损伤组与无肝损伤组的性别构成、年龄、BMI、吸烟史、合并基础疾病、饮酒史、WBC、Hb、病因、肌酐、肌酸激酶水平比较,经  $t$  或  $\chi^2$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组 BISAP 评分、脂肪酶、AMY、IL-6、CRP、PCT、TNF- $\alpha$  水平比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );肝损伤组 BISAP 评分、脂肪酶、AMY、IL-6、CRP、PCT、TNF- $\alpha$  水平均高于无肝损伤组。见表 1。

### 2.3 肝损伤组与无肝损伤组患者外周血 TLR4 和 TRAF6 mRNA 相对表达量比较

肝损伤组与无肝损伤组 TLR4 和 TRAF6 mRNA 相对表达量比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );肝损伤组 TLR4 和 TRAF6 mRNA 相对表达量高于无肝损伤组。见表 2。

### 2.4 SAP 患者发生肝损伤的多因素分析

以 SAP 患者是否并发肝损伤为因变量(未发生=0,发生=1),以 BISAP 评分、脂肪酶、AMY、IL-6、

表 1 肝损伤组与无肝损伤组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	BISAP 评分 ( $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例(%)	合并基础疾病 例(%)		
							高血压	糖尿病	高脂血症
无肝损伤组	125	78/47	43.75 $\pm$ 10.28	22.43 $\pm$ 2.07	3.57 $\pm$ 0.21	51(40.80)	27(21.60)	21(16.80)	18(14.40)
肝损伤组	62	46/16	46.89 $\pm$ 11.32	22.15 $\pm$ 2.21	4.06 $\pm$ 0.34	32(51.61)	13(20.97)	10(16.13)	7(11.29)
$t/\chi^2$ 值		2.580	1.901	0.851	12.126	1.963	0.010	0.013	0.346
P 值		0.108	0.059	0.396	0.000	0.161	0.921	0.908	0.556

续表 1

组别	饮酒史 例(%)	WBC/( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	Hb/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	病因 例(%)				血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )
				高脂血症	胆源性	酒精性	其他	
无肝损伤组	43(34.40)	9.61 $\pm$ 4.03	98.84 $\pm$ 22.59	28(22.40)	59(47.20)	23(18.40)	15(12.00)	91.13 $\pm$ 10.85
肝损伤组	27(43.55)	10.25 $\pm$ 3.18	95.13 $\pm$ 23.06	13(20.97)	27(43.55)	16(25.81)	6(9.68)	94.06 $\pm$ 10.27
$t/\chi^2$ 值	1.481	1.093	1.050		1.377			1.769
$P$ 值	0.224	0.276	0.295		0.241			0.079

组别	脂肪酶(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	AMY(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	肌酸激酶(u/L, $\bar{x} \pm s$ )	IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	CRP(mg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	PCT(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	TNF- $\alpha$ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )
无肝损伤组	426.72 $\pm$ 58.49	784.52 $\pm$ 76.84	8.21 $\pm$ 1.37	76.54 $\pm$ 9.25	16.58 $\pm$ 3.76	5.46 $\pm$ 1.54	4.19 $\pm$ 0.82
肝损伤组	503.42 $\pm$ 62.75	815.43 $\pm$ 85.21	8.64 $\pm$ 1.53	80.45 $\pm$ 10.32	18.23 $\pm$ 3.92	6.13 $\pm$ 1.75	4.51 $\pm$ 0.87
$t/\chi^2$ 值	8.239	2.497	1.943	2.618	2.785	2.675	2.462
$P$ 值	0.000	0.013	0.054	0.010	0.006	0.008	0.015

表 2 肝损伤组与无肝损伤组患者外周血 TLR4 和 TRAF6 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TLR4 mRNA	TRAF6 mRNA
肝损伤组	62	3.12 $\pm$ 0.63	2.81 $\pm$ 0.57
无肝损伤组	125	1.83 $\pm$ 0.41	1.76 $\pm$ 0.39
$t$ 值		16.828	14.783
$P$ 值		0.000	0.000

CRP、PCT、TNF- $\alpha$ 、TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA (赋值 为实测值) 为自变量, 进行多因素 Logistic 逐步回归 分析( $\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$ ), 结果显示: BISAP 评分 [ $\hat{OR}=2.892$  (95% CI: 1.482, 5.645)], TLR4 mRNA [ $\hat{OR}=3.334$  (95% CI: 1.710, 6.512)], TRAF6 mRNA [ $\hat{OR}=3.059$  (95% CI: 1.567, 5.970)] 均为影响 SAP 患者肝损 伤发生的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 SAP 患者发生肝损伤的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
BISAP 评分	1.062	0.425	6.244	0.008	2.892	1.482	5.645
TLR4 mRNA	1.205	0.382	9.951	0.002	3.334	1.710	6.512
TRAF6 mRNA	1.118	0.412	7.364	0.005	3.059	1.567	5.970

### 2.5 外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 及两者 联合检测对 SAP 患者肝损伤发生的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, 外周血 TLR4 mRNA、 TRAF6 mRNA 及两者联合预测 SAP 患者肝损伤发 生的敏感性分别为 80.65% (95% CI: 0.621, 0.872)、 77.42% (95% CI: 0.546, 0.824)、75.81% (95% CI:

0.534, 0.819), 特异性分别为 73.60% (95% CI: 0.503, 0.796)、80.80% (95% CI: 0.617, 0.863)、99.20% (95% CI: 0.725, 0.998), 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分 别为 0.792 (95% CI: 0.727, 0.848)、0.824 (95% CI: 0.762, 0.876)、0.856 (95% CI: 0.797, 0.903)。见表 4 和图 1。

表 4 外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 及两者联合检测预测 SAP 患者肝损伤发生的效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
TLR4 mRNA	2.56	80.65	0.621	0.872	73.60	0.503	0.796	0.792	0.727	0.848
TRAF6 mRNA	2.31	77.42	0.546	0.824	80.80	0.617	0.863	0.824	0.762	0.876
联合	-	75.81	0.534	0.819	99.20	0.725	0.998	0.856	0.797	0.903

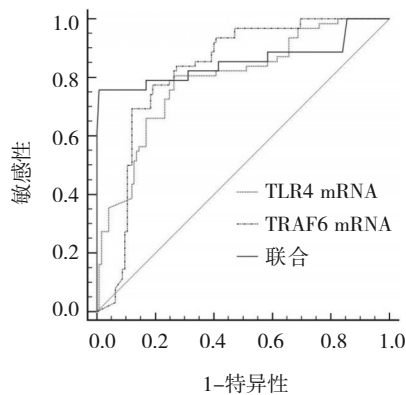


图1 外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 及两者联合预测 SAP 患者肝损伤发生的 ROC 曲线

### 3 讨论

SAP 患者胰酶激活异常, 损害胰腺腺泡细胞, 局部损伤产生过量活性氧、氧自由基, 进而激活机体炎性介质、单核巨噬细胞, 致使炎症级联扩增反应, 导致全身炎症反应, 加剧疾病进展, 易造成多器官功能障碍综合征等并发症, 加大治疗难度, 影响患者预后<sup>[10-13]</sup>。

本研究中, 187 例 SAP 患者并发肝损伤 62 例、未并发肝损伤 125 例。肝损伤组 BISAP 评分、脂肪酶、AMY、IL-6、CRP、PCT、TNF- $\alpha$ 、TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 相对表达量高于无肝损伤组, 并经多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示, BISAP 评分、TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 均为影响 SAP 患者肝损伤发生的相关因素。分析其原因可能为 BISAP 评分可反映胰腺损伤的严重程度, BISAP 评分越高表明胰腺损伤越严重, 可在一定程度上增加肝损伤的发生风险<sup>[14]</sup>。TLR4 是一种 I 类跨膜受体, 主要分布于单核巨噬细胞、中性粒细胞, TLR4 主要介导内毒素的信号转导, 可激活 NF- $\kappa$ B, 致使大量炎症递质的产生, 与 SAP 的发生、发展密切相关, 其表达水平异常升高可增加患者肝损伤的发生风险<sup>[15]</sup>。TRAF6 在肿瘤方面的研究较多: 相关研究表明, TRAF6 在癌组织中呈高表达, 可通过与蛋白受体特异性结合, 并竞争性阻断肿瘤细胞的凋亡<sup>[16]</sup>; 倪维等<sup>[17]</sup>通过动物实验研究发现, TRAF6 可能参与 SAP 肠黏膜屏障损伤, 推测 TRAF6 表达水平可能与肝损伤相关。故临床工作中需注意控制以上因素对 SAP 患者的影响, 以降低肝损伤的发生。ROC 曲线分析结果显示, 外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 及两者联合检测预测

SAP 患者肝损伤发生的 AUC 分别为 0.792、0.824 和 0.856, 提示外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 联合检测对 SAP 患者发生肝损伤的预测效能较高。分析外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 预测 SAP 患者肝损伤发生的机制可能为: TLR 为机体固有的免疫蛋白分子, 其主要介导机体感染免疫反应的 TLR4 作为连接固有免疫和适应免疫反应的桥梁, 在肝损伤的发生机制中发挥着重要作用, TLR4 mRNA 可在一定程度反映肝损伤情况<sup>[18-19]</sup>。TRAF6 为一种与肿瘤坏死因子受体超家族成员胞质区结合的信号转导蛋白, 可调节配体-受体结合后的信号转导, TRAF6 mRNA 可反映胰腺损伤的严重程度, 与肝损伤发生密切相关<sup>[20]</sup>。故外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 联合预测 SAP 患者发生肝损伤的效能较高。

综上所述, 外周血 TLR4、TRAF6 表达与 SAP 患者并发肝损伤有关, 且外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 联合预测 SAP 患者发生肝损伤的效能较高。建议在临床上通过检测外周血 TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA 相对表达量对 SAP 患者肝损伤发生情况进行评估。

### 参 考 文 献 :

- [1] 王月兴, 邓丽娟, 曾凡清, 等. 持续肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者 PCT、IL-17、IL-6、HMGB1 水平的影响及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 20-24.
- [2] MEDEROS M A, REBER H A, GIRGIS M D. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.
- [3] RICHARDSON A, PARK W G. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(1): 15-24.
- [4] HUANG Z Y, MA X, JIA X T, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled clinical trial[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 473-480.
- [5] PAN L F, NIU Z Q, GAO Y X, et al. Silencing of CREB inhibits HDAC2/TLR4/NF- $\kappa$ B cascade to relieve severe acute pancreatitis-induced myocardial injury[J]. Inflammation, 2021, 44(4): 1565-1580.
- [6] 韦碧薇, 龚雅慧, 苏州, 等. miR-125b 参与 TRAF6 影响的人胰腺导管上皮屏障作用[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(9): 1272-1276.
- [7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 721-730.
- [8] HARSHIT KUMAR A, SINGH GRIWAN M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012

- revised Atlanta Classification[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(2): 127-131.
- [9] FORSMARK C E. 胰腺炎及其并发症[M]. 郭克建, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 45-46.
- [10] MEI Q X, HU J H, HUANG Z H, et al. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 942-953.
- [11] 丘文凤, 廖金明, 吴洁, 等. 早期连续性血液净化联合腹腔微创穿刺引流对重症急性胰腺炎腹腔内压、肝功能及炎症因子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(9): 91-96.
- [12] KOMARA N L, PARAGOMI P, GREER P J, et al. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5): G573-G583.
- [13] MOLNÁR G, GYARMATHY V A, ZÁDORI N, et al. Severe hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15(1): 218-224.
- [14] PANDO E, ALBERTI P, MATA R, et al. Early changes in blood urea nitrogen (BUN) can predict mortality in acute pancreatitis: comparative study between BISAP score, APACHE-II, and other laboratory markers-a prospective observational study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 6643595.
- [15] 孙杰, 诸海军, 白金霞, 等. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染患者外周血可溶性糖基化终末产物受体、内毒素、Toll样受体水平的变化研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(11): 1045-1051.
- [16] WU K Y, YAO G H, SHI X L, et al. Asiaticoside ameliorates acinar cell necrosis in acute pancreatitis via toll-like receptor 4 pathway[J]. *Mol Immunol*, 2021, 130: 122-132.
- [17] 倪维, 蒲玫静, 陈涛, 等. HMGB1-TLR9-MyD88-TRAF6-NF-κB 信号通路在急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的作用[J]. *现代预防医学*, 2022, 49(8): 1514-1520.
- [18] HUANG S Q, WEN Y, SUN H Y, et al. Abdominal paracentesis drainage attenuates intestinal inflammation in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting the HMGB1-mediated TLR4 signaling pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(9): 815-834.
- [19] 蔡青云, 杨留生, 张贺川. Toll样受体 2、Toll样受体 4 mRNA 和蛋白在急性出血坏死性胰腺炎肝损伤中的表达及意义[J]. *安徽医药*, 2022, 26(1): 82-86.
- [20] ZHOU X, LIU Z, CHENG X, et al. Socs1 and Socs3 degrades Traf6 via polyubiquitination in LPS-induced acute necrotizing pancreatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(12): e2012.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 杨威, 黄咏宁, 吕元博, 等. 重症急性胰腺炎患者外周血 TLR4、TRAF6 的表达及与并发肝损伤的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 18-23.

**Cite this article as:** YANG W, HUANG Y N, LÜ Y B, et al. Expressions of TLR4 and TRAF6 in the peripheral blood of patients with severe acute pancreatitis and their associations with liver injury [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(12): 18-23.