·论著·

吴茱萸碱通过抑制NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路减轻脓毒症大鼠肝损伤

加力哈斯·托来西，李岩，罗彬，古再努尔·艾尼瓦尔，贾文婷，王博青
（新疆医科大学第五附属医院重症医学科，乌鲁木齐 830000）

摘要 **目的** 探讨吴茱萸碱（EVO）能否通过抑制NLRP3/白细胞介素-1β（IL-1β）/胱天蛋白酶1（caspase-1）信号通路减轻脓毒症大鼠的肝损伤。**方法** 构建脓毒症肝损伤大鼠模型，将建模成功的大鼠分为模型组及L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组（EVO灌胃4、8、16 mg/kg）、H-EVO+NLRP3组（EVO灌胃16 mg/kg+NLRP3信号通路激活剂尼日利亚菌素钠盐腹腔注射1 mg/kg），每组各10只。另取10只大鼠作为假手术组（不结扎不穿刺，其余步骤与造模大鼠相同），对照组与模型组给予等量生理盐水（1次/d，连续28 d）。检测大鼠肝功能。用HE染色观察大鼠肝组织病理变化，用TUNEL染色检测大鼠肝组织细胞凋亡，用ELISA检测大鼠血清IL-6、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、IL-1β水平，用Western blotting检测大鼠肝组织中NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路蛋白表达的变化。**结果** 与对照组相比，模型组大鼠肝组织失去正常结构，肝细胞分布不均匀，伴水肿与空泡；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠肝组织细胞排列相对整齐，水肿与空泡减轻，且随着剂量增加，肝组织细胞形态恢复明显；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠肝组织细胞排列紊乱，可见水肿与空泡。与对照组相比，模型组大鼠丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、肝组织细胞凋亡率，血清IL-6、TNF-α、IL-1β，肝组织NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达水平升高（$P < 0.05$）；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠ALT、AST，肝组织细胞凋亡率，血清IL-6、TNF-α、IL-1β，肝组织NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠ALT、AST，肝组织细胞凋亡率，血清IL-6、TNF-α、IL-1β，肝组织NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达水平升高（$P < 0.05$）。**结论** EVO可能通过调节NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路减轻脓毒症大鼠肝损伤。

关键词 吴茱萸碱；NLRP3；白细胞介素-1β；胱天蛋白酶1；脓毒症肝损伤
中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）08-0702-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1700.014
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.006

Evodiamine alleviates liver injury in septic rats by influencing the NLRP3/IL-1β/caspase-1 signaling pathway

TUOLAIXI Jialihasi，LI Yan，LUO Bin，AINIWAER Guzainuer，JIA Wenting，WANG Boqing
（Department of Intensive Care Medicine，The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830000，China）

Abstract **Objective** To investigate whether evodiamine（EVO）can alleviate liver injury in septic rats by influencing the nucleotide-binding and oligomerization domain（NOD）-like receptor protein 3（NLRP3）/interleukin-1β（IL-1β）/caspase-1 signaling pathway. **Methods** A rat model of sepsis-induced liver damage was constructed，and the successfully modeled rats were assigned to the model，L-EVO，M-EVO，H-EVO（administered orally at 4，8，and 16 mg/kg of EVO），and H-EVO + NLRP3（administered orally at 16 mg/kg of EVO + intraperitoneal injection of 1 mg/kg of NLRP3 signaling pathway activator sodium salt）groups，each with ten rats. In addition，ten normal rats were selected as the control group（that is，the sham surgery group，without ligation or puncture，using the same steps as for the model group）. The control and model groups were administered with equal amounts of physiological saline once daily for 28 d，consecutively. A reagent kit was used to assess rat liver function. Hematoxylin and eosin（HE）staining was used to analyze pathological changes in the liver tissue. Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling（TUNEL）staining was used to assess apoptosis in liver tissue cells. ELISA was used to analyze IL-6，tumor necrosis factor α（TNF-α），and IL-1β levels in serum. Western blotting was used to detect changes in protein expression of the NLRP3/IL-1β/caspase-1 signaling pathway components in liver tissues. **Results** For the control group，the liver tissues of rats in the model group lost their normal structure，with an uneven distribution of liver cells accompanied by edema and vacuoles. For the model group，the L-EVO，M-EVO，and H-EVO groups exhibited a relatively neat arrangement of liver tissue cells，reduced edema，and vacuoles. As the dose increased，the morphology of liver tissue cells recovered significantly. For the H-EVO group，

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2024D01C161）
作者简介：加力哈斯·托来西（1990-），男，主治医师，本科.
通信作者：王博青，E-mail：897671303@qq.com
收稿日期：2025-02-21
网络出版时间：2025-07-29 11:19:19

the H-EVO+NLRP3 group exhibited a disordered arrangement of liver tissue cells with edema and vacuoles. For the control group, the model group showed increased alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), liver tissue cell apoptosis rate, serum IL-6, TNF-α, and IL-1β levels, and expression of NLRP, IL-1β, and caspase-1 protein in the liver tissue ($P < 0.05$). For the model group, the L-EVO, M-EVO, and H-EVO groups showed lower ALT, AST, liver tissue cell apoptosis rate, serum IL-6, TNF-α, and IL-1β levels, and expression of NLRP, IL-1β, and caspase-1 protein in the liver tissue ($P < 0.05$). For the H-EVO group, the H-EVO+NLRP3 group had higher ALT, AST, liver tissue cell apoptosis rate, serum IL-6, TNF-α, and IL-1β levels, and expression of NLRP, IL-1β, and caspase-1 protein in the liver tissue ($P < 0.05$). **Conclusion**　EVO can alleviate liver injury in septic rats by influencing the NLRP3/IL-1β/caspase-1 signaling pathway.

Keywords　evodiamine; NLRP3; interleukin-1β; caspase-1; sepsis-induced liver injury

脓毒症是一种由全身感染引起的临床危重症，伴随严重炎症反应和免疫失调，可能导致器官功能衰竭[1]。由其引发的肝衰竭或肝功能障碍是脓毒症并发症之一，也是脓毒症的死亡原因之一[2-3]。目前，针对脓毒症引起的肝损伤，临床上主要以抗氧化、抗感染、抗炎等药物干预为主，但整体治疗效果不理想[4]。因此，需要深入研究发病机制，寻找理想靶点与相关药物以有效缓解脓毒症所致肝损伤，改善患者的治疗结局。

NLRP3炎症复合体是一种多蛋白复合物，主要由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis speck-like protein containing a caspase recruitment domain，ASC）和胱天蛋白酶1（caspase-1）组成，存在于细胞质中，是免疫系统的重要部分。NLRP3激活后可诱导caspase-1激活及促炎性细胞因子白细胞介素（interleukin，IL）-1β分泌，引起细胞损伤[5-7]。研究[8-10]表明，NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路参与肝纤维化，推测可能是改善脓毒症肝损伤治疗结局的潜在靶点。吴茱萸碱（evodiamine，EVO）是一种从传统药物吴茱萸中提取的生物碱，具有抗菌、抗炎、抗肿瘤和保护肝脏等药理活性[11-12]。目前，尚不清楚EVO是否能通过调控NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路对脓毒症肝损伤起保护作用。因此，本研究通过构建脓毒症大鼠肝损伤模型，给予不同剂量EVO，探讨其对脓毒症模型大鼠肝损伤的作用及可能的机制，以期为EVO的临床应用提供参考依据。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物：SPF级雄性SD大鼠（6~8周龄），购自江苏青龙山生物科技有限公司，生产许可证号：SCXK（苏）2024-0001。将大鼠适应性饲养（自由进食、饮水，光照、温度、湿度适宜）1周后开始实验。本研究所有动物实验均获得我院伦理委员会批准（审批号IACUC-20240514-140）。

1.1.2　主要试剂与仪器：EVO（货号SC11654，北京凯诗源生物科技有限公司）；NLRP3信号通路激活剂尼日利亚菌素钠盐（货号HY-100381，美国MedChemexpress公司）；肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、IL-6、IL-1β检测ELISA试剂盒（货号JL10208-96T、JL14113-96T、JL13662-96T，上海江莱生物科技有限公司）；BCA蛋白定量试剂盒（货号P0011，上海碧云天生物技术股份有限公司）；NLRP3、IL-1β、caspase-1、GAPDH一抗（货号15101、12703、24232、2118，美国Cell Signaling Technology公司）；山羊抗兔IgG H（4）L（HRP）（货号ab205718，英国abcam公司）；酶标仪（型号1410101，美国Thermo Fisher Scientific公司）；倒置显微镜（型号IXplore IX85，日本Olympus公司）。

1.2　方法

1.2.1　大鼠分组及处理：大鼠适应性饲养1周后，采用盲肠结扎穿刺[13]构建脓毒症模型。麻醉大鼠（1%戊巴比妥钠40 mg/kg）后开腹，拉出盲肠并在回盲瓣处结扎（防止肠梗阻），刺破盲肠，轻轻挤压排便后，将盲肠放回并缝合伤口。假手术组不结扎与穿刺，其余步骤相同。24 h后从大鼠尾静脉取血，检测血清丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminas，AST）水平均高于对照组，提示脓毒症肝损伤模型构建成功。

将建模成功的大鼠分为模型组及L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组（EVO灌胃4、8、16 mg/kg[14]）和H-EVO+NLRP3组（EVO灌胃16 mg/kg+尼日利亚菌素钠盐腹腔注射1 mg/kg[14]），每组各10只，假手术组与模型组灌胃等量生理盐水，1次/d，连续28 d。

1.2.2　样品采集：末次给药结束时，经大鼠尾静脉取血，离心分离血清，冻存于–80 ℃。麻醉并处死大鼠，小心分离大鼠肝组织，并按不同实验目的对肝组织做初步处理，即将大鼠肝组织置于4%多聚甲醛中固定（用于病理检测），或冻存于–80 ℃（用于蛋白检测）。

1.2.3　大鼠肝功能检测：取冻存大鼠血清，快速解冻，严格按照AST检测试剂盒（货号SBJ-R0117，南京森贝伽生物科技有限公司）、ALT检测试剂盒（货号YS084998，上海雅吉生物科技有限公司）说明书检测大鼠血清中AST、ALT水平。

1.2.4　HE染色检测大鼠肝组织病理变化：取多聚甲醛中固定（4 ℃，24 h）结束的大鼠部分肝组织，进行梯度乙醇脱水、包埋、切片、水化等处理，HE染色，磷酸盐缓冲液清洗切片，脱水封片后，光镜下观察大鼠肝组织病理变化。

1.2.5　TUNEL染色检测大鼠肝组织细胞凋亡：取大鼠肝脏部分组织，石蜡包埋、切片、脱蜡后，使用蛋白酶K稀释液孵育，按TUNEL凋亡试剂盒说明书进一步处理，封片后于显微镜下观察（波长488 nm）肝组织细胞凋亡情况。

1.2.6　ELISA检测大鼠血清炎性细胞因子IL-1β、TNF-α、IL-6表达：取血清快速解冻后，按ELISA试剂盒说明书检测大鼠血清IL-1β、TNF-α、IL-6水平。

1.2.7　Western blotting检测大鼠肝组织中NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路蛋白表达：取适量大鼠肝组织，匀浆后使用RIPA裂解液混合物提取蛋白，按BCA蛋白定量试剂盒说明书进行蛋白定量，变性蛋白并上样后，进行电泳、转膜、封闭。加入NLRP3（1 ∶ 1 000稀 释）、IL-1β（1 ∶ 1 000稀 释）、caspase-1（1 ∶ 1 000稀释）、GAPDH（1 ∶ 1 000稀释）一抗4 ℃过夜孵育，PBST洗涤，加入对应二抗（1 ∶ 2 000稀释）室温孵育2 h，PBST洗膜后，显色曝光，用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值，对大鼠肝组织中的NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路相关蛋白进行定量分析。

1.3　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，采用单因素方差分析进行多组比较，采用事后SNK-q检验进行两两比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　EVO对脓毒症大鼠肝功能的影响

与假手术组相比，模型组大鼠ALT、AST升高；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠ALT、AST降低，且具有剂量依赖性；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠ALT、AST升高，差异均有统计学意义（均$P < 0.05$）。见表1。

表1　各组大鼠肝功能指标比较（U/mL）

Tab.1　Comparison of hepatic function indicators among the rats in different groups (U/mL)

Group	AST	ALT
Sham	76.32 ± 9.24	34.27 ± 5.62
Model	158.25 ± 17.62[1)]	79.65 ± 9.21[1)]
L-EVO	132.36 ± 15.54[2)]	57.82 ± 7.63[2)]
M-EVO	105.12 ± 12.27[2),3)]	45.33 ± 6.24[2),3)]
H-EVO	81.45 ± 9.64[2),3),4)]	38.59 ± 5.23[2),3),4)]
H-EVO+NLRP3	147.56 ± 16.42[5)]	65.42 ± 8.25[5)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. L-EVO group; 4) $P < 0.05$ vs. M-EVO group; 5) $P < 0.05$ vs. H-EVO group. $n = 10$.

2.2　EVO对脓毒症大鼠肝组织病理改变的影响

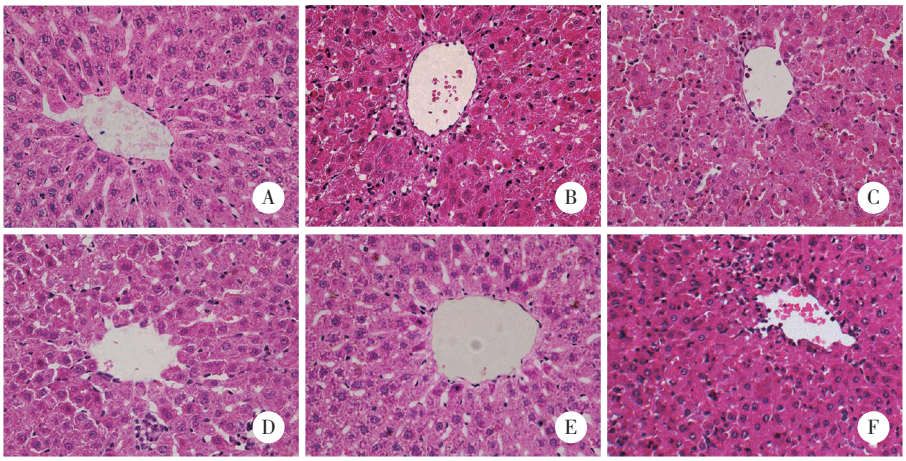
与假手术组相比，模型组大鼠肝组织失去正常结构，肝细胞分布不均匀，伴有水肿与空泡，核固缩；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠肝组织细胞形态逐渐恢复，细胞排列相对整齐，水肿与空泡减轻，且随着剂量增加逐渐明显；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠肝组织损伤加重。见图1。

2.3　EVO对脓毒症大鼠肝组织细胞凋亡的影响

与假手术组（6.23% ± 2.05%）相比，模型组大鼠肝组织细胞凋亡率（34.57% ± 6.21%）升高；与模型组相比，L-EVO组（26.35% ± 5.42%）、M-EVO组（18.64% ± 4.23%）、H-EVO组（11.82% ± 2.46%）大鼠肝组织细胞凋亡率降低；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠肝组织细胞凋亡率（32.94% ± 5.22%）升高，差异均有统计学意义（均$P < 0.05$）。见图2。

2.4　EVO对脓毒症大鼠炎性细胞因子水平的影响

与假手术组相比，模型组大鼠IL-6、TNF-α、IL-1β水平升高；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠IL-6、TNF-α、IL-1β水平降低，且呈剂量依赖性；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠IL-6、TNF-α、IL-1β水平升高（均$P < 0.05$）。见表2。



A, sham group; B, model group; C, L-EVO group; D, M-EVO group; E, H-EVO group; F, H-EVO+NLRP3 group.

图1　大鼠肝组织病理变化情况　HE ×200

Fig.1　Pathological changes in rat liver tissue　HE ×200

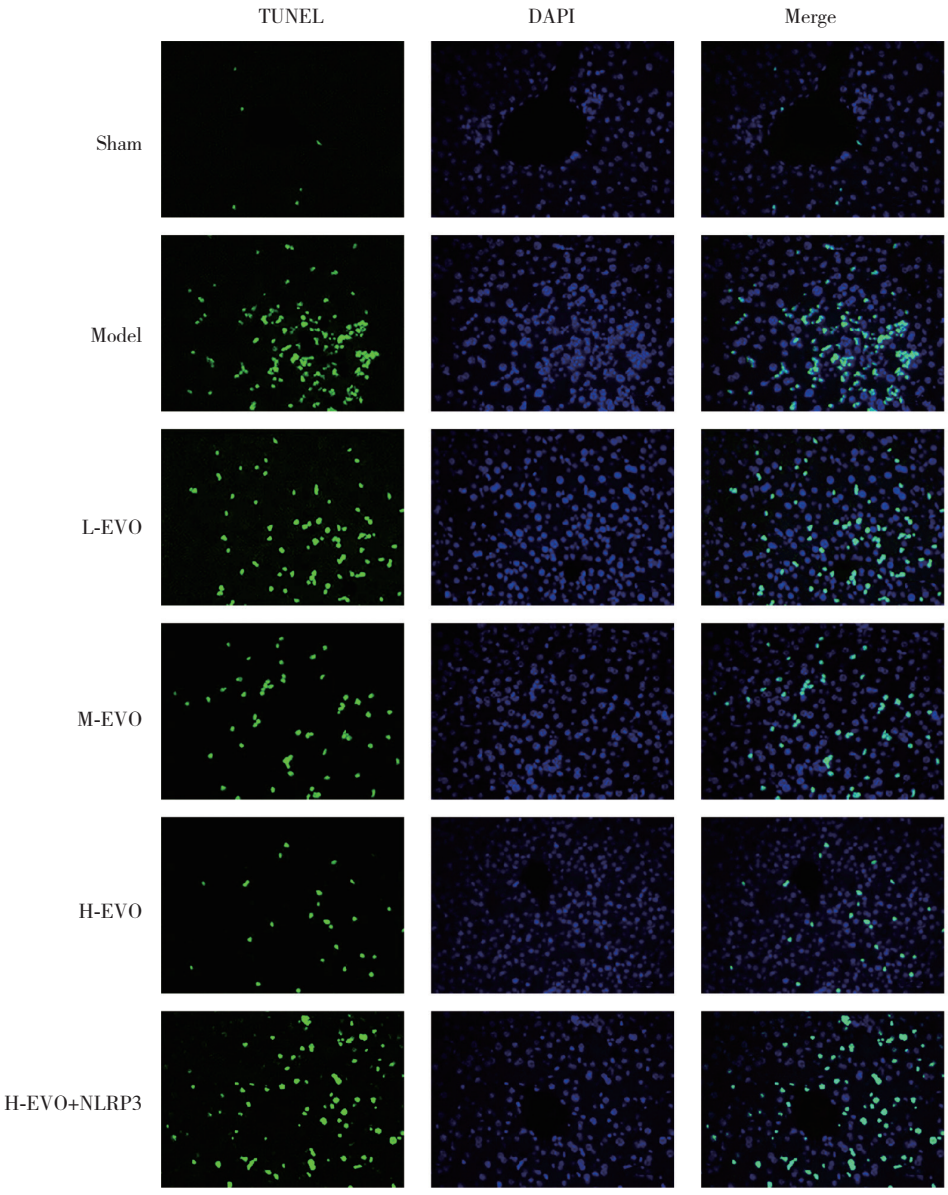


图2　大鼠肝组织细胞凋亡情况　TUNEL ×200

Fig.2　Apoptosis in rat liver cells　TUNEL ×200

表2　各组大鼠炎性细胞因子水平比较 (pg/mL)

Tab.2　Comparison of inflammatory cytokine levels among the rat in different groups (pg/mL)

Group	IL-6	TNF-α	IL-1β
Sham	25.12 ± 6.03	21.06 ± 4.25	14.67 ± 3.42
Model	63.45 ± 8.62[1)]	45.83 ± 6.34[1)]	37.59 ± 5.21[1)]
L-EVO	51.67 ± 6.34[2)]	36.43 ± 5.26[2)]	31.58 ± 4.62[2)]
M-EVO	45.58 ± 5.29[2),3)]	29.72 ± 4.32[2),3)]	25.36 ± 5.17[2),3)]
H-EVO	31.24 ± 4.52[3),4)]	23.35 ± 4.28[2),3),4)]	17.32 ± 3.45[2),3),4)]
H-EVO+NLRP3	58.63 ± 7.21[5)]	41.54 ± 5.07[5)]	36.27 ± 5.04[5)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. L-EVO group; 4) $P < 0.05$ vs. M-EVO group; 5) $P < 0.05$ vs. H-EVO group.

2.5　EVO对脓毒症大鼠肝组织中NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路蛋白表达的影响

与假手术组相比，模型组大鼠NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达上调；与模型组相比，L-EVO组、M-EVO组、H-EVO组大鼠NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达下调；与H-EVO组相比，H-EVO+NLRP3组大鼠NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达上调，差异均有统计学意义（均$P < 0.05$）。见图3、表3。

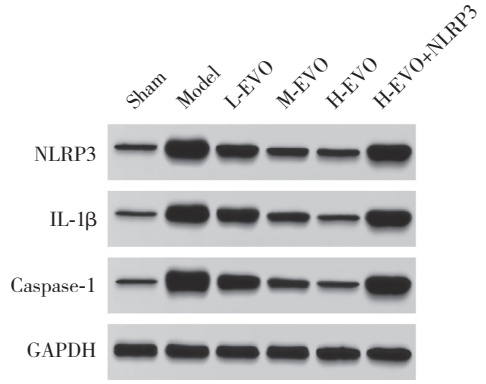


图3　Western blotting检测NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达情况

Fig.3　Western blotting analysis of NLRP3, IL-1β, and caspase-1 protein expressions

3　讨论

脓毒症是宿主对感染的异常反应所致危及生命的器官功能障碍综合征，发病率及病死率均较高[15]。由脓毒症引发的肝损伤可存在于病程中任何时期，也是进展为多器官功能障碍的指征。早期肝功能损伤可提示脓毒症患者预后不良[16]。因此，改善肝功能对提高脓毒症患者预后具有重大意义。目前，对脓毒症临床上常使用液体复苏、抗氧化、抗炎、清除毒素等综合治疗，但整体疗效有待进一步提高。持续探索新的治疗靶点对提高该类危重患者的治疗效果，改善治疗结局至关重要。本研究采用盲肠结扎穿刺建立脓毒症肝损伤大鼠模型，通过检测大鼠肝功能相关指标、HE染色、TUNEL染色发现，与假手术组相比，模型组大鼠肝组织失去正常结构，肝细胞出现水肿与空泡，ALT、AST水平升高，肝组织细胞凋亡率明显升高，血清炎性细胞因子IL-6、TNF-α、IL-1β高表达，表现出明显的肝组织病理性损伤，提示炎性细胞浸润促进了肝组织损伤。

表3　EVO对脓毒症大鼠肝组织NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路蛋白表达的影响

Tab.3　Effects of EVO on the expression of NLRP3/IL-1β/caspase-1 pathway proteins in the liver tissue of septic rats

Group	NLRP3	IL-1β	Caspase-1
Sham	0.36 ± 0.08	0.25 ± 0.06	0.23 ± 0.04
Model	1.87 ± 0.42[1)]	1.69 ± 0.31[1)]	1.86 ± 0.37[1)]
L-EVO	1.26 ± 0.34[2)]	1.35 ± 0.32[2)]	1.42 ± 0.45[2)]
M-EVO	0.69 ± 0.25[2),3)]	0.75 ± 0.23[2),3)]	0.71 ± 0.21[2),3)]
H-EVO	0.47 ± 0.13[2),3),4)]	0.36 ± 0.12[2),3),4)]	0.38 ± 0.09[2),3),4)]
H-EVO+NLRP3	1.63 ± 0.39[5)]	1.64 ± 0.29[5)]	1.79 ± 0.32[5)]

1) $P < 0.05$ vs. sham group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. L-EVO group; 4) $P < 0.05$ vs. M-EVO group; 5) $P < 0.05$ vs. H-EVO group.

研究[17]表明，当核心蛋白NLRP3被上游信号激活后，可通过与衔接蛋白ASC以及无活性的caspase-1结合，形成NLRP3炎症复合体，活化caspase-1，切割IL前体，使其成熟并释放，介导炎症反应。在脓毒症疾病进展过程中，肝损伤主要与感染引发的代谢失衡、炎症有关，NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路可促进疾病进展，有望成为脓毒症肝损伤的有效治疗靶点[18-19]。谢航等[20]发现，ASP可通过活化AMPK阻碍NLRP3炎症复合体的激活，进而抑制细胞焦亡，减轻脓毒症大鼠肠道损伤。LIU等[21]发现，抗坏血酸6–棕榈酸酯可通过抑制脓毒症肝脏中NF-κB和NLRP3炎症复合体信号通路活化，减少巨噬细胞活化和炎性细胞因子产生，从而保护肝脏免受脓毒症侵袭。ABOYOUSSEF等[22]发现，格拉司琼可通过降低TNF-α、IL-6、HMGB1和NF-κB、NLRP3水平，减轻盲肠结扎穿刺脓毒症大鼠模型肝损伤和炎症反应。本研究发现，与假手术组相比，模型组大鼠肝组织中，NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达显著上调，提示NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路激活可能是导致脓毒症大鼠肝组织损伤的重要原因。

吴茱萸是传统中药，最早记载于《神农本草经》，含有多种化学成分，如生物碱、挥发油、黄酮类等，其中EVO作为生物碱的代表性化合物，具有抗炎、保肝、抗凋亡、抗菌、降糖等多种活性[23]。陈祺松等[24]证实，EVO预处理可通过调控JNK/Mff通路改变线粒体膜电位，介导线粒体凋亡途径，抑制细胞凋亡，从而减轻肝细胞损伤。LI等[25]证实，EVO通过抑制内质网应激介导的胱天蛋白酶12（caspase-12）和NF-κB通路，改善脓毒症诱导的腹腔巨噬细胞凋亡和炎症反应。本研究结果发现，给予模型组大鼠不同剂量EVO可剂量依赖性下调NLRP3、IL-1β、caspase-1蛋白表达，抑制NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路激活，减轻大鼠肝组织损伤（肝组织细胞形态逐渐恢复，细胞排列相对整齐，肝组织细胞凋亡率降低，IL-6、TNF-α、IL-1β表达水平降低），并改善大鼠肝功能（ALT、AST水平降低）。而联合NLRP3信号通路激活剂尼日利亚菌素钠盐时，可部分逆转EVO对大鼠肝组织的保护作用，提示EVO可能通过抑制NLRP3组装或活化过程，抑制NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路激活，从而减少其下游炎症反应，保护大鼠肝组织。

综上所述，EVO可有效减轻脓毒症大鼠肝组织损伤，其机制可能是通过抑制NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路实现。本研究结果揭示了EVO治疗脓毒症肝损伤的优势，为EVO的进一步研究与应用提供了科学依据。然而，脓毒症涉及的影响因素及病理机制较复杂，EVO是否通过其他机制调控NLRP3/IL-1β/caspase-1信号通路，有待进一步研究。

参考文献：

[1] GU XY，ZHOU F，WANG YM，et al. Respiratory viral sepsis：epidemiology，pathophysiology，diagnosis and treatment [J]. Eur Respir Rev，2020，29（157）：200038. DOI：10.1183/16000617.0038-2020.

[2] SUN J，ZHANG JX，WANG XF，et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. Crit Care，2020，24（1）：614. DOI：10.1186/s13054-020-03327-1.

[3] RUDD KE，JOHNSON SC，AGESA KM，et al. Global，regional，and national sepsis incidence and mortality，1990-2017：analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet，2020，395（10219）：200-211. DOI：10.1016/S0140-6736（19）32989-7.

[4] LIU D，HUANG SY，SUN JH，et al. Sepsis-induced immunosuppression：mechanisms，diagnosis and current treatment options [J]. Mil Med Res，2022，9（1）：56. DOI：10.1186/s40779-022-00422-y.

[5] FU J，WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. Annu Rev Immunol，2023，41：301-316. DOI：10.1146/annurev-immunol-081022-021207.

[6] KELLEY N，JELTEMA D，DUAN YH，et al. The NLRP3 inflammasome：an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. Int J Mol Sci，2019，20（13）：3328. DOI：10.3390/ijms20133328.

[7] XU J，NÚEZ G. The NLRP3 inflammasome：activation and regulation [J].Trends Biochem Sci，2023，48（4）：331-344. DOI：10.1016/j.tibs.2022.10.002.DOI：10.1016/j.tibs.2022.10.002.

[8] ZHANG WJ，CHEN SJ，ZHOU SC，et al. Inflammasomes and fibrosis [J]. Front Immunol，2021，12：643149. DOI：10.3389/fimmu.2021.643149.

[9] LIU LL，YAN X，XUE KY，et al. Prim-O-glucosycimifugin attenuates liver injury in septic mice by inhibiting NLRP3 inflammasome/caspase-1 signaling cascades in macrophages [J]. Phytomedicine，2022，106：154427. DOI：10.1016/j.phymed.2022.154427.

[10] NEDEVA C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis [J]. Biomolecules，2021，11（7）：1011. DOI：10.3390/biom11071011.

[11] 刘丽丽，尧章洪，李童，等. 吴茱萸现代药理作用、剂型设计与临床外用研究进展[J]. 中华中医药学刊，2025，43（6）：52-60，270-271. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2025.06.009.

[12] 刘红玲，杨莉，王健. 吴茱萸碱调节HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路对百草枯中毒大鼠肝损伤的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志，2024，34（11）：996-1000. DOI：10.3969/j.issn.1005-264.2024.011.007.

[13] 潘毅，陈军喜，闫智杰，等. 白术内酯Ⅲ调节AMPK/SIRT1/NF-κB信号通路对脓毒症大鼠肝损伤的影响 [J].实用医学杂志，2023，39（7）：827-832. DOI：10.3969/j.issn.1006-5725.2023.07.006.

[14] 张俊莉，郑琳，王冬明. 吴茱萸碱调节Nod样受体蛋白3信号通路对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织损伤的影响 [J]. 安徽医药，2024，28（6）：1080-1086，1273.DOI：10.3969/j.issn.1009-6469.2024.06.005.

[15] GAUER R, FORBES D, BOYER N. Sepsis: diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2020, 101 (7): 409-418.
[16] 刘志红, 覃亚勤, 苏明华. 脓毒症相关肝损伤的研究进展 [J]. 中国热带医学, 2023, 23 (12): 1358-1364. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.12.21.
[17] HUANG Y, XU W, ZHOU RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (9): 2114-2127. DOI: 10.1038/s41423-021-00740-6.
[18] ZHOU P, YANG L, LI RD, et al. IRG1/itaconate alleviates acute liver injury in septic mice by suppressing NLRP3 expression and its mediated macrophage pyroptosis via regulation of the Nrf2 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 135: 112277. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112277.
[19] GAUL S, LESZCZYNSKA A, ALEGRE F, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis [J]. J Hepatol, 2021, 74 (1): 156-167. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.041.
[20] 谢航, 李华, 李海涛, 等. 当归多糖调控AMPK/NLRP3通路介导的细胞焦亡对脓毒症大鼠肠道损伤的改善作用 [J]. 中国医科大学学报, 2024, 53 (12): 1057-1063, 1070. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.12.001.
[21] LIU LL, LIN L, WANG YL, et al. L-AP alleviates liver injury in septic mice by inhibiting macrophage activation via suppressing NF-κB and NLRP3 inflammasome/caspase-1 signal pathways [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72 (15): 8460-8475. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c02781.
[22] ABOYOUSSEF AM, MOHAMMAD MK, ABO-SAIF AA, et al. Granisetron attenuates liver injury and inflammation in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. J Pharmacol Sci, 2021, 147 (4): 358-366. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.08.005.
[23] 梁靖蓉, 麦凤怡, 李陈广, 等. 吴茱萸碱的药理学研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38 (10): 1457-1461. DOI: 10.12360/CPB202201066.
[24] 陈祺松, 田浩, 吴燕, 等. 吴茱萸碱介导线粒体凋亡途径保护H_2O_2所致L-O2肝细胞损伤 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (18): 2635-2639. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.011.
[25] LI ZL, YANG MS, PENG Y, et al. Rutaecarpine ameliorated sepsis-induced peritoneal resident macrophages apoptosis and inflammation responses [J]. Life Sci, 2019, 228: 11-20. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.01.038.

（编辑　王又冬）

（上接第701页）

10.1016/j.heliyon.2024.e27163.
[5] PAN G, WU Y, LIU Y, et al. Dachengqi decoction ameliorates sepsis-induced liver injury by inhibiting the TGF-β1/Smad3 pathways [J]. J Tradit Complement Med, 2023, 14 (3): 256-265. DOI: 10.1016/j.jtcme.2023.09.001.
[6] ZENG N, JIAN Z, XU J, et al. DLK1 overexpression improves sepsis-induced cardiac dysfunction and fibrosis in mice through the TGF-β1/Smad3 signaling pathway and MMPs [J]. J Mol Histol, 2023, 54 (6): 655-664. DOI: 10.1007/s10735-023-10161-6.
[7] WANG L, ZHANG Y, XUE J, et al. Early application of sacubitril valsartan sodium after acute myocardial infarction and its influence on ventricular remodeling and TGF-β1/Smad3 signaling pathway [J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30 (8): 98-103.
[8] ZHOU P, MA YY, ZHAO XN, et al. Phytochemicals as potential target on thioredoxin-interacting protein (TXNIP) for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Inflammopharmacology, 2023, 31 (1): 207-220. DOI: 10.1007/s10787-022-01130-8.
[9] 黄莉芳, 刘超权. 基于mTOR-p70S6K/4EBP1信号通路探讨淫羊藿苷抑制病毒性心肌炎模型小鼠心肌损伤的实验研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25 (9): 52-56. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2023.09.012.
[10] JIA J, ZHAO XA, TAO SM, et al. Icariin improves cardiac function and remodeling via the TGF-β1/Smad signaling pathway in rats following myocardial infarction [J]. Eur J Med Res, 2023, 28 (1): 607. DOI: 10.1186/s40001-023-01588-4.
[11] 陈思聪, 张雁斌, 马扬杰. 人参皂苷Rg1对脓毒症所致心肌损伤大鼠HMGB1/NF-κB通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (8): 1671-1677. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.08.019.
[12] 刘长林, 周彬, 李永亮. 丹酚酸B对慢性肾盂肾炎大鼠肾间质损伤的影响及机制 [J]. 医学临床研究, 2022, 39 (3): 366-369. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2022.03.013.
[13] KE Z, WANG Y, SILIMU G, et al. Pharmacology-based prediction of the targets and mechanisms for icariin against myocardial infarction [J]. Medicina, 2023, 59 (3): 420. DOI: 10.3390/medicina59030420.
[14] 李剑, 徐鑫, 郭慧, 等. 淫羊藿苷对脓毒症相关性脑病的作用机制研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 157-160. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.007.
[15] MIAO W, YAN Z, HUI Z, et al. Moxibustion enables protective effects on rheumatoid arthritis-induced myocardial injury transforming growth factor beta1 signaling and metabolic reprogramming [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43 (6): 1190-1199. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.20230802.005.

（编辑　陈　姜）