

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 017

论著 • 基础

# TLR4 抑制剂预处理对脓毒性心肌病小鼠心肌损伤的改善作用及其机制研究

陈诗阳, 王晓景, 董玉杰, 张美春



基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目(2019CFB621)

作者单位: 430080 武汉科技大学附属普仁医院心血管内科(陈诗阳、王晓景、董玉杰、张美春); 武汉科技大学医学院(陈诗阳、董玉杰)

通信作者: 张美春, E-mail: zmeys@sina.com

**【摘要】** 目的 探讨 Toll 样受体 4 (TLR-4) 抑制剂对脂多糖 (LPS) 诱导脓毒性心肌病 (SIC) 小鼠心肌损伤的改善作用及其可能机制。方法 2023 年 3—6 月在武汉科技大学动物实验中心进行实验。采用随机数字表法将 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 9 只随机分为对照组、SIC 组和 TLR4 抑制剂干预组 (干预组), 每组 3 只。SIC 组腹腔注射 LPS (15 mg/kg) 构建 SIC 小鼠模型。干预组于构建 SIC 小鼠模型前 1 h 经尾静脉以  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  速度泵入 TLR4 抑制剂预处理。对照组腹腔注射生理盐水 (15 mg/kg)。于制模 24 h 后处死小鼠留取心脏, 采用苏木精-伊红 (HE) 染色法观察小鼠心肌组织病理形态变化, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定各组小鼠血清肌钙蛋白 (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血浆脑利钠肽 (BNP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 6 (IL-6)、IL-1 $\beta$  的含量, 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 法检测 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达情况。**结果** 对照组心肌细胞结构正常; SIC 组心肌纤维排列紊乱, 部分心肌细胞水肿, 间质内可见明显炎性细胞浸润; 干预组组织形态结构相对完整, 心肌纤维排列规则, 间质内可见零散炎性细胞浸润。小鼠心肌损伤标志物 cTnI、CK-MB、BNP: SIC 组 > 干预组 > 对照组 ( $F = 437.637, 631.009, 378.443$ ,  $P$  均 < 0.001); 炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达: SIC 组 > 干预组 > 对照组 ( $F = 546.621, 329.266, 665.091$ ,  $P$  均 < 0.001); TLR4 蛋白表达水平: SIC 组 > 对照组 > 干预组 ( $F = 388.491$ ,  $P < 0.001$ ), NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平: SIC 组 > 干预组 > 对照组 ( $F = 77.421$ ,  $P < 0.001$ )。且通过进一步行相关性分析示炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平与 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达呈正相关 ( $r = 0.990, 0.988, 0.994, 0.976, 0.981, 0.971$ ,  $P$  均 < 0.001)。**结论** TLR4 抑制剂可通过下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路降低脓毒性心肌病小鼠炎症反应, 对 SIC 小鼠的心肌损伤起改善作用。

**【关键词】** 脓毒性心肌病; Toll 样受体 4; 核因子- $\kappa$ B; 作用机制; 小鼠**【中图分类号】** R631.2**【文献标识码】** A

**Improvement effect and mechanism of TLR4 inhibitor pretreatment on myocardial injury in septic cardiomyopathy mice** Chen Shiyang\*, Wang Xiaojing, Dong Yujie, Zhang Meichun.\* Department of Cardiovascular Medicine Puren Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology/School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430080, China

Corresponding author: Zhang Meichun, E-mail: zmeys@sina.com

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation General Project (2019CFB621)

**【Abstract】 Objective** To explore the improvement effect and possible mechanism of Toll like receptor 4 (TLR-4) inhibitors on lipopolysaccharide (LPS) induced myocardial injury in septic cardiomyopathy (SIC) mice. **Methods** The experiment will be conducted at the Animal Experiment Center of Wuhan University of Science and Technology from March to June 2023. Nine SPF grade male C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, SIC group, and TLR4 inhibitor intervention group (intervention group) using a random number table method, with three mice in each group. The SIC group was injected intraperitoneally with LPS (15 mg/kg) to construct a SIC mouse model. The intervention group received pre-treatment with TLR4 inhibitors at a rate of  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  via the tail vein 1 hour before constructing the SIC mouse model. The control group was intraperitoneally injected with physiological saline (15 mg/kg). After 24 hours of modeling, the mice were euthanized and their hearts were collected. Hematoxylin eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes in the myocardial tissue of the mice. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine serum troponin (cTnI),

creatinase kinase isoenzyme (CK-MB), plasma brain natriuretic peptide (BNP), and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 and IL-1  $\beta$  in each group of mice. Detection protein expression status of TLR4 and NF- $\kappa$ B by Western Blot. **Results** The myocardial cell structure in the control group was normal; The arrangement of myocardial fibers in the SIC group was disordered, with some myocardial cells showing edema and obvious inflammatory cell infiltration in the interstitium; The intervention group had relatively intact tissue morphology and structure, with regular arrangement of myocardial fibers and scattered inflammatory cell infiltration in the interstitium. Mouse myocardial injury markers cTnI, CK-MB, BNP: SIC group > intervention group > control group ( $F=437.637, 631.009, 378.443, P<0.001$ ); Inflammatory factor TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 expression: SIC group > intervention group > control group ( $F=546.621, 329.266, 665.091, \text{all } P<0.001$ ); TLR4 protein expression level: SIC group > control group > intervention group ( $F=388.491, P<0.001$ ), NF- $\kappa$ B protein expression level: SIC group > intervention group > control group ( $F=77.421, P<0.001$ ). Further correlation analysis revealed the inflammatory factor TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6 levels and TLR4, NF- $\kappa$ B were positively correlated ( $r=0.990, 0.988, 0.994, 0.976, 0.981, 0.971, \text{all } P<0.001$ ). **Conclusion** TLR4 inhibitors can downregulate TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway reduces inflammatory response in septic cardiomyopathy mice and improves myocardial injury in SIC mice.

**【Key words】** Sepsis-induced cardiomyopathy; Toll-like receptor 4; Nuclear factor- $\kappa$ B; Mechanism; Mice

脓毒性心肌病 (sepsis-induced cardiomyopathy, SIC) 是由脓毒症 (sepsis) 引起的发生在脓毒性休克早期的可逆性心肌功能障碍<sup>[1]</sup>, 其为脓毒症最严重的并发症之一。最新研究表明脓毒症伴有心功能障碍的患者病死率可高达 70%, 不伴有心功能障碍的脓毒症患者病死率仅为 20%<sup>[2]</sup>。机体失控性炎症反应学说被认为是脓毒症发病机制的重要基础。炎性细胞过度激活并释放大量炎性细胞因子是脓毒症发生发展的重要机制之一<sup>[3]</sup>, 其中 cTnI、CK-MB、BNP 等心肌损伤标志物以及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1  $\beta$  等炎性因子在临床常用且敏感性高, 是脓毒症患者疾病严重程度和预后的明确指标<sup>[4-5]</sup>。Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- $\kappa$ B 信号通路在参与脓毒性心肌病调节中起着至关重要的作用。脓毒症过程中, TLR4 参与介导了 NF- $\kappa$ B 信号途径的激活, 从而大量释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 等炎性因子, 对其后的级联反应起引领作用, 进而引起心肌功能障碍<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 TLR4 抑制剂对脂多糖 (LPS) 诱导 SIC 小鼠心肌损伤的改善作用, 并进一步了解其潜在机制, 报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 材料 (1) 实验动物: SPF 级 C57BL/6 小鼠 9 只, 雄性, 6~8 周龄, 购自湖北省实验动物研究中心 [生产许可证号: SCXK(鄂) 2020-0018, 使用许可证号: SYXK(鄂) 2018-0045]。在光照 12 h/d、湿度 50%~65%、温度 20~24℃ 的环境下喂养 1 周。(2) 试剂与设备: LPS、TLR4 抑制剂 (TAK-242) 购自美国 Sigma 公司; cTnI、CK-MB、BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-1  $\beta$ 、IL-6 ELISA 试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司; 兔多抗 TLR4、兔多抗 NF- $\kappa$ B 购自江苏亲科生物研究中心有限公司; 兔多抗 GAPDH 购自杭州贤至生物有限公司; BCA 蛋白浓

度测定试剂盒购自广州捷倍斯生物科技有限公司; 聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜购自美国 Millipore 公司; HRP 标记羊抗兔二抗购自武汉博士德生物工程有限公司。(3) 仪器设备: 显微镜 (尼康 Fi3 型生物显微镜), 脱水机 (武汉俊杰 JT-12J 电脑生物组织脱水机), 化学发光成像系统购自杭州申花科技有限公司, 冷冻高速离心机购自湖南可成仪器设备有限公司, 电热恒温培养箱购自日本 ASONE, 小动物超声成像系统购自百胜公司。

1.2 实验方法 本研究经武汉科技大学医学伦理委员会批准 (2023102), 于 2023 年 3—6 月在武汉科技大学动物实验中心进行实验。将小鼠采用随机数字表法分为对照组、SIC 组、TLR4 抑制剂干预组 (干预组), 每组 3 只。除对照组外, 其余 2 组小鼠以 LPS (15 mg/kg) 腹腔注射构建脓毒性心肌病小鼠模型; 干预组在腹腔注射 LPS 前 1 h, 经尾静脉以 0.3 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 速度静脉泵入 TLR4 抑制剂; 对照组腹腔注射生理盐水 (15 mg/kg) 代替 LPS。采用小动物超声成像系统测量小鼠 24 h 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), LVEF < 50% 证明 SIC 小鼠模型构建成功<sup>[7]</sup>。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 小鼠心肌组织形态学变化: 采用 HE 染色观察。造模完成 24 h 后, 颈椎脱臼法处死小鼠, 取小鼠左心室心肌组织, 首先对组织进行脱水、透明、浸蜡处理, 12 h 后从生物组织脱水机中取出, 再次进行包埋、切片烤片以及脱蜡处理, 再将切片行苏木精—伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色处理, 风干后中性树胶封片, 在显微镜下观察小鼠心肌组织的形态学变化。

1.3.2 血清心肌损伤和炎性标志物检测: 采用酶联吸

附实验(ELISA)法检测。小鼠造模 24 h 后,异氟烷吸入麻醉,从心脏取血 1.0~1.5 ml,离心留取血清标本。使用 cTnI、CK-MB、BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 ELISA 试剂盒,严格按照厂家说明书检测上述标志物含量。在酶标仪 450 nm 波长处测量每孔的光密度,并计算相应的浓度。

1.3.3 心肌组织 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达检测:采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)法检测。将少量剪碎的小鼠心室肌组织块置于冰上 30 min 充分裂解,4 $^{\circ}$ C 下离心,留取上清分装于 0.5 ml 离心管中并置于 -20 $^{\circ}$ C 保存。采用 BCA 法测定蛋白浓度,经电泳后转移至 PVDF 膜上,随后封闭,封闭完成后加入兔多抗 GAPDH、兔多抗 TLR4、兔多抗 p65(均 1:1 000 稀释),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。第二日在洗去一抗液后,HRP 标记羊抗兔二抗以 1:10 000 稀释,室温摇床孵育 2 h 后再次洗去多余二抗,随后将预混好的免疫荧光(ECL)发光液滴加于 PVDF 膜上,反应数分钟待荧光带明显后,用滤纸吸去多余的底物液,覆上保鲜膜,X 线胶片压片后依次放入显影液显影、定影液定影,冲洗、晾干、扫描胶片,用 IPP6.0 软件分析胶片灰度值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用 *t* 检验;Pearson 相关分析评估血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6

炎症因子水平与 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组小鼠心肌组织病理形态变化 在各组小鼠造模完成 24 h 后显微镜下可见:对照组心肌组织形态结构完整,心肌纤维排列规则,心肌细胞整齐未见明显病变,未见炎性细胞浸润;SIC 组心肌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,胞体崩解消融(黑色箭头),间质内可见明显炎性细胞浸润(黄色箭头);干预组心肌组织形态结构相对完整,心肌纤维排列规则,少量心肌细胞损伤伴有空泡样变(黑色箭头),间质内可见零散炎性细胞浸润(黄色箭头),见图 1。

2.2 各组血清心肌损伤标志物及炎症因子水平比较 在小鼠造模 24 h 后,与对照组比较,SIC 组 cTnI、CK-MB、BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达水平均升高(*t* = 26.274、32.979、26.782、36.031、23.266、34.881, *P* 均 < 0.001);与 SIC 组比较,干预组 cTnI、CK-MB、BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达水平均下降(*t* = 15.181、22.537、20.697、21.428、19.241、22.228, *P* 均 < 0.001),见表 1。

2.3 各组心肌组织 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达比较 在小鼠造模 24 h 后,与对照组比较,SIC 组 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达显著上调(*t* = 15.611、9.977, *P* 均 < 0.001),

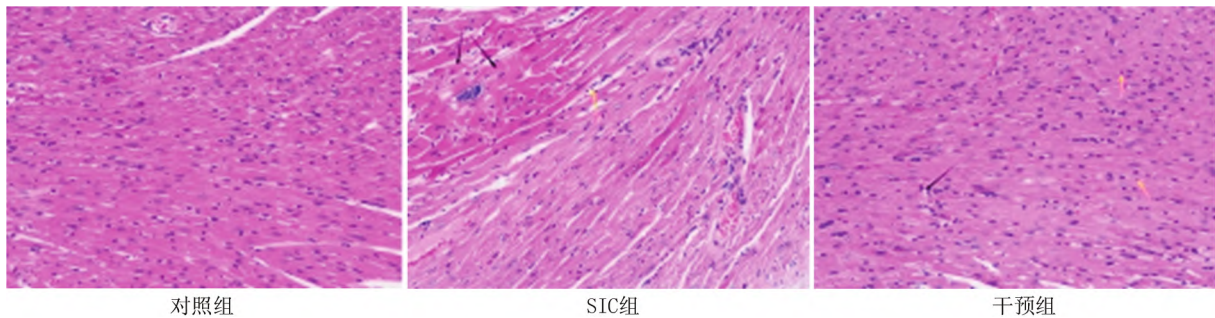


图 1 各组大鼠心肌组织病理形态改变(HE 染色,  $\times 200$ )

Fig. 1 Pathological changes in myocardial tissue of rats in each group under light microscopy (HE staining,  $\times 200$ )

表 1 3 组小鼠血清心肌组织损伤标志物及炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum myocardial tissue injury markers and inflammatory factor levels among three groups of mice

组别	<i>n</i>	cTnI (ng/L)	CK-MB ( $\mu$ g/L)	BNP (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	3	78.98 $\pm$ 8.24	2.08 $\pm$ 0.18	20.37 $\pm$ 3.68	178.85 $\pm$ 18.14	19.08 $\pm$ 1.80	34.19 $\pm$ 1.73
SIC 组	3	431.43 $\pm$ 21.73 <sup>a</sup>	17.88 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	98.44 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	724.60 $\pm$ 18.95 <sup>a</sup>	52.62 $\pm$ 1.73 <sup>a</sup>	125.17 $\pm$ 4.17 <sup>a</sup>
干预组	3	220.51 $\pm$ 10.35 <sup>b</sup>	5.04 $\pm$ 0.56 <sup>b</sup>	36.53 $\pm$ 3.86 <sup>b</sup>	340.26 $\pm$ 24.61 <sup>b</sup>	27.58 $\pm$ 1.44 <sup>b</sup>	58.44 $\pm$ 3.10 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		437.637	631.009	378.443	546.621	329.266	665.091
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.01;与 SIC 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.01;所有的两两比较均经过 Bonferroni 校正。

与 SIC 组比较, 干预组 TLR4、NF-κB 表达下调 ( $t = 28.067, 7.320, P$  均  $< 0.01$ ), 见图 2、表 2。

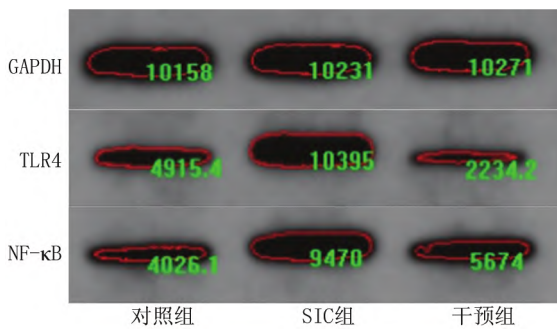


图 2 各组小鼠心肌组织 TLR4、NF-κB 蛋白印记图

Fig. 2 TLR4 and NF in myocardial tissue of mice in each group-κB protein blot

表 2 3 组小鼠心肌组织 TLR4、NF-κB 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 TLR4 and NF in myocardial tissue of three groups of mice-κB Comparison of protein expression

组别	n	TLR4 蛋白	NF-κB 蛋白
对照组	3	0.45 ± 0.04	0.40 ± 0.02
SIC 组	3	0.97 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.92 ± 0.09 <sup>a</sup>
干预组	3	0.20 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.54 ± 0.01 <sup>b</sup>
F 值		388.491	77.421
P 值		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 SIC 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 所有的两两比较均经过 Bonferroni 校正。

2.4 血清炎症因子水平与心肌组织 TLR4、NF-κB 蛋白表达的相关性 进一步行相关性研究分析示, 炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平与小鼠心肌组织中 TLR4、NF-κB 蛋白表达呈高度正相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 炎症因子水平与 TLR4、NF-κB 蛋白表达的相关性

Tab. 3 Inflammatory factor levels and TLR4, NF-κB The correlation between protein expression

指标	TLR4 蛋白		NF-κB 蛋白	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF-α	0.990	<0.001	0.976	<0.001
IL-1β	0.988	<0.001	0.981	<0.001
IL-6	0.994	<0.001	0.971	0.001

### 3 讨论

关于脓毒性心肌病的有效治疗手段, 至今仍是国内外悬而未决的一大难题。近年来, 关于脓毒性心肌病的发生发展机制已有了一定的深入研究, 其中由于

炎症因子的过度表达而引起一系列的恶性循环基本取得了专家们的共识。因此在关于脓毒性心肌病的治疗上, 除了重视引起脓毒症感染的原发病以外, 抗炎治疗现已成为首要的治疗原则<sup>[8]</sup>。由于在发生脓毒性心肌病时, 机体会释放大量炎症因子, 如果仅仅只是通过针对单一炎症因子的抑制来达到抗炎的目的, 显然是不足以改善机体发生的炎症瀑布反应。治疗脓毒性心肌病的干预靶点应着眼于调节炎症因子的关键部位。目前脓毒性心肌病药物治疗效果不理想, 研究者认为这可能与现阶段治疗脓毒性心肌病药物的靶点共性不高, 对于早期炎症因子表达的抑制作用较差相关。因此, 在现有的介导炎症因子表达的信号通路上, 探索各信号传导通路之间的交互作用, 在不同信号通路的交叉点上开发靶点药物, 为治疗脓毒性心肌病提供新思路。

TLR4/NF-κB 信号通路的异常调控与脓毒症、缺血再灌注损伤、癌症、消化性溃疡、炎症肠病、肥厚性心肌病、COVID-19 等多种疾病相关<sup>[9-15]</sup>。炎症因子的大量释放也与 TLR4 信号通路的表达、激活密不可分。TLR4/NF-κB 信号通路是脓毒性心肌病发生、发展、转归的一个重要的信号通路<sup>[16]</sup>, 当机体收到 LPS 刺激后, LPS 与脂多糖结合蛋白 (LBP) 结合并转移到细胞表面的 CD14 上。然后, TLR4 作为一种 I 型跨膜蛋白与 LPS 结合后再与辅助蛋白 MD-2 相互作用, 激活下游各种信号传导通路, 包括 NF-κB、JNK、p38MAPK 以及 PI3K/AKT 信号通路<sup>[17]</sup>, 进而导致炎症因子的大量释放引起心肌损伤。因此 TLR4 作为各传导通路的共同上游信号通路, 标志着 TLR4 可能成为有效治疗脓毒性心肌病的新靶点。TLR4 抑制剂作为治疗某些疾病的药物, 纠正 TLR4 信号通路过度激活的主要方法有 3 种: 包括下调 TLR4 的表达; 直接与髓样分化复合物 2 (MD2) 结合抑制 TLR4 信号通路; 直接与 TLR4 或 TLR4/MD2 复合物结合抑制 TLR4 活性<sup>[18]</sup>。在研究 TLR4 抑制剂干预脓毒症的相关作用机制方面, 国内外学者均做了大量的工作。Selfridge 等<sup>[19]</sup>设计了一些纳曲酮衍生物, 构效关系表明, 用纳曲酮可以显著提高 TLR4 的抑制活性。刘新强等<sup>[20]</sup>通过实验得出 TLR4 抑制剂 E5564 可通过与 TLR4 结合并抑制其与 LPS 的结合, 阻断 LPS-TLR4 信号通路的激活, 进而减轻心脏炎症反应, 改善心功能。杨梦等<sup>[21]</sup>提出 TLR4 特异性抑制剂 TAK-242 是通过抑制 TLR4/NF-κB 通路的激活, 从而减轻脓毒症大鼠肝脏的炎症反应。Acheek 等<sup>[22]</sup>在小鼠实验中证实磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 通过特异性结合 TLR4 上的 MD2 结合位点, 从而抑制

TLR4/MD2 复合物的形成,进一步抑制 LPS 诱导的多种促炎因子的产生。

LPS 常用于建立以心室扩张、左心室射血分数降低和心功能不全为特征的脓毒症模型。本研究发现, LPS 处理组( SIC 组 + 干预组) 小鼠血清 cTnI、CK-MB、BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均显著升高,且与 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达呈正相关。经 TLR4 特异性抑制剂 TAK-242 干预后,上述损伤标志物及炎症因子较 SIC 组均明显下降,进一步证实了该型抑制剂可通过下调 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达有效降低心肌损伤标志物以及炎症因子的释放,进而改善心功能。

综上所述,TLR4 抑制剂干预可改善 LPS 所致的心肌损伤,其机制推测与其下调 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通道蛋白表达从而抑制炎症反应相关。因此 TLR4 作为治疗脓毒性心肌病一个重要的靶点,设计和开发针对这一靶点的抑制性药物具有很高的治疗潜力。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

陈诗阳: 设计研究方案,实施研究过程,撰写论文; 王晓景: 提出研究思路,设计研究方案; 董玉杰: 协作实施研究过程; 张美春: 提出研究方向、研究选题,论文审核

**参考文献**

[1] 那巍兰,沈慧丽,曲东. 脓毒性心肌病病理生理机制及治疗研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(2): 95-98. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2021. 02. 006.

Na WL, Shen HL, Qu D. Pathogenesis and therapy in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. International Journal of Pediatrics, 2021, 48(2): 95-98. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2021. 02. 006.

[2] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会. 脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(1): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9691. 2022. 01. 001.

Professional Committee of Intensive Care Medicine, Interventional Cardiology Professional Committee of the Integrative Medicine Physicians Branch, Chinese Physicians Association, Branch of Integrated traditional Chinese and Western Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Expert Consensus on the Integrated Diagnosis and Treatment of Suppurative Myocarditis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2022, 29(1): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9691. 2022. 01. 001

[3] 王静. 脓毒症相关生物标志物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 540-545. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 05. 020.

Wang J. Research progress of sepsis related biomarkers [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2023, 22(5): 540-545. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 05. 020.

[4] 庞晓倩,刘奇,朱长举,等. 影响脓毒症严重程度及短期预后的指标筛选[J]. 河南医学研究, 2021, 30(8): 1350-1353. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2021. 08. 002.

Pang XQ, Liu Q, Zhu CJ, et al. Screening of indicators of sepsis severity and short-term prognosis [J]. Henan Medical Research, 2021, 30(8): 1350-1353. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2021. 08. 002.

[5] 李明,周志刚,王伟琴,等. 外周血 6 种白介素对脓毒症相关血小板减少的诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 1022-1026. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 011.

Li M, Zhou ZG, Wang WQ, et al. Diagnostic value of six kinds of interleukins in peripheral blood for sepsis-related thrombocytopenia [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2021, 20(10): 1022-1026. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 011.

[6] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30. DOI: 10. 1186/s40779-016-0099-9.

[7] 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. DOI: 10. 16016/j. 2097-0927. 202205103.

Min WX, Chen XJ, Ma DX, et al. Effect and mechanism of dimethyl fumarate on septic cardiomyopathy in mice [J]. Journal of Army Medical University, 2022, 44(22): 2285-2290. DOI: 10. 16016/j. 2097-0927. 202205103.

[8] 胡青,曹小平,黄征,等. 脓毒性心肌病的发病机制及治疗[J]. 华西医学, 2020, 35(11): 1380-1385. DOI: 10. 7507/1002-0179. 201912091.

Hu Q, Cao XP, Huang Z, et al. Pathogenesis and treatment of septic cardiomyopathy [J]. West China Medical Journal, 2020, 35(11): 1380-1385. DOI: 10. 7507/1002-0179. 201912091.

[9] Sygitowicz G, Sitkiewicz D. Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview [J]. Braz J Infect Dis, 2020, 24(6): 552-560. DOI: 10. 1016/j. bjid. 2020. 09. 004.

[10] Wang PF, Xiong XY, Chen J, et al. Function and mechanism of toll-like receptors in cerebral ischemic tolerance: From preconditioning to treatment [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 80. DOI: 10. 1186/s12974-015-0301-0.

[11] Kashani B, Zandi Z, Pourbagheri-Sigaroodi A, et al. The role of toll-like receptor 4 (TLR4) in cancer progression: A possible therapeutic target [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(6): 4121-4137. DOI: 10. 1002/jcp. 30166.

[12] Jin S, Nepal N, Gao Y. The role of toll-like receptors in peptic ulcer disease [J]. Immunol Med, 2022, 45(2): 69-78. DOI: 10. 1080/25785826. 2021. 1963190.

[13] Dejbani P, Nikravangolsefid N, Chamanara M, et al. The role of medicinal products in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) through inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Phytother Res, 2021, 35(2): 835-845. DOI: 10. 1002/ptr. 6866.

[14] Xiao Z, Kong B, Yang H, et al. Key player in cardiac hypertrophy, emphasizing the role of Toll-Like receptor 4 [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 579036. DOI: 10. 3389/fcvm. 2020. 579036.

[15] Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 8874339. DOI: 10. 1155/2021/8874339.

(下转 105 页)

轻微的发病优势<sup>[3]</sup>,文献报道的 18 例腺性输尿管炎患者中,男性 11 例,女性 7 例,年龄 25 ~ 66 岁。该病病因不明,主要包括先天性原因、尿液内毒性物质、尿路慢性炎症反应、尿路机械刺激长期存在、机体免疫失调等<sup>[4]</sup>,最常见的是泌尿系结石、肿瘤发生和生长过程的长期刺激以及尿路的慢性炎症反应<sup>[5]</sup>;国内有学者发现与某些信号转导通路如促分裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号转导途径的激活和一些蛋白(如 RasP21) 的表达有一定的关系<sup>[6-7]</sup>。

影像学检查如 B 超、CT、MR 是泌尿系统疾病的主要检查方法<sup>[8]</sup>,腺性输尿管炎在 CT 和 MR 上多显示为息肉样肿块,增强后中心强化明显,在影像学上很难与肿瘤区分,输尿管镜活检并病理学检查是腺性输尿管炎的诊断金标准<sup>[9-10]</sup>,其典型病理学特点为尿路上皮明显增生、内陷进入上皮固有层并形成伴有不同程度腺样化的 Brunn 小体。

腺性输尿管炎的治疗原则是解除梗阻,控制感染,一般预后良好。症状较轻者可放置输尿管支架,梗阻严重者可局部烧灼或切除;目前临床常用的外科处理方式为经尿道输尿管镜下钬激光灼烧术或输尿管切除并成形术<sup>[9,11-12]</sup>;除手术外,有学者认为硝酸银灌注、激素抗炎等治疗亦是必要的<sup>[13-14]</sup>;腺性输尿管炎能否恶变尚无明确结论,Xiong 等<sup>[14]</sup>曾报道尿路上皮腺样化生能够进展成为腺样不典型增生甚至腺癌,所以腺性输尿管炎的早期诊断值得重视,临床怀疑此病时可予以输尿管常规活检<sup>[12]</sup>,以便早期发现早期治疗。

总之,腺性输尿管炎是病理上出现 Brunn 小体为特点的少见慢性非特异性炎症性疾病,发生在肾盂输尿管连接处的更为罕见,临床及影像表现无特异性,影像学检查不易与输尿管肿瘤鉴别,泌尿外科及影像科医师应对本病提高认识,避免漏诊、误诊。

#### 参考文献

[1] 张林超,张昊,岳俊敏,等. 腺性输尿管炎六例诊疗分析[J]. 中国医师进修杂志,2013,36(20):70-71. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4904. 2013. 20. 026.

[2] 刘同伟,王强,陈宇东,等. 腺性输尿管炎合并输尿管结石 1 例报告[J]. 山东医药,2015,55(2):107. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2015. 02. 044.

[3] Riaz A, Casalino DD, Dalton DP. Cystitis cystica and cystitis glandu-

laris causing ureteral obstruction [J]. J Urol, 2012, 187(3): 1059-1060. DOI: 10. 1016/j. juro. 2011. 12. 021.

[4] 邵永胜,黄祥. 腺性膀胱炎的病因分析及治疗体会[J]. 四川医学,2011,32(7):1106-1108. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0501. 2011. 07. 053.

[5] 刁建伟,陈从波,李昊,等. 最大限度电切联合腹腔镜下输尿管膀胱再植术治疗高危型腺性膀胱炎伴输尿管末端狭窄临床分析[J]. 临床外科杂志,2023,31(1):77-79. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-6483. 2023. 01. 023.

[6] 佟咸利,张连成,刘屹立,等. 腺性膀胱炎组织中 MAPK 信号传导作用的相关研究[J]. 中国医科大学学报,2007,36(1):71-72. DOI: 10. 3969/j. issn. 0258-4646. 2007. 01. 027.

[7] 黄洁夫,陈坚,莫曾南,等. 各种组织类型的腺性膀胱炎中 RasP21 蛋白的表达及意义[J]. 广西医科大学学报,2007,24(1):33-35. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-930X. 2007. 01. 011.

[8] 李晓东,武永萍,李喆. 影像学检查在肾脏疾病中的应用进展[J]. 疑难病杂志,2009,8(6):381-383. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2009. 06. 038.

[9] 毕星星,汪柏林,钟传华. 腺性输尿管炎 1 例报告[J]. 贵州医药,2015,39(4):349-350. DOI: 10. 3969/j. ISSN. 1000-744X. 2015. 04. 033.

[10] 杨航,张发财,王成跃,等. 腺性输尿管炎 2 例报道并文献复习[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2017,37(4):519-520. DOI: 10. 7655/NYDXBNS20170432.

[11] 方克伟,何进,李志鹏,等. 腺性输尿管炎的临床诊断与治疗(附 5 例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(2):171-173. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-4420. 2014. 02. 025.

[12] 朱永方,亓林. 腺性输尿管炎 1 例并文献复习[J]. 安徽医学,2012,33(4):510-511. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2012. 04. 051.

[13] Poturalski MJ, Puryško AS, Herts BR. Ureteritis cystica [J]. J Urol, 2015, 193(4): 1379-1380. DOI: 10. 1016/j. juro. 2015. 01. 068.

[14] Xiong X, Jia L, Wang J. Primary adenocarcinoma of the renal pelvis, ureter and the urinary bladder: A case report and review of the literature [J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 1811-1814. DOI: 10. 3892/ol. 2016. 4151.

(收稿日期: 2023 - 07 - 19)

(上接 103 页)

[16] Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt B): 107087. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2020. 107087.

[17] Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes [J]. Cell Signal, 2001, 13(2): 85-94. DOI: 10. 1016/S0898-6568(00)00149-2.

[18] Zhang Y, Liang X, Bao X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective [J]. Eur J Med Chem, 2022, 235: 114291. DOI: 10. 1016/j. ejmech. 2022. 114291.

[19] Selfridge BR, Wang X, Zhang Y, et al. Structure-activity relationships of (+)-naltrexone-inspired Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists [J]. J Med Chem, 2015, 58(12): 5038-5052. DOI: 10. 1021/acs.

jmedchem. 5b00426.

[20] 刘新强,温妙云,李旭声,等.  $\beta$ 1 受体阻滞剂通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制脓毒症心肌炎反应[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2): 193-197. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2019. 02. 014.

[21] 杨梦,刘紫阳,许哲敏,等. TAK242 阻断 Toll 样受体 4 通路在脓毒症中对肝脏起到保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(8): 814-818. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20220420-00395.

[22] Achek A, Shah M, Seo JY, et al. Linear and rationally designed stapled peptides abrogate TLR4 pathway and relieve inflammatory symptoms in rheumatoid arthritis rat model [J]. J Med Chem, 2019, 62(14): 6495-6511. DOI: 10. 1021/acs. jmedchem. 9b00061.

(收稿日期: 2023 - 07 - 25)