

# 微小 RNA - 10b 对脓毒症急性肺损伤患者巨噬细胞胞葬的调控

孔祥旭 苏盛元 张月辉 曲婷婷

**摘要** **目的** 探讨微小 RNA - 10b (microRNA - 10, miR - 10b) 对脓毒症急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 患者巨噬细胞胞葬的调控。**方法** 回顾性分析 2022 年 10 月 ~ 2024 年 9 月在深圳市宝安区人民医院诊治的脓毒症患者 130 例, 按是否发生 ALI 分为对照组 ( $n = 75$ ) 和 ALI 组 ( $n = 55$ )。比较两组 miR - 10b、Krüppel 样因子 4/Mer 原癌基因酪氨酸激酶 (Krüppel - like factor 4/Mer proto - oncogene tyrosine kinase, KLF4/MerTK) 表达、胞葬功能, 分析 miR - 10b 表达与 KLF4/MerTK、胞葬功能、ALI 指标的相关性, 分析 miR - 10b、KLF4/MerTK、胞葬功能与脓毒症 ALI 的联系; 体外研究调控机制。**结果** ALI 组 miR - 10b 表达、急性生理与慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) -  $\alpha$ 、白细胞介素 (interleukin, IL) - 6 水平高于对照组, KLF4、MerTK 表达、胞葬功能、氧合指数 (oxygenation index, OI)、IL - 10 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); miR - 10b 表达与 KLF4/MerTK 信号通路、胞葬功能、OI、IL - 10 水平呈负相关, 与 APACHE II 评分、TNF -  $\alpha$ 、IL - 6 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ); miR - 10b、KLF4、MerTK 均是脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬功能缺陷的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。体外研究显示, siKLF4 细胞组 KLF4、MerTK 表达和胞葬功能均低于 siNC 细胞组 ( $P < 0.05$ )。**结论** miR - 10b 可减弱脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬, 其机制可能与抑制 KLF4/MerTK 信号通路的激活有关。

**关键词** 脓毒症 急性肺损伤 微小 RNA - 10b KLF4/MerTK 信号通路 巨噬细胞 胞葬

**中图分类号** R563; R446

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.015

**MicroRNA - 10b Regulates Macrophage Efferocytosis in Patients with Sepsis - induced Lung Injury.** KONG Xiangxu, SU Shengyuan, ZHANG Yuehui, et al. Department of Intensive Care Medicine, Shenzhen Baoan People's Hospital, Guangdong 518100, China

**Abstract Objective** To investigate the regulatory effect of microRNA - 10b (miR - 10b) on macrophage efferocytosis in patients with sepsis - induced acute lung injury (ALI). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 130 sepsis patients treated in Shenzhen Baoan People's Hospital from October 2022 to September 2024. The patients were divided into control group (75 cases) and ALI group (55 cases) according to whether ALI occurred or not. The expressions of miR - 10b, Krüppel - like factor 4/Mer proto - oncogene tyrosine kinase (KLF4/MerTK), and efferocytosis function were compared between the two groups; the correlation between miR - 10b expression and KLF4/MerTK, efferocytosis function, and ALI indicators was analyzed; the correlation between miR - 10b, KLF4/MerTK, efferocytosis and sepsis - ALI was analyzed; and regulatory mechanisms were studied *in vitro*. **Results** The expression of miR - 10b, APACHE II score, and the levels of TNF -  $\alpha$  and IL - 6 in the ALI group were higher than those in the control group, and the expressions of KLF4 and MerTK, efferocytosis function, oxygenation index (OI), and IL - 10 levels were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); miR - 10b expression was negatively correlated with the KLF4/MerTK signaling pathway, efferocytosis function, OI, and IL - 10 levels, and positively correlated with the APACHE II score, TNF -  $\alpha$ , and IL - 6 levels ( $P < 0.05$ ). miR - 10b, KLF4, and MerTK were independent factors influencing the defective macrophage efferocytosis function in patients with sepsis - induced ALI ( $P < 0.05$ ). *In vitro* studies showed that the expressions of KLF4 and MerTK, and efferocytosis function in the siKLF4 cell group were lower than those in the siNC cell group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** miR - 10b could weaken macrophage efferocytosis in patients with sepsis - induced ALI, and its mechanism may be related to the inhibition of the KLF4/MerTK signaling pathway activation.

**Key words** Sepsis; Acute lung injury; MicroRNA - 10b; KLF4/MerTK signaling pathway; Macrophage; Efferocytosis

基金项目: 广东省深圳市科研计划项目 (JCYJ20210324111013036); 广东省深圳市宝安区 2024 年度区属公立医院高质量发展研究项目 (BAG-ZL2024045); 广东省深圳市宝安区医学会医疗卫生科研项目 (BAYXH2023024)

作者单位: 518100 深圳市宝安区人民医院重症医学科 (孔祥旭、苏盛元、张月辉), 儿内科 (曲婷婷)

通信作者: 苏盛元, 电子邮箱: doctorkong29@outlook.com

脓毒症是由感染引发的全身炎症反应综合征,常导致多器官功能障碍,其中急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是最严重并发症之一<sup>[1]</sup>。尽管近年来治疗手段有所进展,但针对脓毒症 ALI 的特异性干预手段仍极为有限,亟需探索新的病理机制与治疗靶点。巨噬细胞作为肺组织中最主要的免疫效应细胞,其胞葬功能缺陷已被证实与急性呼吸窘迫综合征有关<sup>[2]</sup>。微小 RNA 作为表观遗传调控因子,能通过调控巨噬细胞极化与吞噬能力,在炎症性疾病中发挥关键作用。微小 RNA - 10b (microRNA - 10b, miR - 10b) 与肺部疾病的关系相对明确,但既往关于 miR - 10b 的研究多集中于肺部肿瘤<sup>[3,4]</sup>。如袁燕等<sup>[5]</sup>研究表明外泌体 miR - 10b 通过调控巨噬细胞 M2 极化促进肺腺癌 A549 细胞的侵袭和上皮间质转化。目前,对巨噬细胞胞葬这一清除凋亡细胞、维持组织稳态的关键功能在脓毒症 ALI 中的变化规律及调控机制仍知之甚少。基于此,本研究将 miR - 10b 与巨噬细胞胞葬在脓毒症 ALI 这一重要临床场景中联系起来,探讨了 miR - 10b 通过 KLF4/MerTK 信号通路调控脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬,为理解脓毒症免疫抑制期内无法有效清除凋亡细胞导致的“继发性损伤”提供全新的分子视角。现报道如下。

### 对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2022 年 10 月 ~ 2024 年 9 月在笔者医院确诊的脓毒症患者 130 例,按是否发生 ALI 分为对照组 ( $n = 75$ ) 和 ALI 组 ( $n = 55$ )。对照组患者中,男性 41 例,女性 34 例;年龄 30 ~ 77 岁,平均年龄  $58.59 \pm 14.23$  岁;体重指数 19 ~  $27\text{kg}/\text{m}^2$ ,平均体重指数  $23.61 \pm 6.67\text{kg}/\text{m}^2$ ;病程 3 ~ 51h,平均病程  $18.57 \pm 4.18\text{h}$ 。ALI 组患者中,男性 30 例,女性 25 例;年龄 31 ~ 79 岁,平均年龄  $58.64 \pm 11.76$  岁;体重指数 19 ~  $26\text{kg}/\text{m}^2$ ,平均体重指数  $23.59 \pm 7.01\text{kg}/\text{m}^2$ ;病程 5 ~ 50h,平均病程  $18.59 \pm 3.83\text{h}$ 。两组基本资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示组间具有可比性。本研究已通过深圳市宝安区人民医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:BYL20250306),所有患者已签署知情同意书,允许其临床数据及影像用于研究。

纳入标准:①临床资料数据完整;②符合脓毒症诊断标准<sup>[6]</sup>;③符合 ALI 诊断标准<sup>[7]</sup>;④年龄  $\leq 80$  岁。排除标准:①存在语言表达障碍者;②合并肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染等感染性疾病者;③存在器官移植病史者;④不配合本研究者。

2. 单核 - 吞噬细胞分离与培养:收集所有受试者的抗凝血 5ml,用 CD14 磁珠(德国 Miltenyi Biotec 公司,130050201)分选出单核细胞。添加终浓度为  $20\text{ng}/\text{ml}$  的重组人粒细胞 - 吞噬细胞集落刺激因子(上海碧云天生物技术有限公司,P5286)在  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱中进行为期 7 天的定向诱导分化为巨噬细胞。期间每 48h 半量换液并补充新鲜细胞因子,通过光学显微镜观察细胞形态学改变。

3. 巨噬细胞胞葬功能检测:用  $30000\text{J}/\text{cm}^2$  紫外线开盖照射人 II 型肺泡上皮细胞(美国 Procell 公司,CM - H209),维持 15min 诱导细胞凋亡,用 PKH26 膜标记探针(上海碧云天生物技术有限公司,C1031)染色后,将其加入贴壁的单核 - 吞噬细胞中,孵育 30min 后,用 0.4% 台盼蓝混匀。接着孵育 1min 后,加入胰酶细胞消化液(上海碧云天生物技术有限公司,C0201),离心收集细胞,流式细胞仪(美国 BD 公司,FACSCanto II)检测荧光强度。巨噬细胞携带的平均荧光强度代表吞噬凋亡细胞的能力,即胞葬功能<sup>[8]</sup>。

4. miR - 10b、KLF4、MerTK 基因表达检测:用 Trizol(美国 Invitrogen 公司,15596026)获取外周血或细胞总 RNA,检测 RNA 的纯度和浓度后,接着用 cDNA 试剂盒将  $1\mu\text{g}$  RNA 反转录合成 cDNA。使用 SYBR Green PCR Master Mix(美国 MCE 公司,HY - K0501A)进行实时荧光聚合酶链式反应,条件设置为  $95^\circ\text{C}$  维持 10min,45 个循环, $95^\circ\text{C}$  维持 15s, $60^\circ\text{C}$  维持 1min, $60^\circ\text{C}$  维持 1min, $4^\circ\text{C}$  保存。用 U6 为 miR - 10b 的内参基因,GAPDH 为 KLF4、MerTK 的内参基因。用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法算出基因相对表达量。

5. ALI 指标评估:入院当天,用急性生理与慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)系统评估所有受试者 APACHE II 评分;用全自动血气分析仪(西班牙沃芬公司,5700 型)分析受试者 24h 内的氧合指数(oxygenation index, OI)。

6. 血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) -  $\alpha$ 、白细胞介素(interleukin, IL) - 6、IL - 10 水平检测:受试者入院当前采集血液标本 5ml,并以  $3000\text{r}/\text{min}$  离心 10min,离心半径 9cm,进行低速离心,收集上清液,用酶联免疫吸附法检测 TNF -  $\alpha$ 、IL - 6、IL - 10 水平,具体操作方法完全参照试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,SEKH - 0047、SEKH - 0013、SEKH - 0018)说明书进行。

7. 细胞转染与实验分组:收集处于对数增殖期的单核细胞源性巨噬细胞,制备单细胞悬液后按2.5ml/孔接种于6孔培养板。当细胞融合度达到60% ± 5%时,更换无血清培养基进行转染前饥饿诱导12h。优化转染体系,使目的基因终浓度稳定于40nmol/L。NC细胞组加入等同量的缓冲液,siNC细胞组共转入miR-10b拮抗剂(广州锐博生物技术有限公司)和阴性空白对照siRNA(苏州吉玛基因股份有限公司),siKLF4细胞组共转入miR-10b拮抗剂(广州锐博生物技术有限公司)和siRNA-KLF4(苏州吉玛基因股份有限公司),各组均设6个生物学重复。

8. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析。对于连续型变量,所有计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验证实服从正态分布且Levene's检验证实方差齐性,以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异比较采用两独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),事后两两比较采用LSD法或Bonferroni校正

法;计数资料以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,组间差异比较采用Pearson  $\chi^2$  检验或Fisher确切概率法,当理论频数 $T < 1$ 时采用连续性校正 $\chi^2$  检验。采用Pearson分析患者miR-10b表达量与KLF4/MerTK信号轴、巨噬细胞胞葬功能、ALI指标等的相关性;采用Logistic回归分析miR-10b、KLF4/MerTK信号轴与脓毒症ALI巨噬细胞胞葬功能缺陷的联系。所有统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组miR-10b、KLF4/MerTK信号通路基因表达、巨噬细胞胞葬功能比较:两组患者外周血经分离诱导纯化后的单核细胞在含10%胎牛血清的RPMI1640完全培养基(美国Gibco公司,11875093)中培养7天后,通过光学显微镜观察发现,具有典型的巨噬细胞形态,包括胞体体积增大、伪足形成及贴壁生长等。ALI组miR-10b基因表达高于对照组,而KLF4、MerTK基因表达和巨噬细胞胞葬功能低于对照组( $P < 0.05$ ),详见表1。

表1 两组miR-10b、KLF4/MerTK信号通路基因表达、巨噬细胞胞葬功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | miR-10b     | KLF4        | MerTK       | 巨噬细胞胞葬功能       |
|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| 对照组( $n=75$ )  | 1.04 ± 0.19 | 1.02 ± 0.29 | 1.07 ± 0.26 | 167.21 ± 42.29 |
| ALI组( $n=55$ ) | 1.48 ± 0.25 | 0.74 ± 0.22 | 0.71 ± 0.18 | 96.72 ± 14.67  |
| <i>t</i>       | -16.798     | 14.517      | 17.562      | 21.775         |
| <i>P</i>       | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001         |

2. 两组APACHE II、OI及炎性细胞因子表达比较:ALI组APACHE II得分、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平高

于对照组,而OI、IL-10水平低于对照组( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组APACHE II、OI及炎性细胞因子表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | APACHE II(分) | OI(mmHg)       | TNF- $\alpha$ (pg/ml) | IL-6(pg/ml)  | IL-10(pg/ml) |
|----------------|--------------|----------------|-----------------------|--------------|--------------|
| 对照组( $n=75$ )  | 21.09 ± 4.46 | 352.41 ± 57.64 | 5.82 ± 1.14           | 9.27 ± 2.25  | 10.07 ± 2.61 |
| ALI组( $n=55$ ) | 24.47 ± 4.18 | 268.91 ± 61.02 | 10.05 ± 2.71          | 18.62 ± 4.53 | 8.42 ± 2.72  |
| <i>t</i>       | -12.642      | 20.071         | -21.478               | -24.657      | 11.527       |
| <i>P</i>       | <0.001       | <0.001         | <0.001                | <0.001       | <0.001       |

3. 患者miR-10b表达量与KLF4/MerTK信号通路、巨噬细胞胞葬功能、ALI指标的相关性:脓毒症ALI患者miR-10b表达与KLF4/MerTK信号通路激活程度、巨噬细胞胞葬功能、OI、IL-10水平呈负相关,而与APACHE II得分、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平呈正相关( $P < 0.05$ ),详见表3。

4. miR-10b、KLF4/MerTK信号通路与脓毒症ALI巨噬细胞胞葬功能的Logistic回归分析:以miR-

10b、KLF4、MerTK做为检验变量,均原值数据录入;状态变量以中位数为界值将巨噬细胞胞葬功能转化为二分类变量进行赋值(巨噬细胞胞葬功能 $\geq 94.64$ 赋值为0、巨噬细胞胞葬功能 $< 94.64$ 赋值为1),建立Logistic回归模型。结果显示,miR-10b、KLF4、MerTK均是脓毒症ALI患者巨噬细胞胞葬功能缺陷的独立影响因素( $P < 0.05$ ),详见表4。

表 3 miR - 10b 的相关性分析

| 项目             | r      | P      |
|----------------|--------|--------|
| KLF4           | -0.467 | 0.002  |
| MerTK          | -0.571 | <0.001 |
| 巨噬细胞胞葬功能       | -0.647 | <0.001 |
| APACHE II      | 0.597  | <0.001 |
| OI             | -0.582 | <0.001 |
| TNF - $\alpha$ | 0.429  | 0.011  |
| IL - 6         | 0.605  | <0.001 |
| IL - 10        | -0.588 | <0.001 |

5. 体外研究验证 miR - 10b 抑制 KLF4/MerTK 信号通路弱化巨噬细胞胞葬功能: siKLF4 细胞组、siNC 细胞组 miR - 10b 基因表达均低于 NC 细胞组, 而 KLF4、MerTK 基因表达和巨噬细胞胞葬功能均高于 NC 细胞组; siKLF4 细胞组 KLF4、MerTK 基因表达和巨噬细胞胞葬功能均低于 siNC 细胞组 ( $P < 0.05$ ), 详见表 5。

表 4 Logistic 回归分析

| 项目        | $\beta$ | SE    | Wald   | OR(95% CI)           | P      |
|-----------|---------|-------|--------|----------------------|--------|
| miR - 10b | 1.225   | 0.267 | 21.050 | 3.404(2.018 ~ 5.742) | <0.001 |
| KLF4      | 0.742   | 0.276 | 7.228  | 2.010(1.223 ~ 3.607) | <0.001 |
| MerTK     | 0.311   | 0.146 | 4.537  | 1.365(1.025 ~ 1.817) | 0.002  |

表 5 验证 miR - 10b 抑制 KLF4/MerTK 信号通路弱化巨噬细胞胞葬功能( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | n | miR - 10b         | KLF4               | MerTK              | 巨噬细胞胞葬功能              |
|------------|---|-------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| NC 细胞组     | 6 | 1.02 $\pm$ 0.27   | 1.04 $\pm$ 0.31    | 1.02 $\pm$ 0.22    | 96.83 $\pm$ 20.72     |
| siNC 细胞组   | 6 | 0.62 $\pm$ 0.11 * | 1.51 $\pm$ 0.37 *  | 1.56 $\pm$ 0.33 *  | 161.56 $\pm$ 31.15 *  |
| siKLF4 细胞组 | 6 | 0.59 $\pm$ 0.13 * | 1.27 $\pm$ 0.22 ** | 1.29 $\pm$ 0.27 ** | 134.67 $\pm$ 27.79 ** |

与 NC 细胞组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 siNC 细胞组比较, \*\*  $P < 0.05$

## 讨 论

脓毒症作为全身性感染引发的过度炎症反应综合征,其病理进程呈发病急、进展快等特征,临床干预难度显著<sup>[9]</sup>。ALI 作为脓毒症最常见的并发症,其发生机制与全身炎症反应综合征引发的肺毛细血管通透性增加密切相关,甚至引发顽固性低氧血症<sup>[10]</sup>。这种病理性改变不仅造成肺组织实质性损伤,更可通过级联反应引发多器官功能障碍综合征。而胞葬功能受损会导致凋亡细胞不能被及时清除,进而发生二次坏死,释放内容物,从而维持和加剧局部炎症,并阻碍组织修复,这就是为何脓毒症中巨噬细胞功能紊乱往往会诱发器官损伤的重要原因<sup>[11]</sup>。其中,MerTK 是介导胞葬的核心受体,其表达下调与胞葬功能受损有关,但其上游调控机制,特别是在脓毒症中的精细调控网络仍不十分明晰。

本研究发现 ALI 组 miR - 10b 基因表达高于对照组,而 KLF4、MerTK 基因表达和巨噬细胞胞葬功能低于对照组,提示脓毒症 ALI 患者存在 miR - 10b 过表达、巨噬细胞胞葬受损的状况。近年来,miR - 10b 在肺部疾病中的调控作用备受关注。史雪珺等<sup>[12]</sup>研究发现,长链非编码 RNA C14orf132 可通过靶向下调 miR - 10b,进而抑制自噬的途径降低肺癌细胞对顺铂的耐药性。在肺纤维化中,KLF4 表达显著降低,与

肺泡上皮细胞衰老标志物 p16、p21 表达上调及端粒酶逆转录酶表达下调密切相关;当过表达 KLF4 可减轻博来霉素诱导的肺纤维化,减少胶原沉积,并保护端粒长度,提示 KLF4 在肺纤维化发生、发展中具有保护作用<sup>[13]</sup>。KLF4 作为巨噬细胞表型可塑性的核心调控因子,其功能缺失可显著增强 M1 型极化倾向性(促炎表型),加重炎症反应和组织损伤<sup>[14]</sup>。据报道,急性呼吸窘迫综合征病理进程和肺泡巨噬细胞胞葬作用受损密切相关,而 MerTK 受体介导胞葬作用及下游信号转导在促进炎症消退中扮演重要角色<sup>[15,16]</sup>。此外,APACHE II 评分与脓毒症 ALI 的关系较为确切,万培香等<sup>[17]</sup>报道脓毒症并发 ALI 患者 APACHE II 评分显著高于脓毒症患者。梅凯等<sup>[18]</sup>研究指出低水平 OI、高 APACHE II 评分是影响脓毒症 ALI 患者不良预后的危险因素,脓毒症 ALI 患者的促炎性细胞因子 IL - 6、TNF -  $\alpha$  水平均要高于脓毒症患者;同样的,本研究发现 ALI 组 APACHE II 评分、TNF -  $\alpha$ 、IL - 6 水平高于对照组,而 OI、IL - 10 水平低于对照组。

近年来,越来越多微小 RNA 在 ALI 免疫调节中发挥重要作用被证实,如钟颖等<sup>[19]</sup>研究发现 miR - 20b - 5p 通过靶向调控 NFKBIZ 基因抑制 ALI 中巨噬细胞极化和铁死亡。传统上对脓毒症 ALI 机制的研

究多集中于“炎症风暴”,而对后续“免疫抑制”阶段中清除能力下降导致的组织损伤修复障碍关注相对不足。本研究发现脓毒症 ALI 患者 miR - 10b 表达与 KLF4/MerTK 信号通路激活程度、巨噬细胞胞葬功能、OI、IL - 10 水平呈负相关,而与 APACHE II 评分、TNF -  $\alpha$ 、IL - 6 水平呈正相关,侧面说明 miR - 10b 异常高表达会弱化脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬,其机制可能与抑制 KLF4/MerTK 信号轴激活有关。进一步 Logistic 回归分析显示,miR - 10b、KLF4、MerTK 均是脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬功能缺陷的独立影响因素,表明 miR - 10b、KLF4、MerTK 均与脓毒症 ALI 患者巨噬细胞胞葬功能受损密切相关。

Li 等<sup>[20]</sup> 研究揭示蔬菜或水果里的原儿茶酸能解除 KLF4 的限制,转录激活 MerTK,进而促进巨噬细胞持续性胞葬,改善动脉粥样硬化斑块稳定性;同样的,本研究体外实验显示,siKLF4 细胞组、siNC 细胞组 miR - 10b 基因表达均低于 NC 细胞组,而 KLF4、MerTK 基因表达和巨噬细胞胞葬功能均高于 NC 细胞组;siKLF4 细胞组 KLF4、MerTK 基因表达和巨噬细胞胞葬功能均低于 siNC 细胞组,表明 KLF4 拮抗剂会逆转敲低 miR - 10b 促进 MerTK 介导单核 - 吞噬细胞胞葬的效果,提示 miR - 10b 拮抗剂具有增强脓毒症 ALI 巨噬细胞胞葬的作用,这可能与激活 KLF4/MerTK 信号轴有关。郭畅等<sup>[21]</sup> 通过双荧光素酶报告基因实验证实,miR - 10b 与 KLF4 基因 3'非翻译区存在特异性结合位点,介导转录后靶向调控作用。其调控网络通过 KLF4/Notch - 1/STAT3 信号级联放大效应,此分子级联反应可加速动脉壁炎性细胞浸润及基质金属蛋白酶活性上调,最终促进腹主动脉瘤直径扩张。MerTK 受体是 TAM 受体家族成员之一,表达于所有组织巨噬细胞表面。王上元等<sup>[22]</sup> 研究指出,急性呼吸窘迫综合征病理进程和肺泡巨噬细胞胞葬作用受损密切相关,MerTK 受体介导胞葬作用及下游信号转导在促进炎症消退中扮演重要角色;以上这些研究结论与本研究类似。

综上所述,脓毒症 ALI 患者呈现 miR - 10b 基因高表达、KLF4/MerTK 信号轴激活不足、巨噬细胞胞葬功能受损等状况;miR - 10b 可能通过抑制 KLF4/MerTK 信号通路,进而弱化患者巨噬细胞胞葬,这不仅是 ALI 的“结果”,更是驱动损伤持续恶化的“原因”。这一发现将研究视角从单纯的抗炎扩展到了恢复体内环境稳定,极大地丰富了对脓毒症病理生理全过程的认识,为脓毒症 ALI 的防治提供了新线索。

然而,本研究仍存在缺乏体内干预研究、单中心、样本量偏小等不足之处,这些有待于后续开展深入研究以完善研究数据。

**利益冲突声明:** 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- 1 马静, 郑喜胜, 李长力, 等. 血清微小 RNA - 499a - 5p、成纤维细胞生长因子 9、炎症因子与脓毒症所致急性肺损伤患者病情严重程度和预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(8): 55 - 60
- 2 周欣雨, 金佳佳, 吕镡烽, 等. 巨噬细胞胞葬在肺部疾病中作用的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(10): 787 - 792
- 3 曾龙剑, 吴锡南, 杨凯云, 等. miR - 10b、miR - 18b 及 miR - 130b 在肺癌中的表达研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(10): 28 - 31
- 4 Setiawan L, Setiabudy R, Kresno SB, et al. Circulating miR - 10b, soluble urokinase - type plasminogen activator receptor, and plasminogen activator inhibitor - 1 as predictors of non - small cell lung cancer progression and treatment response[J]. Cancer Biomark, 2024, 39(2): 137 - 153
- 5 袁燕, 郭利敏, 郭珊. 外泌体 miR - 10b 通过调控巨噬细胞 M2 极化促进肺腺癌 A549 细胞的侵袭和上皮间质转化[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(12): 835 - 842
- 6 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741 - 756
- 7 赖冬, 田艳, 何飞, 等. 4 项指标检测对急性肺损伤合并重度感染的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 475 - 478
- 8 杨昊若, 樊茂蓉, 杨斌. 基于 PPAR $\gamma$ /LXR -  $\alpha$  信号通路探讨槲皮素对急性肺损伤肺泡巨噬细胞胞葬功能影响机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(2): 147 - 154, 161
- 9 邢小艳, 刘力瑞, 白龙, 等. 脓症患者血清 NLR3、ECM1 表达与急性呼吸窘迫综合征的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(21): 38 - 42, 47
- 10 郑卫伟, 张志斌. 血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症并发急性肺损伤的效果及对 HMGB1/TLR4/NF -  $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(2): 259 - 263
- 11 Jin J, Ma L, Li L, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase deficiency impairs efferocytosis and resolution of acute lung injury[J]. Respir Res, 2025, 26(1): 189
- 12 史雪珺, 俞小卫. LncRNA C14orf132 靶向 miR - 10b 调节自噬增强肺癌细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 470 - 474
- 13 Wang H, Xu H, Lyu W, et al. KLF4 regulates TERT expression in alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 435
- 14 Wen Y, Lu X, Ren J, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNF $\alpha$  - mediated kidney injury and fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(10): 1925 - 1938

(下转第 94 页)

- [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(2): 158 – 176
- 2 Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(1): 58 – 69
  - 3 Hao J, Sun W, Xu H. Pathogenesis of concanavalin a induced autoimmune hepatitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 102: 108411
  - 4 Njunge LW, Estania AP, Guo Y, *et al*. Tumor progression locus 2 (TPL2) in tumor – promoting inflammation, tumorigenesis and tumor immunity[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8343 – 8364
  - 5 马雄, 王绮夏, 肖潇, 等. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 42 – 49
  - 6 Sirbe C, Simu G, Szabo I, *et al*. Pathogenesis of autoimmune hepatitis – cellular and molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13578
  - 7 Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: current and future therapies [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(6): e0458
  - 8 Hong W, Kong M, Qi M, *et al*. BRG1 mediates nephronectin activation in hepatocytes to promote T lymphocyte infiltration in ConA – induced hepatitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 587502
  - 9 Ye T, Wang T, Yang X, *et al*. Comparison of concanavalin a – induced murine autoimmune hepatitis models[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 46(3): 1241 – 1251
  - 10 Liu G, Zhang Y, Han S, *et al*. TPN10466 ameliorates concanavalin A – induced autoimmune hepatitis in mice via inhibiting ERK/JNK/p38 signaling pathway [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(4): e2250100
  - 11 El – Kashef DH, Abdelrahman RS. Montelukast ameliorates concanavalin A – induced autoimmune hepatitis in mice via inhibiting TNF – alpha/JNK signaling pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 393: 114931
  - 12 Wang L, Yan F, Zhang J, *et al*. Cornuside improves murine autoimmune hepatitis through inhibition of inflammatory responses[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155077
  - 13 Wang K, Hao Z, Xie J, *et al*. Nrf2 – dependent hepatoprotective effect of ellagic acid in titanium dioxide nanoparticles – induced liver injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156064
  - 14 He Y, Ding M, Zhang J, *et al*. Astaxanthin alleviates autoimmune hepatitis by modulating CD8(+) T cells: insights from mass cytometry and single – cell RNA sequencing analyses[J]. *Adv Sci: Weinheim*, 2024, 11(30): e2403148
  - 15 Yadav S, Sharma A, Nayik G A, *et al*. Review of shikonin and derivatives: isolation, chemistry, biosynthesis, pharmacology and toxicology[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 905755
  - 16 Wang Y, Wu T, Tsai M, *et al*. TPL2 kinase activity regulates microglial inflammatory responses and promotes neurodegeneration in tauopathy mice[J]. *Elife*, 2023, 12: e83451
  - 17 Gutierrez AH, Mazariegos MS, Alemany S, *et al*. Tumor progression locus 2 (TPL2): a Cot – plicated progression from inflammation to chronic liver disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(4): 166660
  - 18 Voigt S, Sterz KR, Gehler F, *et al*. A central role of IKK2 and TPL2 in JNK activation and viral B – cell transformation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 685
  - 19 Blair L, Pattison MJ, Chakravarty P, *et al*. TPL – 2 inhibits IFN – beta expression via an ERK1/2 – TCF – FOS axis in TLR4 – stimulated macrophages[J]. *J Immunol*, 2022, 208(4): 941 – 954
  - 20 Kalchier – Dekel O, Yao X, Barochia AV, *et al*. Apolipoprotein E signals via TLR4 to induce CXCL5 secretion by asthmatic airway epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(2): 185 – 197
  - 21 杨洁, 刘洁, 陈吉, 等. TPL2 抑制剂对溃疡性结肠炎小鼠的作用及机制研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2024, 33(6): 680 – 684
  - 22 Senger K, Pham VC, Varfolomeev E, *et al*. The kinase TPL2 activates ERK and p38 signaling to promote neutrophilic inflammation[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(475): eaah4273

(收稿日期: 2025 – 04 – 25)

(修回日期: 2025 – 09 – 23)

(上接第 87 页)

- 15 Mahida RY, Scott A, Parekh D, *et al*. Acute respiratory distress syndrome is associated with impaired alveolar macrophage efferocytosis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(3): 2100829
- 16 Doran AC, Yurdagul A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4): 254 – 267
- 17 万培香, 汪洁, 汪红英, 等. 脓毒症患者外周血 miRNA – 216a 和 miR – 21 水平与肺损伤的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(13): 1926 – 1930
- 18 梅凯, 唐兰, 于佳, 等. 脓毒症急性肺损伤患者血清 CircAKRD36 表达与炎症因子水平及预后相关[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(5): 412 – 417
- 19 钟颖, 彭琴, 林相龙, 等. 微小 RNA – 20b – 5p 通过靶向 NFKBIZ 基因调控急性肺损伤中巨噬细胞极化和铁死亡[J]. *中华实验外科杂志*, 2023, 40(8): 1494 – 1499
- 20 Li Q, Liu X, Du Y, *et al*. Protocatechuic acid boosts continual efferocytosis in macrophages by derepressing KLF4 to transcriptionally activate MerTK[J]. *Sci Signal*, 2023, 16(786): eabn1372
- 21 郭畅, 刘欣, 李妍洁, 等. miR – 10b 通过激活 KLF4/Notch – 1/STAT3 信号途径加速腹主动脉瘤的进展[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(5): 329 – 336
- 22 王上元, 朱亚婕, 潘曙明. MerTK 受体介导胞葬作用在 ALL/ARDS 中的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(8): 1149 – 1152

(收稿日期: 2025 – 07 – 23)

(修回日期: 2025 – 09 – 12)