

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.032

肺炎支原体肺炎患儿 PBMC 中 TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体表达与病情及预后的关系研究*

尹昌亮 厉林娜[△] 樊圆圆 周姗姗 王会丹

(南京市江宁医院儿科 江苏 南京 211100)

摘要 目的:分析肺炎支原体肺炎患儿外周血单个核细胞(PBMC)中 Toll 样受体 4(TLR4)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体与病情及预后的关系。**方法:**选取 2022 年 6 月~2023 年 6 月南京市江宁医院收治的 100 例肺炎原体感染肺炎患儿。根据病情严重程度分为轻症组(n=59 例)和重症组(n=41 例)。实时荧光定量(RT-PCR)检测患儿入组当日外周血 PBMC 中 TLR4、NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体 mRNA 水平。Spearman 相关性分析 TLR4、NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与病情严重程度关系。随访患儿 6 个月内的预后情况,采用受试者操作特征曲线评估 TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平对患儿预后预测价值。**结果:**轻症组 TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平均低于重症组($P<0.05$)。TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与疾病严重程度均呈正相关($r=0.652, r=0.553, r=0.617, P<0.05$)。经随访预后良好患儿 72 例,预后不良患儿 28 例;预后不良患儿入组当日外周血 PBMC 中 TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平高于预后良好患儿 ($P<0.05$)。TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平评估肺炎支原体感染患儿预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.698、0.707、0.712, P 均 <0.05 ,联合检测的 AUC 为 0.853。**结论:**肺炎支原体感染患儿 TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体与病情严重程度呈正相关,且对预后有较高的预测价值。

关键词:肺炎支原体;严重程度;Toll 样受体 4;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体;预后

中图分类号:R725.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3723-05

Relationship between TLR4, NF- κ B and NLRP3 Inflammasomes in PBMC and Disease Severity, Prognosis of Children with Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia*

YIN Chang-liang, LI Lin-na[△], FAN Yuan-yuan, ZHOU Shan-shan, WANG Hui-dan

(Department of Pediatrics, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing, Jiangsu, 211100, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between Toll-like receptor 4 (TLR4) and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasomes in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and disease severity, prognosis of children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods:** A total of 100 children with MPP admitted to the Nanjing Jiangning Hospital were enrolled as observation objects between June 2022 and June 2023. According to disease severity, they were divided into mild group (n=59) and severe group (n=41). The mRNA levels of TLR4, nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and NLRP3 in PBMC were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) on enrollment day, and their relationship with disease severity was analyzed by Spearman analysis. The prognosis of children was followed up within 6 months. The prognostic value of TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The mRNA levels of TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes in mild group were lower than those in severe group ($P<0.05$). The mRNA levels of TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes were positively correlated with disease severity ($r=0.652, r=0.553, r=0.617, P<0.05$). According to the follow-up, there were 72 cases with good prognosis and 28 cases with poor prognosis. The mRNA levels of TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes in PBMC in children with poor prognosis were higher than those with good prognosis($P<0.05$). The area under the curve (AUC) values of TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes for evaluating prognosis of MPP children were 0.698, 0.707 and 0.712, respectively($P<0.05$). AUC of combined detection was 0.853. **Conclusion:** TLR4, NF- κ B and NLRP3 inflammasomes are positively correlated with disease severity in MPP children, which all have high predictive value for prognosis.

Key words: Mycoplasma pneumoniae; Severity; Toll-like receptor 4; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2021050)

作者简介:尹昌亮(1994-),男,本科,住院医师,研究方向:儿内科(儿童呼吸内科),E-mail: 13851950474@163.com

△ 通讯作者:厉林娜(1992-),女,本科,主治医师,研究方向:儿童呼吸,E-mail: 1161312304@qq.com

(收稿日期:2024-04-05 接受日期:2024-04-30)

family pyrin domain containing 3 inflammasome; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R725.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3723-05

前言

肺炎支原体是一种原核非活性微生物,其细胞体积介于细菌与病毒之间,侵入呼吸道上皮细胞后可粘附在宿主细胞表面,破坏细胞膜,进而引发肺炎支原体肺炎^[1]。儿童是肺炎支原体感染高发群体,约有 1/3 的呼吸道感染均由肺炎支原体感染所致^[2]。该病病程绵长,临床多主张采用抗感染治疗此类患者,感染严重或治疗不及时可能会导致肺不张的发生,甚至累及其他系统,导致多器官障碍^[3,4]。Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)属模式识别受体,通过细胞外富含亮氨酸的重复结构识别来自 G- 细菌细胞壁的脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)并与其结合,在 LPS 跨膜信号转导中起重要作用^[5]。既往研究显示^[6],肺炎支原体感染后可能通过 TLR4 信号通路诱导肺部炎症反应并加重肺损伤。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性小体和核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路是诱发炎症反应的重要通路^[7]。有研究表明^[8],NLRP3 可识别肺炎支原体入侵,触发

机体固有免疫应答,诱发炎症反应,从而参与肺炎支原体肺炎的病情发展。本研究旨在分析肺炎支原体肺炎患儿TLR4、NF- κ B、NLRP3 炎性小体水平与病情及其对患者预后的诊断价值,为提高肺炎支原体肺炎患儿临床疗效提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月~2023 年 6 月南京市江宁医院收治的 106 例肺炎支原体感染肺炎患者。根据病情严重程度,将患儿分为轻症组(n=59 例)和重症组(n=41 例)。纳入标准:符合儿童肺炎支原体肺炎诊断标准^[9];患儿存在明显心动过速、气促、发绀等症状;入组前 3 个月未出现其他感染;患儿临床资料完整。排除标准:合并其他呼吸系统疾病患儿;病程 2 周以上者;合并凝血功能异常、免疫功能低下患儿;合并精神疾病患儿。轻症组、重症组患儿一般资料纳入 SPSS 25.0 软件进行统计学分析无显著差异($P>0.05$),满足对照试验要求,见表 1。本研究已获得南京市江宁医院医学伦理委员会批准通过并实施。

表 1 两组患儿临床资料结果对比[例(%),($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Indexes	Mild group(n=59)	Severe group(n=41)	t/χ^2	P
Gender				
Male	33(55.93)	22(53.66)	0.051	0.822
Female	26(44.07)	19(46.34)		
Age (year)	7.47 \pm 2.88	7.74 \pm 2.63	0.478	0.634
Courses of disease (d)	8.83 \pm 2.13	9.04 \pm 2.05	0.492	0.624
Anemia	1(1.69)	1(2.44)	0.068	0.794
Tachycardia	22(37.29)	18(43.90)	0.441	0.507

1.2 检测外周血单个核细胞(periph-eral blood mononuclear cell, PBMC)中 TLR4、NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体 mRNA 水平

采集所有患儿入组当天空腹静脉血 5 mL,离心分离取上清液,利用密度梯度离心法分离 PBMC。用 Trizol 法(上海双达生物技术有限公司)提取 PBMC 细胞的总 RNA,紫外分光光度计法测定 RNA 浓度,并逆转录获得 cDNA。置于实时荧光定量(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)仪中进行测定,设置反应条件。引物序列如下:NLRP3 上游:5'-CATGAGT GCTGCTTCGACAT-3', 下游:5'-GCTTCAGTCCCACACAGA-3';TLR4 上游:5'-TTGAGCAGGTCTAGGGTGATTGAAC-3',下游:5'-GAATFAAGTCCCGCTTATGAAGACA-3';NF- κ B 上游:5'-GGAGAAGCGCAAGAGAAGACTGA-3', 下游:5'-CGTAGGGAATGGCCGTCTTT-3';内参 GAPDH 上游:5'-A-GACAGCCGCATCTTCTTGT-3', 下游:5'-CTTGCCGTGGGT-AGAGTCAT-3'。采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法对统计 TLR4、NLRP3 炎性小体、

NF- κ B mRNA 相对表达量。

1.3 治疗方法

两组肺炎支原体肺炎患儿均进行电子支气管镜肺泡灌洗术治疗。患儿术前禁食禁水,完成心电图、肝肾功能检查以及麻醉评估。术前由麻醉医生对患儿进行雾化吸入局麻,麻醉完成后对患儿实施灌洗术,肺部灌洗通过肺部活检口注入少量 37 $^{\circ}$ C 的生理盐水,然后通过负压吸引回收液体,即得到肺部灌洗液,重复以上注入生理盐水及负压回收的步骤数次后,肺部灌洗手术就完成了。

1.4 预后分析

所有患者出院后均进行为期 6 个月的随访,以门诊复查方式对患者进行随访,每 3 个月一次随访至随访结束。观察临床症状、体征、CT 检查结果。将检查结果恢复正常者纳入预后良好组,其余纳入预后不良组^[10]。

1.5 观察指标

(1) 比较轻症组和重症组患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平。(2)分析患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与疾病严重程度关系。(3)比较预后良好和预后不良患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平。(4)ROC 评估外周血 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平对肺炎支原体肺炎患儿预后预测价值。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 25.0 工具进行统计分析,计量资料($\bar{x} \pm s$)行两样本独立 t 检验分析两组间差异;计数资料 [例(%)]使用 χ^2 检验分析两组组间差异。相关性分析采用 Spearman 等级相关分

析 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与疾病严重程度的关系。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评估外周血 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体对肺炎支原体肺炎患儿预后预测价值。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 轻症组和重症组患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平比较

轻症组患儿 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体水平均低于重症组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 比较轻症组和重症组患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on mRNA levels of TLR4, NF-κB and NLRP3 inflammasomes in PBMC between mild group and severe group ($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Mild group (n=59)	Severe group(n=41)	t	P
TLR4	1.33± 0.22	1.64± 0.38	5.152	<0.001
NLRP3	1.42± 0.24	1.61± 0.33	3.334	0.001
NF-κB	1.21± 0.19	1.36± 0.28	3.194	0.002

2.2 患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与疾病严重程度关系分析

Spearman 相关性结果显示,TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小

体 mRNA 水平与疾病严重程度均呈正相关($r=0.652, r=0.553, r=0.617, P<0.05$)。见表 3。

表 3 患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平与疾病严重程度关系分析

Table 3 Analysis on the relationship between mRNA levels of TLR4, NF-κB and NLRP3 inflammasomes in PBMC and disease severity

Indexes	Disease severity	
	r	P
TLR4	0.652	0.004
NF-κB	0.617	0.002
NLRP3	0.553	0.003

2.3 预后良好和预后不良患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平比较

本研究预后良好患儿 72 例,预后不良患儿 28 例。预后不

良患儿 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平明显高于预后良好患儿 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 比较预后良好和预后不良患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on mRNA levels of TLR4, NF-κB and NLRP3 inflammasomes in PBMC between children with good prognosis and those with poor prognosis ($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Good prognosis(n=72)	Poor prognosis(n=28)	t	P
TLR4	1.39± 0.16	1.61± 0.25	5.223	<0.001
NF-κB	1.18± 0.19	1.51± 0.29	6.672	<0.001
NLRP3	1.38± 0.21	1.79± 0.33	7.396	<0.001

2.4 外周血 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体评估肺炎支原体感染患儿预后的价值

ROC 曲线分析显示,TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平评估患儿预后的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.698、0.707、0.712, P 均 <0.05 , 此时截断值分别为。以 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平截断值作为临界

点,采用并联的方式进行联合检测评估患儿预后价值,其 ROC 曲线 AUC 为 0.853,敏感度为 92.86%,特异度为 77.78%,联合检测 AUC 及敏感度均高于各指标单独检测。见图 1 和表 5。

3 讨论

肺炎支原体是引起儿童社区获得性肺炎发生最常见的表

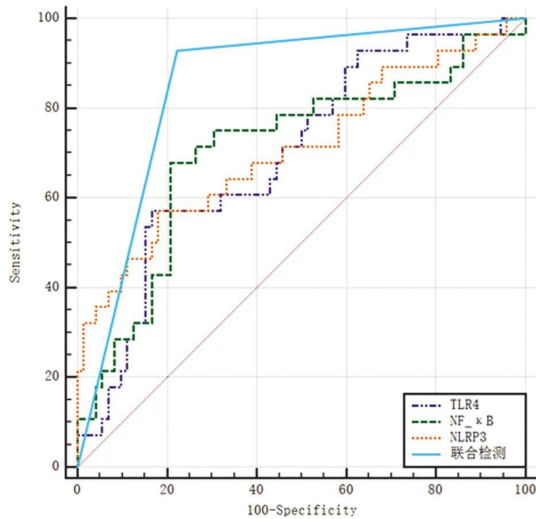


图 1 外周血 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP 炎性小体水平评估肺炎支原体感染患儿预后的价值

Fig. 1 Evaluation value of peripheral blood TLR4, NF-κB and NLRP inflammasomes in prognosis of children with mycoplasma pneumoniae infection

表 5 外周血 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP 炎性小体 mRNA 水平评估肺炎支原体感染患儿预后的价值

Table 5 Evaluation value of peripheral blood TLR4, NF-κB and NLRP inflammasomes in prognosis of children with mycoplasma pneumoniae infection

Indexes	AUC	95% CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Cut-off values	P
TLR4	0.698	0.598~0.786	57.14	83.33	1.577	<0.05
NF-κB	0.707	0.608~0.794	67.86	79.17	1.441	<0.05
NLRP3	0.712	0.613~0.798	57.14	81.94	1.648	<0.05
Combined detection	0.853	0.768~0.916	92.86	77.78	-	<0.05

免疫调节中发挥关键作用 [18,19]。有研究显示 [20], TLR4 可通过 MyD88 依赖途径进行信号传递,使 NF-κB 活化,引起炎症介质释放,进而导致气道黏膜免疫损伤。炎性小体是细胞内的蛋白复合体,主要存在于固有免疫细胞中。NLRP3 炎性小体与肺炎支原体等多种病原体引起的呼吸系统感染有关, NLRP3 炎性小体激活的方式可以由外源性微生物及其毒素和内生性危险信号激活 [21,22]。Segovia 等人 [23] 初次证实了 NLRP3 是肺炎支原体感染过程中炎症和先天免疫细胞反应的重要调节因子。相关性结果显示, TLR4、NLRP3 炎性小体水平与疾病严重程度均呈正相关。本研究结果说明, 患儿感染肺炎支原体病原菌可促进 TLR4、NLRP3 炎性小体表达, 且与病情严重程度密切相关。

本研究中, 与预后良好患儿相比, 预后不良患儿 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平明显升高。经 ROC 曲线分析结果显示, TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平评估患儿预后的 AUC 分别为 0.698、0.707、0.712, 联合检测的 AUC 为 0.853。既往研究显示 [24], NLRP3 炎症小体通路可能参与肺炎支原体肺炎发病过程, 且与病情严重程度密切相关。本研究结果说明, TLR4、NF-κB 和 NLRP3 炎性小体 mRNA 水平评估肺炎支原体感染患儿预后具有一定价值, 联合检测预测价值优于单一项预测价值。

综上所述, 肺炎支原体感染患儿 PBMC 中 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平明显升高, 且 TLR4、NF-κB 和

病原体之一。近年来儿童肺炎支原体肺炎的发病率呈上升趋势, 该病除了会造成患儿呼吸系统病变, 还可能诱发多系统、多脏器损伤, 严重甚至危及生命 [11,12]。临床多使用大环内酯类抗生素治疗此类患儿, 大部分患儿预后良好, 但仍有部分病例治疗反应不佳, 病情持续进展, 严重者甚至导致死亡 [13]。因此, 早期筛查重症肺炎支原体肺炎患儿对控制病情提供指导意义。

本研究分析发现, 轻症组患儿 TLR4、NF-κB、NLRP3 炎性小体 mRNA 水平均低于重症组。TLRs 是机体中先天免疫的重要识别受体, 可有效识别大部分病毒抗原, 存在于多种免疫细胞中, 是承接先天免疫及后天免疫的重要桥梁 [14]。研究显示, 当 TLR4 和配体结合并被激活后, 可通过募集 MyD88 进行信号传导, 促使中性粒细胞聚集、局势细胞活化、产生特异性抗体, 以低于入侵的病原体 [15]。TLR4 在肺炎支原体感染中可以诱导机体对肺炎支原体产生适当的免疫反应, 并可诱导肺炎支原体相关并发症 [16]。研究显示 [17], 肺炎支原体感染可通过 TLR 信号通路加重对机体的免疫损伤。NF-κB 是促进炎症介质转录的重要调节因子, 以二聚体形式存在于细胞浆中, 与其抑制蛋白 (inhibitor kappa B, IκB) 结合而呈非活性状态, 在机体炎症反应与

NLRP3 炎性小体 mRNA 水平均与疾病严重程度及预后密切相关, 早期检测 TLR4、NF-κB 和 NLRP3 炎性小体 mRNA 水平变化情况对于临床筛选重症支原体肺炎患儿、诊疗及预后评估具有至关重要的意义。

参考文献 (References)

- [1] Lee H, Yun KW, Lee HJ, et al. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(1): 23-34.
- [2] Kumar S. Mycoplasma pneumoniae: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(1): 23-31.
- [3] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4): 557-565.
- [4] Lee KL, Lee CM, Yang TL, et al. Severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia requiring intensive care in children, 2010-2019 [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 1): 281-291.
- [5] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1233-1261.
- [6] 王振虹, 姜永杰, 徐雷, 等. TLR-MyD88-NF-κB 信号通路在支原体肺炎模型小鼠肺部炎症损伤中的作用及其机制[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(4): 316-319.

- [7] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [8] 彭力, 钟礼立, 黄寒, 等. 不同严重程度肺炎支原体肺炎患儿肺部 NLRP3 信号通路的变化及其临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(18): 72-76.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1205.
- [10] 邢凯慧, 李文琳, 张娅琴, 等. PLT、PDW、PCT 水平对肺炎支原体感染患儿病情严重程度及预后的评估价值 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4): 702-705.
- [11] Dai FF, Liu FQ, Chen X, et al. The treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 705-710.
- [12] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* infected children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 673-679.
- [13] 韩丽娜, 韩晓华. 儿童重症/难治性肺炎支原体肺炎的治疗进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(2): 100-103.
- [14] Mehta P, Ray A, Mazumder S. TLRs in Mycobacterial Pathogenesis: Black and White or Shades of Gray [J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(6): 2183-2193.
- [15] Su Q, Li L, Sun Y, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B Signaling Pathway on NLRP3 Inflammasome in Coronary Microembolization-Induced Myocardial Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1497-1508.
- [16] Naghib M, Hatam-Jahromi M, Niktab M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(5): 508-513.
- [17] Luo H, He J, Qin L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(1): 66-79.
- [18] 杨静, 赵瑞红, 李亚东, 等. Hp 感染对口腔扁平苔藓和口腔鳞状细胞癌患者 NF- κ B 和 p53 信号通路的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, (24): 3797-3802.
- [19] Cheng W, Cui C, Liu G, et al. NF- κ B, A Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(3): 571-584.
- [20] 刘洁, 刘英, 杨维民. TLR2/4、MYD88 和 NF- κ B P65 在支原体肺炎小鼠中的表达及其相关性[J]. *解剖学研究*, 2020, 42(5): 442-445.
- [21] Cao Z, Wang Y, Long Z, et al. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(11): 1087-1095.
- [22] 奚玉秀, 陈晓宇, 崔盈, 等. 小儿肺炎支原体肺炎 TLR4、NLRP3 炎性小体表达及其与疾病进展的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 129-132.
- [23] Segovia JA, Chang TH, Winter VT, et al. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during *mycoplasma pneumoniae* infection [J]. *Infect Immun*, 2017, 86(1): 548-552.
- [24] 房有福, 李娜. 肺炎支原体肺炎 NLRP3 炎症小体通路的表达及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 742-745.

(上接第 3640 页)

- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4): 241-258.
- [7] 陈悦华. MiRNA 在结直肠癌干细胞信号通路中的作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1388-1394.
- [8] Liu Z, Liu L, Weng S, et al. Machine learning-based integration develops an immune-derived lncRNA signature for improving outcomes in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 816.
- [9] Chen Z, Zhong T, Li T, et al. LncRNA SNHG15 modulates gastric cancer tumorigenesis by impairing miR-506-5p expression [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): SR20204177.
- [10] Shen C, Xuan B, Yan T, et al. m6A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 72.
- [11] Zeng F, Zhao C, Wang R, et al. Antagonizing exosomal miR-18a-5p derived from prostate cancer cells ameliorates metastasis-induced osteoblastic lesions by targeting Hist1h2bc and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(4): 1626-1640.
- [12] Quan B, Liu W, Yao F, et al. LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1 axis suppresses proliferation and drives cuproptosis and oxaliplatin sensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5590-5609.
- [13] Mao D, Qiao L, Lu H, et al. B-cell translocation gene 3 overexpression inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer SW480 cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Neoplasma*, 2016, 63(5): 705-716.