

临床与基础  
桥接研究Clinical and Basic  
Bridging Research白藜芦醇介导 *miR* - 155 调控 SIRT1 抑制  
脓毒症大鼠心肌损伤的研究Resveratrol mediates *miR* - 155 regulation of SIRT1 to inhibit myocardial injury in  
sepsis rats卢晓航, 高媛媛, 李晓娟,  
胡雪莲, 王玉巧(宁夏医科大学 附属宁夏人民医院 重症医学科,  
宁夏回族自治区 银川 750021)LU Xiao - hang, GAO Yuan - yuan,  
LI Xiao - juan, HU Xue - lian,  
WANG Yu - qiao(Department of Critical Care Medicine,  
Ningxia People's Hospital Affiliated to  
Ningxia Medical University, Yinchuan  
750021, Ningxia Hui Autonomous Region,  
China)基金项目: 宁夏自然科学基金资助项目  
(2019AAC03304)作者简介: 卢晓航(1985 - ), 女, 副主任医师, 主  
要从事重症感染、多重耐药菌感染相  
关方面的工作通信作者: 胡雪莲, 副主任医师  
MP: 1390950328

E - mail: huxuelian0826@yeah.net

**摘要:**目的 探究白藜芦醇对由脓毒症导致心肌损伤大鼠的保护作用。方法 将 40 只 SD 大鼠随机分成对照组、模型组、实验组和联合组, 每组 10 只。除对照组外, 其余大鼠腹腔注射  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  脂多糖造模, 对照组注射等量  $0.9\% \text{ NaCl}$ ; 造模前 2 h, 实验组和联合组均灌胃给予  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  白藜芦醇, 对照组和模型组灌胃均给予等量  $0.9\% \text{ NaCl}$ ; 联合组经尾静脉注射微小 RNA - 155 (*miR* - 155) 激动药  $10 \text{ nmol}$ , 其余组大鼠经尾静脉注射等体积  $0.9\% \text{ NaCl}$ 。用心脏超声检测大鼠左心室功能参数, 用比色法检测心肌损伤标志物水平, 用实时荧光定量聚合酶链反应检测 *miR* - 155 相对表达水平, 用蛋白质印迹法检测沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和核因子  $\kappa\text{B}$  信号通路相关蛋白的表达水平。结果 对照组、模型组和实验组的左心室射血分数分别为  $(80.78 \pm 12.85)\%$ 、 $(55.92 \pm 7.86)\%$  和  $(71.55 \pm 10.71)\%$ , 左心室缩短分数分别为  $(34.08 \pm 5.75)\%$ 、 $(22.92 \pm 2.96)\%$ 、 $(28.72 \pm 4.25)\%$ , 左心室收缩期内径分别为  $(3.12 \pm 0.46)$ 、 $(6.34 \pm 0.69)$  和  $(4.95 \pm 0.57) \text{ mm}$ , 左心室舒张末内径分别为  $(5.98 \pm 0.65)$ 、 $(7.24 \pm 0.80)$  和  $(6.16 \pm 0.78) \text{ mm}$ , 短轴缩短率分别为  $(38.91 \pm 5.38)\%$ 、 $(22.67 \pm 3.53)\%$  和  $(30.74 \pm 3.97)\%$ , 肌酸激酶同工酶的表达式水平分别为  $(661.56 \pm 85.44)$ 、 $(1181.41 \pm 142.14)$  和  $(915.02 \pm 105.19) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 钙蛋白 I 的表达式水平分别为  $(148.17 \pm 28.48)$ 、 $(448.17 \pm 60.34)$  和  $(375.44 \pm 49.01) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。对照组、模型组、实验组和联合组的 *miR* - 155 相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.12$ 、 $3.79 \pm 0.45$ 、 $1.87 \pm 0.23$  和  $4.03 \pm 0.49$ , 核因子  $\kappa\text{B}$  蛋白相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.08$ 、 $5.04 \pm 0.59$ 、 $2.73 \pm 0.35$  和  $5.58 \pm 0.63$ , 核因子  $\kappa\text{B}$  抑制激酶  $\beta$  蛋白相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.11$ 、 $3.03 \pm 0.37$ 、 $1.35 \pm 0.15$  和  $2.89 \pm 0.34$ , 核因子  $\kappa\text{B}$  抑制蛋白  $\alpha$  蛋白相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.13$ 、 $0.86 \pm 0.08$ 、 $1.21 \pm 0.18$  和  $0.77 \pm 0.09$ , SIRT1 蛋白相对表达水平分别为  $1.00 \pm 0.16$ 、 $0.66 \pm 0.07$ 、 $0.93 \pm 0.14$  和  $0.54 \pm 0.06$ 。模型组的上述指标与对照组比较, 实验组的上述指标与模型组比较, 联合组的上述指标与实验组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。结论 白藜芦醇能够减轻脓毒症大鼠心肌损伤, 改善心功能, 这可能是通过下调 *miR* - 155 表达, 上调 SIRT1 水平, 进而抑制核因子  $\kappa\text{B}$  信号通路实现的。

关键词: 白藜芦醇; 脓毒症; 心肌损伤; 炎症; 沉默信息调节因子

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.012

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0209-06

**Abstract: Objective** To explore the protective effect of resveratrol on myocardial damage caused by sepsis in rats. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into control group, model group, experimental group and combined group, with 10 rats in each group. Except the control

group, the other rats were intraperitoneally injected with  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  lipopolysaccharide, while the control group was injected with the same amount of normal saline. Two hours before modeling, the experimental group and combined group were given  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  resveratrol by gavage, and the control group and model group were given the same amount of normal saline by gavage. The combined group was injected with  $10 \text{ nmol}$  of micro RNA - 155 (*miR* - 155) agomir through the tail vein, and the other group was injected with equal volume of normal saline through the tail vein. Left ventricular function parameters of rats were measured by echocardiography. The level of myocardial injury markers was detected by colorimetry. Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction was used to detect the expression of *miR* - 155. The expression of sirtuin 1 (*SIRT1*) and related proteins of nuclear factor  $\kappa\text{B}$  signaling pathway were detected by Western blot. **Results** The left ventricular ejection fraction of control group, model group and experimental group were  $(80.78 \pm 12.85)\%$ ,  $(55.92 \pm 7.86)\%$  and  $(71.55 \pm 10.71)\%$ , respectively; left ventricular fractional shortening were  $(34.08 \pm 5.75)\%$ ,  $(22.92 \pm 2.96)\%$ ,  $(28.72 \pm 4.25)\%$ , respectively; left ventricular end diastolic diameter were  $(3.12 \pm 0.46)$ ,  $(6.34 \pm 0.69)$ ,  $(4.95 \pm 0.57) \text{ mm}$ , respectively; the left ventricular end systolic diameter were  $(5.98 \pm 0.65)$ ,  $(7.24 \pm 0.80)$ ,  $(6.16 \pm 0.78) \text{ mm}$ , respectively; the fractional shortening were  $(38.91 \pm 5.38)\%$ ,  $(22.67 \pm 3.53)\%$ ,  $(30.74 \pm 3.97)\%$ , and the expression levels of creatine kinase - MB were  $(661.56 \pm 85.44)$ ,  $(1181.41 \pm 142.14)$ ,  $(915.02 \pm 105.19) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively; the expressions levels of cardiac troponin I were  $(148.17 \pm 28.48)$ ,  $(448.17 \pm 60.34)$  and  $(375.44 \pm 49.01) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively. The expression of *miR* - 155 in control group, model group, experimental group and combined group were  $1.00 \pm 0.12$ ,  $3.79 \pm 0.45$ ,  $1.87 \pm 0.23$  and  $4.03 \pm 0.49$ , respectively; the protein relative expression levels of nuclear factor  $\kappa\text{B}$  (*NF* -  $\kappa\text{B}$ ) were  $1.00 \pm 0.08$ ,  $5.04 \pm 0.59$ ,  $2.73 \pm 0.35$ ,  $5.58 \pm 0.63$ , respectively; the protein relative expression levels of inhibitor of *NF* -  $\kappa\text{B}$  -  $\beta$  were  $1.00 \pm 0.11$ ,  $3.03 \pm 0.37$ ,  $1.35 \pm 0.15$  and  $2.89 \pm 0.34$ , respectively; the protein relative expressions of inhibitor of *NF* -  $\kappa\text{B}$  -  $\alpha$  were  $1.00 \pm 0.13$ ,  $0.86 \pm 0.08$ ,  $1.21 \pm 0.18$ ,  $0.77 \pm 0.09$ , respectively; the protein relative expression levels of *SIRT1* were  $1.00 \pm 0.16$ ,  $0.66 \pm 0.07$ ,  $0.93 \pm 0.14$ ,  $0.54 \pm 0.06$ , respectively. The above indicators of the model group were compared with the control group, the experimental group were compared with the model group, and the above indicators of the combined group were compared with the experimental group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Resveratrol can alleviate myocardial injury and improve cardiac function in sepsis rats, which may be achieved by down-regulating the expression of *miR* - 155, up-regulating the level of *SIRT1*, and inhibiting the nuclear factor  $\kappa\text{B}$  signaling pathway.

**Key words:** resveratrol; sepsis; myocardial injury; inflammation; sirtuin 1

脓毒症是由机体感染引发的全身炎性反应,最终导致脓毒性休克、多脏器功能衰竭,心肌功能障碍是其常见并发症,临床主要表现为可逆性左室收缩和舒张功能受损等<sup>[1]</sup>。沉默信息调节因子1(*sirtuin* 1, *SIRT1*)不仅与脂质代谢有关,而且参与调控心肌损伤<sup>[2]</sup>。白藜芦醇作为 *SIRT1* 激活剂,影响多种转录因子和其他蛋白质靶点,密切参与了细胞代谢、炎症和氧化应激等一系列生物过程<sup>[3]</sup>。有相关研究证明,非编码微小 RNA - 155 (*micro* RNA - 155, *miR* - 155)可以作为脓毒症患者早期诊断的生物学指标<sup>[4]</sup>。基于此,设计动物实验验证白藜芦醇是否能够保护脓毒症大鼠的心肌组织,并探讨其是否是通过介导 *miR* - 155 调控 *SIRT1* 抑制核因子  $\kappa\text{B}$  (*nuclear* factor  $\kappa\text{B}$ , *NF* -  $\kappa\text{B}$ ) 信号通路发挥作用,以期白藜芦醇在临床治疗脓毒症心肌损伤提供一

定的理论依据。

## 材料与方法

### 1 材料

**动物** 清洁级纯系雄性 SD 大鼠 40 只,鼠龄 9 ~ 10 周,体质量 220 ~ 260 g,购自宁夏医科大学实验动物中心,动物许可证号:SCXK(宁)2020 - 0001。本实验经宁夏医科大学附属宁夏人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2024 - 30812)。

**药品与试剂** 白藜芦醇,规格:每瓶 5 g,纯度:97%,批号:J1101A,大连美仑生物技术有限公司生产。肌酸激酶同工酶(*creatine* kinase - MB, CK - MB)、钙蛋白 I (*cardiac* troponin I, cTn I)、超氧化物歧化酶(*superoxide* dismutase, SOD)、谷胱甘肽(*glutathione*, GSH)、丙二醛(*malondialdehyde*, MDA)测

试剂盒,均为上海酶联生物科技有限公司生产;白细胞介素- $\beta$ (interleukin-1  $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 酶联免疫吸附试验法试剂盒,均为武汉博士德生物工程有限公司生产;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、TUNEL 染色试剂盒、NF- $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B- $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )、NF- $\kappa$ B 抑制激酶 $\beta$ (inhibitor of NF- $\kappa$ B- $\beta$ , IKK- $\beta$ )、SIRT1 一抗及二抗,均为上海碧云天公司生产;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)溶液、免疫组织化学染色试剂盒,均为美国赛默飞公司生产;miR-155、U6、IL-6、TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物,均由上海信帆生物科技有限公司合成。

**仪器** MYLAB™ X5 VET 高分辨率小动物超声影像系统,上海玉研科学仪器有限公司产品;EVOS™ M7000 荧光显微镜、Multiskan SkyHigh 酶标仪、iBright™ CL1500 凝胶成像仪,均为美国 Thermo 公司产品。

## 2 实验方法

### 2.1 模型构建<sup>[5]</sup>

用 20 mg·kg<sup>-1</sup> LPS 腹腔注射大鼠,观察到大鼠精神萎靡,行动迟缓,食少便溏,体温降低,呼吸急促等症状时,说明造模成功;对照组大鼠仅腹腔注射等体积 0.9% NaCl。注射 LPS 12 h 后麻醉大鼠进行心脏超声,然后取材。

### 2.2 动物分组与给药方法

将 40 只大鼠随机分成对照组、模型组、实验组和联合组,每组 10 只。造模前 2 h,实验组和联合组均灌胃给予 50 mg·kg<sup>-1</sup> 白藜芦醇,对照组和模型组均灌胃给予等量 0.9% NaCl;联合组经尾静脉注射 miR-155 激动药 10 nmol,其余各组大鼠经尾静脉注射一次等体积 0.9% NaCl。除对照组外,其余各组均按“2.1”的方法通过 LPS 诱导大鼠建立脓毒症模型。

### 2.3 左心室功能参数测定<sup>[3]</sup>

各组大鼠麻醉处理,仰卧位四肢固定于木板上,使木板向左倾斜 30°,剃净胸毛,用心脏超声检测大鼠左心室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末内径(left ventricular end systolic diameter, LVDd)、左心室收缩期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVDs)和短轴缩短率

(fractional shortening, FS)。

### 2.4 HE 染色法观察大鼠心肌组织病变<sup>[2]</sup>

取大鼠心肌组织,经 4% 多聚甲醛固定 24 h、石蜡包埋、切片(4  $\mu$ m)、脱蜡至水、HE 染色、乙醇梯度脱水、透明化处理后,于光学显微镜下观察。

### 2.5 TUNEL 染色检测心肌组织的凋亡情况<sup>[6]</sup>

大鼠石蜡切片脱蜡至水, Triton X-100 处理 5 min,依次与蛋白酶 K 溶液、过氧化氢溶液、TUNEL 反应混合液、转化剂避光孵育并洗涤, DAB 显色试剂染色 10 min,苏木精复染 1 min,切片脱水、透明后,置于显微镜下观察并拍照,计算 TUNEL 阳性凋亡细胞比例。

### 2.6 比色法检测大鼠血清中心肌损伤标志物水平<sup>[3]</sup>

大鼠经腹主动脉取血,在 4℃ 下,以 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,收集血清,按试剂盒说明书的步骤进行操作,计算心肌损伤标志物含量。

### 2.7 酶联免疫吸附试验法检测大鼠血清中炎症因子水平<sup>[6]</sup>

按“2.6”中方法获取大鼠血清,依照各试剂盒说明书的步骤进行操作。用酶标仪于 450 nm 处检测光密度值,计算 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的含量。

### 2.8 实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-155、IL-6、TNF- $\alpha$ 和 TGF- $\beta$ 1 表达水平<sup>[2]</sup>

取大鼠心肌组织用 Trizol 法提取总 RNA,反转录为 cDNA 并扩增,每个样本分别用待检测基因和内参基因引物扩增。反应条件:95℃ 10 min,95℃ 30 s,60℃ 60 s,共 40 个循环。按照  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 miR-155、IL-6、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$ 1 相对表达水平。

### 2.9 蛋白质印迹法检测心肌组织 SIRT1 和 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白的表达<sup>[2]</sup>

裂解大鼠心肌组织后离心(4℃, 3 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min)并提取总蛋白,将蛋白沸水浴变性,取蛋白进行电泳,转至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗,4℃ 孵育过夜, TBST 漂洗 3 次,加入二抗(1:2 000)室温孵育 2 h, ECL 化学发光剂显影,以 GAPDH 为内参,分析目的蛋白的灰度值。

## 3 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用独立样本  $t$  检验。

## 结 果

### 1 各组大鼠左心室功能参数测定

造模前 2 h,实验组和联合组均灌胃给予

表1 各组大鼠左心室功能参数的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of left ventricular function parameters in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group        | n  | LVEF (%)        | LVFS (%)        | LVDs (mm)      | LVDd (mm)     | FS (%)          |
|--------------|----|-----------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|
| Control      | 10 | 80.78 ± 12.85   | 34.08 ± 5.75    | 3.12 ± 0.46    | 5.98 ± 0.65   | 38.91 ± 5.38    |
| Model        | 10 | 55.92 ± 7.86*** | 22.92 ± 2.96*** | 6.34 ± 0.69*** | 7.24 ± 0.80** | 22.67 ± 3.53*** |
| Experimental | 10 | 71.55 ± 10.71## | 28.72 ± 4.25##  | 4.95 ± 0.57### | 6.16 ± 0.78## | 30.74 ± 3.97### |

Control group: Gavage with equal amounts of 0.9% NaCl; Model group: Building a sepsis model, gavage with equal amounts of 0.9% NaCl; Experimental group: 50 mg · kg<sup>-1</sup> resveratrol was given by intragastric administration; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVFS: Left ventricular fractional shortening; LVDs: Left ventricular end diastolic diameter; LVDd: Left ventricular end systolic diameter; FS: Fractional shortening; Compared with control group, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ; Compared with model group, ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ .

50 mg · kg<sup>-1</sup>白藜芦醇,对照组和模型组均灌胃给予等量0.9% NaCl;联合组经尾静脉注射miR-155激动药10 nmol,其余各组大鼠经尾静脉注射等体积0.9% NaCl。

模型组与对照组比较,大鼠的LVEF、LVFS和FS均显著降低,LVDs和LVDd均显著升高( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ );实验组与模型组比较,大鼠的LVEF、LVFS和FS均显著升高,LVDs和LVDd均显著降低( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。结果见表1。

## 2 各组大鼠心肌组织病理学比较

HE染色结果显示:对照组心肌纤维排列整齐,紧密有序,心肌细胞形态正常,结构清晰;模型组心肌纤维可见不同程度坏死,排列紊乱,出现断裂,心肌细胞膜出现缺失,细胞质溶解,出现空泡;实验组与模型组比较有明显改善,心肌纤维分布趋于正常,坏死数量较少,心肌细胞较为正常。结果见图1。

## 3 各组大鼠血清中心肌损伤标志物水平

模型组与对照组比较,大鼠的CK-MB、cTn I、IL-6、IL-1β、TNF-α和MDA水平均显著升高,SOD和GSH水平均显著降低(均 $P < 0.001$ );实验组与模型组比较,大鼠的CK-MB、cTn I、IL-6、IL-1β、TNF-α和MDA水平均显著降低,SOD和GSH水平均显著升高( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。结果见表2。

## 4 白藜芦醇抑制大鼠心肌组织的凋亡

对照组、模型组和实验组大鼠心肌组织的凋亡率分别为(5.15 ± 0.72)%、(39.11 ± 5.48)%和(12.72 ± 1.67)%。模型组与对照组比较,大鼠心肌组织的凋亡率显著升高( $P < 0.001$ );实验组与模型组比较,大鼠心肌组织的凋亡率显著降低( $P < 0.001$ )。

## 5 白藜芦醇抑制miR-155在大鼠心肌组织中的表达

对照组、模型组、实验组和联合组大鼠心肌组织中miR-155相对表达水平分别为1.00 ± 0.12、3.79 ± 0.45、1.87 ± 0.23和4.03 ± 0.49。模型组与对

照组比较,大鼠心肌组织中miR-155相对表达水平显著上升( $P < 0.001$ );实验组与模型组比较,大鼠心肌组织中miR-155相对表达水平显著下降( $P < 0.001$ );联合组与实验组比较,miR-155相对表达水平显著上升( $P < 0.001$ )。

## 6 白藜芦醇介导miR-155调控SIRT1抑制NF-κB信号通路及炎症反应

模型组与对照组比较,大鼠心肌组织中NF-κB、IKK-β蛋白相对表达水平均显著升高,IκBα和SIRT1蛋白相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.001$ );实验组与模型组比较,大鼠心肌组织中NF-κB、IKK-β蛋白相对表达水平均显著降低,IκBα和SIRT1蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.001$ );联合组与实验组比较,大鼠心肌组织中NF-κB、IKK-β蛋白相对表达水平均显著升高,IκBα和SIRT1蛋白相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.001$ )。结果见表3。

模型组与对照组比较,大鼠心肌组织中IL-6、TNF-α和TGF-β1 mRNA相对表达水平均显著上升(均 $P < 0.001$ );实验组与模型组比较,大鼠心肌组织中IL-6、TNF-α和TGF-β1 mRNA相对表达水平均显著下降(均 $P < 0.001$ );联合组与实验组比较,大鼠心肌组织中IL-6、TNF-α和TGF-β1 mRNA

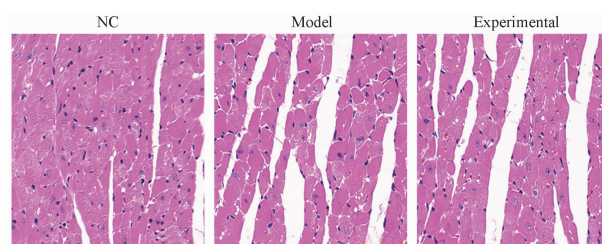


图1 各组大鼠心肌组织病理学比较(苏木精-伊红染色, ×200)

Figure 1 Comparison of myocardial histopathology in each group (hematoxylin-eosin staining, ×200)

表2 各组大鼠心肌损伤标志物、炎症因子和氧化应激反应的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of myocardial injury markers, inflammatory factors and oxidative stress response in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group        | CK - MB ( $U \cdot L^{-1}$ )          | cTn I ( $ng \cdot mL^{-1}$ ) | IL - 6 ( $pg \cdot mL^{-1}$ ) | IL - 1 $\beta$ ( $pg \cdot mL^{-1}$ ) |
|--------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Control      | 661.56 $\pm$ 85.44                    | 148.17 $\pm$ 28.48           | 31.25 $\pm$ 5.19              | 16.40 $\pm$ 2.18                      |
| Model        | 1 181.41 $\pm$ 142.14 ***             | 448.17 $\pm$ 60.34 ***       | 159.29 $\pm$ 19.49 ***        | 127.62 $\pm$ 17.48 ***                |
| Experimental | 915.02 $\pm$ 105.19###                | 375.44 $\pm$ 49.01##         | 109.76 $\pm$ 13.81###         | 72.78 $\pm$ 9.75###                   |
| Group        | TNF - $\alpha$ ( $pg \cdot mL^{-1}$ ) | SOD ( $U \cdot mL^{-1}$ )    | GSH ( $mg \cdot g^{-1}$ )     | MDA ( $nmol \cdot mL^{-1}$ )          |
| Control      | 58.80 $\pm$ 8.51                      | 287.21 $\pm$ 39.88           | 20.61 $\pm$ 3.56              | 4.25 $\pm$ 0.55                       |
| Model        | 182.89 $\pm$ 22.76 ***                | 173.86 $\pm$ 25.84 ***       | 13.36 $\pm$ 1.81 ***          | 7.41 $\pm$ 0.92 ***                   |
| Experimental | 98.09 $\pm$ 13.30###                  | 248.49 $\pm$ 34.98###        | 18.70 $\pm$ 2.66###           | 5.04 $\pm$ 0.66###                    |

Dose and  $n$  refer to tablet 1; CK - MB: Creatine kinase - MB; cTn I: Cardiac troponin I; IL - 6: Interleukin - 6; IL - 1 $\beta$ : Interleukin - 1  $\beta$ ; TNF -  $\alpha$ : Tumor necrosis factor -  $\alpha$ ; SOD: Superoxide dismutase; GSH: Glutathione; MDA: Malondialdehyde; Compared with control group, \*\*\*  $P < 0.001$ ; Compared with model group, ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ .

表3 各组大鼠心肌组织中核因子  $\kappa B$  (NF -  $\kappa B$ ) 信号通路相关蛋白及炎症因子的相对表达( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 The relative expression of nuclear factor  $\kappa B$  (NF -  $\kappa B$ ) signaling pathway related proteins and inflammatory factors in myocardial tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group        | Protein             |                     |                     |                     | mRNA                |                     |                     |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|              | NF - $\kappa B$     | IKK - $\beta$       | I $\kappa B\alpha$  | SIRT1               | IL - 6              | TNF - $\alpha$      | TGF - $\beta 1$     |
| Control      | 1.00 $\pm$ 0.08     | 1.00 $\pm$ 0.11     | 1.00 $\pm$ 0.13     | 1.00 $\pm$ 0.16     | 1.00 $\pm$ 0.18     | 1.00 $\pm$ 0.11     | 1.00 $\pm$ 0.13     |
| Model        | 5.04 $\pm$ 0.59 *** | 3.03 $\pm$ 0.37 *** | 0.86 $\pm$ 0.08 *** | 0.66 $\pm$ 0.07 *** | 3.15 $\pm$ 0.35 *** | 3.45 $\pm$ 0.40 *** | 4.07 $\pm$ 0.46 *** |
| Experimental | 2.73 $\pm$ 0.35###  | 1.35 $\pm$ 0.15###  | 1.21 $\pm$ 0.18###  | 0.93 $\pm$ 0.14###  | 2.34 $\pm$ 0.22###  | 2.11 $\pm$ 0.29###  | 3.32 $\pm$ 0.38###  |
| Combined     | 5.58 $\pm$ 0.63&&&  | 2.89 $\pm$ 0.34&&&  | 0.77 $\pm$ 0.09&&&  | 0.54 $\pm$ 0.06&&&  | 3.41 $\pm$ 0.41&&&  | 3.48 $\pm$ 0.39&&&  | 4.76 $\pm$ 0.55&&&  |

Dose and  $n$  refer to tablet 1; Combined group: 50  $mg \cdot kg^{-1}$  resveratrol + 10 nmol of micro RNA - 155 ( $miR - 155$ ); IKK -  $\beta$ : Inhibitor of NF -  $\kappa B$  -  $\beta$ ; I $\kappa B\alpha$ : Inhibitor of NF -  $\kappa B$  -  $\alpha$ ; SIRT1: Sirtuin 1; TGF -  $\beta 1$ : Transforming growth factor -  $\beta 1$ ; Compared with control group, \*\*\*  $P < 0.001$ ; Compared with model group, ###  $P < 0.001$ ; Compared with experiment group, &&&  $P < 0.001$ .

相对表达水平均显著上升(均  $P < 0.001$ )。结果见表3。

## 讨 论

脓毒症每年导致全球近 1 100 万人死亡,亚洲国家重症监护室的脓毒症总患病率为 22.4%<sup>[7]</sup>。严重的细菌感染会导致血清中 LPS 突然增加,诱导活性氧的产生和脂质损伤,并使炎症因子不受控制地释放、免疫反应不适当地加重,最终导致组织损伤、器官衰竭和死亡。因此,如何改善脓毒症造成的组织损伤,缓解病情,降低病死率具有重要意义。白藜芦醇天然成分主要存在于花生、葡萄、虎杖、蔓越莓等植物中。近年来,研究发现,白藜芦醇可以发挥抗炎和抗氧化效应,改善脓毒症诱导的器官功能障碍<sup>[8]</sup>。

当氧化应激发生时,机体会产生大量自由基,使抗氧化酶失去活性,并导致膜脂质的过氧化损伤,产生大量损伤标志物 MDA。SOD 与 GSH 能够清除机体内氧自由基,防止膜脂质过氧化,二者均为抗氧化系统的标志物。本研究结果表明,白藜芦醇能够显著提升 SOD

和 GSH 的含量,降低大鼠血清中 MDA 的含量,证明白藜芦醇改善了脓毒症所致心肌损伤大鼠氧化应激水平。

心肌纤维损伤会增强心肌细胞膜通透性并大量释放心肌酶进入血液。CK 是心肌酶谱的一种,其水平与心损伤程度具有相关性。cTn I 是心肌收缩的调节蛋白,是检测心肌损伤的重要指标。脓毒症刺激机体免疫系统产生的炎症因子,如 IL - 1 $\beta$ 、IL - 6、TNF -  $\alpha$  等,在脓毒症过程中发挥心肌抑制因子的作用,导致心肌损伤和微循环障碍,受损的心肌再进一步产生炎症因子,导致心肌损伤加重。本研究结果表明,白藜芦醇能够保护大鼠心肌组织,增强左心室收缩功能,并显著降低大鼠血清中炎症因子 IL - 1 $\beta$ 、IL - 6 和 TNF -  $\alpha$  的含量,从而显著改善脓毒症大鼠心肌组织的炎症反应。

NF -  $\kappa B$  是参与调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症、免疫应答等机体活动。NF -  $\kappa B$  通常与 I $\kappa B$  结合,以非活性状态的三聚体形式存在于细胞质中。当细胞处于氧化应激、炎症反应等状态时,NF -  $\kappa B$  诱导性激酶(NF -  $\kappa B$  inducing kinase,NIK)被激活,活化的 NIK 可以使 IKK $\alpha$  与 IKK $\beta$  磷酸化,进而使 I $\kappa B\alpha$  活化并与

NF- $\kappa$ B 分离,最终导致 NF- $\kappa$ B 被激活。NF- $\kappa$ B 被激活时,能够促进细胞产生 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子,加重炎症反应,抑制受损伤的肌纤维再生,最终造成脓毒症心肌损伤。*miR-155* 是一种具有多功能的 miRNA,可以参与细胞发育分化、炎症反应、免疫应答等。*miR-155* 负调控 SIRT1 表达,SIRT1 通过增加核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 核转位抑制叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1),从而降低 NF- $\kappa$ B 表达水平<sup>[9-11]</sup>。白藜芦醇可以调控多种 SIRT 同型去乙酰化酶,抑制胞质内的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,降低该信号向下传递强度,继而参与改善机体炎症与氧化应激反应。本研究证明了白藜芦醇可以抑制 *miR-155* 表达,进而促进 SIRT1 的表达。

本研究提示,白藜芦醇能够介导 *miR-155* 调控 SIRT1 抑制心肌组织细胞凋亡及炎症水平,提高心功能,从而减轻脓毒症所致心肌损伤,其机制可能与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

## 参考文献:

- [1] 张照龙,王金忠,王小智,等. 脓毒症患者不同心功能障碍类型的临床特点及预后[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6): 1281—1284.
- [2] 王紫涵,罗金定,吕慧婕,等. 二氢杨梅素经激活 SIRT1-AMPK 通路抑制高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏脂质沉积[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(1): 107—113.
- [3] 王瑞,高钊,张晓东,等. 白藜芦醇通过调节沉默信息调节因子 1 通路改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(15): 2171—2177.
- [4] 史晓朋. 血清 *miR-155-5p* 和 *miR-133a-3p* 在脓毒症临床应用中的价值分析[D]. 河南 郑州: 郑州大学, 2016.
- [5] 杨青,万俊华,范国华. 川陈皮素通过 FOXO3a/SIRT1 通路减轻脂多糖诱导的肺损伤[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(4): 75—79, 9.
- [6] 杨丽萍,张国用,周人杰,等. 葛根素通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对心力衰竭大鼠心肌炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1042—1047.
- [7] LI A, LING L, QIN H, et al. Epidemiology, management, and outcomes of sepsis in ICUs among countries of differing national wealth across Asia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(9): 1107—1116.
- [8] GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK D. Health benefits of resveratrol administration [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 13—21.
- [9] 张磊磊,谢周良,权晓强,等. 丹参酮 II A 通过 *miR-155-5p* 激活 SIRT1-AMPK 通路改善 H9c2 心肌细胞缺血/再灌注损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2507—2512.
- [10] 车敏,张辉. 紫铆因通过激活 SIRT1 介导 FOXO1/NF- $\kappa$ B 信号通路改善坐骨神经损伤[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(2): 102—107.
- [11] 任伟亮,焦永伟,张健,等. 白藜芦醇对膝关节炎模型大鼠关节液中氧化应激和炎症因子的调控作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(32): 5154—5158.

(收稿日期 2024-07-17; 本文编辑 吴焕贤)

## · 科学文摘 ·

### obe-cel 治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病成人患者的临床研究

引自:RODDIE C, et al. Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024-11-27 [2024-11-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39602653/>.

伦敦大学癌症研究所 RODDIE 团队在患有复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的成人患者 ( $\geq 18$  岁) 中进行了 Obecabtagene autoleucel (obe-cel) 的 Ib-2 期多中心研究。主要队列: 队列 2A, 包括形态学疾病患者; 队列 2B, 患者有可测量的残留病灶。主要终点是队列 2A 中的总体缓解 (完全缓解或完全缓解伴血液学恢复不完全)。次要终点包括无事件生存期、总生存期和安全性。

在 153 例入组患者中, 有 127 例接受了至少 1 次 obe-cel 输注并进行了评估。在队列 2A (94 例患者, 中位随访时间 20.3 个月) 中, 总缓解率为 77%, 完全缓解率为 55%, 完全缓解但血液学恢复不完全率为 21%。在接受至少 1 次 obe-cel 输注的 127 例患者中 (中位随访时间 21.5 个月) 中, 中位无事件生存期为 11.9 个月, 估计的 6 和 12 个月无事件生存率分别为 65.4% 和 49.5%。2.4% 的患者出现 3 级或更高级别的细胞因子释放综合征, 7.1% 的患者出现 3 级或更高的免疫效应细胞相关神经毒性综合征。

该研究提示, obe-cel 在复发或难治性 B 细胞 ALL 成人患者持久反应的发生率很高, 3 级或更高级别免疫相关药物不良反应的发生率较低。

(戴荣源 摘录)