

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170809.010

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170809.1107.020.html>

# Toll样受体4抑制剂对脓毒症大鼠模型心肌损伤和肺损伤的保护作用研究

何融冰, 林兆奋✉

(上海第二军医大学附属长征医院急救科, 上海 200003)

**[摘要]** **目的:** 研究 Toll 样受体 4 (TLR4) 抑制剂对脓毒症大鼠模型心肌损伤和肺损伤的保护作用研究。**方法:** 选择 18 只成年雄性 SD 大鼠作为实验动物, 随机分为对照组、模型组、干预组, 每组各 6 只, 采用盲肠结扎法建立脓毒症模型并给予 TLR4 抑制剂 C34 灌胃治疗。造模后 24 h, 测定血清中心肌损伤分子、肺损伤分子的含量以及心肌组织、肺组织中炎症因子的表达量、氧化应激分子的含量、凋亡分子的表达量。**结果:** 模型组大鼠血清中 KL-6、cTnI、CK-MB 的含量、心肌组织和肺组织中 NF-kB、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、Bax、Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 表达量以及 MDA、OH<sup>-</sup> 的含量均显著高于对照组, 心肌组织和肺组织中 SOD 的含量均显著低于对照组; 干预组大鼠血清中 KL-6、cTnI、CK-MB 的含量、心肌组织和肺组织中 NF-kB、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、Bax、Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 表达量以及 MDA、OH<sup>-</sup> 的含量均显著低于模型组, 心肌组织和肺组织中 SOD 的含量均显著高于模型组。**结论:** Toll 样受体 4 抑制剂对脓毒症大鼠模型心肌损伤和肺损伤具有保护作用。

**[关键词]** 脓毒症; Toll 样受体 4; 炎症反应; 氧化应激; 凋亡

**[中图分类号]** R459.7; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1881-04

## Protective effect of Toll-like receptor 4 inhibitor on myocardial injury and lung injury in sepsis rat model

HE Rong-bing, LIN Zhao-fen ✉

(Emergency Department, Shanghai Changzheng Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by National Science and Technology Support Plan (Grant No.2014BAK05B02)

**[Author]:** HE Rong-bing (1991-), Female, Henan, Postgraduate, Tel: 15026929908, E-mail: 2263892956@qq.com.

**[Correspondence to]:** LIN Zhao-fen, E-mail: linzhao fen@hotmail.com.

Received: 2017-06-28 Revised: 2017-07-05

JHMC, 2017; 23(14); 1881-1884

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study protective effect of Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitor on myocardial injury and lung injury in sepsis rat model. **Methods:** A total of 18 adult male SD rats were selected as experimental animals and randomly divided into control group, model group and intervention group, with 6 in each group. The sepsis models were established by cecal ligation and given intragastric administration of TLR4 inhibitor C34. Twenty-four hours after model establishment, the levels of myocardial injury molecules and lung injury molecules in serum as well as the expression of inflammatory cytokines, the levels of oxidative stress molecules and the expression of apoptosis molecules in myocardial tissue and lung tissue were determined. **Results:** KL-6, cTnI and CK-MB levels in serum, NF-kB, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Bax, Caspase-3 and Caspase-9 mRNA expression as

**[基金项目]** 国家科技支撑计划 (2014BAK05B02)

**[作者简介]** 何融冰(1991-), 女, 河南人, 硕士研究生, 电话: 15026929908, Email: 2263892956@qq.com.

**[通讯作者]** 林兆奋, E-mail: linzhao fen@hotmail.com.

**[收稿日期]** 2017-06-28 **[修回日期]** 2017-07-05 **网络出版时间:** 2017-08-09 11:07:35

well as MDA and OH<sup>-</sup> levels in myocardial tissue and lung tissue of model group were significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ) while SOD levels in myocardial tissue and lung tissue were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ); KL-6, cTnI and CK-MB levels in serum, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Bax, Caspase-3 and Caspase-9 mRNA expression as well as MDA and OH<sup>-</sup> levels in myocardial tissue and lung tissue of intervention group were significantly lower than those of model group ( $P < 0.05$ ) while SOD levels in myocardial tissue and lung tissue were significantly higher than those of model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Toll-like receptor 4 inhibitor has protective effect on myocardial injury and lung injury in model rats with sepsis.

[KEY WORDS] Sepsis; Toll-like receptor 4; Inflammatory response; Oxidative stress; Apoptosis

脓毒症是严重创伤、感染、休克等病理状态下发生的全身炎症反应综合征,具有较高的死亡率,临床治疗较为棘手。全身炎症反应激活、炎症介质瀑布式释放是脓毒症最基本的病理特征,同时也是造成全身多脏器功能损伤的病理基础<sup>[1,2]</sup>。模式识别受体 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)是炎症反应重要的调控分子,能够识别多种病原分子并通过下游 MyD88 依赖途径和非 MyD88 依赖途径来激活 NF- $\kappa$ B,进而通过 NF- $\kappa$ B 来启动多种炎症介质的表达、激活炎症反应<sup>[3,4]</sup>。因此,抑制 TLR4 的活化被认为是治疗脓毒症、减轻靶器官损害的重要靶点。C34 是近年来新发展起来的 TLR4 选择性抑制剂,对 TLR4 所介导的炎症反应具有直接抑制作用。本研究分析了 TLR4 抑制剂 C34 对脓毒症大鼠模型心肌损伤和肺损伤的保护作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验材料

选择成年雄性 SD 大鼠作为实验动物,体质量 200~240 g,购买于上海第二军医大学实验动物中心,动物许可证号:SCXK(沪)2012-0007,动物实验通过医院伦理审查、按规程进行动物实验操作及动物处死后的处理。TLR4 抑制剂 C34 购买于 Tocris 公司, RNA 抽提试剂盒、反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒均购买于北京康为世纪公司,放射免疫沉淀试剂盒购买于南京建成生物研究所。

### 1.2 实验方法

1.2.1 造模及干预方法 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、干预组。模型组和干预组按照下列方法建立脓毒症的模型:10% 的水合氯醛腹腔注射麻醉后,常规消毒并做腹正中切口,进入腹腔后分离盲肠,用 4 号丝线在距离盲肠盲端约 1.5 cm 处结扎,而后用针头在结扎盲肠的远端穿刺 2 次,使少许粪便漏出后放回腹腔,关闭腹部切口;对照组大鼠在麻醉后做腹正中切口,分离盲肠后不进行结扎和穿刺,关闭腹部切口。造模后 1、8 h,干预组给予 2 mg/kg 的 C34 灌胃治疗,对照组和模型组给予等剂量生理盐水灌胃,造模后 24 h 处死大鼠。

1.2.2 指标检测方法 处死大鼠后收集外周血,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定 KL-6、cTnI、CK-MB 的含量。解剖心肌组织和肺组织、分为两份,一份用 RNA 抽提试剂盒和反转录试剂盒进行操作,分离组织中的 RNA 并反转录合成为 cDNA,采用荧光定量 PCR 试剂盒对 cDNA 进行扩增并测定 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、Bax、Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 表达量;另一份组织样本加入 PBS 缓冲液后匀浆,采用放射免疫沉淀试剂盒测定匀浆液中 MDA、OH<sup>-</sup>、SOD 的含量。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件录入数据并进行分析,3 组间数据的比较采用方差分析,按照  $P < 0.05$  判断差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清中心肌组织和肺组织损伤分子的含量

3 组大鼠血清中心肌组织和肺组织损伤分子 KL-6(U/mL)、cTnI(ng/mL)、CK-MB(U/mL)含量的分析如下:模型组大鼠血清中 KL-6、cTnI、CK-MB 的含量均显著高于对照组,干预组大鼠血清中 KL-6、cTnI、CK-MB 的含量均显著低于模型组。3 组大鼠血清中 KL-6、cTnI、CK-MB 含量两两比较的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组大鼠血清中心肌组织和肺组织损伤分子的含量比较( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	KL-6	cTnI	CK-MB
对照组	162.31±22.31	7.49±0.94	19.65±2.86
模型组	425.62±56.93*	25.26±3.67*	73.39±9.32*
干预组	236.46±31.29*#	11.28±1.58*#	30.26±5.58*#

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

### 2.2 心肌组织和肺组织中炎症因子的表达量

3 组大鼠心肌组织和肺组织中炎症因子 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达量的分析如下:模型组大鼠心肌组织和肺组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达量均显著高于对照组,干预组大鼠心肌组织和肺组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达量均显著低于模型组。3 组大鼠心肌组织和肺组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  mRNA 表达量两两比较的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 3组大鼠心肌组织和肺组织中炎症因子的表达量比较( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	心肌组织			肺组织		
	NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	NF- $\kappa$ B	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$
对照组	1.05 $\pm$ 0.15	1.02 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.16	1.01 $\pm$ 0.12	1.06 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.14
模型组	2.77 $\pm$ 0.36*	2.36 $\pm$ 0.35*	3.02 $\pm$ 0.47*	2.52 $\pm$ 0.35*	2.49 $\pm$ 0.41*	2.83 $\pm$ 0.38*
干预组	1.52 $\pm$ 0.18*#	1.72 $\pm$ 0.22*#	1.60 $\pm$ 0.19*#	1.45 $\pm$ 0.18*#	1.61 $\pm$ 0.20*#	1.37 $\pm$ 0.15*#

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

### 2.3 心肌组织和肺组织中氧化应激分子的含量

3组大鼠心肌组织和肺组织中氧化应激分子MDA(nmol/mg)、OH $^{\cdot}$ (U/mg)、SOD(U/mg)含量的分析如下:模型组大鼠心肌组织和肺组织中MDA、OH $^{\cdot}$ 的含量均显著高于对照组,SOD的含量显著低于对照组;干预组大鼠心肌

组织和肺组织中MDA、OH $^{\cdot}$ 的含量均显著低于模型组,SOD的含量显著高于模型组。3组大鼠心肌组织和肺组织中MDA、OH $^{\cdot}$ 、SOD含量两两比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 3组大鼠心肌组织和肺组织中氧化应激分子的表达量比较( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	心肌组织			肺组织		
	MDA	OH $^{\cdot}$	SOD	MDA	OH $^{\cdot}$	SOD
对照组	0.51 $\pm$ 0.08	2.36 $\pm$ 0.35	9.39 $\pm$ 1.03	0.78 $\pm$ 0.09	1.77 $\pm$ 0.27	13.21 $\pm$ 1.75
模型组	2.25 $\pm$ 0.38*	5.48 $\pm$ 0.77*	3.28 $\pm$ 0.44*	3.34 $\pm$ 0.58*	4.52 $\pm$ 0.68*	5.29 $\pm$ 0.77*
干预组	1.07 $\pm$ 0.15*#	3.41 $\pm$ 0.44*#	6.51 $\pm$ 0.78*#	1.28 $\pm$ 0.17*#	2.42 $\pm$ 0.36*#	9.61 $\pm$ 1.08*#

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

### 2.4 心肌组织和肺组织中凋亡分子的表达量

3组大鼠心肌组织和肺组织中凋亡分子Bax、Caspase-3、Caspase-9表达量的分析如下:模型组大鼠心肌组织和肺组织中Bax、Caspase-3、Caspase-9的mRNA表达量均显著高于

对照组,干预组大鼠心肌组织和肺组织中Bax、Caspase-3、Caspase-9的mRNA表达量均显著低于模型组。3组大鼠心肌组织和肺组织中Bax、Caspase-3、Caspase-9 mRNA表达量两两比较的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 3组大鼠心肌组织和肺组织中凋亡分子的表达量比较( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	心肌组织			肺组织		
	Bax	Caspase-3	Caspase-9	Bax	Caspase-3	Caspase-9
对照组	1.04 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.11	1.06 $\pm$ 0.14	0.99 $\pm$ 0.13	0.95 $\pm$ 0.15	1.02 $\pm$ 0.15
模型组	2.80 $\pm$ 0.35*	3.26 $\pm$ 0.41*	2.21 $\pm$ 0.34*	3.17 $\pm$ 0.52*	2.92 $\pm$ 0.44*	2.55 $\pm$ 0.41*
干预组	1.58 $\pm$ 0.20*#	1.71 $\pm$ 0.24*#	1.39 $\pm$ 0.18*#	1.66 $\pm$ 0.20*#	1.79 $\pm$ 0.22*#	1.66 $\pm$ 0.18*#

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

## 3 讨论

脓毒症是以全身炎症反应激活为特征的一类临床综合征,在炎症反应激活的基础上会造成全身多个靶器官发生损伤<sup>[5]</sup>。心脏和肺脏是脓毒症病程中常见的受累靶器官。cTnI、CK-MB是心肌细胞中特异性表达的分子,前者参与细胞骨架的形成、后者参与能量代谢的催化,心肌组织损伤会造成心肌细胞破裂并引起胞浆中cTnI、CK-MB等分子释放进入血液循环<sup>[6]</sup>;KL-6是肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞中特异性表达的糖蛋白,肺组织损伤会造成肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞破裂并引起胞浆中KL-6释放进入血液循环<sup>[7]</sup>。本文通过分析脓毒症大鼠模型血清中心肌损伤分子和肺损伤分子的含量可知:模型组大鼠血清中KL-6、cTnI、CK-MB的含量均显著高于对照组。这就说明脓毒症会造成心肌组织和肺组织发生损伤。TLR4是调节炎症反应的

关键分子,抑制TLR4的激活被认为是逆转脓毒症病程中全身炎症反应激活的重要靶点。在建立脓毒症模型后,进一步分析TLR4抑制剂对脓毒症大鼠心肌损伤和肺损伤的影响可知:干预组大鼠血清中KL-6、cTnI、CK-MB的含量均显著低于模型组。这就说明TLR4抑制剂能够减轻脓毒症病程中心肌损伤和肺损伤的程度。

全身炎症反应激活是脓毒症病程中最突出的病理改变,TLR4在脓毒症炎症反应激活过程中发挥了重要作用。TLR4识别病原模式分子后能够通过下游MyD88依赖途径和非MyD88依赖途径来激活NF- $\kappa$ B,活化的NF- $\kappa$ B转位进入细胞核后能够与TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等基因启动子区域结合、起始基因的表达过程<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的大量表达一方面会造成炎症反应的级联放大激活,另一方面也会直接引起心肌组织和肺组织的损伤<sup>[9,10]</sup>。本文通过分析

脓毒症大鼠模型心肌组织和肺组织中上述炎症因子的表达量可知:模型组大鼠心肌组织和肺组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达量均显著高于对照组。这就说明脓毒症病程中心肌组织和肺组织内炎症反应被显著激活, NF- $\kappa$ B 活化并转位进入细胞核、启动炎症介质 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达。进一步分析 TLR4 抑制剂对脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中炎症反应的影响可知:干预组大鼠心肌组织和肺组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达量均显著低于模型组。这就说明 TLR4 抑制剂能够减轻脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中的炎症反应,抑制 NF- $\kappa$ B 所介导的炎症介质表达。

脓毒症病程中炎症反应的激活不仅会造成炎症介质释放增多,还会引起氧自由基生成增多并造成相应的氧化应激反应。OH $\cdot$  是体内化学性质最活跃的氧自由基,具有极强的氧化特性,在局部组织中大量生成并蓄积后会起生物膜中的不饱和脂肪酸发生氧化反应<sup>[11,12]</sup>。MDA 是脂质与氧自由基发生氧化反应的产物,能够反映氧自由基的生成量及氧化应激反应的程度;SOD 是具有抗氧化活性的催化酶、能够通过催化还原反应来清除氧自由基,在氧自由基蓄积的状态下会被大量消耗<sup>[13,14]</sup>。本文通过分析脓毒症大鼠模型心肌组织和肺组织中上述氧化应激分子的含量可知:模型组大鼠心肌组织和肺组织中 MDA、OH $\cdot$  的含量均显著高于对照组,SOD 的含量显著低于对照组。这就说明脓毒症病程中心肌组织和肺组织内氧化应激反应被显著激活,自由基生成增多并且会造成抗氧化酶大量消耗。进一步分析 TLR4 抑制剂对脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中氧化应激反应的影响可知:干预组大鼠心肌组织和肺组织中 MDA、OH $\cdot$  的含量均显著低于模型组,SOD 的含量显著高于模型组。这就说明 TLR4 抑制剂能够减轻脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中的氧化应激反应,减少氧自由基的生成并增强局部组织的抗氧化能力。

脓毒症病程中心肌组织和肺组织中氧自由基的大量生成一方面能够直接造成细胞膜发生氧化损伤,进而引起细胞结构和功能破坏;另一方面也能造成线粒体膜发生氧化损伤、引起线粒体内的细胞色素 C 释放进入胞浆,进而启动 caspase 所介导的级联激活反应、引起细胞凋亡<sup>[15,16]</sup>。本文通过分析脓毒症大鼠模型心肌组织和肺组织中上述凋亡分子的表达量可知:模型组大鼠心肌组织和肺组织中 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 表达量均显著高于

对照组。这就说明脓毒症病程中心肌组织和肺组织内存在过度的线粒体途径细胞凋亡。进一步分析 TLR4 抑制剂对脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中细胞凋亡的影响可知:干预组大鼠心肌组织和肺组织中 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 表达量均显著低于模型组。这就说明 TLR4 抑制剂能够抑制脓毒症大鼠心肌组织和肺组织中的细胞凋亡。

TLR4 抑制剂能够减轻脓毒症大鼠模型的心肌损伤程度和肺损伤程度,抑制炎症反应、氧化应激反应及细胞凋亡是 TLR4 抑制剂发挥组织保护作用的分子途径。

## 参考文献

- 1 Polat G, Ugan RA, Cadirci E, et al. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches [J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(1): 53-58.
- 2 Amalakuhan B, Habib SA, Mangat M, et al. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis[J]. *Cytokine*, 2016, 88:267-273.
- 3 Ge XY, Fang SP, Zhou M, et al. TLR4-dependent internalization of CX3CR1 aggravates sepsis-induced immunoparalysis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5696-5705.
- 4 Fan WC, Liu CW, Ou SM, et al. TLR4/CD14 variants-related serologic and immunologic dys-regulations predict severe sepsis in febrile De-compensated cirrhotic patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166458.
- 5 Alyeşil C, Do ğ an NÖ, Ö zturan i U, et al. Distributive shock in the emergency department: sepsis, anaphylaxis, or capillary leak syndrome? [J]. *J Emerg Med*, 2017, 52(6): e229-e231.
- 6 Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. *J Intensive Care*, 2016, 23(4): 22.
- 7 Hwaiz R, Rahman M, Zhang E, et al. Platelet secretion of CX-CL4 is Rac1-dependent and regulates neutrophil infiltration and tissue damage in septic lung damage [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(22): 5347-5359.
- 8 Temiz-Resitoglu M, Kucukkavruk SP, Guden DS, et al. Activation of mTOR/I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway contributes to LPS-induced hypotension and inflammation in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 5(802): 7-19.
- 9 Youssef H, Stashenko P. Interleukin-1 and estrogen protect against disseminating dentoalveolar infections [J]. *Int J Oral Sci*, 2017, 9(1): 16-23.
- 10 Thomas L, Rao Z, Gerstmeier J, et al. Selective upregulation of TNF $\alpha$  expression in classically-activated human monocyte-derived macrophages (M1) through pharmacological interference with V-ATPase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 15(130): 71-82.
- 11 Bavunoglu I, Genc H, Konukoglu D, et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10(10): 1045-1052.

综上所述,心肌梗死患者血清中 miR-148b 的表达量异常升高;高表达的 miR-148b 与心肌损伤、心肌纤维化的进程密切相关。

## 参考文献

- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 256.
- Schulman-Marcus J, Shah T, Swaminathan RV, et al. Comparison of recent trends in patients with and without major depression and acute ST-Elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(6): 779-784.
- Yang J, Brown ME, Zhang H, et al. High-throughput screening identifies microRNAs that target Nox2 and improve function after acute myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5): 1002-1012.
- Yang Q, Cui J, Wang P, et al. Changes in interconnected pathways implicating microRNAs are associated with the activity of apocynin in attenuating myocardial fibrogenesis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 5(784): 22-32.
- Traverse JH, Henry TD. Myocardial injury as a new target for cell therapy in patients with chronic heart failure: when something bad is actually good? [J]. *Circ Res*, 2017, 120(12): 1857-1859.
- Gao C, Howard-Quijano K, Rau C, et al. Inflammatory and apoptotic remodeling in autonomic nervous system following myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177750.
- Bagale KR, Ingle AS, Choudhary R. Contribution of various lipid profile parameters in determining creatine kinase-MB levels in unstable angina patients[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2016, 6(2): 106-110.
- Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(10):194.
- Rahman MM, Alam MM, Jahan NA, et al. Prognostic role of multiple cardiac biomarkers in newly diagnosed acute coronary syndrome patients[J]. *Mymensingh Med J*, 2016, 25(2):326-333.
- Maharjan P, Manandhar R, Xu W, et al. Markers of autolysis in acute ST elevation myocardial infarction[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2015, 53(198): 96-103.
- Hamza M, Demerdash S, Ibrahim M. Heart-type fatty acid-binding protein as a diagnostic biochemical marker for early detection of myocardial infarction[J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(5): 537-541.
- Pyati AK, Devaranavadagi BB, Sajjannar SL, et al. Heart-type fatty acid-binding protein, in early detection of acute myocardial infarction: comparison with CK-MB, troponin I and myoglobin [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(4):439-445.
- Hagström E, Held C, Stewart RA, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):325-333.
- Wang FF, Chen BX, Yu HY, et al. Correlation between growth differentiation factor-15 and collagen metabolism indicators in patients with myocardial infarction and heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(1): 88-93.
- Frangogiannis NG. The role of transforming growth factor (TGF)- $\beta$  in the infarcted myocardium[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 1): 52-63.
- Lepojärvi ES, Piira OP, Pääkkö E, et al. Serum PINP, PII-INP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties [J]. *Front Physiol*, 2015, 13(6): 200.
- Gao H, Zhang XS, Zhao Q, et al. Predictive value of serum collagen biomarkers on the outcome of acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(2): 272-276.
- Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy [J]. *Burns*, 2017, 43(3): 471-485.
- Yaroustovsky M, Rogalskaya E, Plyushch M, et al. the level of oxidative neutrophil response when determining endotoxin activity assay: a new biomarker for defining the indications and effectiveness of intensive care in patients with sepsis[J]. *Int J Inflam*, 2017, 2017:3495293.
- Haileselassie B, Su E, Pozios I, et al. Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1):21
- Shankar-Hari M, Fear D, Lavender P, et al. Activation-associated accelerated apoptosis of memory b cells in critically ill patients with sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(5):875-882.
- Crowell KT, Soybel DI, Lang CH. Inability to replete white adipose tissue during recovery phase of sepsis is associated with increased autophagy, apoptosis, and proteasome activity [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017, 312(3): 388-399.

(上接第 1884 页)