

# 右美托咪定对脓毒症小鼠炎症反应的影响及机制研究

郭茂\*, 王文明(泸州市人民医院麻醉科, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R971<sup>+</sup>.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2651-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.17

**摘要** 目的:研究右美托咪定(Dex)对脓毒症小鼠炎症反应的影响及机制。方法:将小鼠随机分为正常对照组、模型组、微小RNA-146a(miR-146a)抑制剂(50 mg/kg)+Dex(50 μg/kg)组和Dex低、中、高剂量组(10、30、50 μg/kg),每组10只。除正常对照组外,其余各组小鼠ip脂多糖建立脓毒症模型,0.5 h后ip相应药物。药物干预6 h后,实时荧光定量聚合酶链式反应法检测各组小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达及其靶基因白细胞介素1(IL-1)受体相关激酶(IRAK1)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子6(TRAF6)mRNA表达,Western blot法检测外周血单核细胞中IRAK1、TRAF6蛋白的表达,酶联免疫吸附法检测血清中TNF-α、IL-6的水平。结果:与正常对照组比较,模型组小鼠的miR-146a表达增强,TNF-α、IL-6水平升高,IRAK1、TRAF6 mRNA和蛋白表达增强( $P<0.01$ )。与模型组比较,Dex中、高剂量组小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达增强,TNF-α、IL-6水平下降,IRAK1、TRAF6蛋白表达减弱( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),但IRAK1、TRAF6 mRNA表达变化不明显( $P>0.05$ )。与Dex高剂量组比较,miR-146a抑制剂+Dex组小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达减弱,TNF-α、IL-6水平升高,IRAK1、TRAF6蛋白表达增强( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),但IRAK1、TRAF6 mRNA表达变化不明显( $P>0.05$ )。结论:Dex可抑制脓毒症小鼠炎症反应,其机制可能与诱导miR-146a表达、抑制Toll样受体4/核因子κB通路中的两个重要接头蛋白IRAK1和TRAF6的表达有关。

**关键词** 脓毒症;右美托咪定;miR-146a;炎症反应;小鼠;Toll样受体4/核因子κB

## Study on the Effect and Its Mechanism of Dexmedetomidine on the Inflammatory Response in Septic Mice

GUO Mao, WANG Wenming (Dept. of Anesthesiology, Luzhou People's Hospital, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effect and its mechanism of dexmedetomidine (Dex) on inflammatory response in septic mice. METHODS: Mice were randomly divided into normal control group, model group, miR-146a inhibitor (50 mg/kg)+Dex (50 μg/kg) group, Dex low-dose, medium-dose, high-dose groups (10, 30, 50 μg/kg), 10 in each group. Except for normal control group, other groups were intraperitoneally injected lipopolysaccharide to induce septic models, intraperitoneally injected relevant medicines after 0.5 h. After drug intervention for 6 h, miR-146a expression, IRAK1 and TRAF6 mRNA expressions in peripheral blood mononuclear cells in each group were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction method. IRAK1, TRAF6 protein expressions in peripheral blood mononuclear cells in each group were detected by Western blot method. TNF-α, IL-6 levels in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent method. RESULTS: Compared with normal control group, miR-146a expression, TNF-α and IL-6 levels, IRAK1, TRAF6 mRNA and protein expressions in peripheral blood mononuclear cells in model group were increased ( $P<0.01$ ). Compared with model group, miR-146a expression in peripheral blood mono-

- 改善记忆的影响及在益智食品方面的应用研究进展[J]. 中国供销商情:乳业导刊,2003(1):18-20.
- [8] 王涛.普利醇抗帕金森病的药效学及其机制研究[D].北京:北京协和医学院,2009.
- [9] 杨梅.抗帕I号方剂治疗帕金森病机制的实验研究[D].武汉:华中科技大学,2006.
- [10] 奚月芬.我院2011—2013年抗帕金森病药使用分析[J].中国药房,2014,25(46):4333-4335.
- [11] Yasuda Y, Shinagawa R, Yamada M, *et al.* Long-lasting reactive changes observed in microglia in the striatal and substantia nigral of mice after 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine[J]. *Brain Res*, 2007, doi: 10.1016/j.brainres.2006.12.054.
- [12] Ohashi S, Mori A, Kurihara N, *et al.* Age-related severity of dopaminergic neurodegeneration to MPTP neurotoxicity causes motor dysfunction in C57BL/6 mice[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 401(1/2): 183-187.
- [13] Chang HC, Yang YR, Wang PS, *et al.* The neuroprotective effects of intramuscular insulin-like growth factor-1 treatment in brain ischemic rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64015.

\* 主治医师。研究方向:临床麻醉。电话:0830-2361931。E-mail:guomaolzyxy@163.com

(收稿日期:2016-10-24 修回日期:2016-12-09)

(编辑:邹丽娟)

nuclear cells in Dex medium-dose, high-dose groups were increased; TNF- $\alpha$  and IL-6 levels, IRAK1, TRAF6 protein expressions were decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); while IRAK1, TRAF6 mRNA expressions changed less obviously ( $P > 0.05$ ). Compared with Dex high-dose group, miR-146a expression, in peripheral blood mononuclear cells in miR-146a inhibitor+Dex group was decreased; TNF- $\alpha$  and IL-6 levels, IRAK1, TRAF6 protein expressions were increased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); while IRAK1, TRAF6 mRNA expressions changed less obviously ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Dex can inhibit the inflammatory response in septic mice. The mechanism may associate with inducing miR-146a expression and inhibiting the 2 important adaptor proteins IRAK1, TRAF6 expressions in Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B pathway.

**KEYWORDS** Sepsis; Dexmedetomidine; miR-146a; Inflammatory response; Mice; Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B

脓毒症(Sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征,病死率高,常发生于严重创伤、烧伤、外科手术术后。机体受感染因素刺激后激活体内炎症反应细胞,产生并释放大量炎性介质,其相互作用并级联放大,引起炎症反应失控导致脓毒症的发生。目前关于脓毒症的治疗策略有待深入研究,而阐明与脓毒症密切相关的抗炎因子及其调控机制,无疑有助于脓毒症的有效防治。微小RNA(microRNA, miR)是一系列单链非编码RNA,通过使mRNA降解或抑制其翻译调控基因表达,密切参与机体诸多生理、病理过程。研究显示,miR-146a与脓毒症密切相关,可通过调控重要的炎症Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B(TLR-4/NF- $\kappa$ B)信号通路发挥抗炎作用<sup>[1-2]</sup>。右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)系一种高效的 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药,是临床上应用广泛的麻醉辅助药,具有镇静、镇痛和抗焦虑等作用<sup>[3-4]</sup>。有研究发现,Dex有良好的抗炎、抗氧化效应,可发挥潜在的器官保护作用<sup>[5-6]</sup>,那么,Dex的抗炎作用是否与调节miR-146a相关?本文通过脂多糖(LPS)诱导的小鼠脓毒症模型,研究Dex对脓毒症小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达及其靶基因白细胞介素1(IL-1)受体相关激酶(IRAK1)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子6(TRAF6)mRNA和蛋白表达,以及血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的影响,进一步探讨Dex对脓毒症小鼠炎症反应的影响及机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

TJ-6低温离心机(美国Beckman公司);7500实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)仪(美国ABI公司);H1MF酶标仪(美国Bio-Tek公司);ChemiDoc Touch Western blot检测分析仪(美国Bio-Rad公司)。

### 1.2 药品与试剂

盐酸Dex注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:09081232,规格:200  $\mu$ g:2 mL);LPS(美国Sigma公司,批号:MFC00164401,来源于大肠埃希菌O55:B5,纯度:90%);miR-146a抑制剂(上海吉玛制药技术有限公司,批号:B03001,纯度:99%);Trizol总RNA提取试剂(美国Invitrogen公司);RIPA细胞裂解液、二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公

司);兔抗IRAK1、TRAF6多克隆抗体(英国Abcam公司);兔抗 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)多克隆抗体(美国CST公司);辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司);miRNA qRT-PCR试剂盒(美国GeneCopoeia公司);Ficoll-Paque PREMIUM细胞分离液(瑞典GE公司);荧光定量试剂盒Universal SYBR Green Master(德国Roche公司);TNF- $\alpha$ 、IL-6酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(美国R&D Systems公司)。

### 1.3 动物

SPF级BALB/c小鼠60只,♂,体质量18~22 g,均购自原泸州医学院实验动物中心,使用许可证号:SYXK(川)2013-065。

## 2 方法

### 2.1 模型的建立

参考文献[7]方法,采用ip LPS建立小鼠脓毒症模型,LPS注射剂量为20 mg/kg。小鼠注射LPS后出现寒战、呼吸频率加快、活动力降低、毛发耸立、解稀水样粪便等症状即为脓毒症模型建立成功。

### 2.2 分组与给药

将60只小鼠随机分为正常对照组、模型组、miR-146a抑制剂(50 mg/kg)+Dex(50  $\mu$ g/kg)组<sup>[8]</sup>和Dex低、中、高剂量组(10、30、50  $\mu$ g/kg)<sup>[9]</sup>,每组10只。除正常对照组小鼠ip生理盐水0.2 mL外,其余各组小鼠ip LPS建立脓毒症模型;0.5 h后ip相应药物,其中miR-146a抑制剂ip给药2 h后ip Dex。

### 2.3 qRT-PCR法检测miR-146a的表达

给药6 h后,摘除各组小鼠眼球取血,分离外周血单核细胞,提取细胞总RNA,以小核RNA U6(snRNA U6)为内参,qRT-PCR法检测miR-146a的表达。miR-146a上游引物为5'-TGAGAACTGAATTCCATGGGTT-3',下游通用引物由miRNA qRT-PCR试剂盒提供,扩增长度为100 bp;snRNA U6上游引物为5'-CGCTTCGGCAG-CACATATACTAA-3',下游引物为5'-TATGGAACGC-TTCACGAATTTGC-3',扩增长度为120 bp。扩增条件:95  $^{\circ}$ C预变性5 min;95  $^{\circ}$ C变性10 s,60  $^{\circ}$ C退火20 s,72  $^{\circ}$ C延伸20 s,40个循环。以循环阈值(*c*值)为统计参数,采

用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。

#### 2.4 Western blot法检测 IRAK1、TRAF6 蛋白的表达

将小鼠外周血单核细胞经含蛋白酶抑制剂的RIPA细胞裂解液裂解,4℃下12 000×g离心5 min,取上清,BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。取等量蛋白经10%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后,转入聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,于5%脱脂奶粉中室温封闭2 h。将膜分别置于兔抗 IRAK1、TRAF6、 $\beta$ -actin 多克隆抗体稀释液(稀释比例均为1:1 000)中,4℃孵育过夜,用PBST(含聚山梨酯20的磷酸盐缓冲液)洗膜3次,每次10 min;再将膜置于HRP标记的山羊抗兔IgG稀释液中(稀释比例为1:10 000),室温孵育2 h,PBST洗膜3次,每次10 min。将增强化学发光(ECL)底物滴加至PVDF膜上,通过Western blot检测分析仪收集荧光信号,应用Quantity One软件分析蛋白的灰度值,计算相对表达量。

#### 2.5 qRT-PCR法检测 IRAK1、TRAF6 mRNA 的表达

根据Trizol总DNA提取试剂说明书提取小鼠外周血单核细胞总RNA,利用PrimeScript RT reagent Kit将所得RNA反转录为cDNA,以 $\beta$ -actin为内参进行RT-PCR检测 IRAK1、TRAF6 mRNA 的表达。引物序列: $\beta$ -actin上游引物为5'-GATCAAGATCATTGCTCCTCCTGA-3',下游引物为5'-CAGCTCAGTAACAGTCCGCC-3',扩增长度为125 bp; IRAK1上游引物为5'-CCAA-CATTCCTTGCTTGCCC-3',下游引物为5'-TCTCTTG-TATACCTGTTCTCTGGG-3',扩增长度为108 bp; TRAF6上游引物为5'-TGAAGGAGAGAATCAGAGCAAG-3',下游引物为5'-GCCACACAGCAGTCACTTTC-3',扩增长度为121 bp。扩增条件:95℃预变性5 min;95℃变性10 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,40个循环。以循环阈值( $C_t$ 值)为统计参数,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。

#### 2.6 ELISA法检测血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平

采用ELISA法检测各组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,严格按照试剂盒说明书要求操作。

#### 2.7 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 小鼠外周血单核细胞中 miR-146a 表达情况

正常对照组、模型组、miR-146a抑制剂+Dex组和Dex低、中、高剂量组小鼠外周血单核细胞中miR-146a相对表达量分别为 $1.06 \pm 0.11$ 、 $3.36 \pm 0.25$ 、 $4.43 \pm 0.45$ 、 $3.60 \pm 0.21$ 、 $5.46 \pm 0.39$ 、 $8.67 \pm 0.46$ ( $n=10$ )。与正常对照组比较,模型组小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达增强( $P < 0.01$ )。与模型组比较,Dex中、高剂量组小鼠

外周血单核细胞中miR-146a表达增强( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与miR-146a抑制剂+Dex组比较,Dex高剂量组小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达增强( $P < 0.01$ )。

#### 3.2 小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 mRNA 及蛋白表达情况

与正常对照组比较,模型组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 mRNA 及蛋白表达增强( $P < 0.01$ )。与模型组比较,Dex中、高剂量组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 蛋白表达减弱( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与miR-146a抑制剂+Dex组比较,Dex高剂量组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 蛋白表达减弱( $P < 0.01$ )。与模型组比较,miR-146a抑制剂+Dex组和Dex各剂量组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 mRNA 表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 mRNA 及蛋白表达的测定结果见表1。

表1 各组小鼠外周血单核细胞中 IRAK1、TRAF6 mRNA 及蛋白表达的测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 Determination results of IRAK1, TRAF6 mRNA and protein expressions in the mice peripheral blood mononuclear cells of each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	mRNA 相对表达量		蛋白相对表达量	
	IRAK1	TRAF6	IRAK1	TRAF6
正常对照组	1.07±0.13	1.08±0.15	1.81±0.68	1.29±0.30
模型组	3.75±0.42**	4.24±0.46**	3.93±0.55**	3.40±0.66**
miR-146a抑制剂+Dex组	3.97±0.38	4.41±0.51	3.50±0.47	3.26±0.56
Dex低剂量组	3.66±0.45	4.01±0.42	3.79±0.21	3.22±0.67
Dex中剂量组	3.55±0.41	3.96±0.67	3.29±0.49 <sup>#</sup>	2.79±0.56 <sup>#</sup>
Dex高剂量组	3.54±0.43	3.88±0.48	2.30±0.46 <sup>##<math>\Delta</math></sup>	2.08±0.58 <sup>##<math>\Delta</math></sup>

注:与正常对照组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与miR-146a抑制剂+Dex组比较, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; vs. miR-146a inhibitor+Dex group,  <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.01$

#### 3.3 小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平变化

与正常对照组比较,模型组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平升高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,Dex中、高剂量组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。与miR-146a抑制剂+Dex组比较,Dex高剂量组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平降低( $P < 0.05$ )。各组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的测定结果见表2。

### 4 讨论

炎症因子的适度释放是机体对抗外界刺激、发挥自身免疫功能所必需的,但是过度的炎症反应会形成炎症“瀑布”反应,则易导致脓毒症的发生。重要的促炎因子TNF- $\alpha$ 主要由单核-巨噬细胞产生,是炎症反应中释放最早的重要内源性炎症因子之一,可直接损伤血管内皮细胞,并刺激IL-6等炎症因子产生。IL-6也是重要的促炎

表2 各组小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的测定结果  
( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Determination results of TNF- $\alpha$ , IL-6 levels in the mice serum of each group( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	TNF- $\alpha$ , pg/mL	IL-6, pg/mL
正常对照组	35.33 $\pm$ 4.04	20.06 $\pm$ 3.59
模型组	580.86 $\pm$ 35.13**	141.15 $\pm$ 17.49**
miR-146a抑制剂+Dex组	327.06 $\pm$ 16.82	105.55 $\pm$ 11.93
Dex低剂量组	562.24 $\pm$ 33.44	129.55 $\pm$ 22.89
Dex中剂量组	480.17 $\pm$ 40.97 <sup>#</sup>	83.97 $\pm$ 14.44 <sup>#</sup>
Dex高剂量组	199.97 $\pm$ 20.90 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	40.42 $\pm$ 6.10 <sup>#<math>\Delta</math></sup>

注:与正常对照组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, $^{\#}P < 0.05$ , $^{\#\#}P < 0.01$ ;与miR-146a抑制剂+Dex组比较, $^{\Delta}P < 0.05$

Note: vs. normal control group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group,  $^{\#}P < 0.05$ ,  $^{\#\#}P < 0.01$ ; vs. miR-146a inhibitor + dexmedetomidine group,  $^{\Delta}P < 0.05$

因子,是反映组织损伤程度的早期敏感性指标。有效抑制炎症因子的释放是脓毒症治疗的重要策略。目前的研究发现,Dex可通过抗交感、抑制细胞炎症和凋亡、抑制氧化应激反应、激活细胞保护信号通路等多种途径对机体多脏器如脑、心、肺和肾发挥潜在的器官保护效应<sup>[10]</sup>,但Dex的抗炎机制仍需要深入研究。本研究结果表明,Dex可降低脓毒症小鼠血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平,减弱其炎症反应。

TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路可促使大量炎症介质的产生释放,是诱导脓毒症发生的重要信号通路。LPS与TLR4结合并活化TLR4,与髓样分化蛋白88结合,进一步活化IRAK1、TRAF6,最后活化NF- $\kappa$ B抑制蛋白I $\kappa$ B激酶并降解I $\kappa$ B,使NF- $\kappa$ B激活,发生核转位,启动炎症基因转录及翻译。

研究显示,miR-146a的表达在脓毒症患者中显著增强,可作为潜在的判断脓毒症预后的指标<sup>[11]</sup>。miR-146a的靶基因是TLR4/NF- $\kappa$ B通路中的两个重要接头蛋白IRAK1和TRAF6,miR-146a通过抑制IRAK1和TRAF6蛋白的表达,负性调控TLR4/NF- $\kappa$ B通路,抑制炎症反应<sup>[12]</sup>。本研究发现,Dex可增强脓毒症小鼠外周血单核细胞中miR-146a表达,并相应地抑制miR-146a靶基因——炎症信号TLR4/NF- $\kappa$ B通路中重要的接头蛋白IRAK1和TRAF6的表达;同时,抑制miR-146a活性后,Dex的抗炎效应显著减弱,提示Dex的抗炎活性部分由诱导抗炎分子miR-146a介导。

综上所述,Dex可通过诱导miR-146a表达,下调IRAK1和TRAF6的表达,进而负性调控TLR4/NF- $\kappa$ B通路,并抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的释放,从而在脓毒症小鼠中发挥重要的抗炎效应,揭示了Dex抗炎作用的新机制。

## 参考文献

- [1] Olivieri F, Rippo MR, Prattichizzo F, et al. Toll like receptor signaling in "inflammaging": microRNA as new players[J]. *Immun Ageing*, 2013, doi: 10.1186/1742-4933-10-11.
- [2] Doxaki C, Kampranis SC, Eliopoulos AG, et al. Coordinated regulation of miR-155 and miR-146a genes during induction of endotoxin tolerance in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 195(12): 5750-5761.
- [3] Zamani MM, Keshavarz-Fathi M, Fakhri-Bafghi MS, et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: a systematic review[J]. *J Crit Care*, 2016, doi: 10.1016/j.jcrc.2015.11.013.
- [4] Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice: a review[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/9624.4946.
- [5] Tan F, Chen Y, Yuan D, et al. Dexmedetomidine protects against acute kidney injury through downregulating inflammatory reactions in endotoxemia rats[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(3): 365-370.
- [6] Xiang H, Hu B, Li Z, et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1763-1770.
- [7] Kalbitz M, Fattahi F, Herron TJ, et al. Complement destabilizes cardiomyocyte function in vivo after polymicrobial sepsis and in vitro[J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2353-2361.
- [8] Yuan Z, Luo G, Li X, et al. PPAR $\gamma$  inhibits HMGB1 expression through upregulation of miR-142-3p in vitro and in vivo[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(3): 158-164.
- [9] 霍江,李强,于颖群,等.右美托咪定对LPS所致脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *军事医学*, 2015, 39(12): 941-943.
- [10] 陈倩,顾健腾,鲁开智.右美托咪定的器官保护作用研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(25): 2385-2388.
- [11] Wang L, Wang HC, Chen C, et al. Differential expression of plasma miR-146a in sepsis patients compared with non-sepsis-SIRS patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4): 1101-1104.
- [12] Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Non-coding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases[J]. *FASEB J*, 2015, 29(9): 3595-3611.

(收稿日期:2016-12-22 修回日期:2017-03-10)

(编辑:邹丽娟)