

CTRP3 通过 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤*

刘芳¹ 王布¹ 张长洪² 邹芳¹ 郭志青¹ 宋宇烜¹ 刘建华²

(河北北方学院附属第一医院 1. 呼吸与危重症医学科; 2. RICU, 河北 张家口 075000)

【摘要】 目的 探究 CTRP3 对脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)的保护性机制。方法 在小鼠气管内滴注 3 mg/kg LPS 建立 ALI 模型,并随机分为对照组、LPS 组、LPS+LV-NC 和 LPS+LV-CTRP3 组 4 组。采用定量实时聚合酶链反应法(qRT-PCR)检测肺组织中 CTRP3 的表达水平;HE 染色用于评估肺组织学;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和白细胞介素-1 β 的表达;试剂盒检测 SOD、CAT、GSH-Px 和 MDA 含量变化;Western blot 检测机制相关蛋白的表达。结果 与对照组比较,ALI 小鼠肺组织中 CTRP3 的表达显著降低($P<0.05$)。与 LPS 组比较,CTRP3 过表达可减轻病理损伤;显著减少总炎症细胞和中性粒细胞计数($P<0.05$);抑制炎症介质释放和氧化应激反应($P<0.05$);激活沉默信息调节器 1(SIRT1)调节 p65 磷酸化和 p53 乙酰化($P<0.05$)。结论 CTRP3 通过调节 SIRT1 介导的 NF- κ B/p53 信号通路在 ALI 小鼠中发挥保护作用,这是一种有希望的 ALI 治疗策略。

【关键词】 CTRP3;肺损伤;炎症反应;氧化应激

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 005

CTRP3 ameliorates lipopolysaccharides-induced acute lung injury in mice through SIRT1/NF- κ B signaling pathway

LIU Fang¹, WANG Bu¹, ZHANG Changhong², ZOU Fang¹, GUO Zhiqing¹, SONG Yuxuan¹, LIU Jianhua²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China;

2. RICU, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the protective mechanism of CTRP3 on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI). **Methods** ALI model was established by injecting 3 mg/kg LPS into the trachea of mice, and the mice were randomly divided into 4 groups: control group, LPS group, LPS+LV-NC group and LPS+LV-CTRP3 group. The expression level of CTRP3 in lung tissues was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). HE staining was used to evaluate lung histology. The expressions of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6 and IL-1 β in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The contents of SOD, CAT, GSH-Px and MDA were detected by the kit. Western blot was used to detect the expression of mechanism-related proteins. **Results** Compared with the control group, the expression of CTRP3 in ALI mice lung tissue was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with LPS group, overexpression of CTRP3 could alleviate pathological injury, significantly reduce the total inflammatory cells and neutrophils ($P<0.05$), inhibit the release of inflammatory mediators and oxidative stress response ($P<0.05$). Overexpression of CTRP3 activated silencing information modulator 1 (SIRT1) to regulate p65 phosphorylation and p53 acetylation ($P<0.05$). **Conclusion** CTRP3 plays a protective role in ALI mice by regulating NF- κ B/p53 signaling pathway mediated by SIRT1, which is a promising treatment strategy for ALI.

【Key words】 CTRP3; Lung injury; Inflammatory response; Oxidative stress

基金项目:河北省 2021 年度医学科学研究项目(0210267)

引用本文:刘芳,王布,张长洪,等. CTRP3 通过 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 28-33.

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 005

急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)是临床医生面临的一个重大挑战^[1],它是一种急性进行性肺功能不全或呼吸衰竭,由肺部各种内外因素引起,死亡率高达 40%^[2]。此外,由于肺泡屏障通透性增加,以肺泡上皮和毛细血管内皮为特征快速肺泡损伤导致空气水肿和炎症^[3-4],也是 ALI 发展的重要因素。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的肺损伤模型已广泛应用于肺损伤的研究。ALI 没有特定的治疗方案,目前,辅助通气和药物治疗是主要的临床应用方法^[5]。因此,开发新的有效策略对于临床治疗 ALI 具有重要意义。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)是一种新型的脂肪因子,属于脂联素分支蛋白中高度保守的 CTRP 超家族^[6]。它主要在脂肪组织中表达,也在心脏和肝脏中发现^[7]。以往研究表明,CTRP3 是 LPS 的内源性拮抗剂^[8],CTRP3 的异常表达与多种类型的人类疾病有关,如关节炎^[9]和心肌功能障碍^[6]等。尽管如此,CTRP3 在 ALI 中的生物学作用和潜在的分子机制仍不清楚。本研究旨在确定 CTRP3 对 LPS 诱导的 ALI 小鼠中的作用,并阐明潜在的分子机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 慢病毒 CTRP3 (LV-CTRP3)和 (LV-NC)载体购自上海吉玛公司;ELISA 试剂盒购自美国 Millipore 公司;丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)购自南京建成生物公司;抗体购自美国 CST 公司。

1.2 实验动物 40 只雄性 C57BL/6 小鼠(6~8 周龄,20~24 g)购自河北省实验动物中心,许可证号:SCXK(冀)2018-004。所有小鼠饲养在(22±2)℃和 50%湿度的塑料笼中,在 12 h 的光/暗循环中自由获取食物和水。本研究通过医院动物伦理委员会审核批准。

1.3 动物模型及分组 气管内滴注 LPS 建立 ALI 小鼠模型^[4],随机分为对照组、LPS 组、LPS+LV-NC (2 mg/kg)组、LPS+LV-CTRP3 (2 mg/kg)4 组,每组各 10 只。LPS 组小鼠气管内滴注 3 mg/kg LPS 建立 ALI 模型。同时,对照组小鼠气管内滴注等量生理盐。LPS+LV-CTRP3 组小鼠静脉注射 LV-CTRP3 慢病毒(2×10^7 转导单位/mL),LPS+LV-NC 组小鼠静脉注射等量 LV-NC 慢病毒。LPS 处理前,LPS+LV-NC 组和 LPS+LV-CTRP3 组每天注射一次,连续 3 d。LPS 诱导 48 h 后人道处死小鼠。打开胸腔,右肺用 0.9%生理盐水灌洗。收集支气管肺泡灌洗液(BALF),并使用冷却离心机(4000 rpm)在 4℃下离心 15 min。BALF 上清液储存在-80℃下,直至进一步分析。称量一小块左肺,用冰冷的生理盐水冲洗,然

后在 10%中性福尔马林液中固定,并用于后续实验分析。

1.4 qRT-PCR 实验 使用 TRIzol 试剂(大连宝生物公司)从肺组织中提取总 RNA,并根据照制造商的说明,将其反向转录为互补 DNA(cDNA)。使用 SYBRP remix Ex Taq™试剂盒(日本 Takara 公司)进行对其 qRT-PCR 检测。使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法分析其 mRNA 表达量。CTRP3 正向引物 5'-ATGGAGGTGAGCAGAAGAGC-3',CTRP3 反向引物 5'-CACAGTCCCCGTTTTAGCAT-3'; β -actin 正向引物 5'-GATCATTGCTCCTCCTGAG-3', β -actin 反向引物 5'-ACTCCTGCTTGCTGATCCAC-3'。

1.5 苏木精-伊红(H&E)染色 新鲜肺标本用 4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,然后进行 5 μ m 切片。按照标准程序^[10]对肺组织的石蜡切片进行 H&E 染色以进行组织学检查。在光学显微镜下随机拍摄图像,并由两位经验丰富的病理学家双盲评估。

1.6 肺湿/干比测量 分离小鼠右肺并称重作为湿重,然后在 80℃下干燥 48 h 并测量其干重。湿/干比作为肺水肿的指标。

1.7 ELISA 试验 根据制造商的方案,使用 ELISA 试剂盒评估 TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 在 BALF 样本中表达。

1.8 SOD, CAT, GSH-Px 和 MDA 测定 切除小鼠肺组织并制备匀浆液。按照制造商说明,使用诊断试剂盒测定上清液中 SOD、CAT、GSH-PX 和 MDA 的含量。

1.9 免疫组织化学(IHC)肺组织的石蜡切片在脱石蜡和再水化之后,用柠檬酸修复抗原,3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶。然后,孵育特异性一抗(抗 SIRT1 和抗 p-NF- κ B p65)4℃过夜。PBS 洗涤 3 次后,将切片与二抗结合在 37℃下孵育 1 h,用二氨基联苯胺(DAB)对载玻片进行染色。IHC 阳性结果以棕色表示,使用 Image Pro Plus 6.0 软件计算平均光密度(AOD)。

1.10 Western Blot 用 RIPA 裂解 缓冲液在 4℃下提取肺肌组织总蛋白,使用 BCA 试剂盒(北京碧云天公司)测定蛋白质浓度。用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)对目标蛋白进行电泳,然后转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。5%脱脂牛奶封闭 1 h 后,用稀释的一抗 SIRT1、磷酸化 p65、p65 和乙酰化 p53 于 4℃环境中孵育过夜。用 TBST 洗涤 3 次后,与辣根过氧化物酶结合的二抗在室温下孵育 1 h,并用 ECL 化学发光试剂显示信号。 β -actin 用作内参对照。

1.11 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计

学分析, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTRP3 在 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺中下调

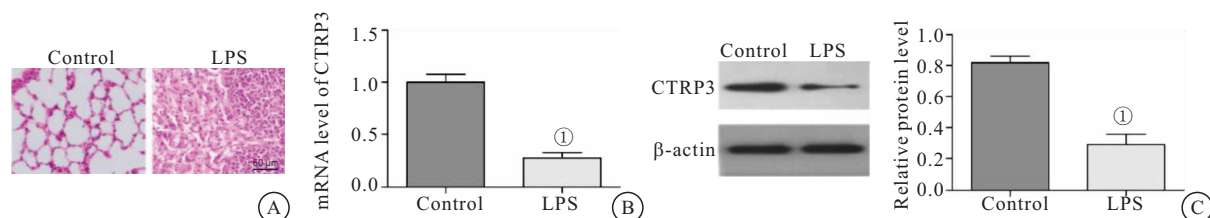


图 1 CTRP3 在 ALI 小鼠中下调

Figure 1 Down-regulation of CTRP3 in ALI mice

注: 与对照组比较, ① $P < 0.01$

2.2 CTRP3 过表达 减弱 LPS 诱导的肺损伤 为了证实提高体内 CTRP3 的表达是否可以缓解小鼠 ALI 过程, 本研究通过尾静脉注射携带 CTRP3 基因的慢病毒载体 (LV-CTRP3)。与 LPS 组相比, CTRP3 的 mRNA 和蛋白水平显著升高 ($P < 0.05$)。此外, 与

研究构建了 LPS 诱导的小鼠肺损伤模型, 48 h 后收集小鼠肺组织进行 HE 染色。与对照组相比, LPS 组肺泡外膜增厚、出血和肺水肿。此外, 与对照组相比, ALI 小鼠肺组织中 CTRP3 的表达显著下调 ($P < 0.05$)。见图 1。

LPS 组相比, ALI 小鼠肺泡外膜增厚、出血和肺水肿显著减轻。与对照组相比, LPS 组肺损伤评分和肺含水量明显增加 ($P < 0.05$)。与 LPS 组相比, CTRP3 过表达显著降低肺损伤评分和肺湿干比 ($P < 0.05$)。见图 2。

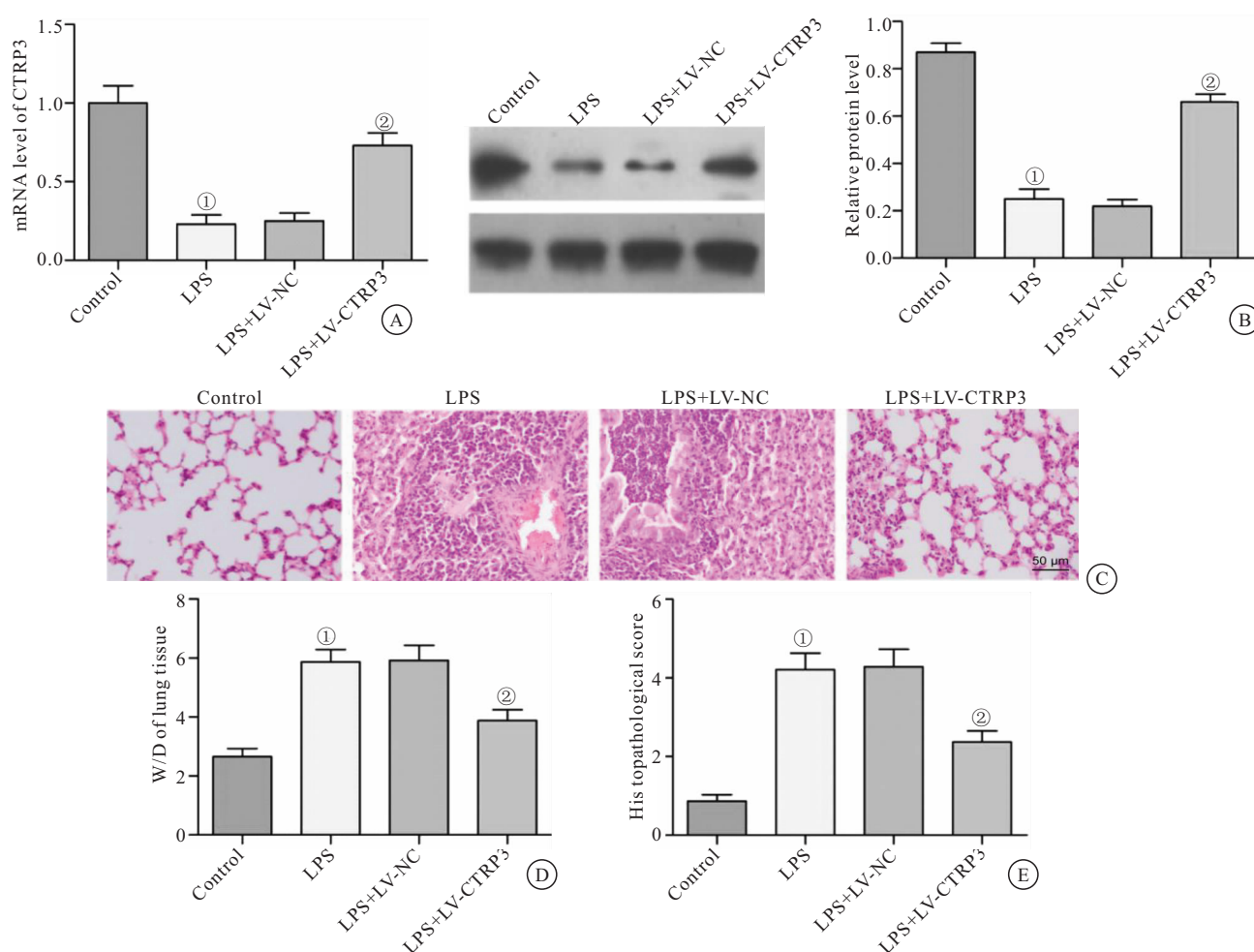


图 2 CTRP3 过表达对肺组织损伤的影响

Figure 2 Effect of CTRP3 overexpression on lung tissue injury

注: A. qRT-PCR 检测肺组织中 CTRP3 的水平; B. WB 检测小鼠肺组织中 CTRP3 的表达; C. HE 染色评估肺组织损伤; D. 肺湿干比; E. 肺损伤评分。与对照组比较, ① $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, ② $P < 0.05$

2.3 CTRP3 过表达 缓解 LPS 诱导的炎症反应与对照组相比, LPS 显著增加 BALF 中的总炎症细胞和中性粒细胞计数 ($P < 0.05$), 显著提高肺组织 MPO 活性 ($P < 0.05$)。与 LPS 组相比, CTRP3 过表达显著抑制 LPS 诱导的总炎症细胞和中性粒细胞计数的增加 ($P < 0.05$), 显著抑制 LPS 诱导的 MPO 活性 ($P <$

0.05)。与对照组相比, ALI 小鼠 BALF 中的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与 LPS 组相比, CTRP3 过表达显著降低 ALI 小鼠 BALF 中的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平 ($P < 0.05$), 表明 CTRP3 过表达缓解了 ALI 小鼠中的炎症反应。见图 3。

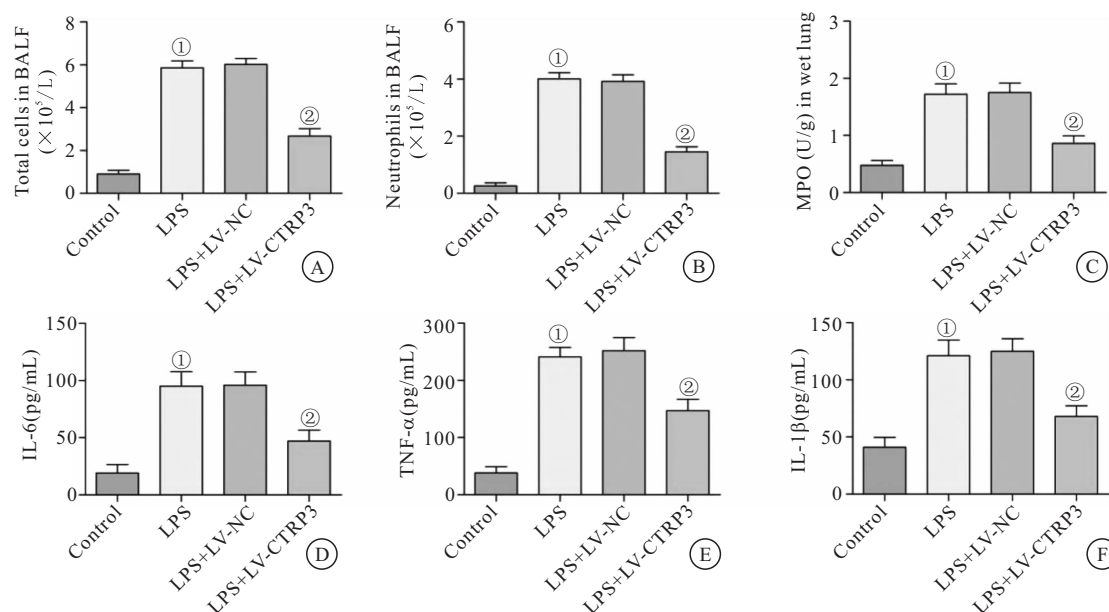


图 3 CTRP3 过表达对 ALI 小鼠炎症反应的影响

Figure 3 Effect of CTRP3 overexpression on inflammatory response in ALI mice

注:与对照组比较,① $P < 0.01$;与 LPS 组比较,② $P < 0.05$

2.4 CTRP3 过表达 减少 LPS 诱导的氧化应激与对照组相比, LPS 组的 MDA 含量显著增加, SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性显著降低 ($P < 0.05$)。与

LPS 组相比, CTRP3 过表达显著逆转了氧化参数的变化 ($P < 0.05$), 表明 CTRP3 过表达可减少 ALI 小鼠中的氧化应激。见图 4。

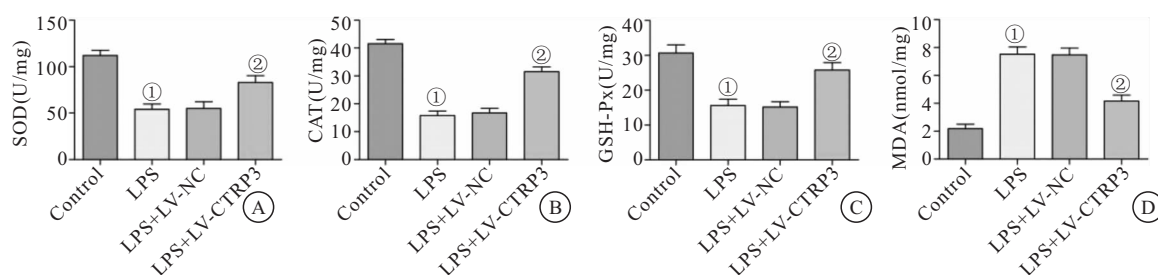


图 4 CTRP3 过表达对 ALI 小鼠氧化应激的影响

Figure 4 Effect of CTRP3 overexpression on oxidative stress in ALI mice

注:与对照组比较,① $P < 0.01$;与 LPS 组比较,② $P < 0.05$

2.5 CTRP3 通过 SIRT1 在体内调节 p53/NF- κ B 信号通路 与 LPS 组相比, CTRP3 过表达显著增加 SIRT1 阳性细胞, 减少 p-p65 阳性细胞数。Western blot 分析用于评估 CTRP3 对 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺中 SIRT1 表达、NF- κ B p65 磷酸化和 p53 乙酰化的影响。与 LPS 组相比, CTRP3 过表达消除了 LPS 对 ALI 小鼠肺组织中 SIRT1 蛋白表达的抑制作用 ($P <$

0.05)。此外, CTRP3 过表达还逆转了 LPS 对 ALI 小鼠肺 NF- κ B p65 磷酸化和 p53 乙酰化的促进作用 ($P < 0.05$), 结果表明 CTRP3 可以在体内调节 SIRT1 介导的 NF- κ B 和 p53 信号通路。见图 5。

3 讨论

ALI 是呼吸系统的一种严重疾病。炎症反应失衡、肺泡通透性增加以及上皮细胞和血管内皮细胞破

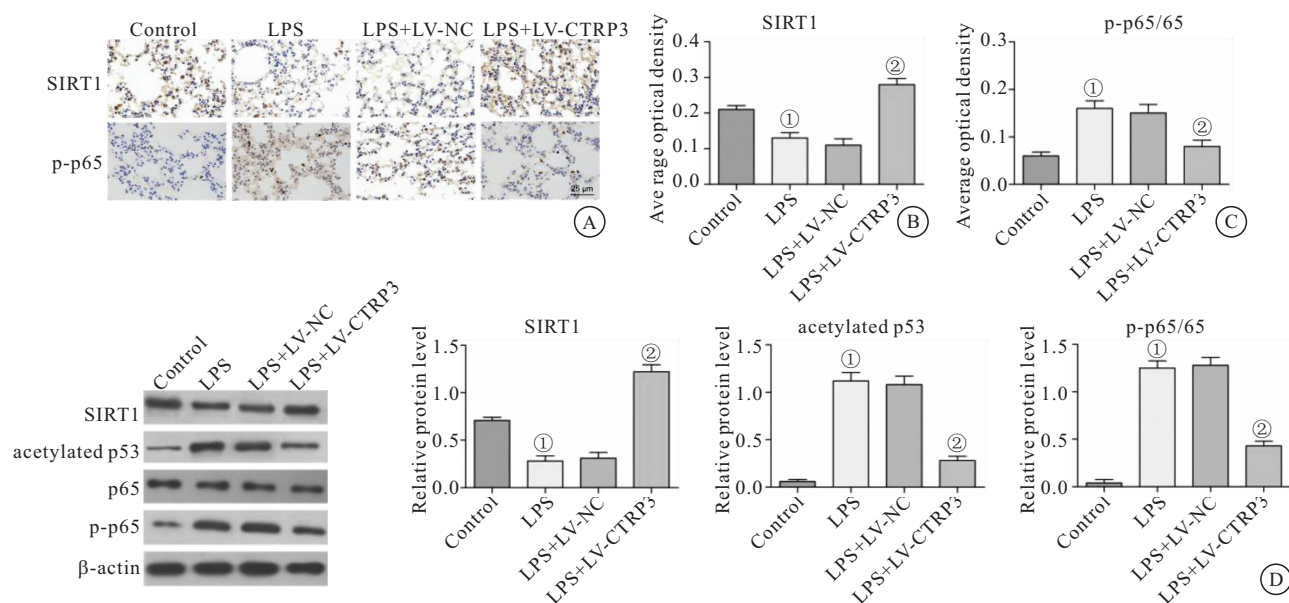


图 5 CTRP3 对小鼠肺中 p53/NF-κB 通路的影响

Figure 5 Effect of CTRP3 on p53/NF-κB pathway in mice lung

注: A. 免疫组化染色检测 SIRT1 和 p-p65 在小鼠肺组织中的表达; B、C. 蛋白表达量; D. WB 检测小鼠肺组织中 SIRT1、乙酰化 p53、p65 和 p-p65 的表达。与对照组比较, ① $P < 0.05$; 与 LPS 组比较, ② $P < 0.05$

坏引起的凝血通路异常激活是 ALI 发病机制的主要特征^[11]。ALI 的病因多样, 发病机制复杂, 因此深入了解 ALI 的发生、发展和调节机制至关重要。由于体内研究肺部病理变化的局限性, 动物模型是研究 ALI 的最佳选择^[12]。因此, 本研究采用 LPS 诱导 ALI。注射 LPS 后, 小鼠出现明显的肺损伤, 表明 ALI 模型已诱导成功。

LPS 诱导的 ALI 可导致肺水肿, 肺组织体积和重量增加, 这是急性肺损伤的主要特征之一。计算肺组织的 W/D 值, 客观评价肺水肿的程度, W/D 值越高, 肺水肿越严重。促炎细胞因子, 如 TNF- α 和 IL-1 β , 增加肺上皮的通透性, 进而诱导肺组织损伤和中性粒细胞的聚集, 导致肺水肿^[1]。IL-6 在患者的 BALF 中增加, 并且更高水平会增加死亡率。此外, 在 LPS 诱导的 ALI 中, 大量的中性粒细胞向肺组织内转移并参与炎症反应。MPO 活性是 ALI 的一个敏感和特异的标记物, 用于评估组织中中性粒细胞积聚的量化^[13]。本研究中, 与 LPS 组相比, CTRP3 过表达显著减少 BALF 中的中性粒细胞数和肺组织中的 MPO 活性, 抑制 BALF 中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌。这些结果表明, CTRP3 过表达可以抑制中性粒细胞向肺组织的迁移, 从而减轻肺组织的炎症损伤。

活性氧(ROS)可以作为信号分子参与细胞分裂、凋亡和免疫应答等过程^[14]。通过相关酶去除多余的 ROS, 维持机体相对稳定的状态。发生氧化应激反应时, 抗氧化剂(SOD、CAT 和 GSH-Px)会大量消

耗^[15], 以清除体内的 ROS。SOD 是体内唯一能清除 O₂⁻ 的酶^[16], 在 CAT 和 GSH-Px 的作用下继续生成 H₂O, 并从体内排出, 从而消除 ROS, 保护身体免受氧化攻击。MDA 是脂质过氧化的产物^[17], 通常用来反映氧化应激水平。本研究中, CTRP3 在 LPS 诱导的小鼠 ALI 模型中具有良好的抗氧化活性, CTRP3 过表达显著抑制小鼠肺组织 MDA 的生成, 提高 SOD、CAT 和 GSH-Px 的含量。

SIRT1 是多种细胞和机体过程的调节剂, 包括新陈代谢, 免疫应答和衰老^[18]。SIRT1 可能通过调节下游信号通路发挥其功能^[19]。研究发现 CTRP3 可以通过激活 SIRT1 来减轻器官损伤^[20]。本研究中, 与正常对照组小鼠相比, LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织中 SIRT1 表达显著下调。为了更好地阐明 CTRP3/SIRT1 轴保护作用的分子机制, 我们评估 NF- κ B 通路和 p53 通路。NF- κ B 途径的激活与炎症过程密切相关^[21]。p53 乙酰化被认为有助于组织和器官损伤的发生^[22]。在本研究中, 与正常对照组小鼠相比, LPS 诱导的 ALI 小鼠的肺中 p65 磷酸化水平和 p53 乙酰化水平显著增加。CTRP3 过表达通过调节 SIRT1 介导的 NF- κ B 途径和 p53 途径减轻 ALI 小鼠的肺损伤。这些结果表明, CTRP3 通过 SIRT1/NF κ B/p53 轴对小鼠 ALI 发挥保护作用。

4 结论

综上所述, 本研究揭示了 CTRP3 对 LPS 诱导的小鼠 ALI 的保护作用。此外, CTRP3 可通过调节

SIRT1 介导的 p53/NF- κ B 信号通路发挥保护作用。这为理解 ALI 发展的分子机制提供了新的见解,表明 CTRP3/SIRT1/NF- κ B/p53 轴可能是 ALI 患者的一个有希望的治疗靶点。

【参考文献】

- [1] JIANG Y, XIA M, XU J, *et al.* Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema through the epithelial sodium channel (ENaC) via the PI3K/Akt/Nedd4-2 pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. *Immunol Res*, 2021,69(2):162-175.
- [2] TAO H, LI N, ZHANG Z, *et al.* Erlotinib protects LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting EGFR/TLR4 signaling pathway[J]. *Shock*, 2019,51:131-138.
- [3] Mowery N T, Terzian W T H, Nelson A C. Acute lung injury[J]. *Curr Probl Surg*, 2020,57(5):100777.
- [4] GAO W, ZHANG Y. Depression of lncRNA MINCR antagonizes LPS-evoked acute injury and inflammatory response via miR-146b-5p and the TRAF6-NF- κ B signaling[J]. *Mol Med*, 2021, 27:124.
- [5] DAI Y L, HSU R J, HUANG H K, *et al.* Adaptive support ventilation attenuates postpneumonectomy acute lung injury in a porcine model[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020,31(5):718-726.
- [6] 吴梦菲,蒋瑶,张亚慧,等. 子痫前期患者血清 CTRP3、CTRP9 与病情的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021,13(4):551-554.
- [7] MOURILHE-ROCHA R, BITTENCOURT M I. CTRP-3 levels in patients with stable coronary artery disease and paroxysmal atrial fibrillation: A new potential biomarker in cardiovascular diseases[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2022,118(1):59-60.
- [8] CHEN L, QIN L, LIU X, *et al.* CTRP3 alleviates Ox-LDL-induced inflammatory response and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cells by activating the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Inflammation*, 2019,42:1350-1359.
- [9] MURAYAMA M A, CHI H H, MATSUOKA M, *et al.* The CTRP3-AdipoR2 axis regulates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th17 cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2021,12:607346.
- [10] QIAO L, LI R X, HU S G, *et al.* microRNA-145-5p attenuates acute lung injury via targeting ETS2[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022;1-9.
- [11] WANG C, WANG X, LONG X, *et al.* Publication trends of research on acute lung injury and acute respiration distress syndrome during 2009-2019: a 10-year bibliometric analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2020,12(10):6366-6380.
- [12] EHRENTAUT H, WEISHEIT C K, FREDE S, *et al.* Inducing acute lung injury in mice by direct intratracheal lipopolysaccharide instillation[J]. *J Vis Exp*, 2019,(149).
- [13] SARR D, OLIVEIRA L J, RUSS B N, *et al.* Myeloperoxidase and other markers of neutrophil activation associate with Malaria and Malaria/HIV coinfection in the human placenta[J]. *Front Immunol*, 2021,12:682668.
- [14] YAN S, RESTA T C, JERNIGAN N L, *et al.* Vasoconstrictor mechanisms in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension: role of oxidant signaling [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(10):999.
- [15] 马亚中,吴清,吉保民,等. 袁中药抗高原病方的抗缺氧效能及其机制研究[J]. *空军医学杂志*, 2020,36(3):226-230.
- [16] ZHANG Y, HAN Z, JIANG A, *et al.* Protective effects of pterostilbene on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting NF- κ B and activating Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2021,11:591836.
- [17] 高瑕,代文静,曾军,等. 异甘草酸镁对博来霉素诱导肺纤维化大鼠治疗作用及其机制[J]. *临床误诊误治*, 2021,34(70):101-107.
- [18] XU C, WANG L, FOZOUNI P, *et al.* SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10):1170-1179.
- [19] CHEN C, ZHOU M, GE Y, *et al.* SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020,187:111215.
- [20] LV C, HE Y, WEI M, *et al.* CTRP3 ameliorates cerulein-induced severe acute pancreatitis in mice via SIRT1/NF- κ B/p53 axis[J]. *Biosci Rep*, 2020,40(10):BSR20200092.
- [21] 李晓峰,李英杰,佟凯. 丙泊酚联合热毒宁注射液对内毒素所致大鼠急性肺损伤及 ERK1/2-NF- κ B 通路的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020,32(5):14-18.
- [22] SUN M, LI J, MAO L, *et al.* p53 deacetylation alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy [J]. *Front Immunol*, 2021,12:685523.

(收稿日期: 2022-06-29; 修回日期: 2022-08-15; 编辑: 张翰林)