

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.003

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190510.1552.012.html>(2019-05-14)

miRNA-155 对重症肺炎大鼠肺组织的保护作用及机制*

彭官清¹, 凌 乔¹, 余舒莹²

(1. 浙江省台州市温岭市第一人民医院感染科 317500; 2. 浙江省杭州市儿童医院药剂科 310013)

[摘要] **目的** 探讨 miRNA-155 在重症肺炎大鼠肺组织中的表达及过表达 miRNA-155 对重症肺炎肺组织的保护作用及可能机制。**方法** 将 45 只大鼠根据随机数字表法分为对照组、肺炎组(肺炎模型)、miRNA-155 组(肺炎模型+miRNA-155 mimics), 每组 15 只。采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定肺组织 miRNA-155 水平, 采用苏木精-伊红(HE)染色观察肺组织病理形态学变化, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测肺组织匀浆和血清中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平, 采用 Western blot 测定肺组织 pp65、p65、磷酸化 I κ B 激酶 α (p-I κ B α)、I κ B α 蛋白水平。**结果** HE 染色显示对照组大鼠肺组织无渗出、出血和炎性细胞浸润; 肺炎组大鼠肺组织见明显渗出、出血和炎性细胞浸润; miRNA-155 组大鼠肺组织渗出、出血和炎性细胞浸润较肺炎组减轻。与对照组比较, 肺炎组大鼠肺组织 miRNA-155 水平降低($P < 0.05$), 肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$), 血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$), 肺组织 pp65、p-I κ B α 蛋白水平升高($P < 0.05$); 与肺炎组比较, miRNA-155 组大鼠肺组织 miRNA-155 水平升高($P < 0.05$), 肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$), 血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$), 肺组织 pp65、p-I κ B α 蛋白水平降低($P < 0.05$)。3 组大鼠肺组织 p65、I κ B α 蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 重症肺炎大鼠肺组织中 miRNA-155 水平降低, 过表达 miRNA-155 通过抑制 NF- κ B 信号通路可减轻肺组织炎性反应。

[关键词] miRNA-155; 重症肺炎; 核因子- κ B; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2890-05

Effect of miRNA-155 on lung tissue of rats with severe pneumonia and its mechanism*

PENG Guanqing¹, LING Qiao¹, YU Shuying²

(1. Department of Infectious Diseases, Wenling First People's Hospital of Taizhou City, Wenling, Zhejiang 317500, China; 2. Department of Pharmaceutical, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of miRNA-155 in lung tissue of severe pneumonia rats and the protective effect of miRNA-155 overexpression and their possible mechanisms. **Methods** A total of 45 rats were divided into the control group, the pneumonia group(pneumonia model) and the miRNA-155 group(pneumonia model+miRNA-155 mimics) according to random number method, with 15 rats in each group. miRNA-155 levels in lung tissue were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Pathological changes were observed by hematoxylin-eosin(HE) staining. Interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) content in lung homogenate and serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of pp65, p65, phosphorylated I κ B kinase- α (p-I κ B α) and I κ B α protein were determined by Western blot. **Results** HE staining showed that in the control group, there was no exudation, hemorrhage or inflammatory cell infiltration in lung tissue. In the pneumonia group, there were obvious exudation, hemorrhage and inflammatory cell infiltration which in the miRNA-155 group were alleviated. Compared with the control group, the level of miRNA-155 in lung tissue decreased ($P < 0.05$), IL-1 β , IL-6 and TNF- α in lung homogenate increased in the pneumonia group ($P < 0.05$), IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum increased ($P < 0.05$), and pp65 and p-I κ B α protein in lung tissue increased ($P < 0.05$). Compared with the pneumonia group, the level of miRNA-155 in lung tissue increased ($P < 0.05$), IL-1 β , IL-6 and TNF- α in lung homogenate decreased ($P < 0.05$), IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum decreased ($P < 0.05$), and pp65 and p-I κ B α in lung tissue decreased in the miRNA-155 group ($P < 0.05$). There was no significant difference in

* 基金项目: 2017 年浙江省医药卫生科研基金项目(2017KY557)。

作者简介: 彭官清(1980-), 副主任医师, 本科, 主要从事感染性疾病的研究。

the levels of p65 and I κ B α protein in lung tissue of the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** The level of miRNA-155 decreased in the lung tissue of rats with severe pneumonia. The overexpression of miRNA-155 can reduce the inflammation in lung tissue by inhibiting NF- κ B signaling pathway.

[Key words] miRNA-155; severe pneumonia; NF-kappa B; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

肺炎是指由理化因素、微生物等造成的终末气道、肺泡及肺间质的炎症,最常见的为细菌性肺炎,细菌性肺炎最常见的革兰阴性条件致病菌为肺炎克雷伯杆菌,肺炎克雷伯杆菌是婴儿和新生儿医院获得性肺炎的常见致病菌,严重可危及患儿生命^[1-2]。肺部感染后可产生大量炎性细胞因子加重炎症症状^[3],核因子- κ B(NF- κ B) p65 和 I κ B 激酶 α (I κ B α)蛋白在呼吸道炎症中发挥关键作用^[4],为目前肺炎药物开发的潜在靶点之一。miRNA-155 在炎症、免疫反应、心血管功能等方面具有重要作用,在呼吸系统疾病中,miRNA-155 参与肺癌、哮喘、肺结核等疾病的形成过程^[5],在肺炎的发生中也具有重要作用^[6],但 miRNA-155 是否通过 NF- κ B 通路参与肺炎的发生、发展过程尚不清楚。本文对重症肺炎大鼠肺组织中 miRNA-155 表达及过表达 miRNA-155 对肺组织 NF- κ B 信号通路及其下游炎性细胞因子水平的影响进行研究,以为临床重症肺炎的诊治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 实验动物:健康、雌雄各半的 SD 大鼠 45 只,体质量 180~220 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,动物许可证号为 SCXK(沪)2012-0002。主要试剂:兔抗 pp65 单克隆抗体、兔抗 p65 单克隆抗体、兔抗磷酸化 I κ B α (p-I κ B α)单克隆抗体、兔抗 I κ B α 单克隆抗体等抗体购自美国 Sigma 公司,酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒、二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒、反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒、化学发光(ECL)发光液购自美国 RB 公司,肺炎克雷伯杆菌由温岭市第一人民医院检验科提供(将肺炎克雷伯杆菌在琼脂平皿中培养 18 h,调整浓度为 1.5×10^9 cfu/mL),miRNA-155 mimics 由上海吉玛生物科技有限公司设计合成。

1.2 方法

1.2.1 大鼠分组及处理 将 45 只大鼠根据随机数字表法分为对照组、肺炎组(肺炎模型)、miRNA-155 组(肺炎模型+miRNA-155 mimics),每组 15 只。将大鼠水合氯醛麻醉成功后,消毒颈部皮肤,切开颈部皮肤暴露上段气管,miRNA-155 组将 40 μ g miRNA-155 mimics 滴入气管,对照组和肺炎组滴入等量生理盐水,24 h 后,肺炎组和 miRNA-155 组用注射器将 0.15 mL 菌液滴入气管,对照组大鼠滴入等量生理盐水。给药后将大鼠直立保持 30 s,使接种菌液因重力作用进入肺组织,然后缝合伤口,局部消毒。

1.2.2 标本采集 给药 24 h 后,水合氯醛麻醉大鼠,抽取颈静脉血 5 mL,分离血清进行血清中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平测定;颈动脉放血处死大鼠,迅速开胸,取出左肺组织用于苏木精-伊红(HE)染色,右肺组织置于液氮中用于肺组织中 miRNA-155、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和 pp65、p65、p-I κ B α 、I κ B α 蛋白水平测定。

1.2.3 肺组织中 miRNA-155 水平测定 取 80 mg 左右肺组织,按照试剂盒说明书提取肺组织总 RNA,根据反转录试剂盒说明书将 RNA 反转录合成 cDNA,采用 RT-PCR 测定肺组织 miRNA-155(上游引物:5'-UUA ALU GGU AAU UGU CAU ACG GGU-3',下游引物:5'-CCC UAU GAC AAU UAC CAU UAA UU-3')水平,RT-PCR 反应条件为:56 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 2 min;95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环;20 $^{\circ}$ C 2 min,以 U6 为内参基因,miRNA-155 相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。

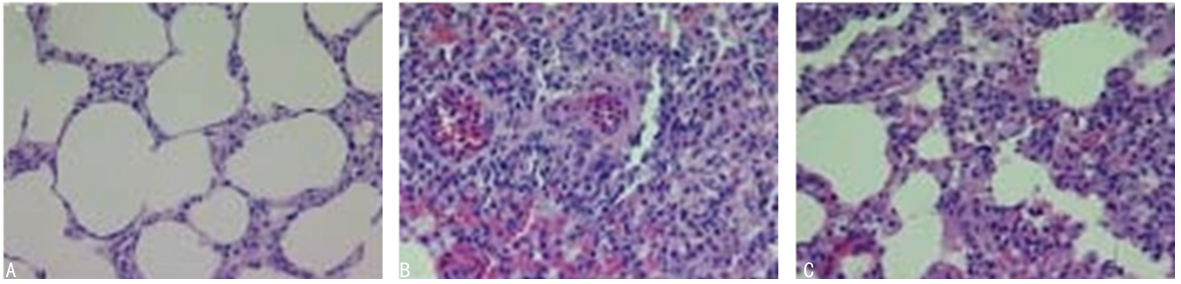
1.2.4 肺组织 HE 染色 将肺组织在多聚甲醛溶液中固定,固定后取出放入脱水机中脱水,透明、浸蜡过夜,包埋机进行石蜡包埋,将石蜡块切成厚 4 μ m 切片,烤片机中烤片 15 min,脱蜡、苏木精染色 8 min,放入盐酸乙醇中 3 s,放入氨水中 5 s,放入伊红中染色 2 min,二甲苯透明、中性树胶封片,显微镜下观察 HE 染色情况。

1.2.5 肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平测定 将肺组织于生理盐水中搅碎匀浆化,再将匀浆的肺组织离心收集上清液,采用 ELISA 法测定肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平。

1.2.6 血清中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平测定 将大鼠颈静脉血 5 mL 离心取血清,采用 ELISA 法测定血清中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平。

1.2.7 肺组织 pp65、p65、p-I κ B α 及 I κ B α 蛋白水平测定 取适量肺组织加入裂解液和蛋白酶抑制剂,采用超声破碎成组织匀浆,将匀浆组织置于冰中裂解,提取肺组织总蛋白,测定蛋白水平,采用 Western blot 测定肺组织 pp65、p65、p-I κ B α 、I κ B α 蛋白水平:将蛋白上样、凝胶电泳、湿法转膜,加入一抗(兔抗 pp65 单克隆抗体、兔抗 p65 单克隆抗体、兔抗 p-I κ B α 单克隆抗体、兔抗 I κ B α 单克隆抗体)过夜孵育,以 β -actin 为内参,加入二抗孵育 2 h,加入 ECL 曝光液曝光,采用 Quantity one 软件分析各条带灰度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,



A: 对照组; B: 模型组; C: miRNA-155 组

图 1 3 组大鼠肺组织 HE 染色 ($\times 400$)

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 组内两两比较采用 LSD 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠肺组织中 miRNA-155 水平比较 3 组大鼠肺组织中 miRNA-155 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与对照组 (1.00 ± 0.07) 比较, 肺炎组大鼠肺组织 miRNA-155 水平 (0.36 ± 0.05) 明显降低 ($P < 0.05$); 与肺炎组比较, miRNA-155 组大鼠肺组织 miRNA-155 水平 (0.82 ± 0.06) 明显升高 ($P < 0.05$)。

2.2 3 组大鼠肺组织 HE 染色比较 对照组大鼠肺小叶结构清晰, 支气管黏膜上皮完整, 肺泡腔结构完整, 间质无炎性细胞浸润; 模型组大鼠用药后 1 d 肺组织结构消失, 肺泡萎陷, 肺泡腔内有渗出、出血, 肺泡间隔断裂、增宽, 血管扩张充血, 见大量炎性细胞浸润, 表明重症肺炎模型建模成功; miRNA-155 组大鼠肺泡腔渗出、出血和炎性细胞浸润较肺炎组减轻, 见图 1。

2.3 3 组大鼠肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较 与对照组比较, 肺炎组大鼠肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与肺炎组比较, miRNA-155 组大鼠肺组织匀浆中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组大鼠肺组织中 IL-1 β 及 IL-6 等水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
对照组	7.35 \pm 1.46	13.62 \pm 1.33	11.32 \pm 3.24
肺炎组	21.14 \pm 1.63 ^a	41.28 \pm 1.86 ^a	45.31 \pm 3.53 ^a
miRNA-155 组	13.14 \pm 1.57 ^{ab}	22.51 \pm 1.75 ^{ab}	23.68 \pm 3.45 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与肺炎组比较

2.4 3 组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较 与对照组比较, 肺炎组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与肺炎组比较, miRNA-155 组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.5 3 组大鼠肺组织 NF- κ B 信号通路蛋白水平比

较 3 组大鼠肺组织中 p65、I κ B α 蛋白表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组大鼠肺组织中 pp65、p-I κ B α 蛋白表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与对照组比较, 肺炎组大鼠肺组织 pp65、p-I κ B α 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$); 与肺炎组比较, miRNA-155 组大鼠肺组织中 pp65、p-I κ B α 蛋白水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 3、图 2。

表 2 3 组大鼠血清中 IL-1 β 及 IL-6 等水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

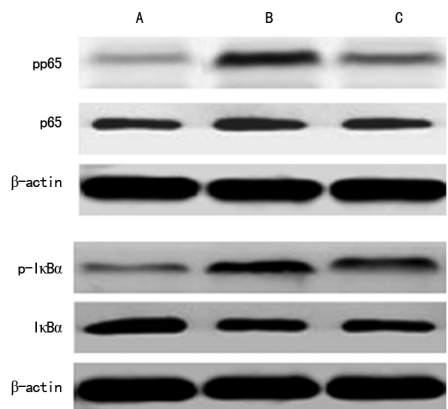
组别	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
对照组	1.45 \pm 0.33	145.36 \pm 22.65	1.28 \pm 0.21
肺炎组	4.97 \pm 0.46 ^a	386.44 \pm 24.35 ^a	3.61 \pm 0.32 ^a
miRNA-155 组	2.64 \pm 0.39 ^{ab}	236.57 \pm 25.41 ^{ab}	2.07 \pm 0.28 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与肺炎组比较

表 3 3 组大鼠肺组织 NF- κ B 信号通路蛋白相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	pp65	p65	p-I κ B α	I κ B α
对照组	0.12 \pm 0.05	0.29 \pm 0.07	0.16 \pm 0.04	0.41 \pm 0.08
肺炎组	0.33 \pm 0.07 ^a	0.31 \pm 0.08	0.39 \pm 0.07 ^a	0.40 \pm 0.06
miRNA-155 组	0.24 \pm 0.06 ^{ab}	0.30 \pm 0.05	0.28 \pm 0.06 ^{ab}	0.38 \pm 0.09

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与肺炎组比较



A: 对照组; B: 肺炎组; C: miRNA-155 组

图 2 3 组大鼠肺组织中相关蛋白 Western blot 电泳图

3 讨论

肺炎克雷伯杆菌是非常常见的一种革兰阴性条件致病菌, 当侵入下呼吸道时可引起肺泡毛细血管充

血水肿,肺泡内炎性细胞浸润和红细胞渗出^[7],本文通过向大鼠气道内滴入克雷伯杆菌建立大鼠重症肺炎模型,发现用药后 1 d,大鼠肺组织结构消失,肺泡萎陷,肺泡腔内有渗出、出血,肺泡间隔断裂、增宽,血管扩张充血,见大量炎性细胞浸润,表明重症肺炎模型建模成功。

miRNA 是长约 22 个碱基、非编码、内源性、单链 RNA,可与靶向 mRNA 的 3' 端非编码区结合使其降解或阻止其翻译,在转录后水平调控相关基因的表达^[8-9]。人类大部分基因受 miRNA 调控,miRNA 的功能涉及细胞分化、增殖、凋亡、代谢等多种细胞进程^[10]。miRNA-155 为 miRNAs 重要成员之一,参与病毒感染、造血、免疫应答等多种细胞功能调控^[11];miRNA-155 在 T 细胞应答和 B 细胞应答中发挥重要作用,固有免疫中 Toll 样受体配体可以通过 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 信号通路或髓样分化因子 88 (MyD88) 上调 miRNA-155 水平,miRNA-155 和转化生长因子激酶 1 (TAK1) 相关结合蛋白 2 (TAB2) 结合抑制 Toll 样受体信号通路中的 NF- κ B 表达,负反馈调节脂多糖介导的炎症介质的表达;miRNA-155 在肺癌、肺结核、肺纤维化、哮喘等肺部疾病的形成中也发挥重要作用,miRNA-155 通过介导多种细胞因子表达参与肺部疾病的发生、发展^[12-13]。本研究发现重症肺炎大鼠肺组织中 miRNA-155 水平降低,表明 miRNA-155 参与重症肺炎的发生、发展。

炎性细胞因子在重症肺炎的发生过程中发挥重要作用,IL-1 β 为在机体感染时由内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞等细胞产生的细胞因子,可刺激血小板生长因子、集落刺激因子等细胞因子的产生,可使 T 细胞产生 IL-2,在组织修复和免疫应答中发挥重要作用;可介导 B 细胞活化、增殖和分化,在炎症反应中发挥重要作用,在肺炎患者中 IL-1 β 水平升高^[14]。IL-6 由 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、B 淋巴细胞、上皮细胞及多种肿瘤细胞产生,可诱导 B 细胞分化、诱导 IL-2 表达、增强 NK 细胞活性等;IL-6 也是介导机体炎症反应的细胞因子,是炎症反应的重要递质,在肺炎中 IL-6 水平升高^[15]。TNF- α 由活化的巨噬细胞和单核细胞产生,生物活性复杂,参与感染、炎症和免疫反应的调控,可促进白细胞聚集到炎症部位并活化,从而加重炎症反应,肺炎中 TNF- α 水平升高^[16]。NF- κ B 可特异性与增强子 κ B 位点或多种基因启动子位点结合,并促进其转录,NF- κ B 在细胞最常见的形式为 p65 和 p50 形成的二聚体^[17],在未受刺激时,二聚体与 I κ B 结合,在机体受到刺激时,I κ B 被降解并磷酸化,释放 p65,使 p65 从细胞质中转移到细胞核内,从而发挥对炎症相关基因表达的调节^[4,18]。NF- κ B 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子形成复杂的调

控网络,调控肺炎的发生过程^[19]。

本研究发现,重症肺炎大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和 pp65、p-I κ B α 蛋白水平升高;上调肺组织中 miRNA-155 水平后,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和 pp65、p-I κ B α 蛋白水平降低。可见重症肺炎大鼠肺部炎症的发生可能为细菌感染肺组织后激活 NF- κ B 信号通路,NF- κ B 信号通路的激活调控下游的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 细胞因子水平,使肺组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 细胞因子水平升高,从而引起肺组织的炎性损伤;过表达 miRNA-155 干预后,可明显降低肺组织炎性反应,其机制可能为过表达 miRNA-155 干预增加肺组织 miRNA-155 水平,miRNA-155 参与 T 细胞应答和 B 细胞应答过程,通过和 TAB2 结合,抑制 Toll 样受体信号通路中的 pp65、p-I κ B α 蛋白水平,抑制 NF- κ B 信号通路,NF- κ B 信号通路的抑制负反馈调节肺炎克雷伯杆菌引起的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质的表达,减轻炎性反应对肺组织的损伤,从而发挥对肺组织的保护作用。

综上所述,重症肺炎肺组织中 miRNA-155 水平降低,过表达 miRNA-155 可降低重症肺炎肺组织的炎性反应,其机制可能与 miRNA-155 抑制 NF- κ B 信号通路有关。由此可见,miRNA-155 有望成为重症肺炎治疗的潜在靶点。

参考文献

- [1] AHN D, PRINCE A. Participation of necroptosis in the host response to acute bacterial pneumonia[J]. *J Innate Immun*, 2017,9(3):262-270.
- [2] ASTON S J. Pneumonia in the developing world; Characteristic features and approach to management[J]. *Respirology*, 2017,22(7):1276-1287.
- [3] DING C, VAN 'T VEER C, ROELOFS J J, et al. Limited role of kininogen in the host response during gram-negative pneumonia-derived sepsis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018,314(3):397-405.
- [4] XU Y M, LIU L. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF-kappa B signaling pathway[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017,11(5):457-463.
- [5] XUE X Y, LIU Y X, WANG Y, et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN[J]. *Oncotarget*, 2016,7(51):84508-84519.
- [6] 李男,李云霞,加慧,等. miR-155 与肺部疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017,37(8):619-624.
- [7] MOHAMED E, ALY S A, HALBY H M, et al. Epidemiological typing of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, which causes paediatric ventilator-associated pneumonia in Egypt[J]. *J Med Microbiol*, 2017,66(5):628-634.
- [8] CHRISTMANN R B, WOOTEN A, SAMPAIO-BARROS P

- A, et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):155-155.
- [9] 殷玉敬, 高辉, 郭佳, 等. MiR-34b 和 miR-155 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(14):1993-1996.
- [10] LIU F, SONG D L, WU Y H, et al. MiR-155 inhibits proliferation and invasion by directly targeting PDCD4 in non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2017, 8(6):613-619.
- [11] YUAN Z H, SYED M, PANCHAL D, et al. TREM-1-attenuated lung injury via miR-155 is inhibited by LP17 nanomedicine[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(5):426-438.
- [12] 代黄梅, 谷仕艳, 陈梦曦, 等. N~6-甲基腺苷通过 miR-155 参与肺腺癌细胞对三氧化二砷的耐受性[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(19):3567-3571.
- [13] WANG C X, ZHANG C C, LIU L X, et al. Macrophage-Derived mir-155-Containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(1):192-204.
- [14] KANG M J, JO S G, KIM D J, et al. NLRP3 inflammasome mediates interleukin-1 β production in immune cells in response to *Acinetobacter baumannii* and contributes to pulmonary inflammation in mice[J]. *Immunology*, 2017, 150(4):495-505.
- [15] MAO Z R, ZHANG S L, FENG B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6-174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(2):106-112.
- [16] BLANCHARD E, TRUCHETET M E, MACHELART I, et al. Respiratory infections associated with anti-TNF alpha agents[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(6):375-381.
- [17] XIE F, YANG L, HAN L L, et al. MicroRNA-194 regulates Lipopolysaccharide-Induced cell viability by inactivation of nuclear factor-kappa B pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6):2470-2478.
- [18] BHAT M A, AI-OMAR M A, ANSARI M A, et al. Design and synthesis of n-arylphthalimides as inhibitors of glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein, proinflammatory mediators, and cytokines in carrageenan-induced lung inflammation[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(22):8850-8867.
- [19] LI H, CHEN X, ZHOU S J. Dauricine combined with clindamycin inhibits severe pneumonia co-infected by influenza virus H5N1 and *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo through NF-kappa B signaling pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(1):12-19.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-03-30)

(上接第 2889 页)

- 中毒治疗前后心电图分析[J]. *淮海医药*, 2012, 30(1):63-65.
- [10] 李俊坤, 赵向辉, 刘育慧, 等. 学府逐瘀汤联合磷酸肌酸钠治疗急性一氧化碳中毒心肌损害疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29):3228-3230.
- [11] NIELSEN M S, AXELSEN L N, SORGEN P L, et al. Gap junctions[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(3):1981-2035.
- [12] 梁庆, 林吉进, 李玉光. 缝隙连接、连接蛋白 43 及其与心律失常的关系[J]. *中国心血管杂志*, 2006, 11(1):59-62.
- [13] PONNALURI A V, PEROTTI L E, LIU M, et al. Electrophysiology of heart failure using a rabbit model: from the failing myocyte to ventricular fibrillation[J]. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12(6):e1004968.
- [14] KIRCHHOFF S, KIM J S, HAGENDORFF A, et al. Abnormal cardiac conduction and morphogenesis in connexin40 and connexin43 double-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5):399-405.
- [15] UZZAMAN M, HONJO H, TAKAGISHI Y, et al. Remodeling of gap junctional coupling in hypertrophied right ventricles of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2000, 86(8):871-878.
- [16] 李玉光, 林吉进, 王东明, 等. 急性心肌缺血时连接蛋白 43 迅速降解的非均一性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(9):41-44.
- [17] BEARDSLEE M A, LERNER D L, TADROS P N, et al. Dephosphorylation and intracellular redistribution of ventricular connexin43 during electrical uncoupling induced by ischemia[J]. *Circ Res*, 2000, 87(8):656-662.
- [18] YUNIS K, KHALID Y, MUMTAZ G, et al. Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(14):1524-1530.
- [19] 赵立明, 高春锦, 王国忠, 等. 高压氧对急性一氧化碳中毒大鼠心肌超微结构的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2004, 11(1):6-9.
- [20] TRITAPEPE L, MACCHIARELLI G, ROCCO M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(4):797-801.
- [21] WANG X H, ZHUO X Z, NI Y J, et al. Improvement of cardiac function and reversal of gap junction remodeling by Neuregulin-1 beta in volume-overloaded rats with heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2012, 9(2):172-179.
- [22] REZAEI M A, MOALLEM S A, MOHAMMADPOUR A H, et al. Histopathological study of erythropoietin protective effect on carbon monoxide-induced cardiotoxicity in rat[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(11):1189-1193.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-03-25)