

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.006

下调 miR-223 表达对脓毒症心肌病小鼠心肌的保护作用及机制研究 *

董玉杰^{1#} 王晓景^{2#} 阮国然² 任浩进² 陈诗阳¹ 黄海东³ 张美春^{2Δ}

(1 武汉科技大学医学院 湖北 武汉 430080; 2 武汉科技大学附属普仁医院心血管内科 湖北 武汉 430080;

3 武汉科技大学附属普仁医院风湿免疫科 湖北 武汉 430080)

摘要 目的:探讨下调 miR-223 表达对脓毒症心肌病(SCM)小鼠心肌的保护作用及其机制。**方法:**按随机数字表法将 27 只 8-10 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠分配至 SCM 模型 (0 h, 6 h, 12 h, 18 h, 24 h) 时相组、Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组, 每组 3 只。腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)15 mg/kg 构建 SCM 小鼠模型。miR-223 antagomir NC 组与 miR-223 antagomir 组分别于建模前连续 3 天鼠尾静脉注射 miR-223 antagomir NC、miR-223 antagomir 预处理。采用反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 研究 SCM 模型各个时相组小鼠心肌组织 miR-223 的表达情况。采用苏木素伊红 (HE) 染色法观察 Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组和 miR-223 antagomir 组小鼠心肌病理形态变化。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定 Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组和 miR-223 antagomir 组小鼠血清 cTnI、BNP、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量并进行相关性分析。**结果:**SCM 模型时相组小鼠随刺激时间延长, 心肌组织 miR-223 表达水平逐渐升高。与 Normal 组比较, SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠心肌组织出现不同程度损伤; 血清心肌损伤标记物 cTnI、BNP、CK-MB 及炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平均上升, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 与 SCM 组比较, miR-223 antagomir NC 组各项指标相差不大, 差异均无统计学意义($P>0.05$); miR-223 antagomir 组小鼠心肌组织病理损伤程度有所减轻, 心肌损伤标记物 cTnI、BNP、CK-MB 及炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示小鼠 miR-223 表达与心肌损伤标记物 cTnI、BNP、CK-MB 及炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达呈正相关。**结论:**下调 miR-223 表达可通过减轻炎症反应对 SCM 小鼠心肌产生保护作用。

关键词:脓毒症; 脓毒症心肌病; miR-223; miRNA; 炎症反应

中图分类号:R-33; R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)02-234-06

Protective Effect and Mechanism of Down-regulation of miR-223 Expression on Myocardium of Septic Cardiomyopathy Mice*

DONG Yu-jie^{1#}, WANG Xiao-jing^{2#}, RUAN Guo-ran², REN Hao-jin², CHEN Shi-yang¹, HUANG Hai-dong³, ZHANG Mei-chun^{2Δ}

(1 School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430080, China;

2 Department of Cardiovascular Medicine, Puren Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430080,

China; 3 Department of Rheumatology and Immunology, Puren Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430080, China)

ABSTRACT Objective: Investigating the protective effect and mechanisms of downregulating miR-223 expression on the myocardium of mice with septic cardiomyopathy (SCM). **Methods:** Using a random number table, 27 male SPF C57BL/6 mice aged 8-10 weeks were allocated into different groups: SCM model groups at different time points (0 h, 6 h, 12 h, 18 h, 24 h), Normal group, SCM group, miR-223 antagomir NC group, and miR-223 antagomir group, with 3 mice in each group. The SCM mouse model was established by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS) at a dose of 15 mg/kg. The miR-223 antagomir NC group and miR-223 antagomir group received consecutive tail vein injections of miR-223 antagomir NC and miR-223 antagomir, respectively, for 3 days before modeling. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to study the expression of miR-223 in the myocardial tissue of mice in different time point groups of the SCM model. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe the myocardial pathological changes in the Normal group, SCM group, miR-223 antagomir NC group, and miR-223 antagomir group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of cTnI, BNP, CK-MB, IL-6, IL-1 β , and TNF- α in mouse serum in the Normal group, SCM group, miR-223 antagomir NC group, and miR-223 antagomir group, and correlation analysis was

* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB621);武汉市医学科研项目(WX20Q27)

为共同第一作者

作者简介:董玉杰(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:心血管内科,E-mail: dyj19900918@yeah.net;

王晓景(1979-),女,本科,副主任医师,研究方向:心血管内科,E-mail: dc112018@163.com

Δ 通讯作者:张美春(1969-),男,硕士生导师,主任医师,主要研究方向:心血管内科,E-mail: zmcs@sina.com

(收稿日期:2023-07-13 接受日期:2023-08-08)

conducted. **Results:** In the SCM model groups at different time points, the expression level of miR-223 in the myocardial tissue gradually increased with the extension of stimulation time. Compared to the Normal group, mice in the SCM group, miR-223 antagomir NC group, and miR-223 antagomir group exhibited varying degrees of myocardial damage. The expression levels of cardiac injury markers cTnI, BNP, CK-MB, and inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α in serum were elevated, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). When compared to the SCM group, there were no significant differences in various indicators between the miR-223 antagomir NC group ($P>0.05$). In the miR-223 antagomir group, the degree of pathological damage in the myocardial tissue was reduced, and the levels of cardiac injury markers cTnI, BNP, CK-MB, and inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α decreased, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that the expression of miR-223 in mice was positively correlated with the expression of cardiac injury markers cTnI, BNP, CK-MB, and inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α . **Conclusion:** Downregulation of miR-223 expression can provide protection to the myocardium of SCM mice by alleviating the inflammatory response.

Key words: Sepsis; Septic cardiomyopathy; miR-223; miRNA; Inflammatory response

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)02-234-06

前言

脓毒症是指机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。常可引起多种并发症导致患者死亡,而脓毒症心病(Septic cardiomyopathy, SCM)是脓毒症患者的常见并发症,也是脓症患者死亡的第一位死亡原因^[2]。目前认为,SCM的发生是多种因素共同参与的病理生理过程(包括心肌的炎症损伤、线粒体功能障碍、心肌细胞凋亡、钙循环失调)^[3]。脓毒症时,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)相互作用,导致TLR4水平上调,通过激活下游核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号通路,导致肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1、IL-6等炎症因子大量释放,进而引起心肌损伤及心功能障碍^[4]。因此,过度炎症反应是脓毒症诱发SCM心肌结构和功能异常的重要原因。

MicroRNA(miRNA)是一种内源性小的非编码RNA,可在转录后水平调节基因的表达^[5]。近年来国内外研究表明,多种miRNA以多种方式在SCM发生发展中发挥作用^[6,11]。miR-223是一种主要在髓系细胞中特异性表达并高度保守的miRNA,调控一系列在免疫反应调节中具有明确作用的基因,包括Artemin、Granzyme B、IGFR1、IKK α 、Mef2c、NLRP3、Roquin、STAT3和Stathmin等^[12]。研究证明,miR-223在脓毒症炎症反应及免疫反应中发挥着重要的调节作用。例如,Ma^[13]等在通过盲肠结扎构建脓毒症大鼠模型的实验中发现,脓毒症组大鼠miR-223、TLR4、NF- κ B表达水平较假手术组明显升高,且miR-223可通过靶向TLR4/NF- κ B信号通路调控IL-1、IL-6的表达来发挥抗炎作用。目前国内关于miR-223与脓毒症炎症反应的相关报道亦不断增多。例如:韩超^[14]等研究发现,STAT3通路可通过调控miR-223表达抑制NLRP3信号通路,从而减轻脓毒症大鼠炎症反应;李梅^[15]等在对187例脓毒症患者的研究中发现,脓症患者miR-223相对表达量较健康对照组明显升高,且与脓毒症严重程度及炎症标志物的水平相关。另有研究发现,miR-223在脓症患者外周血中高表达,并与脓毒症严重程度及患者预后密切相关^[16]。与治疗相关的最新研究发现,miR-223可将M1型促炎巨噬细胞极化为M2型抗炎巨噬细胞。

动物实验显示miR-223可提高小鼠的存活率,并表现出理想的生物安全性,其机制是通过靶向Pknx1并抑制NF- κ B信号通路的激活来调节巨噬细胞极化,从而达到抗炎作用^[17]。以上均表明miR-223参与脓毒症炎症反应,但是miR-223能否通过抑制炎症反应对SCM小鼠心肌有保护作用尚不明确。

本研究通过在建立SCM模型前使用miR-223 antagomir预处理以下调miR-223表达,观察各组小鼠心肌损伤程度、炎症因子表达水平,明确下调miR-223对SCM小鼠是否具有心肌保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 8-10周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠,购自湖北省实验动物研究中心,体质量(216 $\pm$ 17)g,生产许可证号:SCXK(鄂)2020-0018,使用许可证号:SYXK(鄂)2018-0045。饲养环境:温度20-24℃,相对湿度50%-65%,环境安静,保持12小时光照。饲养密度为4-5只/笼。动物喂养:饮水为无菌水,2天更换一次,动物饲料一次添加约50g,3-4天添加一次。所有小鼠适应性喂养一周后行后续实验。本动物实验严格遵循3R原则。本实验由武汉科技大学医学伦理委员会批准(批号为:2023101)。

1.1.2 主要仪器及试剂 脂多糖(美国Sigma公司);Trizol购自美国Ambion公司;小鼠cTn-I、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、BNP、CK-MB ELISA试剂盒(江苏酶免实业有限公司);Taq plus DNA聚合酶(天根生化科技有限公司);HiScript II Q RT Super-Mix for qPCR (+gDNA wiper)(南京诺唯赞生物科技股份有限公司);HiScript II Q Select RT SuperMix for qPCR (+gDNA wiper)(南京诺唯赞生物科技股份有限公司);SYBR Green Master Mix(南京诺唯赞生物科技股份有限公司);miR-233 Antagomir、NC Antagomir购自上海海吉玛制药技术有限公司;台式高速冷冻离心机(湖南可成仪器设备有限公司);电热恒温培养箱(日本ASONE);酶标仪(美国Thermo Scientific);PCR仪(杭州米欧仪器有限公司);小动物超声成像系统(百胜)。

1.2 方法

1.2.1 实验模型构建及分组 选取8-10周龄雄性SPF级

C57BL/6 小鼠,按照完全随机方法分为 SCM 模型(0 h,6 h,12 h,18 h,24 h) 时相组、Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组和 miR-223 antagomir 组,每组 3 只。造模前 miR-223 antagomir 组连续 3 天鼠尾静脉注射 miR-223 antagomir、antagomir NC 组连续 3 天鼠尾静脉注射 antagomir NC 进行预处理。Normal 组小鼠腹腔注射生理盐水(15 mg/kg)、其余各组腹腔注射 LPS(15 mg/kg)构建 SCM 模型^[18,19]。采用小动物超声系统测量小鼠 24 h 左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),LVEF<50%证明 SCM 小鼠模型构建成功^[20]。

1.2.2 酶联免疫吸附实验(ELISA)测定小鼠血清 BNP、cTnI、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量 造模 24 h 后,将 Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠摘眼球取血,静置 30 min 后,3000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清液严格按 ELISA 试剂盒说明书测定 BNP、cTnI、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量。

1.2.3 心肌组织切片 HE 染色观察 造模 24 h 后,将 Normal 组、SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠的心脏放入 4%生理盐水中漂洗。沿着左心室最大横径,取左心室心肌组织。将心肌组织置入 40 g/L 多聚甲醛溶液中固定 12 个小时,然后进行脱水、石蜡包埋、切片、并最终进行苏木素伊红染色。观察心肌的病理形态结构变化,使用光学显微镜进行观察。

1.2.4 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 将 SCM 模型(0 h,6 h,12 h,18 h,24 h)时相组小鼠于相应时间节点处死,取 100 毫克新鲜小鼠心室肌组织提取总 DNA,并严格按照 Trizol 试剂的要求进行操作。miR-223 和内参引物 U6 的序列由北京擎科生物科技有限公司合成,见表 1。通过 Prime Script 反转录试剂盒进行反转录,并使用 SYBR 实时荧光定量试剂盒进行实时定量 PCR 检测。使用 ABI QuantStudio 6 荧光定量 PCR 仪进行检测,并采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法进行数据分析。

表 1 引物序列
Table 1 Sequences of primers

GENE	Primer	Primer sequence (5'-3')
U6	Forward	CGCTTCGGCAGCACATATAC
	Reverse	AAATATGGAACGCTTCACGA
mmu-miR-223	loop primer	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGAC TGGGGTAT
	F primer	TGTCAGTTTGTCAAATACCCCA

1.3 统计学处理

使用 graphpad prism 9.5 统计软件对 SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠 BNP、cTnI、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 指标进行分析,2 组间比较采用 t 检验、2 组以上行单因素方差分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 Pearson 对 miR-223 与 BNP、cTnI、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 相关性进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

Normal 组小鼠反应迅速,行动敏捷,呼吸平稳,饮食及大小便正常,3 只小鼠均存活。SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠均出现不同程度精神萎靡不振、运动迟缓、畏寒、腹泻、心率增快等表现,SCM 组小鼠死亡 1 只,使用备用小鼠进行补充。各组小鼠心率变化情况见表 2。

2.2 小鼠心肌组织病理改变

制模 24 小时后光镜下可见,Normal 组小鼠组织形态结构完整,心肌纤维排列规则未见明显病变,未见明显炎性细胞浸润;SCM 组组织形态结构相对完整,心肌纤维排列紊乱,部分心肌细胞水肿,胞核固缩崩解(黄色箭头),间质内可见大量炎性细胞浸润(黄色箭头);miR-223 antagomir NC 组组织形态结构相对完整,心肌纤维排列不规则,部分心肌细胞损伤,胞核固缩崩解(黄色箭头),间质内可见明显炎性细胞浸润(黄色箭头);miR-223 antagomir 组小鼠组织形态结构完整,心肌纤维局部排列不规则伴有心肌细胞轻微损伤(黄色箭头),间质内可见零散炎性细胞浸润(黑色箭头),见图 1。

2.3 小鼠心肌组织 miR-223 的表达情况

SCM 模型时相组小鼠心肌组织随 LPS 刺激时间延长 miR-223 的表达上调,见表 3。

表 2 各组小鼠心率变化情况
Table 2 Heart rate changes in mice from each group

GROUPS	HR
Normal	382 $\pm$ 8
SCM	578 $\pm$ 34 ^a
miR-223 antagomir NC	546 $\pm$ 26 ^a
miR-223 antagomir	435 $\pm$ 6 ^{bc}

Note: ^a $P<0.05$, compared with normal group; ^b $P<0.05$, compared with SCM group; ^c $P<0.05$, compared with miR-223 antagomir NC group.

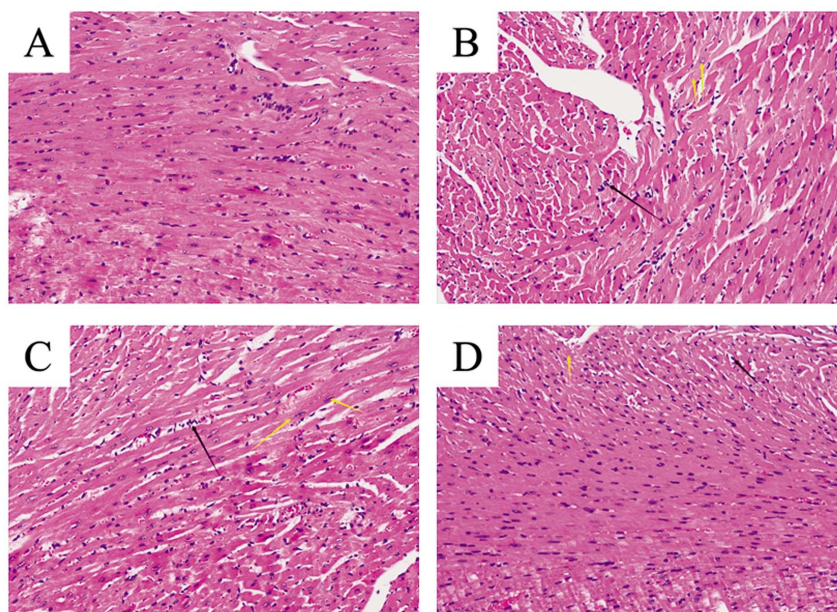


图 1 光镜下各组小鼠心肌组织病理学变化(x200)

Fig.1 Histopathological changes in myocardial tissue of mice in each group under light microscopy (x200)

Note: A represents the Normal group; B represents the SCM group; C represents the miR-223 antagomir NC group; D represents the miR-223 antagomir group

表 3 SCM 模型时相组小鼠心肌组织不同时间节点 miR-223 表达情况

Table 3 Expression of miR-223 in the myocardial tissue of mice in different time point groups of the SCM model

TIME	Relative expression level
0 h	0.99±0.06
6 h	1.27±0.13
12 h	1.66±0.09
18 h	2.77±0.55 ^a
24 h	4.33±1.20 ^{abc}

Note: ^a $P<0.05$, compared with the SCM model group at 0 hours; ^b $P<0.05$, compared with the SCM model group at 6 hours; ^c $P<0.05$, compared with the SCM model group at 12 hours; ^d $P<0.05$, compared with the SCM model group at 18 hours.

2.4 小鼠心肌损伤标记物 (cTnI、BNP、CK-MB) 及炎症因子 (IL-6、IL-1 β 、TNF- α) 的表达情况

与 Normal 组比较, SCM 组、miR-223 antagomir NC 组、miR-223 antagomir 组小鼠血清 cTnI、BNP、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高, 差异均具有统计学意义 (均

$P<0.05$); 同 SCM 组相比, miR-223 antagomir 组 cTnI、BNP、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著降低, 差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$); miR-223 antagomir NC 组各项指标变化均不明显, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 4。

表 4 cTnI、BNP、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达水平($\bar{x}\pm s$, n=3)Table 4 Expression level of cTnI, BNP, CK-MB, IL-6, IL-1 β and TNF- α ($\bar{x}\pm s$, n=3)

Groups	cTnI(ng/L)	BNP(pg/mL)	CK-MB(ng/mL)	IL-6(ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)
Normal Group	79.90±5.47	22.35±3.32	2.17±0.45	34.16±3.07	20.24±1.62	182.03±19.93
SCM Group	436.72±19.47 ^a	96.66±7.74 ^a	17.79±0.66 ^a	127.23±4.73 ^a	53.57±2.50 ^a	734.06±25.95 ^a
miR-223 antagomir NC Group	423.73±6.97 ^a	95.23±6.29 ^a	17.72±1.26 ^a	124.98±5.20 ^a	51.20±3.00 ^a	716.75±37.24 ^a
miR-223 antagomir Group	300.76±13.72 ^{abc}	57.09±3.08 ^{abc}	9.18±0.47 ^{abc}	87.59±2.68 ^{abc}	37.25±1.56 ^{abc}	462.94±13.41 ^{abc}
F	507.9	125.6	280.5	360.5	139.1	306.3
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Note: ^a $P<0.05$, compared with normal group; ^b $P<0.05$, compared with SCM group; ^c $P<0.05$, compared with miR-223 antagomir NC group.

2.5 小鼠 miR-223 与心肌损伤标记物 (cTnI、BNP、CK-MB) 及炎症因子 (IL-6、IL-1 β 、TNF- α) 的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示, 小鼠 miR-223 表达与心肌损伤标记物 cTnI、BNP、CK-MB 的表达均呈正相关($r=0.901$, $P=0.014$;

0.942 , $P=0.005$; $r=0.913$, $P=0.011$), 见图 2; 与炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平均呈正相关($r=0.920$, $P=0.009$; $r=0.900$, $P=0.014$; $r=0.933$, $P=0.007$), 见图 3。

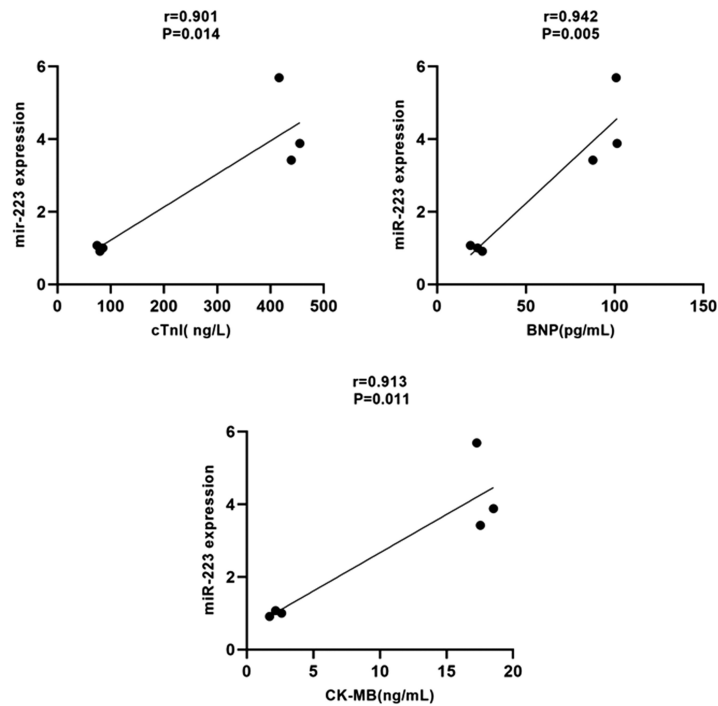


图 2 cTnI、BNP、CK-MB、miR-223 之间相关性分析

Fig.2 Correlation analysis between cTnI, BNP, CK-MB, and miR-223

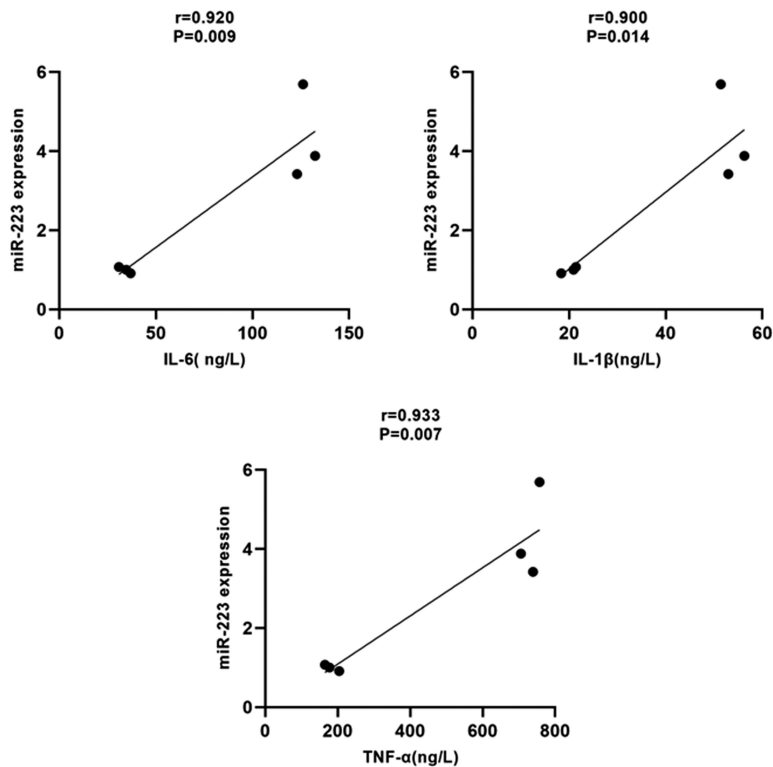


图 3 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、miR-223 之间相关性分析

Fig.3 Correlation analysis between IL-6, IL-1 β , TNF- α , and miR-223

3 讨论

脓毒症心肌病发生后, 可加速脓毒症患者的多器官的功能衰竭^[21], 极大增加了脓毒症患者的死亡率^[22]。脓毒症的最初阶段

是由于炎症因子风暴引起的,过度的炎症反应会对细胞和组织造成损伤,从而引发脓毒症甚至脓毒性休克^[23]。研究发现,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 是SCM的病理生理过程中最主要的炎症因子,可直接或间接地损伤心肌,降低这些炎症因子的水平可改善SCM患者的心功能^[24]。因此,控制脓毒症时的过度炎症对于SCM的治疗及预后至关重要。

研究表明,miR-223在多种炎症相关疾病中的表达失调。例如,miR-223表达水平在免疫球蛋白A肾病患者中降低^[25]。类风湿性关节炎患者血清中的miR-223的表达较健康对照组显著上调^[26]。小鼠急性肺部炎症期间全肺miR-223表达显著升高^[27]。本研究结果显示,随刺激时间延长,miR-223在脓毒症心肌病小鼠心肌组织中的表达逐渐升高,变化与既往研究相符^[28,29]。

在脓毒症心肌病发生时,机体释放的大量炎性因子会对心肌细胞造成损伤,导致cTnI、BNP、CK-MB的水平升高,且与心肌损伤程度相关^[30-32]。在脓毒症发生时多种通路被激活,其中TLR4/NF- κ B通路介导的炎症反应。

为导致心肌损伤的主要途径之一。本研究发现,经LPS处理组小鼠血清cTnI、BNP、CK-MB、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高,且与miR-223表达呈正相关。下调miR-223表达后小鼠以上指标较SCM组明显下降,提示下调miR-223表达可降低SCM小鼠的炎症反应水平。结合各组小鼠心肌组织病理结果,提示下调miR-223的对SCM小鼠的心肌保护作用可能与TLR4/NF- κ B通路介导的炎症反应有关。

综上所述,miR-223在SCM小鼠心肌组织中呈高表达,下调miR-223表达可通过降低炎症反应对SCM小鼠心肌起保护作用,本研究存在一定局限性,比如样本量偏少。miR-223减轻SCM小鼠心肌损伤程度的具体机制还需后续实验进一步明确。

参考文献(References)

- [1] Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(5): 267-284.
- [2] Lin YM, Lee MC, Toh HS, et al. Association of sepsis-induced cardiomyopathy and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 112.
- [3] 迪丽热巴·吐尔逊, 杨春波, 王毅, 等. 脓毒性心肌损伤机制及治疗的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(10): 1112-1115.
- [4] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30.
- [5] Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249.
- [6] LING, LAN, ZHI, et al. MicroRNA-181b Inhibits Inflammatory Response and Reduces Myocardial Injury in Sepsis by Downregulating HMGB1[J]. Inflammation, 2021, 44(4): 1263-1273.
- [7] Cong Z, Lijin Z, Guoyi C, et al. miR-340-5p Alleviates Oxidative Stress Injury by Targeting MyD88 in Sepsis-Induced Cardiomyopathy [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 2939279
- [8] Pan J, Alexan B, Dennis D, et al. microRNA-193-3p attenuates myocardial injury of mice with sepsis via STAT3/HMGB1 axis[J]. Transl Med, 2021, 19(1): 386.
- [9] Xin Y, Tang L, Chen J, et al. Inhibition of miR 101 3p protects against sepsis induced myocardial injury by inhibiting MAPK and NF κ B pathway activation via the upregulation of DUSP1[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(3): 20.
- [10] Zhang X, Wang X, Fan M, et al. Endothelial HSPA12B Exerts Protection Against Sepsis-Induced Severe Cardiomyopathy via Suppression of Adhesion Molecule Expression by miR-126 [J]. Front Immunol, 2020, 11: 566.
- [11] Yuan-Yuan Luo, Zhong-Qi Yang, Xin-Feng Lin, et al. Knockdown of lncRNA PVT1 attenuated macrophage M1 polarization and relieved sepsis induced myocardial injury via miR-29a/HMGB1 axis [J]. Cytokine, 2021, 143: 155509.
- [12] HANEKLAUS M, GERLIC M, O'NEILL, et al. MiR-223: Infection, inflammation and cancer [J]. Journal of Internal Medicine, 2013, 274(3): 215-226.
- [13] Ma X, Tian D, Lv W, et al. Anti-inflammatory effects of microRNA-223 on sepsis-induced lung injury in rats by targeting the Toll-like receptor signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 964.
- [14] 韩超, 封启明, 师灵灵, 等. 微小 RNA-223(miR-223)在脓毒症早期诊断、炎症程度评估中的价值研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(03): 452-456.
- [15] 李梅, 武晓灵. miR-223与脓毒症炎症反应的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(04): 370-373.
- [16] 马海艳, 刘学文, 付盈菊, 等. 外周血线粒体 DNA、miR-223 水平与脓症患者病情严重程度及对预后的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(04): 491-495.
- [17] Ding N, Luo G, Li H, et al. A Cyclodextrin-based Ph-Responsive Microna Delivery Platform Targeting Polarization of M1 to M2 Macrophages for Sepsis Therapy [J]. Adv Healthc Mater, 2023, e2301243.
- [18] Zhai J, Guo Y. Paeoniflorin attenuates cardiac dysfunction in endotoxemic mice via the inhibition of nuclear factor- κ B[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80: 200-206.
- [19] Li P, Liang QL, Cui XD, et al. Protective effects of the active fraction from the tuber of Scirpus yagara in mouse endotoxin shock model[J]. J Ethnopharmacol. 2014, 158 Pt A: 331-337.
- [20] 闵卫翔, 陈学均, 马德祥, 等. 富马酸二甲酯在小鼠脓毒症心肌病中的作用及其机制研究 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(22): 2285-2290.
- [21] Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis [J]. Clin Chim Acta, 2018, 483: 275-280.
- [22] 王婵, 李博玲, 史晓娟, 等. 脓毒症心肌病发病率及相关危险因素分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2022, 15(3): 177-182.
- [23] STEVEN M, HOLLENBERG, MERVYN, et al. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Nature reviews. Cardiology, 2021, 18(6): 424-434.
- [24] Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting[J]. Cells, 2022, 11(18): 2833
- [25] 王瑾, 王加强, 邱洪, 等. miR-223通过调控NLRP3炎症小体减轻免疫球蛋白A肾病大鼠肾脏损伤 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(24): 2960-2965.

- as a Biomarker to Predict Metabolic Syndrome and Each of Its Components[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 11(2018): 7201473.
- [22] Lei X, Rodriguez S, Petersen PS, et al. Loss of CTRP5 improves insulin action and hepatic steatosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11): E1036-E1052.
- [23] Shen Y, Li C, Zhang RY, et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation: CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 37(228): 129-136.
- [24] Majidi Z, Emamgholipour S, Omidifar A, et al. The circulating levels of CTRP1 and CTRP5 are associated with obesity indices and carotid intima-media thickness (cIMT) value in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 14.
- [25] Li C, Chen JW, Liu ZH, et al. CTRP5 promotes transcytosis and oxidative modification of low-density lipoprotein and the development of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 11(278): 197-209.
- [26] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions [J]. *Biochem J*, 2008, 416(2): 161-177.
- [27] Lahav R, Haim Y, Bhandarkar NS, et al. CTRP6 rapidly responds to acute nutritional changes, regulating adipose tissue expansion and inflammation in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(5): E702-E713.
- [28] 徐珂, 郭学民, 黄鑫, 等. 小鼠 CTRP6 基因缺失对 LPS 介导的急性炎症反应的影响 [J]. *中国细胞生物学报*, 2019, 41(12): 2342-2350.
- [29] 张文涛, 张妮. C1q/ 肿瘤坏死因子相关蛋白 6 在 2 型糖尿病患者血清中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(4): 562-565.
- [30] 魏欣辉, 李绪锋. 老年冠心病患者血清 CTRP6 水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. *现代医学*, 2020, 48(7): 841-844.
- [31] 王艳霞, 马颖艳, 刘亚斌, 等. 冠心病合并 2 型糖尿病的冠脉病变特征及危险因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(12): 2293-2295, 2304.
-
- (上接第 239 页)
- [26] Taha M, Shaker OG, Abdelsalam E, et al. Serum a proliferation-inducing ligand and MicroRNA-223 are associated with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic implications [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 92.
- [27] Neudecker V, Brodsky KS, Clambey ET, et al. Neutrophil transfer of miR-223 to lung epithelial cells dampens acute lung injury in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(408): eaah5360.
- [28] Wang X, Zhang H, Guo R, et al. MicroRNA-223 modulates the IL-4-mediated macrophage M2-type polarization to control the progress of sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107783.
- [29] Li Y, Lu B, Yu M, et al. Diagnostic value and significance of serum miR-132 combined with miR-223 for sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1396.
- [30] Wu X, Yang J, Yu L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(27): e11352.
- [31] WITTHAUT R, BUSCH C, FRAUNBERGER P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction[J]. *Intensive care medicine*, 2003, 29(10): 1696-1702.
- [32] Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): R74.
- [33] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 407.