

• 论 著 •

基于 HMGB1/TLR4/PKR 通路探讨松果菊苷对重症急性胰腺炎肠道黏膜屏障损伤的修复机制*

张满鹤¹, 于克静^{1△}, 贾世浩¹, 张福梅², 郝景察³

1. 河北省沧州中西医结合医院急诊科, 河北沧州 061001; 2. 河北省盐山县人民医院功能科, 河北沧州 061300; 3. 河北省盐山县人民医院急诊科, 河北沧州 061300

摘要:目的 探讨松果菊苷(ECH)预处理对减轻重症急性胰腺炎(SAP)引起的肠道屏障功能障碍的影响。方法 将 36 只大鼠随机分为 Sham 组、SAP 组和 SAP+ECH 组, 每组 12 只。采用胰管逆行注射 3% 牛磺胆酸钠诱导胰腺炎。对实验大鼠胰腺进行组织学检查, 判断大鼠胰腺炎模型是否构建成功。通过大鼠肠道病理评分、血清二胺氧化酶(DAO)活性和内毒素水平, 以及肠系膜淋巴结细菌易位率检测评估肠屏障功能。采用荧光定量 PCR(qPCR)和蛋白质印迹(Western blot)检测紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的 mRNA 和蛋白表达水平, 通过 Western blot 检测高迁移率组框 1 蛋白(HMGB1)、Toll 样受体 4(TLR4)和蛋白激酶 R(PKR)表达水平。结果 ECH 对胰腺的组织学变化无明显影响, 但可改善与 SAP 相关的肠黏膜屏障损伤和膜通透性。虽然 ECH 不影响 SAP 大鼠的回肠组织 ZO-1 和 occludin 的 mRNA 表达水平, 但可明显增加 ZO-1 和 occludin 蛋白表达水平, 并且 ECH 处理可明显降低 SAP 大鼠回肠 HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白表达水平。结论 ECH 可以减轻 SAP 诱导的体内肠道屏障功能障碍, 其对肠道屏障功能的影响可能与抑制 HMGB1/TLR4/PKR 通路有关。

关键词: 松果菊苷; HMGB1/TLR4/PKR 通路; 重症急性胰腺炎; 肠道黏膜

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.004 **中图法分类号:** R576

文章编号: 1673-4130(2025)02-0146-06 **文献标志码:** A

Repair mechanism of Echinetin on intestinal mucosal barrier damage in severe acute pancreatitis based on HMGB1/TLR4/PKR pathway*

ZHANG Manhe¹, YU Kejing^{1△}, JIA Shihao¹, ZHANG Fumei², HAO Jingcha³

1. Department of Emergency, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061001, China; 2. Department of Function, Yanshan People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061300, China; 3. Department of Emergency, Yanshan County People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061300, China

Abstract: Objective To explore the effect of Echinetin (ECH) pretreatment on alleviating intestinal barrier dysfunction caused by severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** Totally 36 rats were randomly divided into Sham group, SAP group and SAP+ECH group, with 12 rats in each group. Pancreatitis was induced by retrograde injection of 3% sodium taurocholate into pancreatic duct. Histological examination was performed on the pancreas of experimental rats to determine whether the pancreatitis model of rats was successfully constructed. Intestinal barrier function was evaluated by intestinal pathological scores, serum diamine oxidase (DAO) activity and endotoxin levels, and bacterial translocation in mesenteric lymph nodes. The mRNA and protein expression levels of tight junction proteins ZO-1 and occludin were detected by quantitative fluorescent PCR (qPCR) and Western blot, and the protein expression levels of high mobility frame-1 protein (HMGB1), Toll-like receptor 4 (TLR4) and protein kinase R (PKR) were detected by Western blot. **Results** ECH had no significant effect on the histological changes of pancreas, but could improve the intestinal mucosal barrier damage and membrane permeability associated with SAP. Although ECH does not affect the mRNA expression levels of ZO-1 and occludin in ileum of SAP rats, it could significantly increase the expression levels of

* 基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科研项目(2022236)。

作者简介: 张满鹤, 女, 医师, 主要从事消化道疾病研究。△ 通信作者, E-mail: 13703178396@163.com。

ZO-1 and occludin, and ECH treatment could significantly reduce the expression levels of HMGB1, TLR4 and PKR in ileum of SAP rats. **Conclusion** ECH can reduce the intestinal barrier dysfunction induced by SAP, and its effect on intestinal barrier function may be related to the inhibition of the HMGB1/TLR4/PKR pathway.

Key words: Echinocide; HMGB1/TLR4/PKR pathway; acute pancreatitis; intestinal mucosal

重症急性胰腺炎(SAP)是一种以胰腺自身坏死为主要特征的系统性疾病^[1]。SAP 的发生发展涉及一系列复杂的介质,这些介质能够引发和加剧全身炎症反应综合征(SIRS),严重情况下,还会引发多器官功能障碍综合征(MODS)。尽管经治疗会有所改善,但 SAP 的病死率仍在 15%~30%^[2-3]。研究表明,肠道是易受损伤和 MODS 发展的靶器官之一,肠黏膜屏障通过防止肠腔中的细菌和毒素进入血液,在维持肠道功能方面发挥着重要作用^[4]。与 SAP 相关的感染并发症可能是由于肠道通透性增加导致细菌从胃肠道移位的结果^[5]。因此,增强肠黏膜上皮的再生和修复,保持肠黏膜屏障的完整性,增强肠道免疫功能,减少炎症介质和细胞质分裂因子的释放可以改善 SAP 患者的预后^[6]。

松果菊苷(ECH)是从肉苁蓉中分离出的苯基乙醇苷(PhG)的主要成分,约占总 PhG 的 50%以上^[7]。ECH 在我国常用于治疗便秘^[8-9]。据报道,ECH 具有多种活性,包括抗氧化和抗衰老、保护神经、保护心肌细胞、抗肿瘤和抗炎等作用^[10-12]。此外,ECH 还可以刺激细胞增殖,减少肠上皮细胞凋亡^[13],提示 ECH 可用于消化道疾病的治疗。然而,ECH 在 SAP 诱发的肠道黏膜屏障损伤中的作用及其潜在的机制尚不清楚。

有研究发现,高迁移率组框 1 蛋白(HMGB1)作为炎症介质,可以刺激炎症级联反应并导致 SIRS 的发生^[14],SIRS 与肠道淋巴通路密切相关,在 SAP 诱导的急性肺损伤中起着至关重要的作用^[15]。此外, HMGB1 是 Toll 样受体 4(TLR4)的内源性配体,可以激活 TLR4 诱导炎症反应^[16]。当被 HMGB1 激活时,TLR4 进一步激活双链 RNA 活化蛋白激酶 R(PKR),这在调节 SAP 诱导的 MODS 中炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6]的释放很重要^[17-18]。ECH 具有很好的抗炎和肠道黏膜屏障修复作用。因此,本研究拟探讨 ECH 是否通过 HMGB1 激活 TLR4/PKR 信号通路参与 SAP 诱导的肠黏膜屏障损伤的修复。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验药物 ECH 和牛磺胆酸钠购自美国 Sigma 公司。

1.1.2 试剂 增强型化学发光(ECL)蛋白质印迹检测试剂盒(诺唯赞生物科技股份有限公司);ZO-1、oc-

cludin、MLC 和 p-MLC 抗体(英国 Abcam 公司); GAPDH、Anti-rabbit IgG 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术有限公司);10%高分辨率预制胶(雅酶生物);10 \times 转膜缓冲液、10 \times 电泳缓冲液和 10 \times TBST 缓冲液(生工生物工程股份有限公司);4%多聚甲醛(武汉塞维尔生物科技有限公司);鲎试剂显色试剂盒(上海医药化学研究所);DAO 活性检测试剂盒(南京建成有限公司);MacConkey II 琼脂(英国 Oxoid 公司);Trizol(诺唯赞生物科技股份有限公司);逆转录试剂和 2 \times SYBR qPCR Mix(荧光定量)试剂盒(宝日生物技术有限公司)。

1.1.3 实验仪器 光学显微镜(日本 Olympus 公司);SPARK 多功能酶标仪;Mini-PROTEAN Tetra Cell 垂直电泳仪(美国 bio-rad 公司);5200Multi 凝胶成像系统(上海 Tanon 生命科学有限公司);荧光定量 PCR 仪(美国 bio-rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物和实验设计 36 只无病原体级雄性 Sprague-Dawley 大鼠(年龄 10 周,体重 250~280 g)购自北京维通利华有限公司[许可号为 SYXK(冀)2021-0003]。所有大鼠均在标准条件下(20~25 $^{\circ}$ C,相对湿度为 30%~50%,12 h/12 h 光/暗循环)适应性饲养 1 周,并可自由获得食物和水。所有实验步骤和动物处理程序均严格遵守相关伦理规定。将 36 只 SD 大鼠随机分为假手术组(sham 组)、SAP 组和 SAP+ECH 组,每组 12 只。在诱发胰腺炎之前,SAP+ECH 组大鼠每天灌胃给药 1 mL 50 mg/kg ECH 或 1 mL 生理盐水,持续 5 d;在诱发胰腺炎时,各组大鼠禁食 12 h 后,腹腔注射 50 mg/kg 苯巴比妥麻醉大鼠,并进行中线剖腹手术。在 Sham 组中,打开腹腔后,仅使用双层缝线移动胰腺和十二指肠,缝合腹壁后将大鼠放回笼中。在 SAP 和 SAP+ECH 组中,打开腹腔后将 3%牛磺胆酸钠(1 mL/kg)在 2 min 内逆行注射到胰管中诱导急性胰腺炎。手术后,各组大鼠皮下注射 5 mL 生理盐水 2 次,每次间隔 4 h,以补充血容量。诱发胰腺炎手术 24 h 后,重新麻醉解剖大鼠并采集血液和组织样本。

1.2.2 组织学检查和病理评分 将分离的大鼠回肠和胰腺固定在 4%多聚甲醛溶液中。然后根据标准方法脱水、石蜡包埋和切片。随后,对 4 μ m 厚的切片进

行苏木精-伊红(HE)染色,使用光学显微镜检查回肠和胰腺的病理变化。由一位对分组不知情的病理学家根据 CHIU 等^[19]描述的方法对回肠标本进行评分。黏膜损伤根据以下标准分为 0~5 级:0 级,正常黏膜绒毛;1 级,绒毛顶端的上皮下出现格鲁恩哈根间隙,常伴有毛细血管充血;2 级,上皮下间隙的扩张,并从固有层适度抬升上皮层;3 级,大量的上皮向下举起绒毛的侧面,可能有一些裸露的尖端;4 级,裸露的绒毛,带有固有层和扩张的毛细血管,可能是固有层的细胞增多;5 级,固有层的消化和崩解、出血和溃疡。

1.2.3 血清二胺氧化酶(DAO)和内毒素检测 血清 DAO 活性和内毒素水平是小肠黏膜质量和完整性的检测指标。将大鼠血液于 4 °C 下以 1 500 × g 离心 10 min。将上清液转移到无菌标记管中,−80 °C 下储存至使用。使用鲎试剂显色试剂盒检测血清内毒素水平。使用商业试剂盒检测 DAO 活性,简要原理即

DAO 催化底物腐胺的氧化,产物根据过氧化氢的产生量被过氧化物酶定量氧化,从而产生邻二苯胺,在 440 nm 处有最大吸收值。

1.2.4 肠系膜淋巴结(MLN)的细菌培养 MLN 在无菌条件下收获,然后均化,37 °C 水浴中搅拌孵育 18 h,在 MacConkey II 琼脂上铺板,并在 37 °C 下有氧孵育 24 h。然后进行盲法目视检查。结果被记录为生长阳性、无量化或无生长。如果观察到细菌生长,则认为培养物呈阳性,并通过测定细菌培养呈阳性的大鼠数量除以所研究的大鼠总数来计算细菌易位的发生率。

1.2.5 荧光定量 PCR(qPCR) 用 Trizol 试剂提取总 RNA,使用逆转录试剂制备 cDNA。采用 2 × SYBR qPCR Mix(荧光定量)试剂盒进行 qPCR 检测。以 GAPDH 为内参,引物序列如下表所示(表 1),使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算基因表达水平。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
ZO-1	GCTCTCCCACCTCGCACGT	GACCTGCTGGAGCATAGGGCTG
occludin	TGGAGTTGCGGGAGAGCGATC	GGGAGTTCGGGTTGACTCCCA
GAPDH	TCCCTCAAGATTGTCAGCAA	AGATCCACAACGGATACATT

1.2.6 蛋白质印迹(Western blot) 收集回肠组织并在裂解缓冲液中裂解。然后 12 000 r/min 离心 10 min。BCA 法测量上清液中的总蛋白水平。采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离等量总蛋白,通过湿转法转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂牛奶密封膜 2 h,加入一抗 ZO-1(1 : 1 000)、occludin(1 : 1 000)、GAPDH(1 : 1 000)、MLC(1 : 1 000)和 p-MLC(1 : 1 000)在 4 °C 下孵育过夜。采用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(1 : 10 000)二抗在 37 °C 下孵育 2 h。使用增强型化学发光(ECL)Western blot 检测试剂盒对蛋白质条带进行可视化,采用 Image J 软件测量灰度值。

1.3 统计学处理 使用 GraphPad Prism 8.0 软件进

行数据分析,采用 Shapiro-Wilk 检验数据的正态性,多组比较采用单因素方差分析(ANOVA)和 Tukey 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胰腺病理分析 为检验 SAP 大鼠模型是否成功建立,对大鼠胰腺组织切片进行 HE 染色(图 1)。Sham 组的胰腺组织学表现正常,未见损伤,相比之下,SAP 组和 SAP+ECH 组胰腺切片显示非典型胰腺结构,有明显间质水肿、腺泡细胞和脂肪细胞坏死,以及单核细胞和中性粒细胞浸润和散在出血。结果表明,成功构建 SAP 大鼠模型,同时发现,ECH 对胰腺的组织学变化没有明显影响。

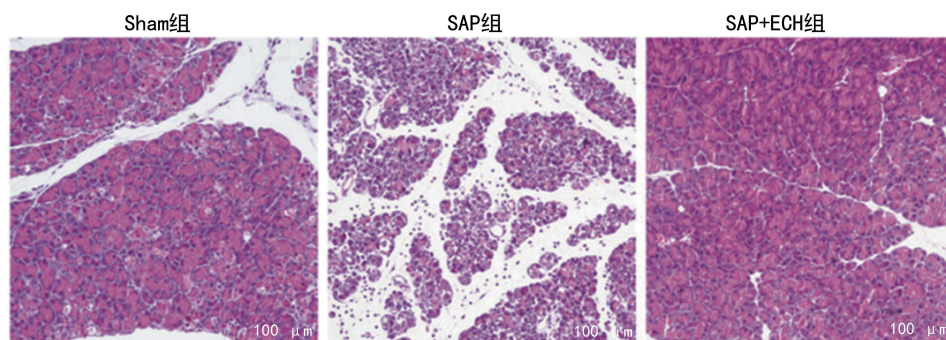


图 1 Sham 组、SAP 组和 SAP+ECH 组大鼠胰腺组织病理变化

2.2 肠道屏障功能的评价 为确定 ECH 在维持肠道屏障功能中的作用,通过测定大鼠血清 DAO 活性和内毒素水平来评价肠黏膜通透性,结果显示:Sham 组血清 DAO 活性和内毒素水平分别为(0.32±0.11) kU/L 和(0.31±0.09)EU/mL, SAP 组的血清 DAO 活性和内毒素水平均高于 Sham 组($P < 0.01$);与 SAP 组相比, SAP+ECH 组血清 DAO 活性和内毒素水平降低($P < 0.01$); Sham 组 MLN 中未观察到细菌易位, SAP+ECH 组细菌易位率明显低于 SAP 组($P < 0.01$)。这些结果表明, ECH 治疗可改善由逆行注射牛磺胆酸钠导致的 SAP 引起的肠黏膜屏障损伤。见表 1。

表 1 各组大鼠肠道屏障功能比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)。

组别	MAO(kU/L)	内毒素(EU/mL)	细菌易位率(%)
Sham 组	0.32±0.11	0.31±0.09	0
SAP 组	1.70±0.13 ^a	1.65±0.15 ^a	83±16
SAP+ECH 组	1.09±0.17 ^b	1.35±0.19 ^{ab}	56±10 ^{ab}

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 SAP 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.3 回肠病理评分 使用光学显微镜观察 HE 染色的回肠切片,并由对分组不知情的病理学专家进行回肠病理评分, Sham 组、SAP 组、SAP+ECH 组分别为(0.33±0.09)、(1.92±0.79)、(1.33±0.65)分, 3 组大鼠回肠病理评分差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果说明 ECH 治疗对回肠黏膜损伤具有保护作用,可减轻胰腺炎诱导的黏膜损伤。

2.4 ECH 对 SAP 大鼠肠道组织 ZO-1 和 occludin mRNA 及蛋白表达水平的影响 SAP 组 ZO-1 和 occludin mRNA 表达水平低于 Sham 组($P < 0.01$), SAP 组与 SAP+ECH 组 ZO-1、occludin mRNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),而 SAP+ECH 组 ZO-1 和 occludin mRNA 表达水平明显高于 SAP 组($P < 0.01$)。结果说明 ECH 增加 SAP 大鼠回肠中紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达。

表 3 各组大鼠肠道组织 ZO-1 和 occludin mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	ZO-1	occludin
Sham 组	1.01±0.06	1.01±0.18
SAP 组	0.46±0.17 ^a	0.59±0.15 ^a
SAP+ECH 组	0.44±0.14 ^a	0.60±0.13 ^a

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$ 。

2.5 ECH 对 SAP 大鼠肠道组织 HMGB1、TLR4 和 PKR 表达的影响 Western blot 检测结果显示,与 Sham 组相比, SAP 组 HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白表达水平显著增加(均 $P < 0.01$)。SAP+ECH 组

HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白表达水平显著低于 SAP 组($P < 0.01$)。结果说明, ECH 可调控 HMGB1/TLR4/PKR 通路减轻 SAP 诱导的肠黏膜屏障损伤。

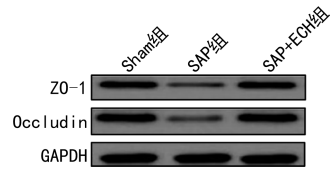


图 2 Western blot 检测大鼠紧密连接蛋白的表达水平

表 4 各组大鼠肠道组织 ZO-1 和 occludin 蛋白表达水平($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	ZO-1/GAPDH	occludin/GAPDH
Sham 组	0.84±0.16	1.16±0.19
SAP 组	0.39±0.10 ^a	0.42±0.12 ^a
SAP+ECH 组	0.80±0.11 ^b	1.13±0.11 ^b

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 SAP 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

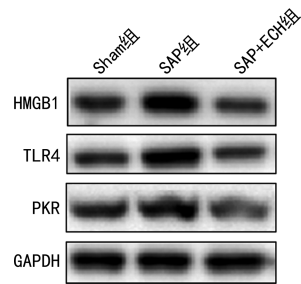


图 3 Western blot 检测大鼠肠道组织 HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白表达水平

表 5 各组大鼠肠道组织 HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	HMGB1/GAPDH	TLR4/GAPDH	PKR/GAPDH
Sham 组	0.71±0.11	0.59±0.13	0.79±0.22
SAP 组	1.20±0.19 ^a	1.28±0.24 ^a	1.19±0.31 ^a
SAP+ECH 组	0.60±0.15 ^{ab}	0.51±0.15 ^{ab}	0.41±0.11 ^{ab}

注:与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$;与 SAP 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究探讨了 ECH 对 SAP 大鼠模型肠上皮结构和屏障功能的影响。ECH 可以显著防止 SAP 大鼠模型中胰腺炎引起的上皮屏障功能的丧失,这些结果从 ECH 给药后的肠黏膜屏障通透性和细菌易位的降低得到证明。紧密连接在维持肠道屏障的功能方面起着关键作用^[20-21]。肠道屏障功能的损害与紧密连接蛋白的异常表达直接相关^[22]。ECH 可以抑制 SAP 诱导的 HMGB1、TLR4 和 PKR 蛋白水平的上调,以及增加紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达。

虽然胰腺炎引起的肠屏障功能障碍的病因和发

病机制尚未完全阐明,但这种功能障碍的特征是黏膜内各种促炎细胞因子的过度产生和上皮屏障功能的破坏。SAP 的发展与腺泡中胰腺酶的过早激活和过度的炎症反应有关,从而刺激级联反应^[23-24]。随后的微循环障碍诱导的缺血、缺氧和缺血-再灌注损伤在 SAP 患者胰腺外器官损伤的发生发展中起着重要作用^[25]。

肠黏膜屏障在维持肠道功能和防止细菌和毒素从肠腔转移到血液循环中发挥着重要作用。研究发现,3/5 的 SAP 患者有肠道屏障功能障碍^[26]。此外,SIRS 和多器官衰竭(MOF)甚至死亡的发生与 SAP 早期的肠道屏障功能障碍密切相关^[27]。肠道屏障功能障碍导致肠道菌群和炎症因子的易位,从而加重炎症反应,被证明是 SIRS、MODS 甚至 MOF 发展的关键因素之一。

近年来,ECH 一直被用于治疗胃肠道疾病,特别是便秘。最近的研究表明,ECH 通过抑制 mTOR/STAT3 通路缓解 LPS 诱导的大鼠肠上皮细胞凋亡和炎症^[28]。此外,ECH 通过上调转化生长因子- β 1 表达刺激细胞增殖并防止肠上皮 MODE-K 细胞凋亡^[29]。ECH 在 SAP 诱导的肠损伤中对肠黏膜的影响尚未完全阐明。

本研究结果显示,ECH 可显著降低由 SAP 导致的大鼠血清 DAO 活性和内毒素水平的增加,以及降低肠黏膜淋巴结细菌易位率和促进紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达,增加肠黏膜屏障功能,主要机制为 ECH 通过 HMGB1 激活 TLR4/PKR 信号通路参与 SAP 诱导的肠黏膜屏障损伤的修复。HMGB1 在 SAP 诱导的急性肺损伤中起着至关重要的作用^[15],但 ECH 是否也能够减轻 SAP 诱导的急性肺损伤,有待进一步研究。由于样本量小,本研究未统计大鼠死亡率,但可能对 ECH 影响胰腺炎的机制评价有一定价值。

参考文献

[1] GARDNER T B. Acute pancreatitis[J]. *Ann Intern Med*, 2021,174(2):ITC17-ITC32.

[2] VAN DEN BERG F F,BOERMEESTER M A. Update on the management of acute pancreatitis[J]. *Curr Opin Crit Care*,2023,29(2):145-151.

[3] LANKISCH P G,LERCH M M. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now[J]. *Dig Dis*,2006,24(1/2):148-159.

[4] ZHANG Y,SHAO F,GUAN Z, et al. Overexpression of miR-99a alleviates intestinal mucosal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *J Interferon Cytokine*

Res,2021,41(2):72-80.

- [5] SONIKA U,GOSWAMI P,THAKUR B, et al. Mechanism of increased intestinal permeability in acute pancreatitis: alteration in tight junction proteins[J]. *J Clin Gastroenterol*,2017,51(5):461-466.
- [6] KANG X,LU X G,ZHAN L B, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates pulmonary and intestinal injury with severe acute pancreatitis via regulating aquaporins in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*,2017,17(1):288.
- [7] CAI R L,YANG M H,SHI Y, et al. Antifatigue activity of phenylethanoid-rich extract from *Cistanche deserticola* [J]. *Phytother Res*,2010,24(2):313-315.
- [8] 段晓宇,范飒,祝康杰,等. 松果菊苷对便秘小鼠的通便作用及其机制[J]. *中成药*,2023,46(4):1162-1167.
- [9] WANG T,ZHANG X,XIE W. *Cistanche deserticola* Y. C. Ma, "Desert ginseng": a review[J]. *Am J Chin Med*, 2012,40(6):1123-1141.
- [10] 张祥,郝亚荣. 松果菊苷对 db/db 糖尿病心肌病小鼠心肌细胞凋亡的改善作用[J]. *医学研究杂志*,2023,52(8):88-93.
- [11] 孙悦,包旭宏,刘文伟,等. 松果菊苷药理作用及机制的研究进展[J]. *天然产物研究与开发*,2023,36(8):1445-1455.
- [12] 米妍妍,徐曼,王春双. 松果菊苷通过 IL-33/STAT 轴对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. *西部医学*,2023,35(4):519-523.
- [13] JIA Y,GUAN Q,GUO Y, et al. Echinacoside stimulates cell proliferation and prevents cell apoptosis in intestinal epithelial MODE-K cells by up-regulation of transforming growth factor- β 1 expression[J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(1):99-108.
- [14] CHRISTGEN S,KANNEGANTI T D. Sepsis take-out: inhibiting bacterial deliveries[J]. *Immunity*,2021,54(3):399-401.
- [15] TANG Y,WANG X,LI Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties[J]. *Immunity*, 2021, 54(3):454-467.
- [16] LOTZE M T,TRACEY K J. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal [J]. *Nat Rev Immunol*,2005,5(4):331-342.
- [17] LI R,SHANG Y,YU Y, et al. High-mobility group box 1 protein participates in acute lung injury by activating kinase R and inducing M1 polarization[J]. *Life Sci*, 2020, 246:117415.
- [18] WEBSTER S J,ELLIS L,O' BRIEN L M, et al. IRE1 α mediates PKR activation in response to *Chlamydia trachomatis* infection[J]. *Microbes Infect*, 2016, 18(7/8):472-483.

• 论 著 •

血清 miR-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 表达与老年胃癌患者 幽门螺杆菌感染程度的相关性*

唐春丽, 范淑娟, 陶 生, 刘加宁, 苏 峰, 苑彩云, 朱美玲, 钟瑞妹, 曹娇娇, 王 云
徐州医科大学附属宿迁医院/南京鼓楼医院集团宿迁医院消化内科, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 表达与老年胃癌患者幽门螺杆菌(Hp)感染程度的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 11 月该院收治的 120 例老年胃癌患者作为胃癌组,另选取同期行胃镜检查的 130 例非胃癌患者作为对照组。采用荧光定量 PCR(qPCR)法检测血清 miR-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 表达水平;采用碳 13 尿素呼气试验检测两组 Hp 感染阳性率,并评价老年胃癌患者 Hp 感染程度;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 表达水平对老年胃癌患者 Hp 感染的诊断价值;采用 Pearson 法分析老年胃癌患者血清 miR-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 表达水平与 Hp 感染的相关性。结果 与对照组比较,胃癌组血清 miR-1298-5p、miR-625-5p 表达水平降低($P < 0.05$),Hp 感染阳性率和血清 miR-155 表达水平升高($P < 0.05$);Hp I 级、II 级、III 级感染的老年胃癌患者较 Hp 未感染患者血清 miR-1298-5p、miR-625-5p 表达水平降低($P < 0.05$),miR-155 表达水平升高($P < 0.05$);低分化、有淋巴结转移、TNM 分期 III~IV 期患者较中高分化、无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期患者血清 miR-1298-5p、miR-625-5p 表达水平降低($P < 0.05$),miR-155 表达水平升高($P < 0.05$)。老年胃癌患者血清 miR-1298-5p、miR-625-5p 表达水平与 Hp 感染阳性率呈负相关($r = -0.443, -0.386$, 均 $P < 0.001$),血清 miR-155 表达水平与 Hp 感染阳性率呈正相关($r = 0.525, P < 0.001$)。血清 miR-1298-5p、miR-625-5p、miR-155 联合诊断老年胃癌患者 Hp 感染的曲线下面积(AUC)高于单独诊断($P < 0.05$)。结论 老年胃癌 Hp 感染患者血清 miR-1298-5p、miR-625-5p 表达水平降低,miR-155 表达水平升高,三者联合对 Hp 感染程度有良好的诊断价值。

关键词:胃癌; miR-1298-5p; miR-625-5p; miR-155; 幽门螺杆菌; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.005 **中图法分类号:**R466.5;R735.2

文章编号:1673-4130(2025)02-0151-06 **文献标志码:**A

Correlation between the expression of serum miR-1298-5p, miR-625-5p and miR-155 and the degree of Helicobacter pylori infection in elderly gastric cancer patients*

TANG Chunli, FAN Shujuan, TAO Sheng, LIU Jianning, SU Feng, YUAN Caiyun, ZHU Meiling,
ZHONG Ruimei, CAO JiaoJiao, WANG Yun

Department of Gastroenterology, the Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University/
Suqian Hospital, Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression of serum microRNA(miR)-1298-5p, miR-625-5p, and miR-155 with the degree of Helicobacter pylori (Hp) infection in elderly gastric cancer patients. **Methods** From January 2021 to November 2023, 120 elderly patients with gastric cancer admitted to the hospital from January 2021 to November 2023 were selected as the gastric cancer group, and 130 non-gastric cancer patients who underwent gastroscopy were selected as the control group. The expression levels of miR-1298-5p, miR-625-5p and miR-155 in serum were detected by fluorescence quantitative PCR (qPCR). Carbon 13 urea breath test was used to detect the positive rate of Hp infection in two groups, and the degree of Hp infection in elderly patients with gastric cancer were evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-1298-5p, miR-625-5p, and miR-155 expression levels for Hp infection in elderly gastric cancer patients. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum miR-1298-5p, miR-625-5p, miR-155 expression and positive rate of Hp infection in elderly gas-

* 基金项目:“宿迁英才”群英计划青年项目(2023QNXM-0030);宿迁市指导性科技计划项目(Z2019167)。

作者简介:唐春丽,女,副主任医师,主要从事幽门螺杆菌与胃癌的发病机制研究。