doi:10.6043/j.issn.0438-0479.201804028

小鼠巨噬细胞中 microRNA-155 促进急性心肌梗死后心室重构的作用机制

贺王伟，张银芬，朱丽媛，黄宇，谢强*

（厦门大学附属第一医院心血管科，福建 厦门 361003）

摘要：为探究巨噬细胞中 microRNA-155（miR-155）表达水平对急性心肌梗死（AMI）后心室重构的影响及其机制，将 *miR-155* 基因过表达（*miR-155*+/+）和基因敲除(*miR-155*-/-)小鼠的骨髓细胞分别移植给野生型(WT)小鼠进行血液重建，并建立 AMI 模型，检测血浆及心肌组织中炎症因子 TNF-α、IL-10 表达水平，评价小鼠心脏功能并观察巨噬细胞浸润、心室重构的情况，进而利用病毒包装技术敲降细胞因子信号传导抑制蛋白 1（SOCS1）后观察其对炎症因子产生的影响。结果显示：*miR-155*+/+组较 *miR-155*-/-组小鼠的心脏收缩功能显著受限（$p<0.01$）；巨噬细胞中 miR-155 表达水平显著影响血浆中炎症因子的释放（$p<0.01$），并促进了心室重构的发生（$p<0.01$）；miR-155 表达水平与 SOCS1 的 mRNA 及蛋白质表达水平呈显著负相关（$p<0.01$）。综上可知，抑制 AMI 后巨噬细胞中 miR-155 的表达可以促进靶基因 *SOCS1* 的表达，从而减轻 AMI 后的炎症反应，有利于减轻心室重构。

关键词：巨噬细胞；急性心肌梗死；microRNA-155；炎性因子；细胞因子信号传导抑制蛋白 1；心室重构

中图分类号：R541　　**文献标志码：** A

厦门大学学报(自然科学版)

目前 AMI 是世界范围内导致心源性死亡的主要原因[1]，而心肌梗死后心室重构是导致心衰的主要致病因素，对心梗后心室重构的预防及治疗是当今心血管病学研究面临的主要挑战[2]。神经体液因素一直被认为是心肌梗死后导致心室重构的重要机制，但是临床上即便广泛使用了“金标准”的拮抗神经体液因子的药物，如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂*(ACEI/ARB)*甚至醛固酮受体拮抗剂，心室重构仍然有很高的发生率，并不能完全阻止心室重构的进程[3]。也有学者提出炎症因子可能参与了心肌梗死后心室重构的过程，尤其是 M1 与 M2 型巨噬细胞之间的平衡影响着心室重构的进程，决定着心梗的预后[4]。

收稿日期：2018-04-30　　**录用日期：**2018-07-02

基金项目：福建省科技计划项目(2014D023)

***通信作者：**arthur2014@sina.com

最近有报道发现许多 miRNAs 也可以参与到 AMI 后心室重构的这一过程中[5]。研究发现，miR-155 通过靶向调控 IL13Ra1，阻滞 M1 型巨噬细胞向 M2 型分化，在 M1 和 M2 型的平衡维持中发挥举足轻重的作用，而过表达 *miR-155* 可以促进 M1 型巨噬细胞的大量生成，从而极大地加剧炎症反应[6]。在这些炎症因子中最具代表性为促炎因子 TNF-α和抗炎因子 IL-10，TNF-α/IL-10 比值变化对心梗后心室重构的影响具有重要意义[7]，但是两者的表达是否受 miR-155 调控目前还未见报道。miR-155 目前的研究主要集中在免疫系统疾病、感染性疾病及肿瘤等方面，越来越多的证据证明 miR-155 在炎症与自身免疫紊乱、肿瘤等疾病中起着非常重要的桥梁作用[8-9]。已有研究证实 miR-155 可以直接靶向调控细胞因子信号传导抑制蛋白 1（suppressor of cytokine signaling 1，SOCS1）、含肌醇磷酸激酶 1 的 SRC 同源体 2（Src homology 2-containing inositol phosphatase-1，SHIP-1）等的编码基因，并促进炎症因子如 IL-1β、IFN-γ等的释放[10]。

本研究通过体内实验研究 miR-155 对 AMI 时心脏功能及组织形态的影响，并通过体外实验探讨了 miR-155 的生物学调节机制。

1 材料和方法

1.1 动物实验

1.1.1 小鼠来源及骨髓移植

所有的小鼠实验均遵守相关的操作指南[11]，选择 8~10 周龄，体重 20~22 g，雄性，*miR-155* 基因过表达（*miR-155*+/+）、*miR-155* 基因敲除（*miR-155*-/-）及野生型（WT）C57BL/6 小鼠从武汉大学模式动物中心购买。小鼠骨髓移植：每天给予 6 Gy（Gy 为吸收剂量的单位，1Gy=1 J/kg）连续 2 d 照射野生型小鼠，然后从 WT、*miR-155*+/+、*miR-155*-/-的小鼠股骨和胫骨中分别获得约 2×10^7 个髓细胞，经静脉注入放射线照射后的野生型小鼠重建造血系统，继续饲养 8 周后分组建模。

1.1.2 分组及心梗模型建立

共分为 6 个组，分别为 WT 组、*miR-155*+/+组、*miR-155*-/-组、WT AMI 组、*miR-155*+/+ AMI 组和 *miR-155*-/- AMI 组，每组各 8 只。经腹腔注射 60 μg/g 戊巴比妥钠麻醉后，将小鼠仰卧固定于手术台上，行气管插管，并给予小动物呼吸机支持，结扎冠状动脉左前降支后关胸，假手术组即对照组（WT 组、*miR-155*+/+组、*miR-155*-/-组）仅开胸挂线不结扎[12]。于 1, 7 和 14 d 后分别行心脏彩超检查、抽血行相关指标检查后予以安乐死，迅速开胸取出心

厦门大学学报(自然科学版)

脏，锌-福尔马林固定、石蜡包埋后行组织学检查，或者迅速冰冻、储藏在-80 ℃液氮中行 RNA 抽提。

1.1.3 组织学分析及免疫组化检查

小鼠心脏用锌-福尔马林固定后进行石蜡包埋，并将其横切成 3 μm 厚度，分别用抗 α-SMA 抗体、大鼠抗小鼠巨噬细胞 CD68 抗体行免疫组织化学染色及 HE 染色、Masson 染色检查[13]。

1.1.4 心脏彩超检测心功能

在实验前及 AMI 后 1, 7 和 14 d 分别行心脏彩超检查。采用 8 MHz 探头，短轴 M 型超声检查心室收缩及舒张功能，分别检测左室舒张末期容积、左室收缩末期容积。射血分数（LVEF, %）= (左室舒张末期容积–左室收缩末期容积) /左室舒张末期容积×100%。

1.1.5 炎症因子检测

炎症因子 TNF-α、IL-10 在血清及心肌中的表达采用 ELSIA 检测。在不同时间节点采血后取血清样品进行检测；取各组-80 ℃冻存心肌梗死周围组织每份约 100 mg，剪碎，加入 2 mL 生理盐水于玻璃匀浆器制备组织匀浆，加 0.1 mol 磷酸盐缓冲液（pH=7.4）至 5 mL，高速低温离心（12 000 r/min，3 ℃）10 min 后，取上清液检测。具体实验步骤参照 R&D Systems 试剂盒说明书进行操作。

1.2 体外实验

1.2.1 分离培养巨噬细胞

分别从 WT、*miR-155*+/+、*miR-155*-/-小鼠股骨及胫骨分离骨髓细胞。用含 10%热灭活的胎牛血清、青霉素（100 U/mL）、链霉素（100 μg/mL）及左旋谷酰胺（2 mmol/L）的 RPMI-1640 培养液进行细胞培养，并补充 15% L929 处理介质（LCM）培养 8~9 d 以产生骨髓来源的巨噬细胞。WT 巨噬细胞、*miR-155*+/+巨噬细胞、*miR-155*-/-巨噬细胞分别给予 1 μg/mL LPS 刺激 6, 12, 24 h。

1.2.2 炎症因子及蛋白质检测

ELSIA 检测各组巨噬细胞分泌的 IL-10、TNF-α水平；实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)、蛋白质免疫印迹（Western blot）法分别检测 SOCS1 的 mRNA 及蛋白质水平。

1.2.3 靶基因验证

按 1.2.1 小节方法将分离培养的巨噬细胞分为 WT 巨噬细胞和 *miR-155-/-*巨噬细胞两组，然后每组分别用腺病毒包装 si-SOCS1 转染以沉默 *SOCS1* 基因，采用空病毒组作为组内对照。给予 1 μg/mL LPS 刺激 6, 12, 24 h，分别用上述方法检测 IL-10、TNF-α表达水平及 SOCS1

厦门大学学报(自然科学版)

的 mRNA 和蛋白质水平。

1.3 统计学分析

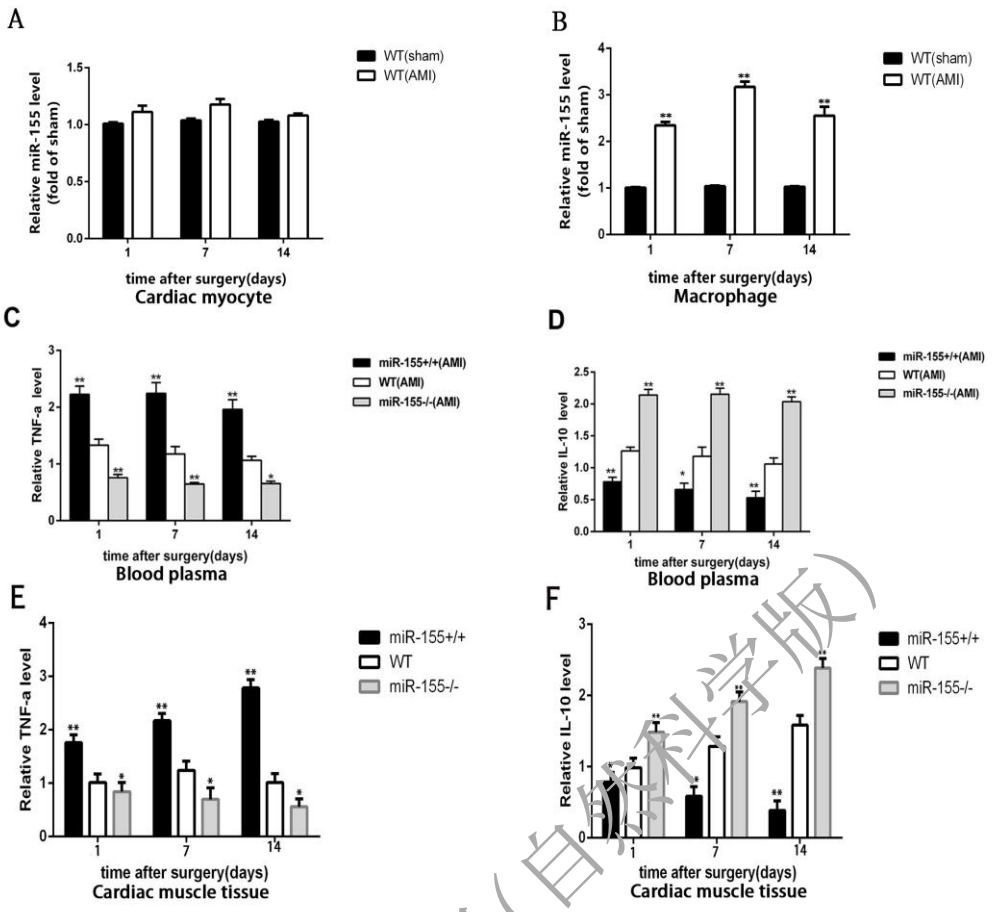
采用 SPSS 22 软件行统计学分析。数据采用平均数±标准差（mean±SD）表示，组间比较采用 *t*-检验，$p<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果与分析

2.1 AMI 后巨噬细胞中 miR-155 的表达上调并影响炎性因子的释放

通过 qRT-PCR 分别检测小鼠 AMI 后 1, 7 和 14 d 体外分离的心肌细胞和巨噬细胞中 *miR-155* 的表达变化，结果显示：在心肌细胞中 *miR-155* 的表达未见明显变化（图 1(a)），而巨噬细胞中 *miR-155* 的表达却变化显著升高，尤其是在 AMI 后 1 d 内显著升高，后维持在一定的水平（图 1(b)）。这说明心肌缺血是诱导巨噬细胞内的 *miR-155* 表达水平升高的因素之一，这与心肌肥厚重构过程中巨噬细胞的反应相似[14]。同时，通过 ELISA 方法在 3 个时间节点上分别检测血浆中和心肌组织中炎症因子 TNF-α和 IL-10 的表达水平。结果显示 *miR-155*+/+组相对于 WT 组和 *miR-155*-/-组 TNF-α表达水平显著升高，在 AMI 后 1 d 达到高峰并维持时间超过 7 d，在 14 d 时略有下降，但相对于同一时期的 WT 组均显著升高；而 *miR-155*-/-组 TNF-α表达水平始终维持在较低的水平，相对于同一时期的 WT 组均显著下降（图 1(c)）。IL-10 的表达刚好相反，*miR-155*+/+组一直维持在较低水平，在不同时期均显著低于 WT 组；而在 *miR-155*-/-组中，IL-10 始终维持在较高水平，在不同时期均显著高于 WT 组（图 1(d)）。在 AMI 模型的心肌组织中得到了类似的结果：*miR-155*+/+组心肌组织中各时间节点的 TNF-α表达水平均较同一时期的 WT 组显著升高，在 1 d 时即达到高峰，后维持在较高的水平。*miR-155*-/-组心肌组织中 1 d 时 TNF-α表达水平均较同一时期的 WT 组显著降低，后维持在较低水平，波动不明显（图 1(e)）。IL-10 在心肌组织中的表达情况与在血浆中的相似，*miR-155*+/+组均显著低于同一时期的 WT 组，并随时间呈逐渐下降的趋势；*miR-155*-/-组 IL-10 表达水平则呈逐渐升高趋势，均显著高于同一时期的 WT 组（图 1(f)）。这些结果表明心肌缺血可以诱导巨噬细胞内的 *miR-155* 表达水平的升高，并且影响血浆中炎症因子 TNF-α和 IL-10 的释放。

厦门大学学报(自然科学版)



(a) qRT-PCR 检测 AMI 模型心肌细胞中 *miR-155* 的表达水平；(b) qRT-PCR 检测 AMI 模型巨噬细胞中 *miR-155* 的表达水平；(c)和(d) ELISA 检测 AMI 模型血浆中 TNF-α、IL-10 的表达水平变化；(e)和(f) ELISA 检测 AMI 模型心肌组织中 TNF-α 和 IL-10 的表达水平变化。与 WT 组相比，$^{**}p < 0.01$, $^{*}p < 0.05$（下同）。

图 1 AMI 时 *miR-155* 表达水平变化及其对炎症因子表达水平的影响

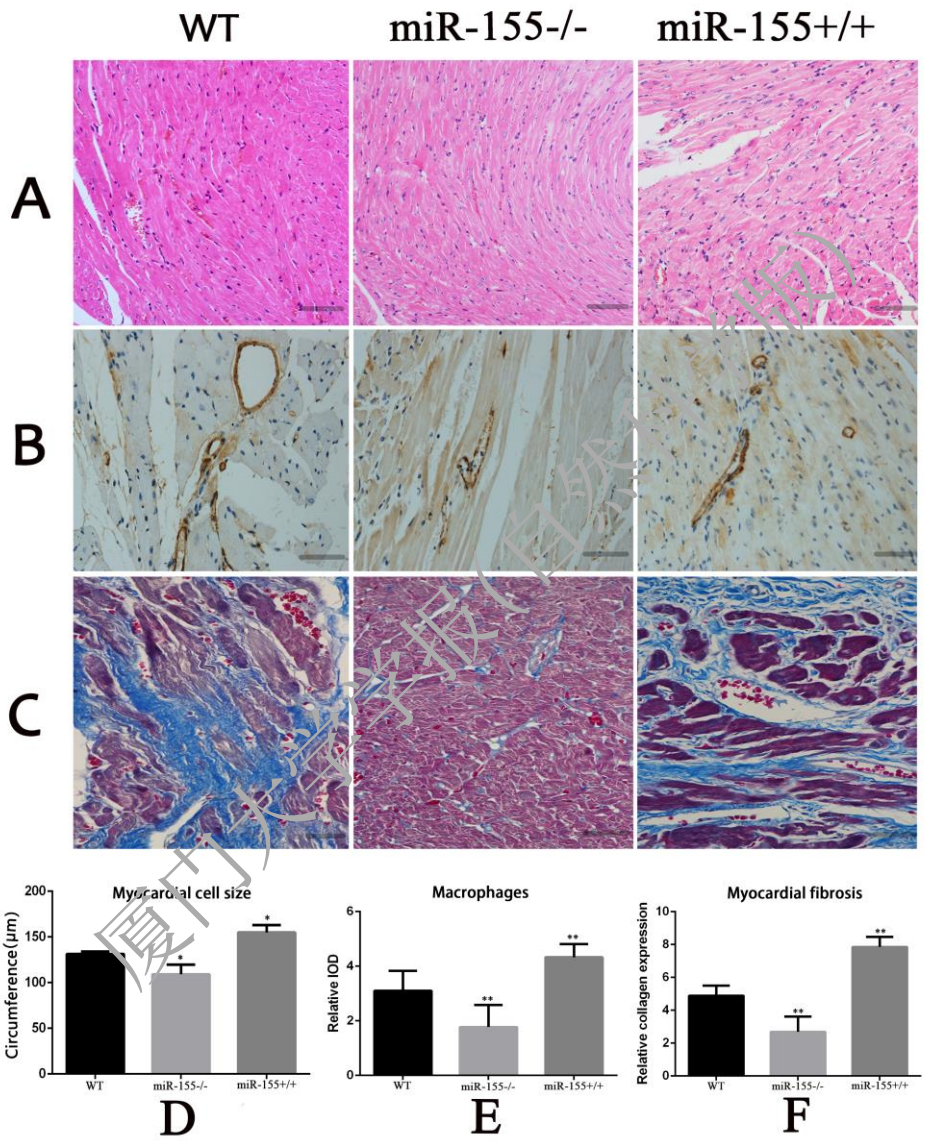
Fig. 1 The change of *miR-155* expression level and its effect on the expression of inflammatory cytokines in AMI

厦门大学学报(自然科学版)

2.2 miR-155 对 AMI 后心室重构的影响

为了明确 *miR-155* 对 AMI 后心室重构的影响，对心肌梗死周围组织分别进行了 HE 染色、免疫组织化学染色及 Masson 染色检查。3 组在 14 d 时心肌细胞的 HE 染色的结果显示 *miR-155*+/+组心肌细胞体积明显增大，WT 组居中，*miR-155*-/-组心肌细胞体积最小（图 2(a)），采用 Image J 软件对心肌细胞大小进行定量分析，*miR-155*+/+组心肌细胞体积较 WT 组显著增大，*miR-155*-/-组则较 WT 组显著减小（图 2(d)）。应用免疫组化方法检测巨噬细胞表面表达的 CD68 分子，观察各组巨噬细胞细胞浸润情况，结果如图 2(b)所示，在 AMI 后 14 d 模型中，*miR-155* +/+组巨噬细胞浸润的数量要显著高于 WT 组，集成光学密度定量分析也表明，*miR-155*+/+组巨噬细胞浸润数量较 WT 组明显增多，*miR-155*-/-组则较 WT 组显著减

少（图 2(e)）。另外，通过 Masson 三色染色观察比较 3 组心肌间质纤维化程度，*miR-155*+/+组心肌纤维化程度最重，而 *miR-155*-/-组心肌纤维化程度最轻（图 2(c)），通过 Image J 软件定量分析胶原蛋白表达水平也证明 *miR-155*+/+组心肌纤维化程度较 WT 组显著增强，*miR-155*-/-组则较 WT 组显著减弱（图 2(f)）。这些结果表明，*miR-155* 可以诱导巨噬细胞向心肌细胞浸润，增强心肌细胞的纤维化和梗死程度，促进心室负性重构的发生。



(a) HE 染色检测心肌细胞体积变化；(b) 免疫组织化学染色检测心肌 AMI 模型中巨噬细胞表面 CD68 分子的表达；(c) Masson 染色检测 AMI 模型心肌纤维化程度（标尺=100 mm）；(d) Image J 软件分析心肌细胞大小（以心肌细胞周长表示）；(E) CD68 分子表达的集成光学密度值（integrated optical density, IOD）；(f) Image J 软件定量分析胶原蛋白表达水平。

图 2 miR-155 对 AMI 后心室重构的影响

Fig.2 Effects of miR-155 on the ventricular remodeling after AMI

2.3 miR-155 对心脏功能的影响

通过心脏彩超检测 *miR-155* 对心脏功能的影响，分别在 *miR-155*+/+组、*miR-155*-/-组和 WT 组小鼠 AMI 后 1, 7 和 14 d 观察小鼠的心脏功能的改变。结果发现 AMI 后 1 d，3 组小鼠心脏收缩功能未见明显差异，7 d 时心脏收缩功能开始出现差异，*miR-155*+/+组的小鼠心脏收缩功能下降，到 14 d 时更为明显（图 3）。

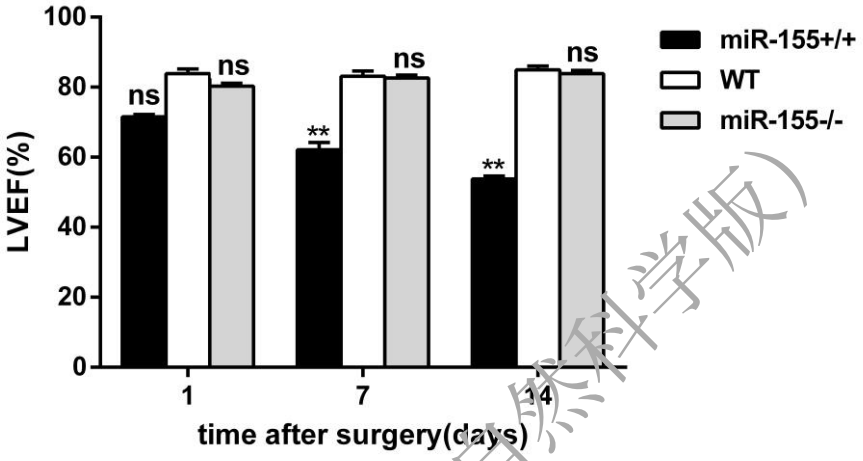


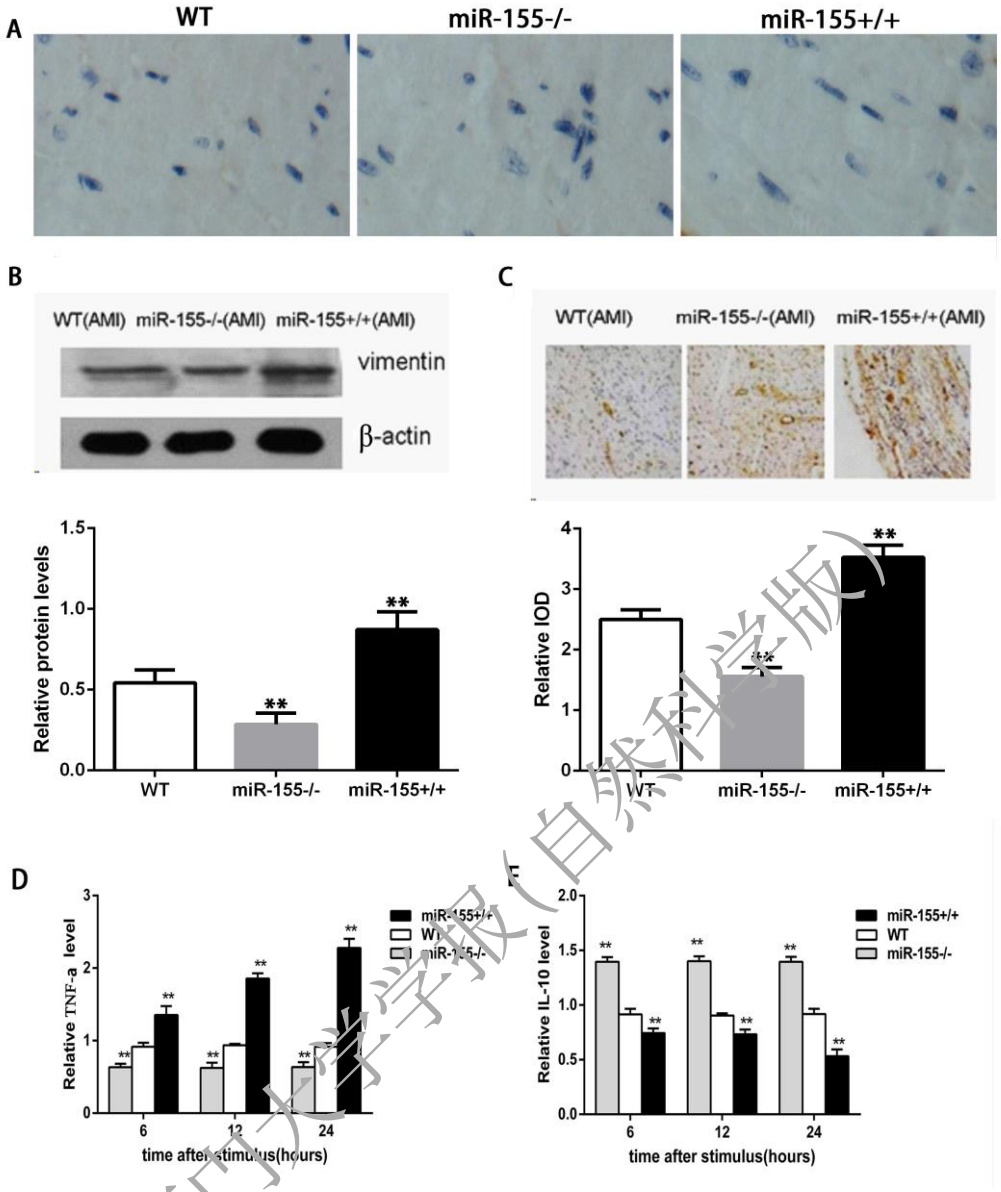
图 3 miR-155 对心脏收缩功能的影响

Fig.3 The effect of miR-155 on cardiac systolic function

2.4 体外细胞学实验验证

分别分离 *miR-155*+/+、*miR-155*-/-及 WT 巨噬细胞进行鉴定，采用免疫细胞化学法检测细胞表面 CD68 分子的表达，结果显示 3 组分离培养获得的巨噬细胞质量及数量上无明显差异（图 4(a)）。然后进行培养并给予 LPS 刺激，利用 Western blot 方法检测间皮标志物 vimentin 表达变化，同时利用免疫组织化学染色方法观察α-SMA 的染色情况，再分不同时间节点用 ELISA 方法检测 TNF-α和 IL-10 的表达水平。结果显示：*miR-155*+/+组 vimentin 表达量较 WT 组显著升高，*miR-155*-/-组较 WT 组显著下降（图 4(b)），而α-SMA 表现出相同的变化趋势（图 4(c)）；同时，可以看到 *miR-155*+/+巨噬细胞中 TNF-α表达水平较 WT 组显著增加，IL-10 表达水平较 WT 组显著降低，*miR-155*-/-组则刚好相反（图 4(d)和(e)）。IL-10 与 TNF-α是相互拮抗和制约的一对炎症因子，TNF-α/IL-10 的值代表了机体内的促炎与抗炎因子之间的平衡，可见 *miR-155* 在控制 AMI 后炎症反应程度方面具有重要作用。

厦门大学学报(自然科学版)



(a) 3 组培养的巨噬细胞采用免疫组化鉴定；(b) Western blot 检测巨噬细胞间皮标志物 vimentin 在 3 组间的表达；(c) 免疫组化检测α-SMA 染色在三组间的表达；(d)和(e) ELISA 检测 TNF-α 和 IL-10 在 3 组巨噬细胞间的表达。*$p < 0.05$，**$p < 0.01$。

图 4 miR-155 对体外巨噬细胞的作用及对炎症因子表达的影响

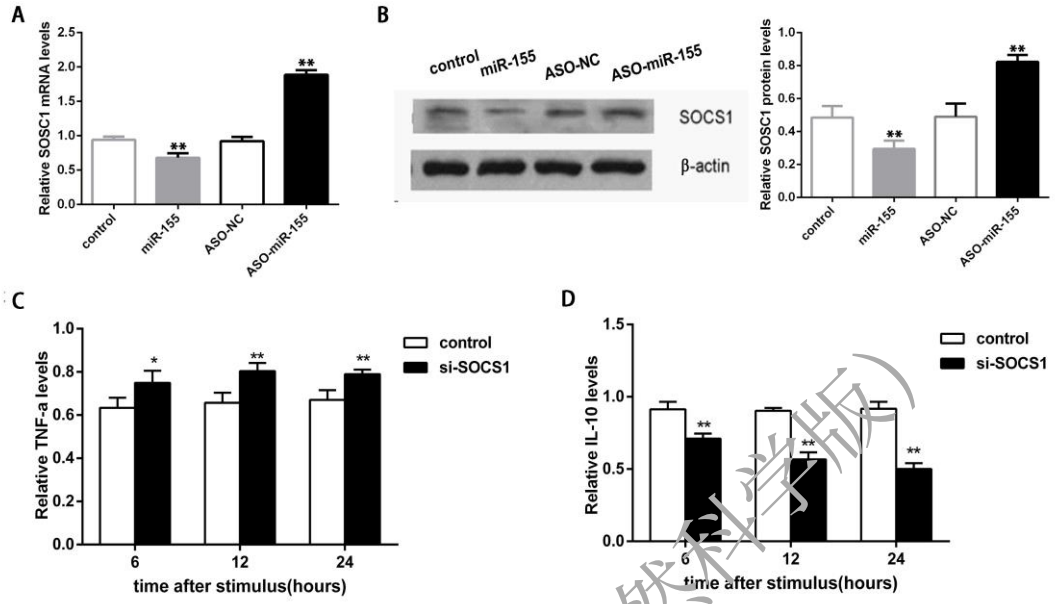
Fig.4 The effect of miR-155 on macrophages in vitro and the expression of inflammatory cytokines

2.5 靶基因 SOCS1 的验证及相应功能研究

在 WT 巨噬细胞中分别过表达和敲降 *miR-155* 后检测 SOCS1 的 mRNA 和蛋白质表达水平。结果发现，无论是 mRNA 水平还是蛋白质水平上，*miR-155* 都能负向调控 SOCS1 的表达（图 5(a)和(b)），这与已有研究结果[10]是一致的。进而在 WT 巨噬细胞中利用病毒包装

厦门大学学报(自然科学版)

技术敲降 *SOCS1*（si-SOCS1）基因，结果显示，空病毒（control）组和 si-SOCS1 组相比，si-SOCS1 组 TNF-α表达略有增加，而 IL-10 表达显著下降（图 5(c)和(d)），从而从分子生物学功能上证明了 *SOCS1* 是 miR-155 的靶基因。



(a) qRT-PCR 检测过表达或敲降 *miR-155* 后 SOCS1 mRNA 的表达水平的变化；(b) Western blot 检测过表达或敲降 *miR-155* 后 SOCS1 蛋白质表达水平的变化；(c)和(d) ELISA 检测病毒包装技术敲降 *SOCS1*（si-SOCS1）后检测炎症因子 TNF-α 和 IL-10 的表达水平变化。ASO: 反义核酸；ASO-NC: 反义核酸空白对照。*$p < 0.05$，**$p < 0.01$。

图 5 靶基因 SOCS1 验证及其对炎症因子表达水平的影响

Fig.5 Verify the target gene SOCS1 and its effect on the expression of inflammatory factors

厦门大学学报(自然科学版)

3 讨 论

AMI 后，心肌组织释放大量的热休克蛋白（heat shock protein，HSP）、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein B1，HMGB1）、活性氧等内源性因子，能够趋化、募集、激活单核巨噬细胞。在 AMI 早期主要以 M1 型巨噬细胞为主，起到瀑布极联反应，导致早期心肌细胞及心肌间质的损害[15]。在 AMI 后期主要以 M2 型巨噬细胞为主，起到终止炎症反应、修复心肌组织的作用，在远期心室重构过程中发挥着促进血管新生及纤维增生等作用。M1 和 M2 之间在多种细胞因子的作用下维持着一种微妙的平衡，而 IL-13 在其中发挥着至关重要的作用[16]。miR-155 能够靶向调控人类巨噬细胞上的 IL13Ra1 阻止 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化[17]。

在本研究中发现在骨髓移植了过表达 *miR-155* 的单核细胞的小鼠发生 AMI 后 1, 7 和 14

d 时各组的心肌组织中的巨噬细胞的浸润均明显增加，这可能与 miR-155 调控炎症趋化因子 MCP-1 的表达有关。但是，*miR-155*+/+组的炎症因子表达与其他 2 组存在差别，尤其是 TNF-α，在 AMI 后 1 d 达到顶峰，且显著高于 WT 组和 *miR-155*-/-组。相反，IL-10 在 *miR-155*+/+组一直维持在较低水平，*miR-155*-/-组却维持在较高水平，与 TNF-*α*的变化趋势刚好相反，充分表明 miR-155 在平衡促炎因子与抗炎因子中具有非常突出的作用。体内实验也证实 *miR-155*+/+组 AMI 后 2 周时梗死面积最大、心肌细胞体积增大最明显，心肌纤维化程度明显加剧，并且心脏收缩功能明显受抑制，EF 值显著下降。

SOCS 又被称为细胞因子信号抑制物[18]，能够通过多种负反馈机制抑制细胞因子的过度活化，其家族含有 8 个成员。其中 SOCS1 在炎症因子的调控中具有重要的作用，尤其能够避免促炎症因子的过度活化[19]。SOCS1 的表达水平决定了炎症反应的程度，其表达水平越低，炎症反应越重。本研究采用反义寡核苷酸方法特异性阻断 miR-155 分子，使之低表达或不表达。巨噬细胞在 LPS 刺激后通过 qRT-PCR 方法检测 SOCS1 mRNA 表达水平，并且通过 Western Blot 方法检测 SOCS1 蛋白质表达水平，均发现 miR-155 表达水平与 SOCS1 表达水平呈显著负相关。另外，在 WT 巨噬细胞中利用病毒包装技术敲降 *SOCS1* 基因后，通过 ELISA 检测发现抑制 *SOCS1* 基因后 TNF-α的产生较对照组明显上升，而 IL-10 却显著减少。这些都表明 miR-155 可能通过作用于 *SOCS1* 基因而扮演着“分子开关”的作用，最终影响了促炎症因子与抗炎因子之间的平衡，调节 AMI 后心室重构的进程。

综上，本研究证明了巨噬细胞中的 miR-155 通过作用于靶基因 *SOCS1* 促进 TNF-α的合成而抑制 IL-10 的合成，在调控 TNF-α/IL-10 比值方面具有重要意义。miR-155 促进心室不良重构主要是通过介导促炎与抗炎介质的不平衡而引起的，而抑制巨噬细胞中 miR-155 的表达上调能够改善心室重构，提高心脏功能，为干预 AMI 后心室重构提供了另一个有效的靶点。因此，通过干预 AMI 后炎症细胞尤其是巨噬细胞中 miR-155 的表达水平使炎症维持在恰当的水平，将有望成为一种全新的治疗心室重构的手段。

厦门大学学报(自然科学版)

参考文献：

[1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American heart Association[J].Circulation, 2015, 131(4):e29-322.

[2] WHITE H D, NORRIS R M, BROWN M A, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction[J].Circulation, 1987, 76(1):44–51.

[3] ZDROJEWSKI T, GAUDRON P, WHITTAKER P, et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction and effects of ACE inhibition on hemodynamics and scar formation in SHR[J]. Cardiovasc Pathol, 2002,

11(2):88-93.

[4] LIU W, ZHANG X, ZHAO M, et al. Activation in M1 but not M2 macrophages contributes to cardiac remodeling after myocardial infarction in rats: a critical role of the calcium sensing receptor/NRLP3 inflammasome[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6):2483-2500.

[5] SMALL E M, FROST R J, OLSON E N, et al. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J].Circulation, 2010, 121(8): 1022-1032.

[6] MARTINEZ-NUNEZ RT, LOUAFI F, SANCHEZ-ELSNER T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor alpha1 (IL13Ralpha1)[J]. J Biol Chem, 2011, 286(3):1786-1794.

[7] FRANGOGIANNIS N G. The mechanistic basis of infarct healing[J]. Antioxid Redox Sign, 2006, 8(11/12):1907-1939.

[8] LENG R X, PAN H F, QIN W Z, et al. Role of microRNA-155 in autoimmunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(3):141-147.

[9] CHEN Z, MA T, HUANG C, et al. The pivotal role of microRNA-155 in the control of cancer[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(5):545-550.

[10] TAN Y, YANG J, XIANG K, et al. Suppression of microRNA-155 attenuates neuropathic pain by regulating SOCS1 signalling pathway[J]. Neurochem Res, 2015, 40(3):550-560.

[11] Committee for the Biological Characterization of Experimental Animals. Guidelines for data on experimental animals and their care based on results of animal experiments [J] Zeitschrift Fur Versuchstierkunde, 1985, 27(1):49-52.

[12] GAO E, LEI Y H, SHANG X, et al. A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse[J].Circ Res, 2010, 107(12):1445-1453.

[13] SATO S, HUGHES R C. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages[J].J Biol Chem, 1994, 269(6):4424-4430.

[14] XU X, HUA Y, SREEJAYAN N, et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor activates mitophagy to prevent the exacerbation of pressure overload-induced hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. Circulation, 2012, 126(21): A13344.

[15] VAN DEN AKKER F, DEDDENS J C, DOEVENDANS P A, et al. Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(2):2449-2458.

[16] TENG Y, ZHANG R, LIU C, et al. MiR-143 inhibits interleukin-13-induced inflammatory cytokine and mucus production in nasal epithelial cells from allergic rhinitis patients by targeting IL13Rα1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 457(1):58-64.

[17] MARTINEZ-NUNEZ R T, LOUAFI F, SANCHEZ-ELSNER T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor alpha1 (IL13Ralpha1)[J]. J Biol Chem, 2011, 286(3):1786-1794.

[18] WILSON H M. SOCS proteins in macrophage polarization and function[J]. Front Immunol, 2014, 28(5):357.

[19] TAKAHASHI R, NAKATSUKASA H, SHIOZAWA S, et al. SOCS1 is a key molecule that prevents regulatory T cell plasticity under inflammatory conditions[J]. J Immunol, 2017, 199(1):149-158.

厦门大学学报(自然科学版)

The Mechanism of MicroRNA-155 in Mice Macrophages Promotes Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction

HE Wangwei, ZHANG Yinfen, ZHU Liyuan, HUANG Yu, XIE Qiang*

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, 361003, China)

Abstract: To investigate the effect of microRNA-155 (*miR-155*) expression in macrophages on ventricular remodeling after acute myocardial infarction (AMI) and its mechanism, *miR-155*+/+, *miR-155*-/- mouse bone marrow cells were transplanted to the wild type mice for blood reconstruction and the AMI model was established. The levels of inflammatory cytokines *TNF-a* and *IL-10* in plasma were detected. And the cardiac function of mice、macrophage infiltration and ventricular remodeling were observed. After using virus packaging technology to knock down *SOCS1*, it was observed whether it was the target regulatory gene of *miR-155*.Results showed as following: the systolic function of *miR-155*+/+ group was significantly lower than that of *miR-155*-/- group (P<0.01). *miR-155* significantly affected the release of inflammatory cytokines in plasma(P<0.01), and promoted the occurrence of ventricular remodeling (P<0.01). Moreover, the expression level of *miR-155* was negatively correlated with *SOCS1* mRNA and protein expression (P<0.01). In conclusion, inhibiting the expression of *miR-155* in macrophages after AMI can promote the expression of target gene *SOCS1* and reduce the inflammatory reaction after AMI, which will be beneficial to reduce ventricular remodeling.

Key words： macrophage; acute myocardial infarction; *miR-155*; *SOCS1*;ventricular remodeling

厦门大学学报(自然科学版)