

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.17.005
文章编号: 1005-8982 (2026) 17-0028-08

实验研究·论著

新疆双峰驼乳清蛋白对脓毒症小鼠 心肌损伤的保护作用*

姜波¹, 薛庆¹, 赵长甲¹, 张琪¹, 许航², 任珊^{1,3}

(1.石河子大学第一附属医院 重症医学一科,新疆 石河子 832000; 2.石河子绿洲医院,
新疆 石河子 832000; 3.新疆生产建设兵团危重症疾病临床医学研究中心,
新疆 石河子 832000)

摘要: **目的** 探讨新疆双峰驼乳清蛋白(CWP)对脓毒症小鼠心肌损伤的保护作用。**方法** 将40只C57BL/6雄性小鼠随机分为假手术组(Sham组)、革兰阳性菌脓毒症组(G⁺组)、革兰阳性菌脓毒症+驼乳清蛋白组(G⁺CWP组)、革兰阴性菌脓毒症组(G⁻组)、革兰阴性菌脓毒症+驼乳清蛋白组(G⁻CWP组),每组8只。G⁺CWP组和G⁻CWP组分别灌胃CWP(200 mg/kg),1次/d。Sham组、G⁺组、G⁻组用同等剂量生理盐水灌胃,连续处理7 d后复制脓毒症模型。G⁺组和G⁺CWP组腹腔注射金黄色葡萄球菌1 mL,G⁻组和G⁻CWP组腹腔注射大肠埃希菌1 mL,Sham组腹腔注射1 mL生理盐水作为对照。模型复制24 h后,用超声心动图检测各组小鼠心功能指标[左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、心排血量(CO)];采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清心肌损伤标志物[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)]及炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-10];苏木精-伊红(HE)染色检测心肌组织病理学变化;免疫组织化学染色检测NF- κ B p65蛋白阳性表达。**结果** 心脏超声结果显示:与Sham组相比,G⁺组和G⁻组LVEF、LVFS、CO均下降($P < 0.05$);与G⁺组和G⁻组相比,G⁺CWP组和G⁻CWP组LVEF、LVFS、CO均上升($P < 0.05$)。ELISA结果显示:与Sham组相比,G⁺组和G⁻组CK-MB、cTnI均升高($P < 0.05$),TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10均升高($P < 0.05$);与G⁺组和G⁻组相比,G⁺CWP组、G⁻CWP组CK-MB、cTnI、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6均降低($P < 0.05$),IL-10均上升($P < 0.05$)。HE染色结果显示:与Sham组相比,G⁺组和G⁻组心肌组织可见明显病理损伤;与G⁺组和G⁻组相比,G⁺CWP组、G⁻CWP组心肌损伤病理改变及炎症因子浸润减轻。免疫组织化学染色结果显示:与Sham组相比,G⁺组和G⁻组NF- κ B p65蛋白阳性表达率升高($P < 0.05$),与G⁺组和G⁻组相比,G⁺CWP组、G⁻CWP组NF- κ B p65蛋白阳性表达率下降($P < 0.05$)。**结论** CWP可减轻脓毒症小鼠炎症反应及心肌病理损伤,并改善心功能,其机制可能与调控NF- κ B信号通路有关。

关键词: 脓毒症; 驼乳清蛋白; 心肌损伤; 炎症反应; 心功能

中图分类号: R542.2

文献标识码: A

Observation of the protective effect of Xinjiang Bactrian camel whey protein on myocardial injury in septic mice*

Jiang Bo¹, Xue Qing¹, Zhao Chang-jia¹, Zhang Qi¹, Xu Hang², Ren Shan^{1,3}

(1. Department of Critical Care Medicine I, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Shihezi Oasis Hospital, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. Clinical Research Center for Critical Illnesses, Xinjiang Production and Construction Corps, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

收稿日期: 2026-03-09

* 基金项目: 兵团指导性计划项目(2023ZD020;2023ZD003);石河子大学自主科研项目(ZZZC2022086);石河子大学第一附属医院院级科研项目(LC2024014)

[通信作者] 任珊, E-mail: newlyshan@163.com

Abstract: Objective To explore the protective effect of Xinjiang Bactrian camel whey protein on myocardial injury in septic mice. **Methods** Forty male C57BL/6 mice were randomly divided into five groups: Sham operation group (Sham group), Gram-positive bacterial sepsis group (G⁺group), Gram-positive bacterial sepsis + camel whey protein group (G⁺CWP group), Gram-negative bacterial sepsis group (G⁻group), and Gram-negative bacterial sepsis + camel whey protein group (G⁻CWP group), with 8 mice in each group. The G⁺CWP group and G⁻CWP group were intragastrically administered 200 mg/kg CWP once a day, while the Sham group, G⁺group, and G⁻group were given the same volume of normal saline. After continuous treatment for 7 days, the sepsis model was established. The G⁺group/G⁺CWP group and G⁻group/G⁻CWP group were respectively injected with 1 mL of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* intraperitoneally, and the Sham group was given the same volume of normal saline. Twenty-four hours post-modeling, cardiac function parameters (LVEF, LVFS, CO) were measured in each group. Serum cardiac injury markers (CK-MB, cTnI) and inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) were detected via ELISA. Hematoxylin-eosin (HE) staining assessed myocardial histopathological changes. Immunohistochemical staining was used to detect the positive expression of NF- κ B p65 protein. **Results** Echocardiographic findings revealed that compared with the Sham group, cardiac function parameters including LVEF, LVFS, and CO were significantly reduced in the G⁺ group and G⁻ group. Compared with the G⁺ group and G⁻ group, cardiac function parameters including LVEF, LVFS, and CO were elevated in both the G⁺CWP group and G⁻CWP group ($P < 0.05$); ELISA results showed that compared with the Sham group, the myocardial injury markers CK-MB and cTnI were significantly elevated, and levels of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-10 were markedly increased. Compared to the G⁺group/G⁻group, the G⁺CWP group/G⁻CWP group showed significantly reduced levels of CK-MB, cTnI, TNF- α , IL-1 β , and IL-6, while IL-10 levels increased ($P < 0.05$); Hematoxylin and eosin staining revealed that compared with the Sham group, the G⁺/G⁻ group exhibited significant pathological damage in myocardial tissue. Compared with the G⁺/G⁻ group, the G⁺CWP group and G⁻CWP group showed reduced pathological changes in myocardial injury and decreased infiltration of inflammatory cells. Immunohistochemical staining results revealed that compared with the Sham group, the NF- κ B p65 positive expression rate was significantly elevated in the G⁺/G⁻ group. Compared with the G⁺/G⁻ group, the NF- κ B p65 positive expression rate was markedly reduced in the G⁺CWP group and G⁻CWP group ($P < 0.05$). **Conclusion** Camel whey protein can alleviate the inflammatory response and myocardial pathological damage in septic mice and improve cardiac function. The mechanism may be related to the regulation of the NF- κ B signaling pathway.

Keywords: sepsis; myocardial injury; camel whey protein; inflammatory response; cardiac function

脓毒症是由感染引发的宿主反应失调,进而导致危及生命的器官功能障碍,是重症监护病房患者死亡的主要原因之一^[1]。全球每年脓毒症发病率呈逐年上升趋势。其中40%~50%的脓毒症患者会并发心血管系统功能障碍,而作为脓毒症常见并发症的心肌损伤,发生率高达20%~70%,显著增加治疗难度及患者病死率^[2]。脓毒症心肌损伤(sepsis-induced myocardial injury, SIMI)的病理生理机制复杂,目前尚未完全阐明,普遍认为与炎症反应失控、氧化应激过度、心肌细胞凋亡异常、线粒体功能障碍以及微循环障碍等多种因素密切相关^[3]。过量的炎症因子释放形成“炎症风暴”,不仅直接损伤心肌细胞,还会激活中性粒细胞和巨噬细胞,诱发氧化应激反应,破坏心肌细胞结构和功能的完整性,最终导致心肌收缩力下降、心律失常甚至心力衰竭^[4]。目前, SIMI 的临床治疗仍以抗

感染、液体复苏、器官功能支持等对症治疗为主,缺乏特异性保护与修复手段^[5]。尽管有研究表明抗炎药物、抗氧化剂等可能对 SIMI 具有一定的改善作用,但由于其副作用明显或疗效有限,尚未在临床广泛应用。因此,寻找安全、有效的天然活性物质,探索其对 SIMI 的保护机制,已成为当前脓毒症研究领域的热点方向之一。骆驼乳是新疆地区特色乳制品,营养价值独特,其乳清蛋白含量丰富,含有人体必需的多种氨基酸。与牛乳清蛋白相比,驼乳清蛋白(camel whey protein, CWP)中乳铁蛋白、免疫球蛋白、溶菌酶等生物活性成分的含量更高,这些成分被证实具有显著的抗炎、抗氧化、免疫调节等生物学功能^[6]。近年来,越来越多的研究发现, CWP 在改善代谢紊乱、保护肝肾功能、减轻组织炎症损伤等方面具有潜在优势^[7]。研究表明, CWP 通过抑制炎症因子表达和氧化应激反应,

减轻大鼠的肝纤维化和肾脏缺血再灌注损伤,其核心机制与调节炎症通路、增强机体抗氧化能力密切相关^[8-9]。然而,CWP对SIMI是否具有改善作用,目前鲜有报道。基于上述研究背景,本研究使用不同类型菌种(革兰阳性菌、革兰阴性菌)腹腔注射复制小鼠脓毒症模型,探讨CWP对脓毒症小鼠心肌损伤的保护作用,为SIMI的防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 6~8周龄健康雄性C57BL/6小鼠40只,体重(25 ± 5)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2024-0001;实验动物使用许可证号:SYXK(京)2024-0010。小鼠饲养于SPF级屏障系统[温度(22.5 ± 0.5)℃,湿度(50 ± 5)%,12 h/12 h光暗循环],自由进食饮水。实验经石河子大学第一附属医院伦理委员会批准(A2025-293),遵循3R原则。

1.1.2 试剂与仪器 新鲜骆驼奶购自新疆旺源骆驼奶实业有限公司,心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-10、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(货号分别为:MU30257、MU30025、MU30369、MU30055、MU30044、MU30030)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司,苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂盒(北京中杉金桥货号:ZLI-9610),酶标分析仪(型号:AMR-100),酶标洗板机(型号:APW-200)均购自杭州奥盛仪器有限公司,微量高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:TG16W),隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司,型号:GNP-9080),正置显微镜(上海莱卡显微系统有限公司,型号:DM3000),恒温烘箱(上海一恒科学仪器有限公司,型号:DHG-9023A),便携式小动物彩色多普勒超声成像系统(江苏飞依诺科技股份有限公司,型号:VINNO-6LAB),超低温实验室基础型冻干机[长沙开谱仪器有限公司,型号:L6-65(plus)]。

1.1.3 细菌制备 本研究使用的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 6538)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*, ATCC 25922)由石河子大学第一附属医院检验中心惠赠。首先,将-80℃冷冻保存的菌株于室温解冻后,接种于Luria-Bertani培养基中,于37℃恒温培养12~16 h,直至菌液达到对数生长期(OD₆₀₀为0.6~0.8)。随后,使用磷酸盐缓冲溶液将菌液稀释至目标浓度:金黄色葡萄球菌为 9×10^8 CFU/mL,大肠埃希菌为 9×10^7 CFU/mL(细菌的最适实验浓度已通过预实验验证)。为确保细菌悬液的均一性及后续模型质量,采用分光光度法与稀释涂布法对菌液浓度进行双重验证。稀释后的细菌悬液于4℃短期保存,并于24 h内使用。

1.1.4 CWP制备 将新鲜驼乳以5 000 r/min离心20 min,去除上层脂肪和底部沉淀,得到脱脂乳;将脱脂乳在40℃水浴20 min,用10%冰乙酸调整pH值至4.6,随后置于4℃冰箱过夜;将过夜后的酸沉混合液转入离心管,以8 000 r/min离心20 min,收集中间层乳清,调整pH值至6.8,经冷冻干燥后即得CWP冻干粉,置于-20℃冰箱备用。

1.2 方法

1.2.1 脓毒症模型复制与实验分组 参考课题组前期研究及相关文献,予小鼠腹腔内注射金黄色葡萄球菌或大肠埃希菌悬液分别复制革兰阳性菌脓毒症模型和革兰阴性菌脓毒症模型^[10-11]。模型复制成功的标准为小鼠呈现活动减少、饮水减少、精神萎靡不振、呼吸急促等典型脓毒症症状^[12-13]。40只小鼠随机分为假手术组(Sham组)、革兰阳性菌脓毒症组(G⁺组)、革兰阳性菌脓毒症+驼乳清蛋白组(G⁺CWP组)、革兰阴性菌脓毒症组(G⁻组)、革兰阴性菌脓毒症+驼乳清蛋白组(G⁻CWP组),共5组,每组8只。G⁺CWP组和G⁻CWP组分别予以CWP灌胃,250 μ L/只(CWP溶于生理盐水,200 mg/kg),1次/d。G⁺组、G⁻组、Sham组每天灌胃同等剂量的生理盐水,连续处理7 d后复制脓毒症模型。G⁺组和G⁺CWP组腹腔注射金黄色葡萄球菌1 mL,G⁻组和G⁻CWP组腹腔注射大肠埃希菌1 mL,Sham组腹腔注射1 mL生理盐水作为对照。模型复制7 d后,检测小鼠各项指标,期间继续予以小鼠灌胃处理,具体操作同上。

1.2.2 超声心动图评估心功能 各组小鼠模型成

功复制 24 h 后,剔除胸部毛发进行备皮,用戊巴比妥麻醉,置于加热垫上保温,最后行 M 型超声心动图检查。以乳头肌作为参照观察左心室运动状况,检测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、心排血量(cardiac output, CO)。

1.2.3 心肌损伤标志物及炎症因子检测 各组小鼠模型成功复制 24 h 后,用戊巴比妥麻醉,取小鼠腹主动脉血 2 mL,即刻以 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。按 ELISA 试剂盒说明书步骤检测血清 cTn I、CK-MB 及血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 的浓度。

1.2.4 HE 染色检测心肌损伤 小鼠模型成功复制 24 h 后,用戊巴比妥麻醉,取小鼠心尖部分组织,4% 多聚甲醛固定 24 h 后,予以石蜡包埋,切片后进行 HE 染色。镜下观察心肌组织结构变化。参照文献[14-15]对心肌损伤程度的评估标准,观察心肌细胞排列是否稀疏、间隙是否增大,有无心肌细胞肥大、坏死、水肿,有无毛细血管扩张、纤维化及炎症细胞浸润等。

1.2.5 免疫组织化学染色检测核因子- κ B p65 (nuclear factor- κ B p65, NF- κ B p65)蛋白阳性表达 组织切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,置于柠檬酸抗原修复缓冲液中,微波炉高火加热至缓冲液沸腾,维持沸腾 15 min 进行抗原修复。自然冷却至室温后,PBS 洗涤 3 次,5 min/次。滴加适量过氧化物酶阻断剂,室温避光孵育 25 min,PBS 洗涤 3 次,5 min/次。滴加一抗(稀释比例 1:200),4 ℃孵育过夜。次日,PBS 洗涤 3 次,5 min/次,滴加 HRP 标记的二抗(稀释比例 1:5 000),室温孵育 50 min。PBS 洗涤 3 次,5 min/次,再滴加 DAB 显色液(1:20),室温避光显色,显微镜下控制显色时间(约 50 s),阳性信号清晰后立即用蒸馏水终止。苏木精复染 3 min,梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,于显微镜下观察拍照。图像结果采用 Image J 软件进行分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.5.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验(方差齐时)或 Tamhane's T_2 检验(方差不齐时)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症小鼠模型复制评估

Sham 组小鼠 24 h 后精神、进食及活动正常,24 h 存活率为 100%。G⁺组和 G⁻组小鼠在模型成功复制 24 h 后,存活小鼠均表现出明显的竖毛、口腔流涎、眼角分泌物增多、精神萎靡、活动减少、扎堆及对外界反应迟钝等典型脓毒症症状,G⁺组和 G⁻组 24 h 存活率分别为 40%、50%。3 组小鼠存活率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.723$, $P = 0.035$)。与 Sham 组相比,G⁺组和 G⁻组小鼠存活率均明显下降($P < 0.05$)。

2.2 CWP 对脓毒症小鼠心功能的影响

各组小鼠心功能指标 LVEF、LVFS 和 CO 比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 Sham 组相比,G⁺组和 G⁻组小鼠 LVEF、LVFS、CO 水平均明显下降($P < 0.05$);与 G⁺组相比,G⁺CWP 组小鼠 LVEF、LVFS、CO 水平均明显上升($P < 0.05$);与 G⁻组相比,G⁻CWP 组小鼠 LVEF、LVFS、CO 水平均明显上升($P < 0.05$)。见表 1 和图 1。

表 1 各组小鼠心功能指标水平比较 ($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%	LVFS/%	CO/(mL/min)
Sham 组	74.73 $\pm$ 3.81	42.12 $\pm$ 3.39	14.24 $\pm$ 1.31
G ⁺ 组	46.94 $\pm$ 2.94 ^①	22.76 $\pm$ 1.62 ^①	6.17 $\pm$ 0.51 ^①
G ⁺ CWP 组	58.73 $\pm$ 1.58 ^②	30.28 $\pm$ 0.71 ^②	8.59 $\pm$ 0.53 ^②
G ⁻ 组	50.34 $\pm$ 0.70 ^①	24.69 $\pm$ 0.08 ^①	7.06 $\pm$ 0.41 ^①
G ⁻ CWP 组	58.99 $\pm$ 0.81 ^③	30.30 $\pm$ 0.22 ^③	9.65 $\pm$ 0.21 ^③
F 值	64.710	58.380	67.990
P 值	0.000	0.000	0.000

注:①与 Sham 组比较, $P < 0.05$; ②与 G⁺组比较, $P < 0.05$; ③与 G⁻组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 CWP 对脓毒症小鼠心肌损伤酶学标志物的影响

各组小鼠血清 cTnI、CK-MB 比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 Sham 组相比,G⁺组和 G⁻组小鼠 cTnI、CK-MB 水平均升高($P < 0.05$);与 G⁺组相比,G⁺CWP 组小鼠 cTnI、CK-MB 水平均降低($P < 0.05$);与 G⁻组相比,G⁻CWP 组小鼠 cTnI、CK-MB 水平均降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 CWP 对脓毒症小鼠炎症因子的影响

各组小鼠血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-10 比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P <$

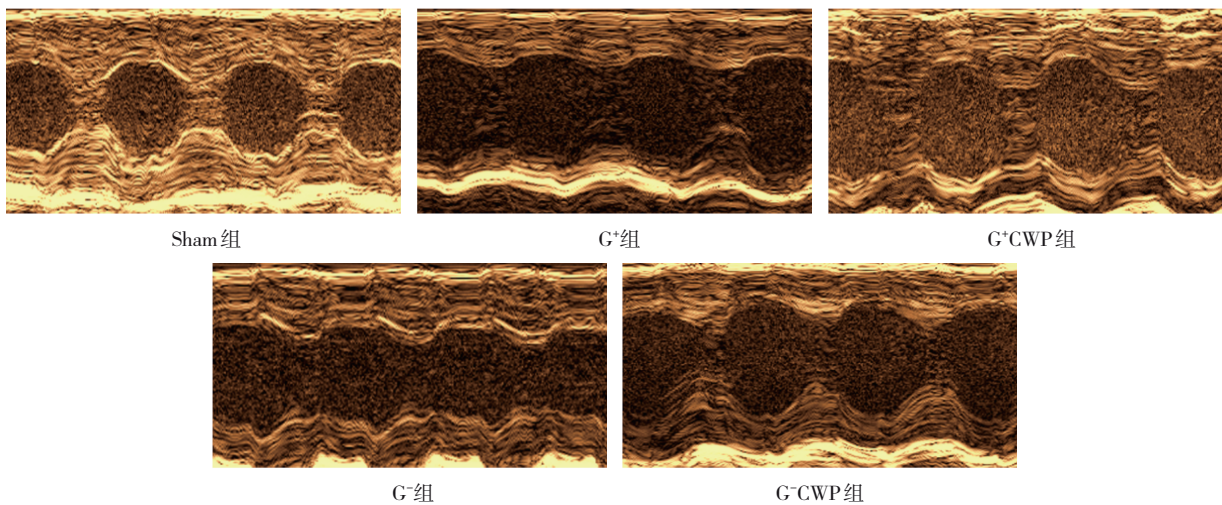


图1 各组小鼠心功能的超声心电图

表2 各组小鼠血清心肌损伤标志物水平比较 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	cTNI/(pg/mL)	CK-MB/(ng/mL)
Sham组	455.16 ± 17.09	6.31 ± 0.68
G ⁺ 组	993.55 ± 13.04 ^①	14.60 ± 1.71 ^①
G ⁺ CWP组	688.76 ± 17.06 ^②	11.14 ± 1.13 ^②
G ⁻ 组	727.06 ± 16.53 ^①	11.82 ± 1.58 ^①
G ⁻ CWP组	535.12 ± 10.96 ^③	8.24 ± 1.46 ^③
F值	1126.328	33.386
P值	0.000	0.000

注: ①与Sham组比较, $P < 0.05$; ②与G⁺组比较, $P < 0.05$; ③与G⁻组比较, $P < 0.05$ 。

表3 各组小鼠血清炎症因子水平比较 ($n=8, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-10
Sham组	132.25 ± 9.27	66.63 ± 4.29	88.57 ± 6.28	172.96 ± 7.32
G ⁺ 组	293.64 ± 11.01 ^①	142.26 ± 11.85 ^①	195.71 ± 9.26 ^①	283.45 ± 10.94 ^①
G ⁺ CWP组	192.50 ± 7.55 ^②	105.63 ± 3.99 ^②	136.26 ± 4.12 ^②	357.14 ± 8.63 ^②
G ⁻ 组	238.82 ± 16.74 ^①	119.23 ± 4.50 ^①	166.32 ± 8.54 ^①	375.39 ± 7.98 ^①
G ⁻ CWP组	174.81 ± 12.82 ^③	67.10 ± 3.97 ^③	97.31 ± 4.77 ^③	423.86 ± 11.25 ^③
F值	162.453	155.962	259.504	653.411
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与Sham组比较, $P < 0.05$; ②与G⁺组比较, $P < 0.05$; ③与G⁻组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 CWP对脓毒症小鼠心肌组织形态学变化的影响

HE染色结果显示, Sham组组织心肌纤维排列较整齐, 心肌纤维着色均匀, 组织未见明显心肌纤维明显肿胀断裂及间隙明显增大, 未见明显心肌细胞肥大和炎症细胞浸润。而G⁺组和G⁻组可见较多组织心肌纤维间隙增大, 间质可见明显充血及炎症细胞浸润; G⁺CWP组和G⁻CWP组的上述病理学改变较G⁺组和G⁻组均减轻。见图2。

0.05)。与Sham组相比, G⁺组和G⁻组小鼠促炎因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及抗炎因子IL-10水平均升高($P < 0.05$); 与G⁺组相比, G⁺CWP组小鼠促炎因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低, 抗炎因子IL-10水平升高($P < 0.05$); 与G⁻组相比, G⁻CWP组小鼠促炎因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低, 抗炎因子IL-10水平升高($P < 0.05$)。见表3。

2.6 CWP对脓毒症小鼠心肌组织NF- κ B通路相关蛋白表达的影响

免疫组织化学染色结果显示, 各组NF- κ B p65蛋白阳性表达占比比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与Sham组相比, G⁺组和G⁻组NF- κ B p65蛋白阳性表达面积均明显增大($P < 0.05$); 与G⁺组相比, G⁺CWP组小鼠NF- κ B p65蛋白阳性表达面积有所减小($P < 0.05$); 与G⁻组相比,

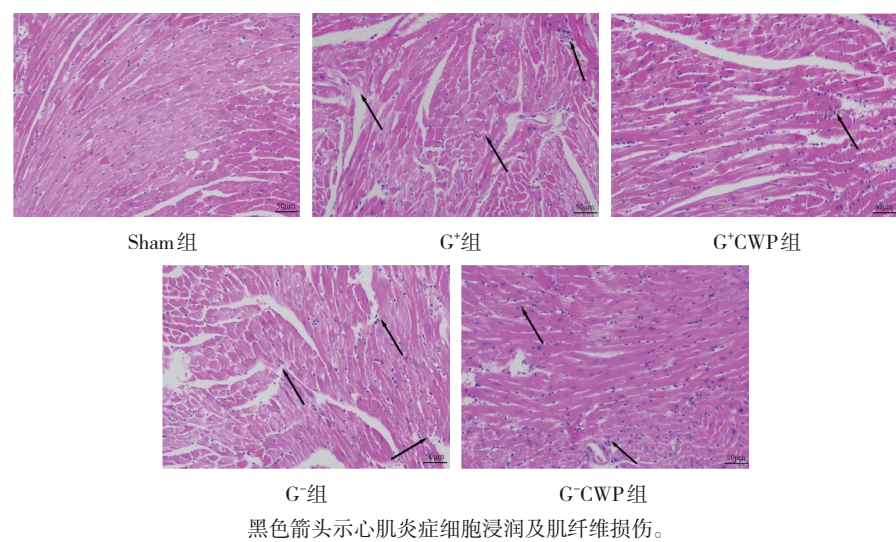


图2 各组小鼠心肌组织病理学变化 (HE × 200)

G⁻CWP 组小鼠 NF-κB p65 蛋白阳性表达面积有所减小 ($P < 0.05$)。见图 3 和表 4。

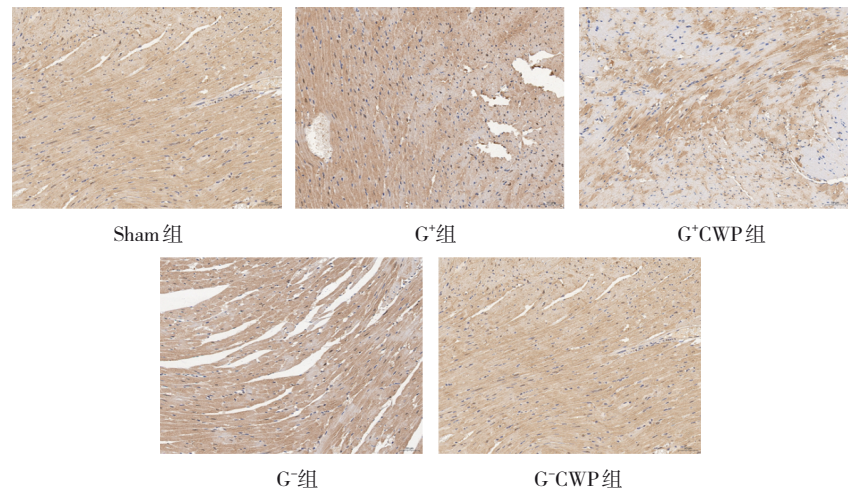


图3 各组小鼠心肌组织 NF-κB p65 蛋白阳性表达 (免疫组织化学染色 × 200)

表 4 各组小鼠 NF-κB p65 蛋白阳性表达面积占比比较
($n=8$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	NF-κB p65
Sham 组	3.68 ± 0.68
G ⁺ 组	9.80 ± 4.32 ^①
G ⁺ CWP 组	4.90 ± 2.38 ^②
G ⁻ 组	8.48 ± 3.52 ^①
G ⁻ CWP 组	4.79 ± 2.04 ^③
F 值	5.118
P 值	0.004

注:①与 Sham 组比较, $P < 0.05$; ②与 G⁺组比较, $P < 0.05$; ③与 G⁻组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,常伴随器官功能障碍。其中,心肌损伤是脓毒症患者常见的并发症之一。研究报道,脓毒症患者中约 50% 可出现心肌损伤,表现为心肌收缩功能下降、心肌酶谱升高及心肌组织病理损伤等,而合并心肌损伤者病死率可达 60% 以上,显著高于无心肌损伤者^[16]。细菌(如革兰阳性球菌、革兰阴性菌、厌氧菌等)、真菌、病毒、立克次体等多种病原体感染均可导致脓毒症,进而引发全身炎症反应综合征^[17]。本研究通过复制革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌)和革兰阴性菌(大肠埃希菌)SIMI 小鼠模型,从心功能、心肌损伤标志物、炎症因子及组织病理学 4 个维

度,系统探讨了CWP对SIMI小鼠的保护作用。本研究结果证实,CWP可有效改善脓毒症小鼠的心功能障碍,减轻心肌损伤与炎症反应,且对不同致病菌诱导的脓毒症均具有保护效应。

SIMI的核心特征是心功能下降,其与炎症因子介导的心肌细胞损伤、线粒体功能障碍密切相关^[18-19]。本研究结果显示,与Sham组相比,G⁺组与G⁻组心功能指标LVEF、LVFS及CO水平均明显降低,反映左心室收缩功能受损,而CWP干预后,上述心功能指标明显回升,提示CWP可改善心肌收缩功能。这一保护效应可能与CWP中高含量的乳铁蛋白、免疫球蛋白等活性成分有关,该成分可通过抑制心肌细胞凋亡、改善线粒体能量代谢,维持心肌收缩功能^[20]。

心肌损伤标志物cTnI和CK-MB的释放直接反映心肌细胞结构破坏,其血清水平与SIMI程度呈正相关^[21-22]。本研究结果显示,与Sham组相比,G⁺组及G⁻组小鼠血清cTnI及CK-MB水平均明显升高,而CWP干预可有效降低上述指标,提示CWP具有减轻心肌细胞损伤的作用。该结果与HE染色观察到的病理改变相一致。G⁺组和G⁻组心肌组织出现明显纤维断裂、炎症浸润及间质水肿,而CWP组心肌结构紊乱及炎细胞浸润均减轻,提示CWP可通过保护心肌组织形态完整性,减少心肌损伤标志物的释放。上述保护作用可能与CWP抑制炎症因子介导的心肌细胞膜损伤有关。

炎症反应失衡是SIMI的关键驱动因素,促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的过量释放与抗炎因子IL-10的代偿性升高共同参与心肌损伤过程。本研究结果显示,脓毒症小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平均明显上升,同时IL-10水平也上升,反映机体炎症反应失控与代偿性抗炎的失衡状态。CWP干预后,促炎因子水平均显著下降,而抗炎因子IL-10进一步升高,提示CWP可调节炎症反应平衡,通过“抑炎”与“促炎”双向调控减轻心肌损伤。这与Badr等^[23]报道的CWP抗炎活性一致,同时,CWP已被证实可以通过调节不同的免疫细胞功能,减少氧化应激对机体的损害^[24-25]。

NF- κ B是免疫反应的关键调控因子,在脓毒症进展中起着至关重要的作用。NF- κ B被激活后,可促进大量炎症细胞因子的释放,加剧继发性

损伤,并诱导细胞凋亡的发生。因此,抑制NF- κ B的活化可有效减轻免疫失衡的发生^[26]。已有研究显示,CWP可通过抑制NF- κ B信号通路的激活,减少促炎因子的释放,减轻小鼠溃疡性结肠炎的炎症反应^[27]。本研究在复制脓毒症小鼠模型后,采用免疫组织化学染色法检测心肌组织中NF- κ B蛋白表达水平,结果显示,与Sham组相比,G⁺组和G⁻组NF- κ B p65阳性表达面积明显增大,提示NF- κ B通路在SIMI中被显著激活;经CWP干预后,NF- κ B p65阳性表达面积明显减小,表明CWP可有效抑制NF- κ B通路的过度激活。

本研究同时采用G⁺菌及G⁻菌复制脓毒症模型,首次系统探讨CWP对SIMI的保护作用,证实CWP具有广谱心肌保护作用。本研究仍存在以下不足:首先,本研究仅采用单一剂量(200 mg/kg),无法明确剂量依赖性及最优保护剂量,后续研究将考虑设置多剂量梯度,以增强结果的完整性和临床转化价值。其次,未设置单独的CWP对照组,无法完全排除CWP本身的非特异性影响,这可能会对结果的解读产生一定干扰,后续研究将增设单独对照组。除此之外,本研究仅观察到CWP可改善心功能、降低心肌损伤标志物并调节炎症因子水平,尚未深入探讨其具体分子机制。本研究仅针对NF- κ B进行了初步实验,其具体作用靶点和上下游调控机制仍有待进一步研究。

综上所述,CWP可通过调节炎症反应平衡,保护心肌组织形态完整性,改善脓毒症小鼠心功能,对革兰阳性菌和革兰阴性菌诱导的SIMI均具有保护作用,其机制可能与调控NF- κ B信号通路有关,为SIMI的防治提供了新的天然活性物质候选。

参 考 文 献:

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Zhou Q, Xie M, Zhu J, et al. PINK1 contained in huMSC-derived exosomes prevents cardiomyocyte mitochondrial calcium overload in sepsis via recovery of mitochondrial Ca²⁺ efflux[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 269.
- [3] Fan D H, Wu R X. Mechanisms of the septic heart: from inflammatory response to myocardial edema[J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 195: 73-82.
- [4] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J].

- Chest, 2019, 155(2): 427-437.
- [5] Lima M R, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review[J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42(5): 471-481.
- [6] Moslehishad M, Ehsani M R, Salami M, et al. The comparative assessment of ACE-inhibitory and antioxidant activities of peptide fractions obtained from fermented camel and bovine milk by *Lactobacillus rhamnosus* PTCC 1637[J]. Int Dairy J, 2013, 29(2): 82-87.
- [7] 朱师晨, 韩立华, 陈钢粮, 等. 骆驼乳营养成分及生物学功能研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(7): 79-86.
- [8] Arab H H, Salama S A, Maghrabi I A. Camel milk ameliorates 5-fluorouracil-induced renal injury in rats: targeting MAPKs, NF- κ B and PI3K/Akt/eNOS pathways[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1628-1642.
- [9] Ming L, Qi B L, Hao S Q, et al. Camel milk ameliorates inflammatory mechanisms in an alcohol-induced liver injury mouse model[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22811.
- [10] He X H, Ouyang D Y, Xu L H. Injection of *Escherichia coli* to induce sepsis[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2321: 43-51.
- [11] Kannan S K, Kim C Y, Heidarian M, et al. Mouse models of sepsis[J]. Curr Protoc, 2024, 4(3): e997.
- [12] Shrum B, Anantha R V, Xu S X, et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model[J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 233.
- [13] Liu Y, Jing Y Y, Zeng C Y, et al. Scutellarin suppresses NLRP3 inflammasome activation in macrophages and protects mice against bacterial sepsis[J]. Front Pharmacol, 2018, 8: 975.
- [14] Jačević V, Wu Q H, Nepovimova E, et al. Cardiomyopathy induced by T-2 toxin in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 137: 111138.
- [15] 李亥辰, 黎梅, 黄睿珏, 等. 基于 7T 心脏磁共振组织追踪成像评估苍艾挥发油对慢性心力衰竭大鼠心脏的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3582-3588.
- [16] Zhang L, Li Y, Wang J, et al. Incidence and prognosis of sepsis-induced myocardial dysfunction in critically ill patients: a meta-analysis[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 345.
- [17] 吴森, 白镠玮, 严颜, 等. 脓毒症基础研究[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(6): 561-566.
- [18] Han D F, Su T T, Wang M Z, et al. JAK2 inhibitor protects the septic heart through enhancing mitophagy in cardiomyocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117279.
- [19] 牟青松, 任香凝, 陆金帅, 等. 肠道微生物群与脓毒症心脏病相互作用的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(19): 51-55.
- [20] Al-Omari M M, Al-Ghariebeh R B, Abu Alhajja A A, et al. Camel milk whey inhibits inflammatory colorectal cancer development via down regulation of pro-inflammatory cytokines in induced AOM/DSS mouse model[J]. Emir J Food Agric, 2019, 31(4): 256-262.
- [21] Barichello T, Generoso J S, Singer M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 14.
- [22] 柯纯华, 黄四云. cTnI、ApoA-I联合冠状动脉 CT 血管成像对脓毒症相关心肌损伤的评估价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(21): 86-91.
- [23] Badr G, Sayed L H, Omar H E D M, et al. Camel whey protein protects B and T cells from apoptosis by suppressing activating transcription factor-3 (ATF-3) -mediated oxidative stress and enhancing phosphorylation of AKT and I κ B- α in type I diabetic mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 41-45.
- [24] Habib H M, Ibrahim W H, Schneider-Stock R, et al. Camel milk lactoferrin reduces the proliferation of colorectal cancer cells and exerts antioxidant and DNA damage inhibitory activities[J]. Food Chem, 2013, 141(1): 148-152.
- [25] Gauthier S F, Pouliot Y, Saint-Sauveur D. Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins[J]. Int Dairy J, 2006, 16(11): 1315-1323.
- [26] 郑力榕, 苏和, 李桂伟. 基于 NF- κ B 通路探究中医药干预脓毒症的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(13): 30-38.
- [27] Yassin M, Al-Majed H, Al-Sheddi E, et al. Camel whey protein ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulating gut microbiota and inflammatory responses[J]. J Dairy Sci, 2020, 103(11): 9876-9888.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 姜波, 薛庆, 赵长甲, 等. 新疆双峰驼乳清蛋白对脓毒症小鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(17): 28-35.

Cite this article as: Jiang B, Xue Q, Zhao C J, et al. Observation of the protective effect of Xinjiang Bactrian camel whey protein on myocardial injury in septic mice[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(17): 28-35.