

本文引用: 孙永, 史兆博, 刘美香, 等. 山药多糖对脓毒症大鼠心肌损伤及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 669-675. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.004.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0669-07

• 实验研究 •

山药多糖对脓毒症大鼠心肌损伤及 JAK2/STAT3 信号通路的影响

孙永¹, 史兆博², 刘美香², 赵燕¹

(开封市中心医院 1. 神内重症, 2. 神经内科, 河南省开封市 475000)

[关键词] 山药多糖; 脓毒症; 心肌损伤; JAK2/STAT3 信号通路

[摘要] [目的] 探索山药多糖(RDPS-I)对脓毒症大鼠心肌损伤及酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)信号通路的影响。[方法] 将 90 只大鼠随机分为 RDPS-I 低(1.0 g/kg)、中(2.0 g/kg)、高(3.0 g/kg)剂量组及模型组、阳性对照组、假手术组。通过取出盲肠进行结扎、穿孔的方法复制脓毒症大鼠,造模完成后,RDPS-I 低、中、高剂量组分别给予相应剂量 RDPS-I 灌胃,阳性对照组予以 200 mg/kg 剂量皮下注射 4 mL/kg 的氨苄西林溶液,其余两组给予生理盐水,每 12 h 干预 1 次,连续干预 6 天。干预结束后,检测大鼠血流动力学指标平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)、心率(HR);苏木精-伊红(HE)染色观察脓毒症大鼠心肌组织病理学变化;TUNEL 染色检测脓毒症大鼠心肌细胞凋亡;酶联免疫吸附法(ELISA)测定大鼠血清中炎症因子水平;Western blot 检验大鼠心肌组织中 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达水平。[结果] 相比于假手术组,模型组大鼠心肌组织排列紊乱,出现严重炎症细胞浸润现象,LVSP、HR、MAP 降低 56%、54%、55% ($P<0.05$),血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、核因子 κ B(NF- κ B)水平及心肌组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 和细胞凋亡率分别增加 2.25、1.94、1.99、1.99、2.96、2.26、3.67 倍 ($P<0.05$);与模型组相比,经 RDPS-I 干预,大鼠心肌组织排列紊乱程度、炎症细胞浸润程度均逐渐缓解,RDPS-I 低剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 0.54、0.35、0.34 倍,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 水平和心肌组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 及细胞凋亡率分别降低 28%、19%、18%、26%、27%、29%、25%;RDPS-I 中剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 0.92、0.67、0.83 倍,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 水平及心肌组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 和细胞凋亡率分别降低 45%、41%、40%、50%、49%、50%、50%;RDPS-I 高剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 1.21、1.10、1.15 倍 ($P<0.05$),TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 水平及心肌组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 和细胞凋亡率分别降低 64%、63%、63%、66%、70%、66%、70% ($P<0.05$)。[结论] RDPS-I 可以减轻炎症反应,改善脓毒症大鼠心肌损伤和功能障碍,可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Effects of yam polysaccharide on myocardial injury and JAK2/STAT3 signal pathway in septic rats

SUN Yong¹, SHI Zhaobo², LIU Meixiang², ZHAO Yan¹

(1. Neurological Intensive Care Unit, 2. Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China)

[KEY WORDS] yam polysaccharide; sepsis; myocardial injury; JAK2/STAT3 signaling pathway

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of yam polysaccharide (RDPS-I) on myocardial injury and tyrosine protein kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway in septic rats.

Methods Ninety rats were randomly divided into: RDPS-I low (1.0 g/kg), medium (2.0 g/kg), and high (3.0 g/kg) dose groups, model group, positive control group and sham operation group. The cecal ligation and perforation method was used to establish a sepsis rat model, after the model was completed, RDPS-I low, medium and high dose groups were given corresponding dose yam polysaccharide by gavage respectively; The positive control group was given 200 mg/kg sub-

[收稿日期] 2021-12-10

[修回日期] 2022-03-02

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200839)

[作者简介] 孙永,硕士研究生,副主任医师,研究方向为重症神经、重症感染,E-mail:sy1983s@163.com。

cutaneous injection of 4 mL/kg ampicillin solution; The other two groups were given normal saline, and intervened once every 12 hours, for 6 consecutive days. After the intervention, the hemodynamic indicators of the rats were measured, including mean arterial pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP), and heart rate (HR); Hematoxylin-Eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of septic rat myocardium; TUNEL staining was used to detect cardiomyocyte apoptosis of septic rat; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of inflammatory cytokines in septic rat serum; Western blot was used to test the expression level of JAK2/STAT3 signaling pathway proteins in rat myocardial tissue.

Results Compared with the sham operation group, the myocardial tissue was disordered and occurred with severe inflammatory cell infiltration in the model group; LVSP, HR, MAP decreased by 56%, 54%, 55% ($P < 0.05$). The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in serum and p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 and apoptosis rates in myocardial tissue were increased by 2.25, 1.94, 1.99, 1.99, 2.96, 2.26 and 3.67 times ($P < 0.05$), respectively.

Compared with model group, the degree of myocardial tissue disorder and inflammatory cell infiltration were gradually relieved after RDPS-I intervention; LVSP, HR and MAP increased by 0.54, 0.35 and 0.34 times in low dose RDPS-I group, respectively; TNF- α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 and apoptosis rate decreased by 28%, 19%, 18%, 26%, 27%, 29%, 25%, respectively. LVSP, HR and MAP increased by 0.92, 0.67 and 0.83 times in medium dose RDPS-I group, respectively. TNF- α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 and apoptosis rate decreased by 45%, 41%, 40%, 50%, 49%, 50%, 50%, respectively. LVSP, HR and MAP increased by 1.21, 1.10 and 1.15 times in high dose RDPS-I group ($P < 0.05$), respectively. TNF- α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 and apoptosis rate decreased by 64%, 63%, 63%, 66%, 70%, 66%, 70% ($P < 0.05$), respectively.

Conclusion Yam polysaccharide can reduce inflammation, and improve myocardial injury and dysfunction in septic rats, which may be related to the inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway.

脓毒症是细菌、真菌等病原体入侵宿主引起的全身炎症反应综合征,可导致休克、多器官功能损伤。患者患有严重疾病,进行过重大手术或者烧伤、感染等经常引发脓毒症的发生。由于脓毒症发病率较高且发病后的治疗费用及死亡率均较高,已经严重威胁到人类生命和财产安全^[1-3]。脓毒症患者引发心肌损伤也会加重患者本身的疾病,引发心血管病及多器官衰竭,最终导致死亡,死亡率可达70%~90%^[4-5],其治疗方法主要以降低炎症反应,减少脏器损伤为主。文献表明,酪氨酸蛋白激酶2 (tyrosine protein kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路可以对脓毒症心肌损伤发挥拮抗作用^[6]。JAK2/STAT3 信号通路可以促进细胞因子介导的细胞活化,该信号通路简单、高效,一旦被激活,细胞因子结合受体,使 JAK2 磷酸化,进而诱导 STAT3 磷酸化形成二聚体,结合特定序列,调控下游相应基因表达,参与细胞的生命过程^[7]。山药多糖 (yam polysaccharide, RDPS-I) 从山药中提取得到,多糖是最主要的生物活性成分,具有抗炎、抗癌等药理活性,在许多疾病治疗中疗效显著,但对于脓毒症的治疗鲜有报道^[8]。因此,本实验采用盲肠结扎穿孔法建立脓毒症大鼠模型,探索 RDPS-I 对脓毒症大鼠心肌损伤以及 JAK2/

STAT3 信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选取清洁级 SD 大鼠 90 只, 7~8 周龄, 雌雄各半, 体质量 200~230 g, 购自于赛业(固安)生物科技有限公司[许可证号: SCXK(冀)2021-003]。大鼠饲养环境: 22~25℃、湿度 55%~75%、自由饮水进食。实验动物的使用已经通过动物伦理委员会批准并遵循国家《实验动物管理条例》。

1.2 实验试剂与仪器

RDPS-I (货号: 90147-49-2) 购自湖北实顺生物科技有限公司; 辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP)-底物联苯二胺 (diaminobenzidine, DAB) (HRP-DAB) 试剂盒 (货号: PA110) 购自杭州联科美讯生物医药技术有限公司; 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 试剂盒 (货号: TW3160) 购自上海通蔚实业有限公司; 上海酶联生物科技有限公司提供肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 试剂盒 (货号: ml002859)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) (货号: ml037361)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) (货号: ml003404); TUNEL 染色试剂盒、p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3

一抗(货号:ab32101、ab108596、ab267373、ab68153)均购自 Abcam 公司。

小动物超声多普勒血流仪购自广州市科之蓝仪器有限公司;酶标仪购自济南欧莱博科学仪器有限公司。

1.3 动物造模、分组及给药

参照刘丹等^[9]使用的盲肠结扎穿孔法构建脓毒症大鼠模型:按照随机数字表法分为假手术组、模型组、RDPS- I 低、中、高剂量组以及阳性对照组,每组 15 只。将大鼠术前禁食后麻醉,于腹部正中做一约 2 cm 切口,掏出盲肠,取 4 号线结扎盲肠根部;取 16 号针头在盲肠末端与结扎部位中间对穿,排出粪便,归纳肠管并缝合伤口,术后注射适量生理盐水以补充丢失液体。假手术组不行结扎、穿孔,其余操作同上。大鼠术后 6~12 h 出现呼吸急促、高热、动作迟缓等症状,表明大鼠建模成功^[10]。造模成功后, RDPS- I 低、中、高剂量组分别给予 1.0、2.0、3.0 g/kg RDPS- I 灌胃^[11];阳性对照组给予皮下注射 200 mg/kg 氨苄西林^[12];模型组、假手术组大鼠给予等体积的生理盐水,各组大鼠每 12 h 均干预 1 次,连续干预 6 天。

1.4 心肌血流动力学参数

干预结束后,麻醉大鼠,同样采用仰卧位将大鼠固定于操作台上,找到大鼠颈部正中间,做一切口,将气管、左侧颈总动脉进行分离,插入气管导管,连接仪器,观察左心室压力曲线,待仪器曲线显示稳定后再记录心肌血流动力学指标心率(heart rate, HR)、左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),每 3 min 测量 1 次,每组 3 次,取平均值。

1.5 收集样本

心肌血流动力学测定结束后,取大鼠尾部血液,离心后置于-40℃冰箱储存,用于后续大鼠血清中炎症因子含量的测定;采用颈椎脱臼法处死大鼠,剥离心肌组织,一部分置于甲醛溶液中固定,用于 HE 染色及 TUNEL 染色;另一部分于-80℃冰箱留存备用,用于 Western blot 检测。

1.6 HE 染色检测心肌组织病理变化

取上述固定于甲醛中的心肌组织,制作切片,行 HE 染色,封片,于显微镜下观察病理变化。

1.7 TUNEL 染色检测心肌细胞凋亡

取固定于甲醛中的心肌组织,制作切片,加入 TUNEL 反应液,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)清洗,加入标记荧光素抗体的 HRP 于

37℃反应,再经 PBS 缓冲液清洗,加入 DAB 底物反应,脱水,封片,于显微镜下随机选取 5 个视野观察计数并拍照,计算细胞凋亡率。

1.8 ELISA 检测血清中炎症因子水平

取上述置于-40℃冰箱的各组大鼠血清样本,融化后根据试剂盒说明书检测 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 NF- κ B 水平。

1.9 Western blot 检测大鼠心肌组织中 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达

取置于-80℃冰箱中各组大鼠心肌组织,加入裂解液,提取并测定总蛋白水平。分离蛋白、转膜、封闭,依次加入稀释后 p-JAK2(1:1 000)、p-STAT3(1:1 000)、JAK2(1:5 000)、STAT3(1:2 000)一抗,4℃恒温箱过夜;Tris-HCl 缓冲盐溶液(Tris-HCl buffer solution, TBST)洗涤,加入 HRP 标记的二抗(1:10 000)室温孵育 1 h, ECL 显影、定影,利用 Image J 采集并分析灰度值。

1.10 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;当 $P < 0.05$ 时,代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RDPS- I 对大鼠 LVSP、HR、MAP 的影响

与假手术组相比,模型组大鼠 LVSP、HR、MAP 下降了 56%、54%、55% (均 $P < 0.05$), RDPS- I 低剂量组 LVSP、HR、MAP 分别下降了 33%、37%、41% (均 $P < 0.05$), RDPS- I 中剂量组 LVSP、HR、MAP 分别下降了 16%、22%、19% (均 $P < 0.05$)。与模型组相比, RDPS- I 低剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 0.54、0.35、0.34 倍 (均 $P < 0.05$), RDPS- I 中剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 0.92、0.67、0.83 倍 (均 $P < 0.05$),且 RDPS- I 高剂量组 LVSP、HR、MAP 分别增加了 1.21、1.10、1.15 倍 (均 $P < 0.05$), RDPS- I 高剂量组各项指标与阳性对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 RDPS- I 对脓毒症大鼠心肌组织病理学变化的影响

假手术组心肌组织整齐排列,细胞结构清晰;模型组心肌组织排列紊乱,出现炎症细胞浸润、肿胀;随着 RDPS- I 剂量的增加,心肌组织排列紊乱逐渐减轻,炎症细胞浸润、肿胀逐渐得到改善(图 1)。

表 1. 各组大鼠 LVSP、HR、MAP 的变化 ($n=15$)Table 1. The changes of LVSP, HR and MAP in each group ($n=15$)

分组	LVSP/mmHg	HR/(次/min)	MAP/mmHg
假手术组	93.48±8.78	433.15±44.32	86.46±8.68
模型组	40.56±4.16 ^a	200.34±21.26 ^a	38.21±3.21 ^a
RDPS- I 低剂量组	62.56±6.51 ^{ab}	270.49±28.49 ^{ab}	51.05±5.51 ^{ab}
RDPS- I 中剂量组	78.05±7.64 ^{abc}	335.48±34.65 ^{abc}	69.89±6.19 ^{abc}
RDPS- I 高剂量组	89.46±8.23 ^{bcd}	420.89±43.92 ^{bcd}	82.23±8.15 ^{bcd}
阳性对照组	91.03±9.00 ^{bcd}	424.49±42.21 ^{bcd}	83.23±8.98 ^{bcd}

注: a 为 $P<0.05$, 与假手术组相比; b 为 $P<0.05$, 与模型组相比; c 为 $P<0.05$, 与 RDPS- I 低剂量组相比; d 为 $P<0.05$, 与 RDPS- I 中剂量组相比。

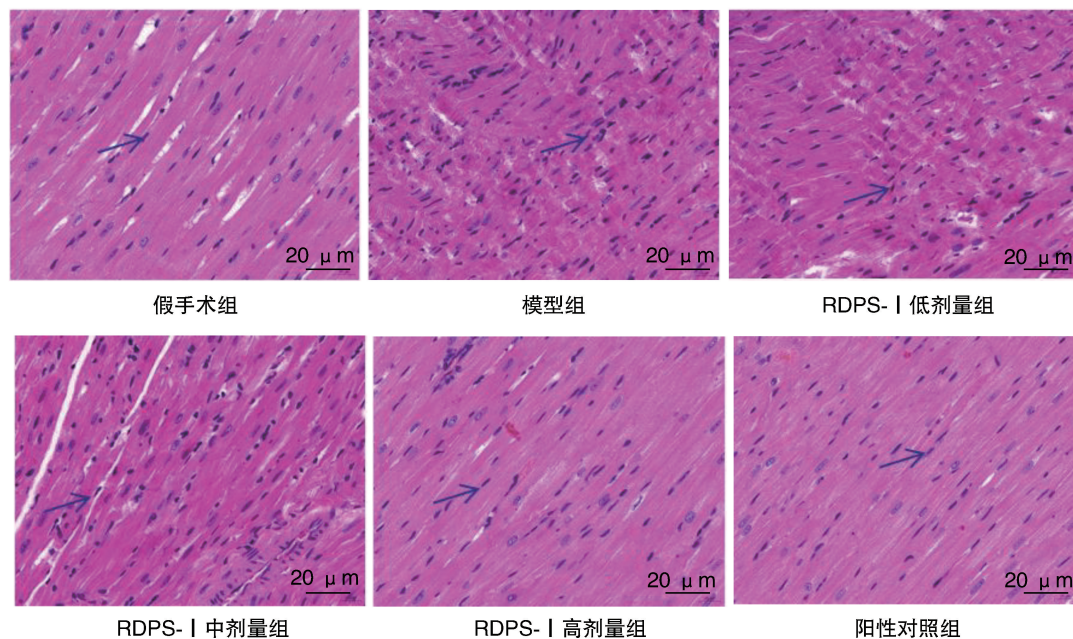


图 1. HE 染色观察各组大鼠心肌组织病理学变化

图中箭头所指为炎症细胞。

Figure 1. Histopathological changes of myocardium were observed by HE staining

2.3 RDPS- I 对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的影响

图 2 显示 TUNEL 染色阳性细胞表现为胞核呈棕黄色颗粒沉着。与假手术组相比, 模型组和 RDPS- I 低、中剂量组细胞凋亡率分别增加 3.67、2.48、1.31 倍 (均 $P<0.05$); 与模型组相比, RDPS- I 低、中、高剂量组细胞凋亡率分别降低 25%、50%、70% (均 $P<0.05$; 图 2)。

2.4 RDPS- I 对脓毒症大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 水平及心肌组织中 JAK2/STAT3 蛋白表达水平的影响

与假手术组相比, 模型组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 水平

分别增加 2.25、1.94、1.99、1.99、2.96、2.26 倍 (均 $P<0.05$); 与模型组相比, RDPS- I 低剂量组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 分别降低 28%、19%、18%、26%、27%、29%, RDPS- I 中剂量组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 分别降低 45%、41%、40%、50%、49%、50%, RDPS- I 高剂量组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 分别降低 64%、63%、63%、66%、70%、66% (均 $P<0.05$); RDPS- I 高剂量组各项指标与阳性对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表 2 和图 3)。

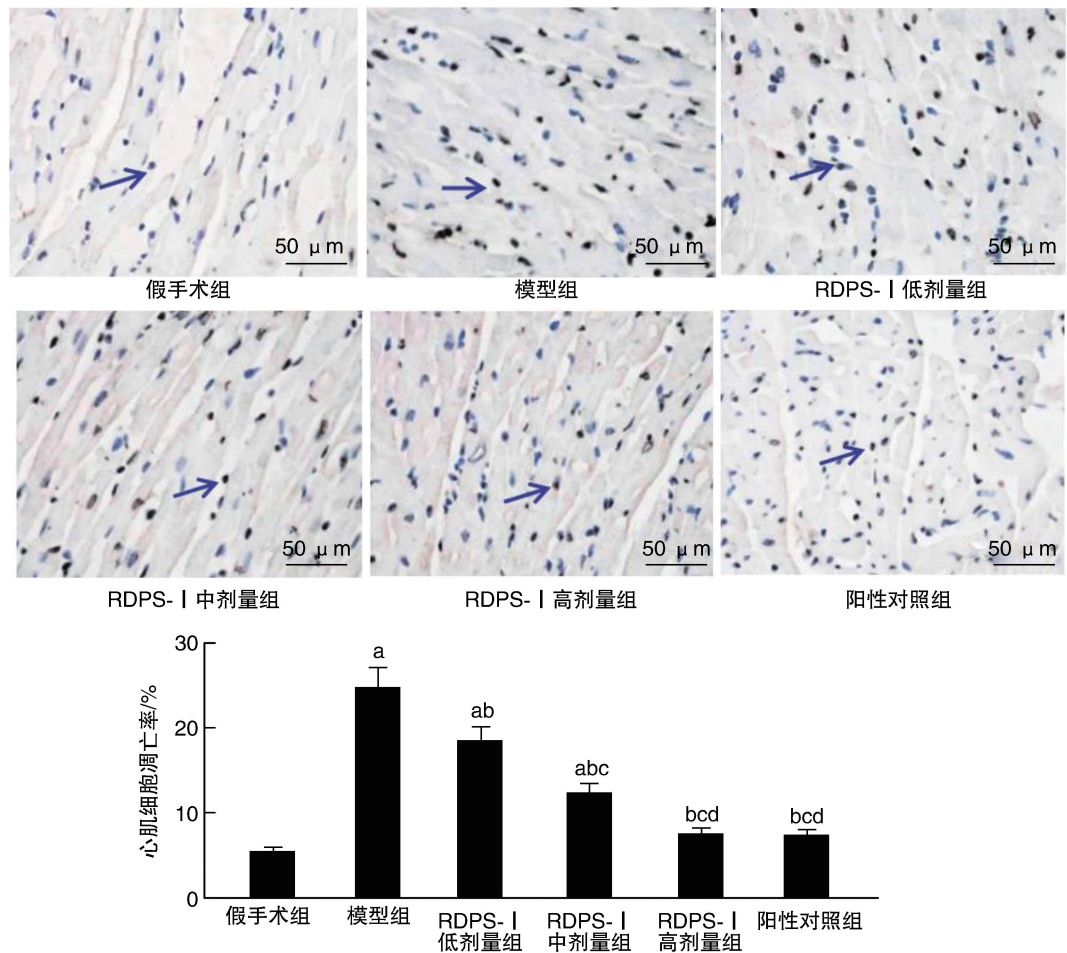


图 2. TUNEL 染色观察各组大鼠心肌细胞凋亡 ($n=15$)

图中箭头所指为阳性细胞。a 为 $P<0.05$, 与假手术组相比; b 为 $P<0.05$, 模型组相比; c 为 $P<0.05$, 与 RDPS-I 低剂量组相比; d 为 $P<0.05$, 与 RDPS-I 中剂量组相比。

Figure 2. Apoptosis of myocardial cells was observed by TUNEL staining ($n=15$)

表 2. 各组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 NF- κ B 含量 ($n=15$)

Table 2. The levels of TNF- α , IL-6, IL-1 β and NF- κ B in serum among all groups ($n=15$)

分组	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	IL-1 β /(ng/L)	NF- κ B/(mg/L)
假手术组	43.42 \pm 4.58	121.67 \pm 12.22	25.12 \pm 2.51	14.32 \pm 1.42
模型组	141.43 \pm 13.96 ^a	357.74 \pm 35.65 ^a	75.23 \pm 7.56 ^a	42.86 \pm 4.29 ^a
RDPS- I 低剂量组	101.47 \pm 9.91 ^{ab}	290.49 \pm 29.49 ^{ab}	61.20 \pm 6.12 ^{ab}	31.42 \pm 3.15 ^{ab}
RDPS- I 中剂量组	78.05 \pm 7.64 ^{abc}	210.47 \pm 21.25 ^{abc}	45.32 \pm 4.52 ^{abc}	21.56 \pm 2.21 ^{abc}
RDPS- I 高剂量组	51.53 \pm 4.89 ^{bcd}	131.48 \pm 13.01 ^{bcd}	27.78 \pm 2.83 ^{bcd}	14.68 \pm 1.48 ^{bcd}
阳性对照组	49.46 \pm 4.95 ^{bcd}	130.35 \pm 12.96 ^{bcd}	26.85 \pm 2.71 ^{bcd}	14.53 \pm 1.45 ^{bcd}

注: a 为 $P<0.05$, 与假手术组相比; b 为 $P<0.05$, 与模型组相比; c 为 $P<0.05$, 与 RDPS-I 低剂量组相比; d 为 $P<0.05$, 与 RDPS-I 中剂量组相比。

3 讨论

脓毒症是多种感染性疾病引起的并发症,是造成患者死亡率升高的原因之一^[13]。目前药物治疗主要包括抗菌药物、血管活性药物、激素类药物等,

但存在耐药性、不良反应等弊端,因此寻求高效治疗脓毒症的方法是国内外学者们研究的重点。本实验通过盲肠结扎穿孔法建立脓毒症大鼠模型,结果发现模型组大鼠出现呼吸急促、高热、动作迟缓等症状,与假手术组相比,大鼠 LVSP、HR、MAP 均

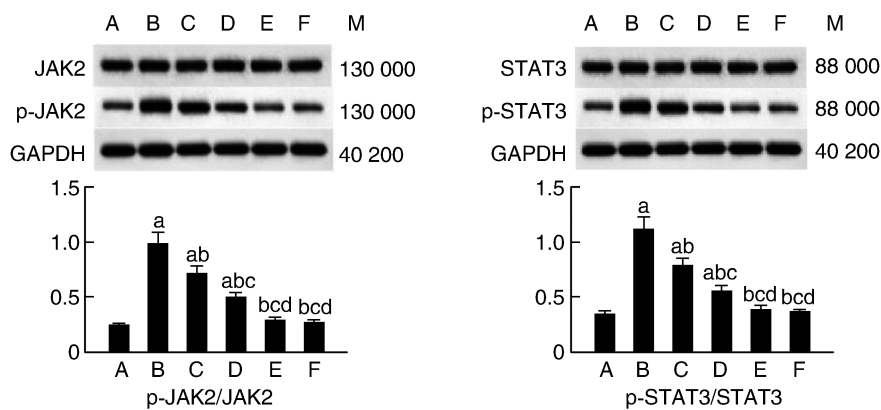


图3. 各组大鼠心肌组织中 JAK2/STAT3 蛋白表达 ($n=15$)

A 为假手术组, B 为模型组, C 为 RDPS- I 低剂量组, D 为 RDPS- I 中剂量组, E 为 RDPS- I 高剂量组, F 为阳性对照组。

a 为 $P<0.05$, 与假手术组相比; b 为 $P<0.05$, 与模型组相比; c 为 $P<0.05$, 与 RDPS- I 低剂量组相比; d 为 $P<0.05$, 与 RDPS- I 中剂量组相比。

Figure 3. Western blot analysis of JAK2/STAT3 pathway-related protein expression in myocardial tissue of rats in each group ($n=15$)

下降,表明脓毒症大鼠模型建立成功,可作进一步探究。

RDPS- I 具有抗炎、抗肿瘤等广泛的药理作用,应用前景广阔,尤其是抑制炎症反应方面。Guo 等^[14]研究发现 RDPS- I 可以降低氧化应激、炎症反应,保护胃黏膜损伤。Li 等^[15]研究证明 RDPS- I 可以减轻结肠病理损伤,抑制炎症通路的激活,调节肠道菌群,有效改善结肠炎症状。但采用 RDPS- I 治疗脓毒症心肌损伤尚未见报道。本实验发现模型组大鼠心肌组织排布紊乱且出现炎症细胞浸润, LVSP、HR、MAP 显著降低,经不同剂量的 RDPS- I 干预后,大鼠心肌损伤得到改善, LVSP、HR、MAP 逐渐恢复,呈现剂量依赖性,表现出明显的心肌保护作用。

脓毒症的发病机制复杂,与炎症介质失衡、免疫功能紊乱、组织损伤等密切相关^[16-17]。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子相互作用产生炎症瀑布反应,导致机体环境改变,造成多器官受损。NF- κ B 作为一种转录因子,可调节许多炎症因子的表达。本实验结果发现模型组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和心肌细胞凋亡率均显著增加;经 RDPS- I 干预后, TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 含量和心肌细胞凋亡率均降低,这表明 RDPS- I 可以抑制炎症反应,减少细胞凋亡从而保护心肌组织。研究发现炎症反应的发生发展与 JAK2/STAT3 信号通路密切相关。Zhen 等^[18]研究发现褪黑素可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路抑制氧化应激反应,改善细胞凋亡,减轻脓毒症心肌受损。戴曦^[19]研究表明丹红注射液可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激

活,降低炎症反应,从而减轻脓毒症大鼠心肌损伤。本实验结果也发现模型组大鼠心肌组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 均增加,表明脓毒症心肌受损与激活 JAK2/STAT3 信号通路有关。经不同剂量的 RDPS- I 干预后, p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 表达均降低,这表明 RDPS- I 可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减少炎症反应及心肌细胞凋亡,改善大鼠心肌损伤。邢若等^[20]研究发现在脂多糖诱导的心肌细胞模型中, RDPS- I 可以降低炎症反应及细胞凋亡。接下来本研究团队将开展体外细胞实验,进一步验证 RDPS- I 通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路降低炎症反应及细胞凋亡并对其机制进行深入探索。

综上所述, RDPS- I 可以抑制脓毒症大鼠心肌组织中的炎症反应,减少心肌细胞凋亡,改善心肌损伤和功能障碍,其作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路有关。

[参考文献]

- [1] CHEN H, LIU Q, LIU X, et al. Berberine attenuates septic cardiomyopathy by inhibiting TLR4/NF- κ B signalling in rats [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 121-128.
 - [2] NONG A, LI Q, HUANG Z, et al. MicroRNA miR-126 attenuates brain injury in septic rats via NF- κ B signaling pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2639-2648.
 - [3] 艾波, 胡念丹, 李文强, 等. 二甲双胍对脓毒症大鼠心肌损伤保护作用的相关机制研究 [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(6): 400-404.
- AI B, HU N D, LI W Q, et al. Effect of metformin on myocardial injury in septic rats [J]. J Clin Emerg, 2018, 19

- (6): 400-404.
- [4] 邴艳萍, 宋璇, 姜楠, 等. lncRNA NEAT1 调控 miR-206 对缺氧复氧大鼠心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1034-1041.
BING Y P, SONG X, JIANG N, et al. Effects of lncRNA NEAT1 regulation of miR-206 on oxidative stress injury and apoptosis of cardiomyocytes in hypoxia and reoxygenation rats[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(12): 1034-1041.
- [5] KÖSE D, YÜKSEL T N, HALICI Z, et al. The effects of agomelatine treatment on lipopolysaccharide-induced septic lung injuries in rats[J]. Eurasian J Med, 2021, 53(2): 127-131.
- [6] 张博, 刘越, 尹新华. 皮质抑素对脓毒症大鼠心肌凋亡的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(1): 61-63.
ZHANG B, LIU Y, YIN X H, et al. Effect of corticostatin on myocardial apoptosis in rats with sepsis[J]. J Intern Intensive Med, 2015, 21(1): 61-63.
- [7] 解芸菲. JAK2-STAT3 信号通路在癌细胞中作用的研究进展[J]. 石家庄职业技术学院学报, 2018, 30(2): 22-25.
XIE Y F. Research progress on the role of JAK2-STAT3 signaling pathway in cancer cells[J]. J Shijiazhuang Univ Applied Technol, 2018, 30(2): 22-25.
- [8] 王瑞娇, 马凡怡. 山药多糖的研究进展[J]. 化学研究, 2019, 30(5): 547-550.
WANG R J, MA F Y. Research progress of yam polysaccharide[J]. Chem Res, 2019, 30(5): 547-550.
- [9] 刘丹, 向兵. 脓毒症大鼠血中炎症介质水平和心肌损伤的关系[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(4): 516-518.
LIU D, XIANG B. Relationship between serum inflammatory mediators and myocardial injury in sepsis rats[J]. Chin J Physi, 2015, 17(4): 516-518.
- [10] TANG S Y, ZHANG S W, ZHANG J, et al. Effect of early fluid resuscitation combined with low dose cyclophosphamide on intestinal barrier function in severe sepsis rats[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(5): 1254-1264.
- [11] 彭啸宇, 石峥, 梁晨, 等. 山药多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 60-63.
PENG X Y, SHI Z, LIANG C, et al. Protective effects of yam polysaccharide on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Pharma Clin Chin Materia Med, 2019, 35(2): 60-63.
- [12] 罗晓梅, 吴玉珠, 黄培渝, 等. 丹参注射液抑制炎症和氧化应激水平保护脓毒症大鼠免受心肌损伤[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 585-591.
LUO X M, WU Y Z, HUANG P Y, et al. Salvia miltiorrhiza injection inhibits inflammation and oxidative stress levels and protects against myocardial injury in septic rats[J]. Immunol J, 2020, 36(7): 585-591.
- [13] FATTAHI F, WARD P A. Complement and sepsis-induced heart dysfunction[J]. Mol Immunol, 2017, 84(SI): 57-64.
- [14] GUO M, YU H, MENG M, et al. Research on the structural characteristics of a novel Chinese iron yam polysaccharide and its gastroprotection mechanism against ethanol-induced gastric mucosal lesion in a BALB/c mouse model[J]. Food Funct, 2020, 11(7): 6054-6065.
- [15] LI P, XIAO N, ZENG L, et al. Structural characteristics of a mannoglucan isolated from Chinese yam and its treatment effects against gut microbiota dysbiosis and DSS-induced colitis in mice[J]. Carbohydr Polym, 2020, 250: 116958.
- [16] COLDEWEY S M, BENETTI E, COLLINO M, et al. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27594.
- [17] 肖森森, 倪楚民, 郑康超, 等. 致心律失常性右室心肌病分子机制的研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(2): 192-197.
XIAO M M, NI C M, ZHENG K C, et al. Research progress in molecular mechanism of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. J Med Mol Biol, 2019, 16(2): 192-197.
- [18] ZHEN G, LIANG W, JIA H, et al. Melatonin relieves sepsis-induced myocardial injury via regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Minerva Med, 2020. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06626-4.
- [19] 戴曦. 丹红注射液对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
DAI X. Protective effect of Danhong injection on myocardial injury in septic rats[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [20] 邢若, 王鹏, 李兴杰. 山药多糖对 LPS 诱导的心肌 H9C2 细胞炎症因子表达和细胞凋亡的影响及机制[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 683-688.
XING R, WANG P, LI X J. Effects of Yam polysaccharide on LPS-induced inflammatory cytokines and apoptosis of H9C2 cells and its mechanism[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(6): 683-688.

(此文编辑 许雪梅)