

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240111.1743.008\(2024-01-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240111.1743.008(2024-01-12))

# 神经调节蛋白-1 对脓毒症大鼠心肌损伤的作用研究\*

徐超<sup>1</sup>, 黄荣<sup>1</sup>, 赵鸿雁<sup>2△</sup>, 曹静<sup>1</sup>

(新疆医科大学第一附属医院昌吉分院:1.重症医学科;2.心理医学科,新疆昌吉 831110)

**[摘要]** **目的** 研究神经调节蛋白-1(NRG-1)抑制脓毒症大鼠心肌损伤及其作用机制。**方法** 采用盲肠结扎穿刺(CLP)法建立大鼠脓毒症模型,将SD大鼠分为假手术组、脓毒症组、脓毒症+NRG组[重组人NRG(rhNRG)10 μg/kg]。成功造模12、24 h后,取各组存活大鼠心脏及外周血清。苏木素-伊红(HE)染色观察心脏组织形态结构变化,ELISA方法检测血清中肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏肌钙蛋白(cTn I)表达水平及心脏组织中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)表达水平,Western blot检测大鼠心肌组织磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)、磷酸化糖原合酶激酶3β(p-GSK3β)、B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)蛋白、Bax蛋白表达水平。**结果** 造模12、24 h后,与假手术组比较,脓毒症组血清中CK、CK-MB、cTn I表达水平及心肌组织中TNF-α、IL-6及Bax蛋白表达水平均明显升高,心肌组织中p-Akt、p-GSK3β表达水平明显降低( $P<0.05$ );造模12、24 h后,与脓毒症组比较,脓毒症+NRG组血清中CK、CK-MB、cTn I表达水平及心肌组织中TNF-α、IL-6表达水平均明显降低;造模24 h后,与脓毒症组比较,脓毒症+NRG组心肌组织中Bax蛋白表达水平明显降低,p-Akt、p-GSK3β表达水平明显升高( $P<0.05$ );病理结果显示,与假手术组比较,脓毒症组产生明显病变;与脓毒症组比较,脓毒症+NRG组病变减轻。**结论** 脓毒症心肌损伤时相关生物标志物表达水平发生改变,NRG-1可以通过通路Akt/GSK3β改善心功能,抑制相关促炎因子,减轻心肌损伤。

**[关键词]** 脓毒症;神经调节蛋白-1;大鼠;心肌损伤;钙调控蛋白

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)02-0165-06

## The study on the effect of neuregulin-1 on myocardial injury in septic rats\*

XU Chao<sup>1</sup>, HUANG Rong<sup>1</sup>, ZHAO Hongyan<sup>2△</sup>, CAO Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine; 2. Department of Psychological Medicine, Changji Branch Hospital, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji, Xinjiang 831110, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of neuromodulatory protein-1 (NRG-1) in inhibiting sepsis induced myocardial injury and its mechanism. **Methods** The rat sepsis model was established by cecal ligation and puncture (CLP). SD rats were divided into the sham operation group, sepsis group, sepsis+NRG group (rhNRG, 10 μg/kg). After 12, 24 h of successful modeling, the heart and peripheral serum of the surviving rats in each group were taken respectively. The HE staining was used to observe the changes of cardiac tissue morphology and structure, and ELISA was used to detect the expression levels of creatine kinase (CK), creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), sensitive troponin I (cTn I) in serum, tumor necrosis factor-α (TNF-α) in cardiac tissue and IL-6 expression level; Western blot was used to detect the phosphorylation protein kinase B (p-Akt), phosphorylation glycogen synthase kinase β (p-GSK3β), B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) and Bax protein expression in rat myocardial tissue. **Results** After 12, 24 h of modeling, compared with the sham group, the expression levels of CK, CK-MB and cTn I in serum, TNF-α, IL-6 and Bax protein in myocardial tissue in the sepsis group all were significantly increased ( $P<0.05$ ), while the expression levels of p-Akt and p-GSK3β in myocardial tissue were significantly decreased ( $P<0.05$ ). After 12, 24 h of modeling, compared with the sepsis group, the expression levels of CK, CK-MB, cTn I in the serum and the expression levels of TNF-α, IL-6 in the myocardial tissue of the sepsis+NRG group were significantly decreased; after 24 h of modeling, compared with the sepsis group, the expression level of Bax protein in myocardial tissue of the sepsis+NRG group was decreased, while the p-Akt, p-GSK3β expression levels were increased ( $P<0.05$ ). The

pathological results showed that compared with the sham operation group, the sepsis group produced significant lesions; compared with the sepsis group, the lesions in the sepsis+NRG group were alleviated. **Conclusion**

The expression levels of related biomarkers in septic myocardial injury have change. NRG-1 could improve the cardiac function through Akt/GSK3 $\beta$  pathway, inhibit the related proinflammatory factors and reduce the myocardial tissue damage.

[**Key words**] sepsis; neuregulin-1; rats; myocardial injury; calmodulin

脓毒症是指宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。全球脓毒症每年发病率为 189/10 万人,脓毒症的病死率为 20%~50%,若合并心肌损伤,病死率明显增加<sup>[1-3]</sup>,数据显示脓症患者中有 40%~50%会发生心肌损伤和心功能不全<sup>[4]</sup>。有研究指出神经调节蛋白-1(NRG-1)可以调节微血管内皮细胞与心肌细胞间的相互作用<sup>[5]</sup>,包括心脏血管生成、心肌炎症的抑制等,且细胞因子过度产生<sup>[6]</sup>、炎症反应<sup>[7]</sup>及心肌凋亡<sup>[8]</sup>也是脓毒症诱导心肌损伤的潜在分子机制<sup>[9]</sup>。本研究旨在通过分析 NRG-1 对脓毒症心肌损伤相关指标的影响,探讨 NRG-1 对脓毒症心肌损伤的作用,为临床治疗提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

隔水式恒温培养箱 B6-270、烘干箱 BXH-280 购自上海博迅实业有限公司;漩涡混合器 GL-88B 购自上海门市其林贝尔仪器制造有限公司;迷你离心机 MLX-206 购自美国 Crystal 公司;光学显微镜 DM4000 购自德国 Leica 公司;酶标仪 K6600A 购自北京凯奥科技发展有限公司;高速冷冻离心机 H2050R 购自湖南湘仪动力测试仪器有限公司;Bio 小型垂直电泳及转印装置 1645050 购自美国 Biorad 公司;化学发光成像仪 WD-9423C 购自北京六一生物科技有限公司。

### 1.2 实验动物、药品与试剂

选用无特定病原体(SPF)级 6~8 周龄雄性 SD 大鼠 72 只,体重 200~300 g,大鼠购自新疆医科大学动物实验中心,许可证号 SYXK(新)2018-0001。NRG-1(281228)购自美国 Abcam 公司;肌酸激酶(CK)ELISA 试剂盒(BC1145)购自北京索莱宝科技有限公司;肌酸激酶同工酶(CK-MB)ELISA 试剂盒(H197-1-2)购自南京建成生物工程研究所;超敏肌钙蛋白(cTn I)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)ELISA 试剂盒(JL50540-96T、JL13202-96T、JL20896-96T)购自上海江莱生物科技有限公司;磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)抗体(AP0098)、磷酸化糖原合酶激酶 3 $\beta$ (p-GSK3 $\beta$ )抗体(bs-2066R)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)蛋白抗体(bs-4563R)、Bax 蛋白抗体(bs-0127R)、 $\beta$ -actin 抗体(AH11286487)、辣根过氧化物歧化酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG(BJ06217694)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 脓毒症模型的建立

采用盲肠结扎穿孔(CLP)法制作大鼠脓毒症模型:术前禁食 12 h,不禁水,使用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(40 mg/kg),仰卧位固定。右颈外静脉置管用于输液。备皮,消毒后行腹中线切口,长度 1.0~1.5 cm,寻找到盲肠后,移出腹腔,在距根部 1/4 处用 4 号丝线结扎,用 18 号针对穿肠壁刺两次,挤出少量内容物,将肠管回纳入腹腔,使得肠内容物持续溢出,逐层关腹,术后立即皮下注射乳酸钠林格液 50 mL/kg,所有大鼠经静脉给予营养支持。术后大鼠放回笼中,自由进食、饮水,保持室温 25  $^{\circ}$ C。

#### 1.3.2 分组与给药

雄性 SD 大鼠 72 只,给予标准饮食和饮水,所有大鼠实验前均给予至少 5 d 时间适应环境。SD 大鼠被分为 3 组,分别为假手术组( $n=24$ )、脓毒症组( $n=24$ )及脓毒症+NRG 组( $n=24$ ),以上 3 组分造模 12、24 h 两个观察点,每个时间点亚组 12 只。脓毒症组和脓毒症+NRG 组采用 CLP 法制备大鼠脓毒症模型;假手术组除不进行 CLP 手术,其他操作和脓毒症组一致。3 组大鼠于术前 30 min 被腹腔注射 1.5%戊巴比妥钠(30 mg/kg)进行麻醉;脓毒症+NRG 组麻醉成功后,将其仰卧并固定于鼠板,经腹腔注射重组人 NRG(rhNRG, 10  $\mu$ g/kg)。假手术组麻醉成功后于腹腔注射同等体积生理盐水。成功造模 12、24 h 后,分别取各亚组存活大鼠心脏及外周血清。

#### 1.3.3 HE 染色观察心脏组织病理形态变化

将上述操作得到的大鼠心脏置于 10%甲醛固定 7 d 后,进行石蜡包埋、切片。二甲苯浸泡 20 min 脱蜡,梯度乙醇(95%、85%、70%)各浸泡 5 min 充分水化后,滴加苏木素染色 10 min,自来水反蓝 5 min。滴加伊红染色 3 min,染色完毕后,将组织切片再次进行梯度乙醇(80%、95%、100%)脱水。待组织样本切片干燥后,使用中性树胶封片。100 $\times$ 视野的正置显微镜拍片。

#### 1.3.4 ELISA 检测血清及心肌组织中心肌酶水平变化

收集各亚组大鼠血清,采用 CK、CK-MB、cTn I ELISA 试剂盒检测血清中 CK、CK-MB、cTn I 水平,步骤严格按照检测试剂盒说明书进行。收集各亚组模型大鼠心脏组织,采用 TNF- $\alpha$ 、IL-6 ELISA 试剂盒检测心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,步骤参照各试剂盒说明书进行。



### 1.3.5 Western blot 检测心肌组织中心肌损伤相关蛋白水平变化

收集各亚组模型大鼠心脏组织,液氮浸泡后研磨,加入预冷组织裂解液(RIPA)裂解,冰上孵育 60 min,4 ℃、12 000 r/min 离心 20 min,取上清液。蛋白定量试剂盒(BCA)进行蛋白定量。Western blot 方法检测各亚组心肌组织中 p-Akt、p-GSK3β、Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白表达水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据统计分析,计量资

料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差,两组间比较采用 *t* 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 各组大鼠血清 CK、CK-MB 表达水平比较

造模 12、24 h,与假手术组比较,脓毒症组大鼠血清 CK、CK-MB 表达水平明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与脓毒症组比较,脓毒症+NRG 组大鼠血清 CK、CK-MB 表达水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠血清 CK、CK-MB 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

项目	时间	假手术组(n=12)	脓毒症组(n=12)	脓毒症+NRG组(n=12)	F	P
CK	造模 12 h	19.76±2.40	100.60±15.78 <sup>a</sup>	49.70±5.00 <sup>b</sup>	17.930	<0.05
	造模 24 h	22.88±6.24	99.55±6.32 <sup>a</sup>	45.19±13.49 <sup>b</sup>	17.870	<0.05
CK-MB	造模 12 h	7.88±0.56	15.79±1.76 <sup>a</sup>	10.34±0.91 <sup>b</sup>	11.640	<0.05
	造模 24 h	9.51±0.34	16.38±2.52 <sup>a</sup>	9.24±0.79 <sup>b</sup>	6.956	<0.05

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>:  $P<0.05$ ,与脓毒症组比较。

### 2.2 大鼠心脏组织 HE 染色

HE 染色结果显示假手术组大鼠心脏组织未见病理改变,脓毒症组大鼠心脏组织产生明显的病变,可见心脏外膜出血,且造模 24 h 亚组出血量较造模 12 h 亚组多;脓毒症+NRG 组造模 12 h 亚组大鼠心脏组织见少量炎性细胞浸润,少量纤维组织增生;脓毒症+NRG 组造模 24 h 亚组大鼠心脏组织见少量炎性细胞浸润,见图 1。

### 2.3 各组大鼠血清 cTn I 及心肌组织 TNF-α、IL-6 的表达水平比较

造模 12、24 h,与假手术组比较,脓毒症组大鼠血清 cTn I 及心肌组织 TNF-α、IL-6 均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与脓毒症组比较,脓毒症+NRG 组大鼠血清 cTn I 及心肌组织 TNF-α、IL-6 均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

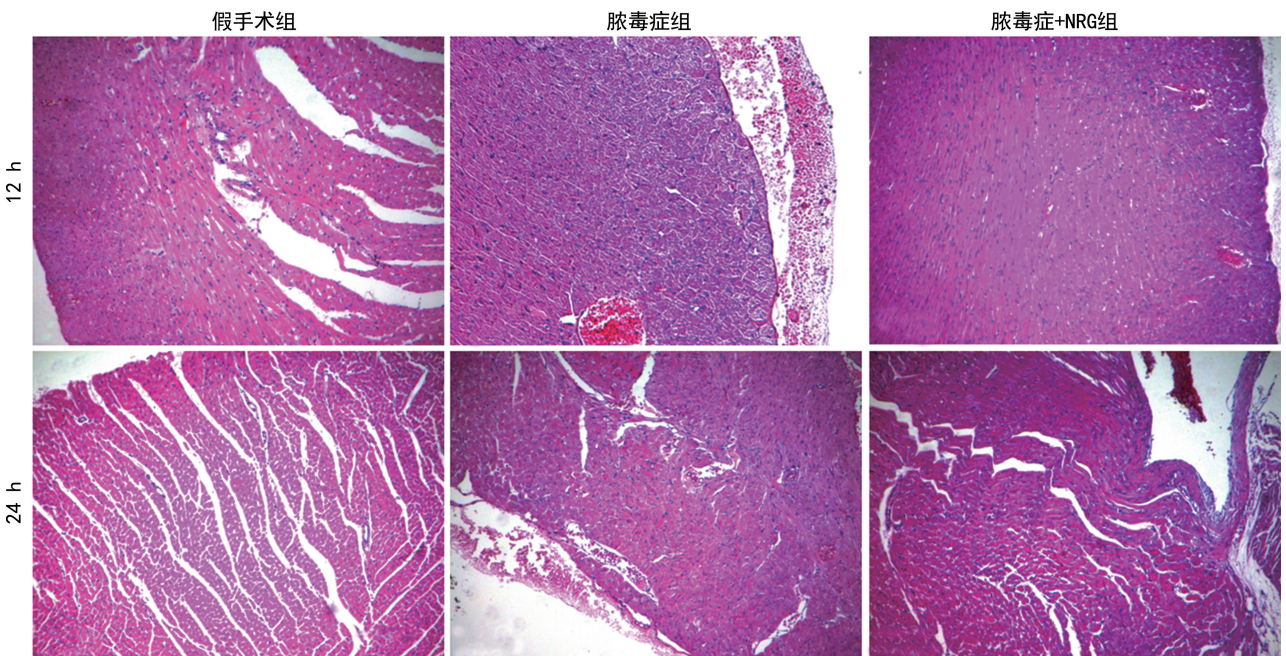


图 1 各组大鼠心脏组织病理图(HE 染色,100×)

### 2.4 各组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3β、Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白表达水平比较

Western blot 结果显示,造模 12、24 h,与假手术

组比较,脓毒症组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3β 表达水平降低,Bax 蛋白表达水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );造模 24 h,与脓毒症组比较,脓毒

症 + NRG 组大鼠心肌组织 Bax 表达水平降低, p-AKT、p-GSK3 $\beta$  表达水平升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 造模 12、24 h, Bcl-2 在各组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 2, 表 3、4。

表 2 各组大鼠血清 cTn I 及心肌组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

项目	时间	假手术组 ( $n=12$ )	脓毒症组 ( $n=12$ )	脓毒症 + NRG 组 ( $n=12$ )	F	P
cTn I	造模 12 h	77.70 $\pm$ 3.28	105.50 $\pm$ 9.763 <sup>a</sup>	60.67 $\pm$ 3.84 <sup>b</sup>	12.730	<0.05
	造模 24 h	82.85 $\pm$ 6.08	93.72 $\pm$ 6.95 <sup>a</sup>	62.95 $\pm$ 5.21 <sup>b</sup>	6.502	<0.05
TNF- $\alpha$	造模 12 h	20.56 $\pm$ 2.98	97.86 $\pm$ 11.85 <sup>a</sup>	60.29 $\pm$ 14.09 <sup>b</sup>	154.563	<0.05
	造模 24 h	64.35 $\pm$ 5.29	70.87 $\pm$ 9.81 <sup>a</sup>	44.72 $\pm$ 8.65 <sup>b</sup>	102.749	<0.05
IL-6	造模 12 h	21.82 $\pm$ 4.22	76.78 $\pm$ 6.23 <sup>a</sup>	60.01 $\pm$ 8.42 <sup>b</sup>	224.052	<0.05
	造模 24 h	20.61 $\pm$ 4.68	71.53 $\pm$ 6.77 <sup>a</sup>	53.55 $\pm$ 6.92 <sup>b</sup>	207.490	<0.05

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与脓毒症组比较。

表 3 造模 12 h 时各组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$ 、Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白条带灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )

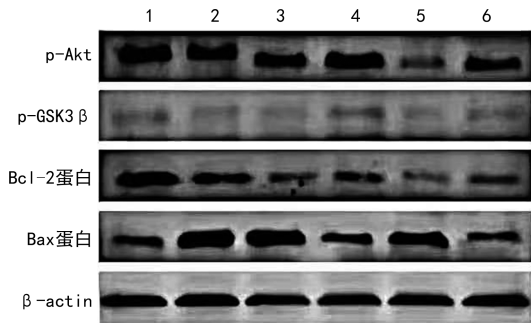
项目	假手术组 ( $n=12$ )	脓毒症组 ( $n=12$ )	脓毒症 + NRG 组 ( $n=12$ )	F	P
p-Akt	0.25 $\pm$ 0.02	0.19 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.20 $\pm$ 0.02	4.650	<0.05
p-GSK3 $\beta$	0.14 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	0.07 $\pm$ 0.00	47.860	<0.05
Bcl-2	0.23 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.03	1.350	>0.05
Bax	0.24 $\pm$ 0.05	0.48 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.43 $\pm$ 0.05	7.170	<0.05

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较。

表 4 造模 24 h 时各组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$ 、Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白条带灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组 ( $n=12$ )	脓毒症组 ( $n=12$ )	脓毒症 + NRG 组 ( $n=12$ )	F	P
p-Akt	0.25 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	13.430	0.010
p-GSK3 $\beta$	0.14 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	0.09 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	36.590	<0.001
Bcl-2	0.20 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.01	0.15 $\pm$ 0.03	1.700	0.260
Bax	0.36 $\pm$ 0.03	0.47 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.28 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	22.120	0.002

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与假手术组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与脓毒症组比较。



1: 假手术组 (12 h); 2: 模型组 (12 h); 3: 模型 + NRG 组 (12 h); 4: 假手术组 (24 h); 5: 模型组 (24 h); 6: 模型 + NRG 组 (24 h)。

图 2 各组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$ 、Bcl-2 蛋白、Bax 蛋白表达情况

### 3 讨论

脓毒症患者若并发心肌损伤可加重病情, 增加死亡率<sup>[10]</sup>, 心肌损伤所致心功能不全与脓毒症死亡率明显相关 (70%~90%)<sup>[11]</sup>, 因此, 脓毒症心肌损伤的治疗非常重要。本课题组前期研究已证实, 抑制心肌炎症介质 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 可减轻脓毒症大鼠心肌损伤<sup>[12]</sup>。且有研究发现在脓毒症休克中, 心肌损伤可能是由 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的协同作用所致<sup>[13]</sup>。NRG-1/

ErBbs 系统在抑制炎症反应、保护神经功能方面作用极其重要<sup>[14-16]</sup>。但 NRG-1 是否通过降低炎症反应保护脓毒症后心肌损伤目前尚不清楚, 有待进一步阐明。

近年来越来越多的研究发现, 脓毒症大鼠 CK、CK-MB 及 cTn I 较健康大鼠明显升高, 其中 cTn I 是预测脓毒症大鼠心肌损伤敏感度和特异度较高的指标, cTn I 增高, 既可反映缺血性心脏病, 也可反映脓毒症性心肌损伤。本研究也在动物模型中证实脓毒症大鼠血清中 CK、CK-MB 及 cTn I 水平明显升高, 与上述研究一致。脓毒症最主要特征是全身炎症反应, IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症指标明显升高, 有研究表明炎症因子参与脓毒症心肌损伤的发生、发展<sup>[17]</sup>。同时, 还有研究证实 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子高低与脓毒症诱导的心肌损伤严重程度密切相关<sup>[18]</sup>, 炎症因子也激活炎症细胞促使炎症级联反应。本研究检测了各组大鼠心肌组织中的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达水平, 显示脓毒症组大鼠心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显增高, 提示炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 在脓毒症心肌损伤发生、发展中发挥重要作用, 与刘治国等<sup>[19]</sup>的研究结果一致。



NRG-1 是一种主要分布于神经和心血管系统的表皮生长因子样蛋白,其所在信号通路参与多种心脏活动过程,包括心脏血管生成、心肌炎症的抑制等,并在缺血性心肌损伤中减轻心肌微血管内皮损伤、改善心肌缺血达到保护心肌的作用。在心肌损伤时,内皮细胞释放 NRG-1,可通过 Akt 信号通路,抑制细胞色素 C 的释放和细胞凋亡而保护心肌。本实验对脓毒症模型大鼠进行腹腔注射 rhNRG-1,大鼠血清中 CK、CK-MB 水平明显下降,心脏组织中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平明显下降,表明 NRG-1 抑制了脓毒症大鼠心肌组织中炎症因子的表达,从而减轻了心肌组织的损伤,对改善脓毒症心肌损伤有一定意义,而 NRG-1 改善脓毒症心肌损伤的机制需进一步研究。

Akt 激活是多种生长因子发挥促细胞生存的重要前提,Akt 通路在损伤组织的再生、修复、重构和再上皮化中也发挥着关键作用。当 Akt 磷酸化后激活下游靶向酶标 GSK3 $\beta$  使其磷酸化,进而控制下游靶基因影响生命活动<sup>[20]</sup>。有研究发现,miRNA-214 可通过调控 Akt 通路减轻脓毒症大鼠心肌损伤<sup>[21]</sup>,提示脓毒症心肌损伤的发生可能与 Akt 通路有关,为进一步证实该推测,本研究检测各组大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$  表达水平,发现脓毒症组大鼠心肌中其表达水平较假手术组下调,但给予腹腔注射 rhNRG-1 处理 24 h 后,脓毒症大鼠心脏组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$  表达水平上调,表明脓毒症心肌损伤与 Akt 通路相关,且 NRG-1 增强了脓毒症大鼠心肌组织中 p-Akt、p-GSK3 $\beta$  的表达,抑制了脓毒症大鼠促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达,从而减轻了心肌损伤。这可能与 Akt 信号通路开启或关闭一些下游调控蛋白如 GSK3 有关,GSK-3 $\beta$  底物又能促进细胞增殖和存活,Akt 激活后磷酸化下游靶标,参与了心血管疾病的发生、发展<sup>[21]</sup>。Bax 蛋白是程序性细胞死亡的重要促凋亡介质,属于 Bcl-2 蛋白家族,通常与抗凋亡分子 Bcl-2 蛋白相互作用影响细胞凋亡程序<sup>[22]</sup>。本研究发现脓毒症组大鼠心肌组织中促凋亡因子 Bax 较假手术组升高,提示脓毒症不仅可造成心肌细胞坏死,影响心脏功能,还可促进心肌细胞凋亡。有研究表明 Akt 通路可抑制 Bax 蛋白磷酸化,进而使其失活抑制细胞凋亡<sup>[23]</sup>。本研究也发现,经腹腔注射 rhNRG-1 处理后,脓毒症+NRG 组大鼠 p-Akt 表达水平较脓毒症组升高,且 Bax 蛋白表达水平较脓毒症组降低,从而达到保护心肌的作用。但 Bcl-2 蛋白的作用在本实验中未得到证实,在后期的实验中作者会持续关注。

脓毒症心肌损伤发病机制复杂,结合前期研究认为是多通路、多因素参与的结果,不能用单一的分子机制或炎症通路解释清楚,本课题组将继续专注于脓毒症心肌损伤机制的研究,为进一步探索脓毒症心肌损伤的治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] 潘灵爱,黄晓波.左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗脓毒症心功能障碍的疗效及其对短期预后的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):104-107.
- [2] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacists[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl. 4): 363-371.
- [3] KANG W, CHENG Y, WANG X, et al. Neuregulin 1: an underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (review) [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(6): 2311-2320.
- [4] ESPER A M, MARTIN G S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction [J]. Crit Care Med, 2009, 13(1): 120.
- [5] MENDES-FERREIRA P, DE KEULENAER G W, LEITE-MOREIRA A F, et al. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease [J]. Drug Discovery Today, 2013, 18 (17/18): 836-842.
- [6] FEMANDES C J J R, ASSUNCAO M S. Myocardial dysfunction in sepsis: a large, unsolved puzzle [J]. Crit Care Res Pract, 2012, 2012: 896430.
- [7] WANG Y, JASPER H, TOAN S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury [J]. Redox Biol, 2021, 45: 102049.
- [8] 刘启予,李秋忆,赖润民,等.基于网络药理学探讨大黄黄连泻心汤治疗脓毒症心肌抑制的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(9):1441-1450.
- [9] RAO P, LIU Z, DUAN H, et al. Pretreatment with neuregulin-1 improves cardiac electrophysiological properties in a rat model of myocardial infarction [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 3141-3149.
- [10] JEREMIAS A, GIBSON C M. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded [J]. Ann Intern Med, 2005, 142(9): 786-791.

- [11] TAVENER S A, KUBES P. Is there a role for cardiomyocyte Toll-like receptor 4 in endotoxemia trends in cardiovascular medicine [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15(5):153-157.
- [12] LI X, CHENG Q, LI J, et al. Significance of hydrogen sulfide in sepsis-induced myocardial injury in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2153-2161.
- [13] PATHAN N, FRANKLIN J L, ELEFTHEROHORINO H, et al. Myocardial depressant effects of interleukin 6 in meningococcal sepsis are regulated by p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7):1692-1711.
- [14] YUTZEY K E. Regenerative biology: neuregulin 1 makes heart muscle [J]. *Nature*, 2015, 520(7548):445-446.
- [15] WANG X, LIU Z, DUAN H N, et al. Therapeutic potential of neuregulin in cardiovascular system: can we ignore the effects of neuregulin on electrophysiology? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(11):867-871.
- [16] JABBOUR A, HAYWARD C S, KEOGH A M, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 13(1):83-92.
- [17] LING L, ZHI L, WANG H, et al. MicroRNA-181b inhibits inflammatory response and reduces myocardial injury in sepsis by downregulating HMGB1 [J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1263-1273.
- [18] AN R, ZHAO L, XU J, et al. Resveratrol alleviates sepsis-induced myocardial injury in rats by suppressing neutrophil accumulation, the induction of TNF $\alpha$  and myocardial apoptosis via activation of sirt1 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6):5297-5303.
- [19] 刘治国, 李炜, 董文婷, 等. miR-210-5p 对脓毒症小鼠心肌损伤的调控作用及其分子机制 [J]. *山东医药*, 2023, 63(5):37-42.
- [20] CUI Y, ZHANG J, CHEN C, et al. The Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling regulated by ZC-CHC14 is responsible for accelerating the proliferation of hepatocellular carcinoma [J]. *J BUON*, 2021, 26(5):1958-1963.
- [21] 桑珍珍, 张凤伟, 王淑娟, 等. miRNA-214 通过调控 PTEN/Akt 信号通路减轻脓毒症大鼠心肌损伤 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40(9):864-869.
- [22] JENSEN K, WU WONG D J, WONG S, et al. Pharmacological inhibition of Bax-induced cell death: Bax-inhibiting peptides and small compounds inhibiting Bax [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(8):621-629.
- [23] JIANG Z, CHEN Z, CHEN Y. Involvement of pro-inflammatory cytokines in diabetic neuropathic pain via entral PI3K/Akt/mTOR signal pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 9(1):1-9.

(收稿日期:2023-12-18 修回日期:2024-01-15)

(编辑:姚雪)

(上接第 164 页)

- [15] KHOSHAKHLAGH A H, MOHAMMADZADEH M, BAMEL U, et al. Human exposure to heavy metals and related cancer development: a bibliometric analysis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(51):109867-109888.
- [16] HAYES R B. Review of occupational epidemiology of chromium chemicals and respiratory cancer [J]. *Sci Total Environ*, 1988, 71(3):331-339.
- [17] MORALES M, XUE X. Targeting iron metabolism in cancer therapy [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17):8412-8429.
- [18] SUH M, THOMPSON C M, BRORBY G P, et al. Inhalation cancer risk assessment of cobalt metal [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 79: 74-82.
- [19] KRESOVICH J K, ERDAL S, CHEN H Y, et al. Metallic air pollutants and breast cancer heterogeneity [J]. *Environ Res*, 2019, 177:108639.
- [20] WANG X, GAO D, ZHANG G, et al. Exposure to multiple metals in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. *Environ Int*, 2020, 135:105370.
- [21] HOY R F, CHAMBERS D C. Silica-related diseases in the modern world [J]. *Allergy*, 2020, 75(11):2805-2817.
- [22] AL-BUBSEREE B, LEACH M, JONES R, et al. The hematological effects of copper deficiency [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(4):446.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2023-12-28)

(编辑:石芸)