

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250212.1635.006\(2025-02-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250212.1635.006(2025-02-13))

miR-29b-3p 介导 HNF-4 α 抑制凝血因子 X 表达在创伤性凝血病的机制研究^{*}

陈 亮, 贺 慈, 罗金花, 黄志桃[△]

(南华大学附属第三医院创伤中心, 湖南衡阳 421900)

[摘要] **目的** 探讨微小 RNA(miR)-29 家族在创伤性凝血病(TIC)中的功能作用及具体机制。**方法** 采用生物信息学分析 miR-29 家族成员与肝细胞核因子-4 α (HNF-4 α)的靶向关系。HE 染色结果、血栓弹力图(TEG)参数与凝血 4 项指标验证 TIC 大鼠模型构建情况。采用逆转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)及 Western blot 检测大鼠肝组织中 miR-29 家族、HNF-4 α 及凝血因子 X(FX)表达情况;将过表达 miR-29b-3p(miR-29b-3p mimics)或沉默 miR-29b-3p(miR-29b-3p inhibitor)转染至肝细胞,RT-qPCR 及 Western blot 检测肝细胞中 miR-29b-3p、HNF-4 α 及 FX 水平;双荧光酶报告基因实验验证 miR-29b-3p 对 HNF-4 α 的靶向调控作用;将 miR-29b-3p mimics 和(或)HNF-4 α 过表达载体转染至肝细胞,RT-qPCR 及 Western blot 检测肝细胞中 miR-29b-3p、HNF-4 α 及 FX 水平。**结果** miRDIP 数据库预测结果显示,miR-29 家族中的 miR-29a-3p、miR-29b-3p、miR-29b-5p、miR-29c-3p 均被发现与 HNF-4 α 存在结合位点。HE 染色结果、TEG 参数与凝血 4 项指标表明 TIC 大鼠模型构建成功。RT-qPCR 及 Western blot 检测显示,与对照组相比,模型组 HNF-4 α 、FX 水平明显下调,miR-29b-3p 在 TIC 大鼠中明显上调($P<0.01$);细胞实验显示,miR-29b-3p mimics 及 miR-29b-3p inhibitor 对肝细胞增殖无明显影响($P>0.05$),miR-29b-3p mimics 可明显下调 HNF-4 α 、FX 表达,miR-29b-3p inhibitor 则可明显上调 HNF-4 α 、FX 表达水平($P<0.05$)。双荧光素酶报告基因实验显示,HNF-4 α 与 miR-29b-3p 之间存在靶向结合。HNF-4 α 过表达则可抵消过表达 miR-29b-3p 对 FX 的抑制作用($P<0.05$)。**结论** miR-29b-3p 在 TIC 大鼠中明显上调,可通过靶向 HNF-4 α 介导调控 FX 表达水平促进 TIC 进展。

[关键词] 创伤性凝血病;微小 RNA;肝细胞核因子 4 α ;凝血因子 X;生物信息学

[中图法分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)03-0573-07

Study on the mechanism of HNF-4 α mediated by miR-29b-3p to inhibit the expression of coagulation factor X in trauma induced coagulopathy^{*}

CHEN Liang, HE Ci, LUO Jinhua, HUANG Zhitao[△]

(Trauma Center, The Third Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421900, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the function and mechanism of miR-29 family in trauma induced coagulopathy (TIC). **Methods** Bioinformatics was used to analyze the targeting relationship between miR-29 family members and hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α). HE staining results, TEG parameters and coagulation parameters were used to verify the TIC rat model construction. Real-time quantitative fluorescent PCR (RT-qPCR) and Western blot were used to detect the expression of miR-29 family, HNF-4 α and coagulation factor X (FX) in rat liver tissues. Overexpression of miR-29b-3p (miR-29b-3p mimics) or silence of miR-29b-3p (miR-29b-3p inhibitor) was transfected into hepatocytes, and the levels of miR-29b-3p, HNF-4 α and FX in hepatocytes were detected by RT-qPCR and Western blot. Double luciferase reporter gene assay verified the targeted regulation of miR-29b-3p on HNF-4 α . The miR-29b-3p mimics and/or HNF-4 α overexpression vector were transfected into hepatocytes, and the levels of miR-29b-3p, HNF-4 α and FX in hepatocytes were detected by RT-qPCR and Western blot. **Results** Bioinformatic prediction results from the miRDIP database identified that multiple members of the miR-29 family (miR-29a-3p, miR-29b-3p, miR-29b-5p, and miR-29c-3p) contain potential binding sites with HNF-4 α . Histopathological evaluation through HE staining, combined with TEG parameters and coagulation profiles, confirmed successful establishment of the TIC rat model. Quantitative analyses using RT-qPCR and Western blot revealed that compared to controls, both HNF-4 α and

^{*} 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(202217015220)。 [△] 通信作者, E-mail:40444352@qq.com。

coagulation FⅩ expression levels were markedly suppressed in the model group, while miR-29b-3p expression showed significant elevation in TIC rats ($P < 0.01$). In vitro functional studies demonstrated that neither overexpression nor silencing of miR-29b-3p significantly influenced hepatocyte proliferation ($P > 0.05$). However, forced expression of miR-29b-3p effectively downregulated HNF-4 α and its downstream target FⅩ, whereas miR-29b-3p knockdown substantially upregulated these molecules ($P < 0.05$). This regulatory relationship was further validated by dual luciferase reporter assays confirming direct targeting between HNF-4 α and miR-29b-3p. Notably, exogenous HNF-4 α overexpression significantly rescued FⅩ suppression induced by miR-29b-3p overexpression ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-29b-3p is up-regulated in TIC, which can promote the progression of TIC by targeting HNF-4 α to regulate FⅩ expression.

[Key words] traumatic coagulopathy; miRNA; HNF-4 α ; FⅩ; bioinformatics

创伤性凝血病(TIC)是指在创伤后大量失血和组织损伤导致机体的凝血、纤溶和抗凝途径被激活,从而引发急性凝血功能紊乱^[1-2]。研究发现,肝细胞核因子 4 α (HNF-4 α)在肝脏组织高表达,并可调节肝细胞内众多功能基因的特异性表达,从而精确地控制肝脏发育和肝细胞功能^[3-4]。HNF-4 α 参与和影响了包括凝血因子Ⅹ(FⅩ)在内的肝脏中许多凝血因子转录和生成^[5],但其在 TIC 进展过程中的表达调控机制尚不明确。

微小 RNA(miRNA)可在转录后水平调控靶基因表达参与机体几乎所有生理和病理过程,且 miRNA 的调控网络非常复杂,1 个 miRNA 常可调控 1 条通路或生物过程中的多个靶基因^[6-7]。此前的研究已证实^[8],TIC 患者中 miRNA 的表达谱出现异常,并可通过调控多个信号通路中多种基因在不同时间调控 TIC 的发生发展。其中 miRNA 中备受关注的 miR-29 家族与已被证实参与代谢相关脂肪性肝病、慢性肝炎、肝硬化及肝细胞癌等肝脏疾病过程并发挥关键作用^[9-10],但其是否参与 TIC 及其作用是否与 HNF-4 α 相关,还未见报道。因此,本研究拟通过探索 miR-29 家族在 TIC 动物模型中的差异表达,再通过细胞实验进一步研究其在肝细胞中对 HNF-4 α 及 FⅩ 的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性 SD 大鼠 24 只,随机分为对照组和模型组,每组 12 只,体重 275~325 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。肝细胞 L02 购自中国科学院上海细胞生物学研究所细胞库;TRIzol 试剂购自上海源叶生物科技有限公司;逆转录试剂盒购自 Promega 公司;实时荧光定量逆转录定量聚合酶链反应(RT-qPCR)试剂购自 Roche 公司,引物及试剂购自上海吉玛生物制药技术有限公司;荧光素酶报告载体 Renilla psiCHECK2 购自武汉维克赛思科技有限公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自 Gene Copoeia 公司;CCK-8 试剂购自美国圣路易斯默克公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析

通过 miRNA-mRNA 相互作用分析数据库 tar-

getscan(https://www.targetscan.org/vert_80/)和 mirDIP 数据库(<http://ophid.utoronto.ca/mirDIP/index.jsp#r>)分析 miR-29 家族中与 HNF-4 α 存在靶向结合关系的 miRNA 及其结合位点。

1.2.2 模型构建

构建 TIC 大鼠模型:使用止血钳对肝脏中右叶,小肠及右下肢骨骼肌钳夹,行右侧胫腓骨骨折,合并失血性休克。本研究通过南华大学实验动物福利伦理委员会审批。

1.2.3 细胞培养

肝细胞 L02 使用含 DMEM+10%热灭活胎牛血清(Hi-FBS)+1%青霉素/链霉素的细胞培养基置于孵育箱(37℃,5% CO₂)中培养,2~3 d 更换 1 次培养液,0.25%胰蛋白酶消化传代,显微镜下观察细胞形态,处于对数期的细胞行后续实验。肝细胞 L02 接种于 24 孔板,密度为 5×10^4 /孔,转染前培养至 70%~80%融合度。将细胞分为 mimics-NC+vector-NC、miR-29b mimics+vector-NC、mimics-NC+HNF-4 α 、miR-29b mimics+HNF-4 α 组,分别转染阴性对照 miRNA(mimics-NC)和空载体(vector-NC)、miR-29b 过表达(miR-29b mimics)和 vector-NC、mimics-NC 和 HNF-4 α 过表达载体、miR-29b mimics 和 HNF-4 α 过表达载体至细胞,每组设 3 个复孔,转染实验均按照 Lipofectamine 3000 说明书进行操作。

1.2.4 病理切片

无菌条件下,在超净工作台上取出肝脏和小肠组织,去除结缔组织,4%多聚甲醛液固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透化,石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变。

1.2.5 RT-qPCR

操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,通过 TRIzol 法从细胞中提取总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 纯度和浓度。将 RNA 逆转录为 cDNA,加入 Syber mix 体系,上机,加入引物,PCR 扩增,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算基因的相对表达水平,引物序列信息见表 1。

1.2.6 Western blot

提取细胞总蛋白,采用 BCA 法检测蛋白浓度并进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE),转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。使用 TBST 缓冲液(含 5%脱

脂牛奶)封闭后加入一抗 4 ℃ 孵育 12 h,孵育结束洗膜并加入相应荧光二抗,使用 TBST 洗膜后加入 ECL 底物显色;GAPDH 作为内源性对照物,Image J 软件分析各条带灰度值并进行量化。

表 1 引物序列信息

引物名称	方向	序列(5′-3′)
F10-125	正向	TGA GAG GGG CGA CAA CAA C
	反向	TCA GAA TGG TTC CAC CAC AGA
HNF4A-227	正向	CAC GGG CAA ACA CTA CGG T
	反向	TTG ACC TTC GAG TGC TGA TCC
GAPDH-104	正向	ACA GCC TCA AGA TCA TCA GC
	反向	GGT CAT GAG TCC TTC CAC GAT
hsa-miR-29b-3p	RT	GTC GTA TCC AGT GCG TGT CGT GGA GTC GGC AAT TGC ACT GGA TAC GAC AAC ACT
	正向	GCT AGC ACC ATT TGA AAT C
	反向	CAG TGC GTG TCG TGG A

1.2.7 双荧光素酶报告实验验证 miR-29b 和 HNF-4α 结合

通过生物信息学方法预测 miR-29b 和 HNF-4α-3′UTR-368-374 区域的潜在结合位点,并通过 RT-qPCR 法扩增 HNF-4α-3′UTR 野生和突变序列,将其克隆至质粒中构建相应的载体,载体鉴定采用酶切法和基因序列法。分别将野生型荧光报告重组载体(wt-HNF-4α)、突变型荧光报告重组载体(mut-HNF-4α)与 mimics-NC、miR-29b mimics、inhibitor-NC 及 miR-29b inhibitor 转染至肝细胞 L02。为了明确 miR-29b 与 HNF-4α 的靶向作用,通过双荧光素酶检测试剂盒测定各组荧光素酶活性。

1.2.8 CCK-8 实验

收集转染 24 h 后的各组细胞进行计数,将细胞(2×10³ 个/孔)接种于 96 孔板上,48 h 后各孔加入 100 μL 10%胎牛血清培养基。待细胞贴壁后,各孔加入 100 μL 10%的 CCK-8 工作液替换培养基,细胞在 37 ℃下培养 2 h,随后在微板阅读器中测定 450 nm 处的吸光度[A₍₄₅₀₎]。

1.2.9 血栓弹力图(TEG)参数与凝血 4 项指标

造模后 24 h,采集主动脉血液标本,进行 TIC 大鼠模型成功构建 TEG 指标评价:凝血反应时间(R)、血块生成时间(K)、血栓最大宽度值(MA)、血块生成率(Angle);凝血 4 项指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和凝血酶时间(TT)。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad7.0 处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组件比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-29 家族与 HNF-4α 的靶向关系

使用 miRDIP 预测 HNF-4α 基因 HNF4A 的靶向 miRNA,设置结合可能性位于前 1/3 的 miRNA [即“得分分类(Score Class)”≥ Medium],其中 miR-29 家族中的 miR-29a-3p、miR-29b-3p、miR-29b-5p、miR-29c-3p 均被发现与 HNF-4α 存在结合位点,见表 2。

表 2 mirDIP 数据库中 miR-29 家族与 HNF-4α 的结合可能性分析

基因符号	Uniprot 数据库	microRNA	综合得分	信号个数(<i>n</i>)	得分分类
HNF4A	P41235	miR-29c-3p	0.265	9	中等
HNF4A	P41235	miR-29b-2-5p	0.250	8	中等
HNF4A	P41235	miR-29a-3p	0.232	8	中等
HNF4A	P41235	miR-29b-1-5p	0.221	8	中等
HNF4A	P41235	miR-29b-3p	0.216	7	中等

得分分类分为 4 类,即超高等、高等、中等、低等,整合了多个数据库的结果后按照可信度从高到底排列,生成对应的分值;中等说明相互作用的可信度处于中等水平。

2.2 miR-29b-3p、HNF-4α 及 FⅩ 在 TIC 模型中的表达情况

利用 HE 染色观察两组大鼠病理,以及 TEG 参

数与凝血 4 项指标评估模型构建是否成功。结果显示,对照组大鼠肝脏组织及小肠组织无异常病理变化,模型组大鼠小肠组织结构断裂,小肠黏膜结果紊

乱,黏膜下层可见大量红细胞渗出,出血形成,模型组大鼠肝脏组织部分肝细胞轻度肿胀、疏松(蓝色箭头)、少数空泡形成(绿色箭头),部分血管(黄色箭头)和肝窦轻度扩张(红色箭头),并有血灶形成(黑色箭头),见图 1。TEG 结果显示,与对照组相比,模型组 R、K 及 MA 明显升高($P<0.05$);而 Angle 值虽然升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。凝血功能检测结果显示,模型组 PT、APTT 及 TT 较对照组升高($P<0.05$),而两组 FIB 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。大鼠病理、TEG 及凝血各项指标均表明大鼠模型成功构建。采用 RT-qPCR 及 Western blot 检测肝组织中 HNF-4 α 、FⅩ、miR-29b 表达情况,结果显示,与对照组相比,模型组 HNF-4 α 、FⅩ mRNA

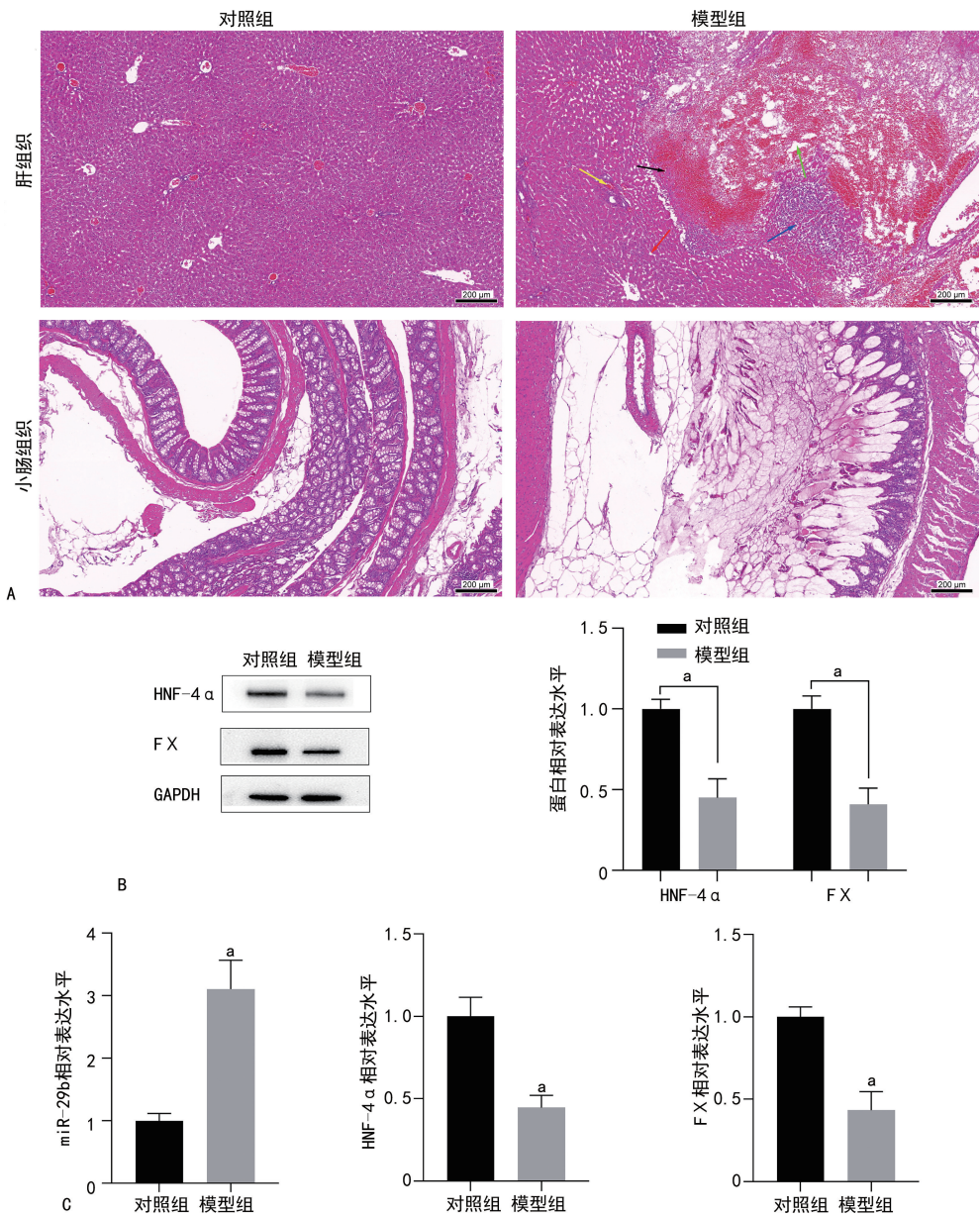
NA 及蛋白表达水平均发生明显下调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

表 3 TIC 大鼠模型 TEG 各项指标评价($\bar{x}\pm s$)				
组别	R(min)	K(min)	Angle(°)	MA(min)
对照组	1.99 $\pm$ 0.48	0.82 $\pm$ 0.05	79.28 $\pm$ 1.28	72.73 $\pm$ 2.34
模型组	3.30 $\pm$ 0.29 ^a	1.05 $\pm$ 0.11 ^a	80.38 $\pm$ 1.75	83.35 $\pm$ 2.91 ^a

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

表 4 TIC 大鼠模型凝血各项指标评价($\bar{x}\pm s$)				
组别	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)
对照组	10.69 $\pm$ 1.10	17.41 $\pm$ 1.54	4.07 $\pm$ 1.00	31.43 $\pm$ 0.98
模型组	13.69 $\pm$ 0.93 ^a	22.63 $\pm$ 1.22 ^a	3.69 $\pm$ 1.38	36.41 $\pm$ 2.43 ^a

^a: $P<0.05$,与对照组比较。



A: 对照组和模型组大鼠的肝组织、小肠组织 HE 染色;B: Western blot 检测 HNF-4 α 、FⅩ 蛋白表达水平;C: RT-qPCR 检测 miR-29b、HNF-4 α 、FⅩ 表达水平;^a: $P<0.05$,与对照组比较。

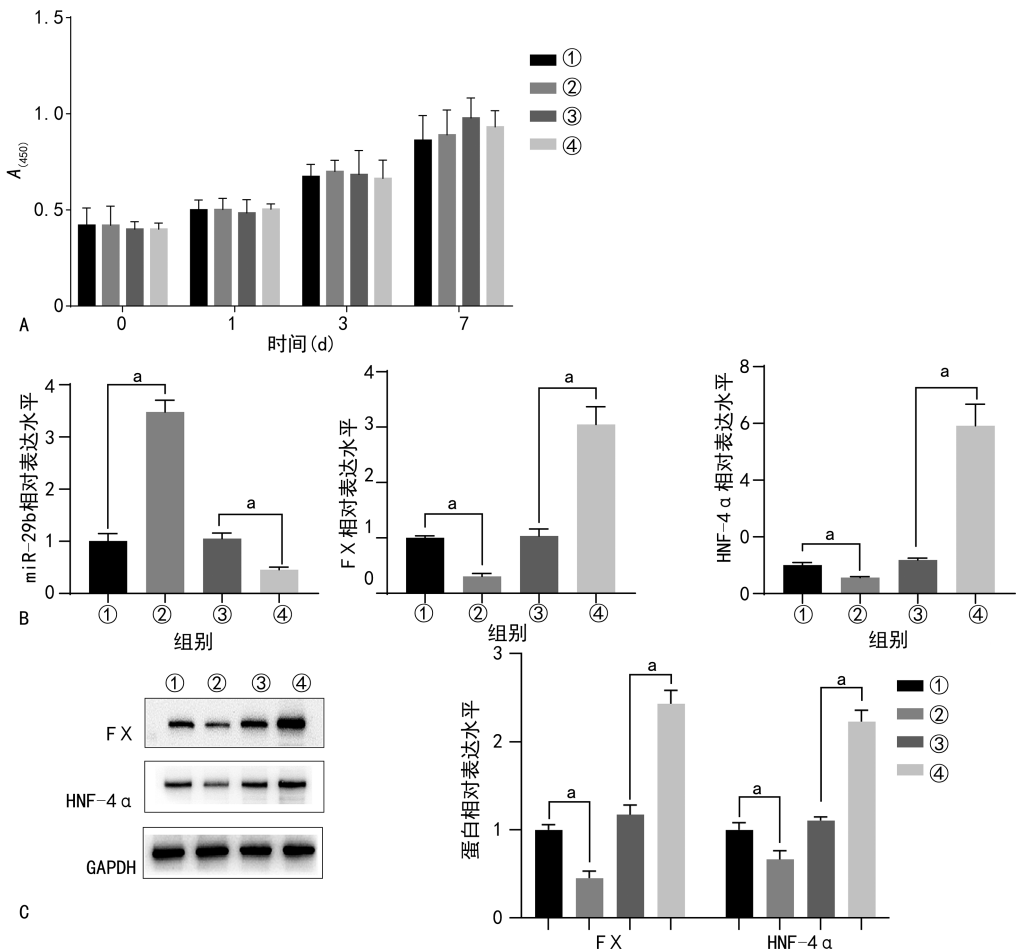
图 1 miR-29b、HNF-4 α 及 FⅩ 在 TIC 大鼠模型中的表达情况

2.3 miR-29b-3p 对 HNF-4 α 表达水平的影响

在肝细胞 L02 中通过内源性 miRNA 增强剂

(miRNA mimics) 过表达 miR-29b-3p, miRNA 抑制剂(miRNA inhibitor)沉默 miR-29b-3p。使用 CCK-8 实验在 0、1、3、7 d 时检测各组细胞增殖活性,结果显示各组细胞增殖活性差异无统计学意义($P>0.05$)。RT-qPCR 和 Western blot 检测 miR-29b-3p、HNF-

4 α 、FX 表达情况,结果显示,miR-29b mimics 处理可明显上调 miR-29b 表达水平及明显下调 HNF-4 α 、FX mRNA 及蛋白表达水平;miR-29b inhibitor 可明显下调 miR-29b 表达水平,上调 HNF-4 α 、FX mRNA 及蛋白表达水平,见图 2。



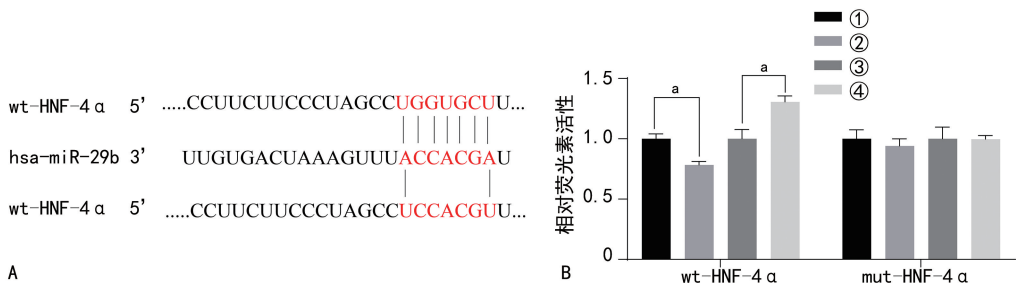
A: CCK-8 实验检测细胞增殖活性; B: RT-qPCR 检测 miR-29b、HNF-4 α 、FX 表达水平; C: Western blot 检测 HNF-4 α 、FX 蛋白表达水平(以 mimics-NC 进行归一化处理); ①: mimics-NC; ②: miR-29b mimics; ③: inhibitor-NC; ④: miR-29b inhibitor; ^a: $P<0.05$ 。

图 2 miR-29b 对肝细胞中 HNF-4 α 和 FX 表达水平的影响

2.4 荧光素酶报告基因验证 miR-29b-3p 与 HNF-4 α 的靶向结合情况

通过荧光素酶报告基因证明 miR-29b-3p 与 HNF-4 α 两者靶向结合。结果表明 miR-29b-3p 过表达可以明显抑制 wt-HNF4 α , 其相对荧光素酶活性,

且敲低 miR-29b-3p 组则明显增强转染 wt-HNF-4 α 细胞的相对荧光素酶活性。mut-HNF-4 α 与 miR-29b 结合位点则会消除 miR-29b-3p 表达变化对荧光素酶活性的影响, 说明 HNF-4 α 与 miR-29b 之间存在靶向结合, 见图 3。



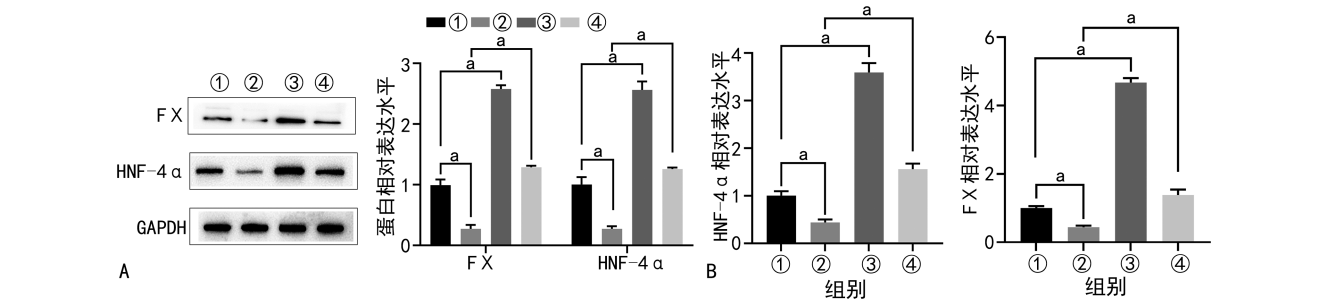
A: miR-29b 与 HNF-4 α 结合位点示意图; B: 双荧光素酶报告实验荧光检测结果; ①: mimics-NC; ②: miR-29b mimics; ③: inhibitor-NC; ④: miR-29b inhibitor; ^a: $P<0.05$ 。

图 3 miR-29b-3p 与 HNF-4 α 的靶向关系验证

2.5 miR-29b-3p 介导 HNF-4α 调控 FⅩ 表达水平

在肝细胞中过表达 miR-29b 和 (或) 过表达 HNF-4α,采用 RT-qPCR 检测 miR-29b-3p 表达情况,采用 RT-qPCR 及 Western blot 检测 HNF-4α、FⅩ 表达情况。结果显示,上调 miR-29b-3p 表达水平可明

显下调 HNF-4α、FⅩ mRNA 及蛋白表达水平,而 HNF-4α 过表达不但可上调 FⅩ 的表达,还可部分抵消 miR-29b-3p 过表达对 FⅩ 的抑制作用,见图 4。即 miR-29b 可介导 HNF-4α 调控 FⅩ 表达水平影响肝细胞凝血功能。



A: Western blot 检测 HNF-4α、FⅩ 蛋白表达水平;B:qPCR 检测 HNF-4α、FⅩ 表达水平;①:mimics-NC+vector-NC;②:miR-29b mimics+vector-NC;③:inhibitor-NC+vector-NC;④:miR-29b inhibitor+vector-NC;^a: $P<0.05$ 。

图 4 miR-29b 介导 HNF-4α 调控 FⅩ 表达水平

3 讨 论

TIC 常见于严重创伤后,并增加患者的输血需求和提高死亡率。以往文献报道,TIC 在创伤患者中的发生率为 25%~30%,其死亡率比无 TIC 患者高约 5 倍^[11]。在创伤后的早期,尚未接受液体复苏时 TIC 即可发生^[12-13]。因此,为避免 TIC 对创伤患者的潜在威胁,TIC 的预防及开发 TIC 的早期诊断工具及治疗靶点具有重要意义,而现有研究存在一定局限,新型诊疗手段或分子靶标亟待被发现,对 TIC 发生发展的分子机制进行深入研究具有必要性及紧迫性^[14]。

FⅩ 是一种依赖维生素 K 的酶原,可被凝血因子Ⅶ/组织因子复合物(FⅦa/组织因子)和凝血因子Ⅷ/Ⅸ(FⅧI/FⅨ)复合物激活^[15-16]。研究表明,FⅩ 与 TIC 的发生发展有密切的关系^[17]。FⅩ 被激活为 FⅩ Ⅲ酶(FⅩ Ⅲa),可共价交联纤维蛋白,从而稳定纤维蛋白凝块,发挥抗纤维蛋白溶解作用^[18-19]。新近研究发现 FⅩ 不仅参与凝血瀑布^[20],而且其在血管生成、伤口愈合和血管通透性维持等中发挥作用以参与多个重要生理过程维持机体正常运转^[21-23]。

miRNA 是一类在进化中高度保守的内源性单链非编码 RNA,其长度为 19~22 个核苷酸。miRNA 基因以单个基因或基因簇的形式分散分布在基因组上,其中大多数位于基因间隔区^[24-25]。有文献报道 miRNA 可作为 TIC 早期诊断中的分子标志物,揭示其具有建立诊断 TIC 工具的潜力。其中 miR-29b 的上调能够诱发 TIC,但其在 TIC 中的具体机制尚未阐明^[26]。因此,本研究通过生物信息学分析,确定了 miR-29b-3p 与 HNF-4α 发生相互作用,在细胞实验中进一步证实,miR-29b-3p 可抑制凝血因子 FⅩ 和肝细胞核因子 HNF-4α 的表达。为进一步阐明 miR-29b-3p 在 TIC 中的作用机制,双荧光素酶报告实验证明了 miR-29b-3p 与 HNF-4α 存在靶向关系,并通过细胞实验发现 HNF-4α 可介导调控 FⅩ 的表达促进 TIC

发展。亦有研究指出 HNF-4α 的表达水平与 FⅩ 基因的表达有关^[27],此研究与本实验研究结果一致,即 miR-29b-3p 靶向结合 HNF-4α 介导调控 FⅩ 的表达,从而发挥其在 TIC 的生物学功能,进而影响 TIC 的发生发展。

综上所述,miR-29b-3p 在 TIC 中明显上调,并可靶向结合 HNF-4α 介导 FⅩ 的表达,促进 TIC,提示该因子可能是 TIC 患者的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] BARRETT L,CURRY N,ABU-HANNA J. Experimental models of traumatic injuries: do they capture the coagulopathy and underlying endotheliopathy induced by human trauma? [J]. Int J Mol Sci,2023,24(13):11174.
- [2] DOBSON G P,LETSON H L,SHARMA R,et al. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy:the clot thickens or not? [J]. J Trauma Acute Care Surg,2015,79(2):301-309.
- [3] SEO E,NAM H,JUN H S. Reactive oxygen species induce HNF-4α expression via the ASK1-CREB pathway,promoting ChREBP expression and lipogenesis in hepatocytes [J]. Life Sci,2022,310:121042.
- [4] PARK H,LEE E J,MOON D,et al. Discovery of 3,7-dimethoxyflavone that inhibits liver fibrosis based on dual mechanisms of antioxidant and inhibitor of activated hepatic stellate cell [J]. Free Radic Biol Med,2023,204:195-206.
- [5] SALLOUM-ASFAR S,ARROYO A B,TERUEL-MONTOYA R,et al. MiRNA-based regulation of hemostatic factors through hepatic nuclear factor-4

- alpha[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154751.
- [6] SHANG R, LEE S, SENAVIRATHNE G, et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(12):816-833.
- [7] LUO Y, FU Y, TAN T, et al. Screening of lncRNA-miRNA-mRNA coexpression regulatory networks involved in acute traumatic coagulation dysfunction based on CTD, GeneCards, and PharmGKB databases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:7280312.
- [8] 陈路佳. 创伤性凝血障碍中 miR-24 的增高对 FⅩ 生成的影响及意义[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [9] DALGAARD L T, SØRENSEN A E, HARDIKAR A A, et al. The microRNA-29 family: role in metabolism and metabolic disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(2):C367-C377.
- [10] WANG X, HE Y, MACKOWIAK B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases[J]. *Gut*, 2021, 70(4):784-795.
- [11] SIMMONS J, POWELL M. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(Suppl. 3):31-43.
- [12] GONG P, ZHANG M Y, ZHAO H, et al. Effect of mild hypothermia on the coagulation-fibrinolysis system and physiological anticoagulants after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67476.
- [13] GOSSELIN A R, WHITE N J, BARGOUD C G, et al. Hyperfibrinolysis drives mechanical instabilities in a simulated model of trauma induced coagulopathy[J]. *Thromb Res*, 2022, 220:131-140.
- [14] PERKINS Z B, YET B, MARSDEN M, et al. Early identification of trauma-induced coagulopathy: development and validation of a multi-variable risk prediction model[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6):e1119-1128.
- [15] WHELIHAN M F, KIANKHOOY A, BRUMMEL-ZIEDINS K E. Thrombin generation and fibrin clot formation under hypothermic conditions: an in vitro evaluation of tissue factor initiated whole blood coagulation[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(1):24-30.
- [16] BORISEVICH N, LOZNIKOVA S, SUKHODOLLA A, et al. Acidosis, magnesium and acetylsalicylic acid: effects on thrombin[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2013, 104:158-164.
- [17] YADA K, NOGAMI K. Novel insights and new developments regarding coagulation revealed by studies of the anti-factor Ⅸa (activated factor Ⅸ)/factor Ⅹ bispecific antibody, emicizumab[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5):1148-1154.
- [18] BAI C, KONINGS J, NINIVAGGI M, et al. Assessing the individual roles of FⅡ, FⅤ, and FⅩ activity in the thrombin generation process[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1000812.
- [19] KLEBER C, SABLITZKI A, CASU S, et al. The impact of acquired coagulation factor ⅩIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):69.
- [20] CAMIRE R M. Blood coagulation factor Ⅹ: molecular biology, inherited disease, and engineered therapeutics[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 52(2):383-390.
- [21] DARLINGTON D N, KHEIRABADI B S, DELGADO A V, et al. Coagulation changes to systemic acidosis and bicarbonate correction in swine[J]. *J Trauma*, 2011, 71(5):1271-1277.
- [22] TONG D, HILL J A. A coagulation factor moonlights in the heart[J]. *Science*, 2022, 377(6613):1382-1383.
- [23] JAVED H, SINGH S, URS S U R, et al. Genetic landscape in coagulation factor ⅩIII associated defects—advances in coagulation and beyond[J]. *Blood Rev*, 2023, 59:101032.
- [24] SAVIOLI G, CERESA I F, CANEVA L, et al. Trauma-induced coagulopathy: overview of an emerging medical problem from pathophysiology to outcomes[J]. *Medicines*, 2021, 8(4):16.
- [25] ABDEL HALIM A S, RUDAYNI H A, CHAUDHARY A A, et al. MicroRNAs; small molecules with big impacts in liver injury[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(1):32-69.
- [26] RIZOLI S B, SCARPELINI S, CALLUM J, et al. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy[J]. *J Trauma*, 2011, 71:427-434.
- [27] CEELIE H, SPAARGAREN-VAN RIEL C, DE JONG M, et al. Functional characterization of transcription factor binding sites for HNF1-alpha, HNF3-beta (FOXA2), HNF4-alpha, Sp1 and Sp3 in the human prothrombin gene enhancer[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(8):1688-1698.