·论著·

淫羊藿苷对脓毒症心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡和TGF-β1/Smad3信号通路的影响

张希[1],张蒙[1],李江[1],徐成阳[2]
(1.郑州铁路职业技术学院河南省天然药物提取和医疗技术应用工程研究中心,郑州 450000;2.河南省人民医院全科医学科,郑州 450000)

摘要 目的 探讨淫羊藿苷对脓毒症心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡和转化生长因子β1(TGF-β1)/Smad3信号通路的影响。**方法** SD大鼠腹腔注射脂多糖建立脓毒症心肌损伤模型,随机分为模型组、淫羊藿苷低剂量组、淫羊藿苷高剂量组、淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组,每组10只。另取10只大鼠腹腔注射等量生理盐水,设为对照组。分组干预后,应用超声诊断仪检测各组大鼠左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、左心室收缩压(LVSP)。采用HE染色检测各组大鼠心肌组织形态,采用透射电镜观察各组大鼠心肌组织超微结构,采用酶联免疫吸附试验检测各组大鼠血清心肌损伤标志物[心肌肌钙蛋白T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)]和炎性细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)]水平,采用Western blotting检测各组大鼠心肌组织TGF-β1/Smad3通路相关蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠LVEDD和LVESD,心肌病理评分,心肌细胞凋亡率,cTnT、CK-MB、IL-6、TNF-α水平,TGF-β1蛋白表达水平,p-Smad3/Smad3升高($P < 0.05$),LVEF和LVSP降低($P < 0.05$)。与模型组比较,淫羊藿苷低剂量组、淫羊藿苷高剂量组大鼠上述病理指标均得到改善,且高剂量淫羊藿苷组作用更强。SRI-011381可减弱淫羊藿苷对脓毒症心肌损伤大鼠各病理指标的改善作用。**结论** 淫羊藿苷可通过阻止TGF-β1/Smad3信号通路激活,抑制脓毒症大鼠炎症反应,进而减轻心肌细胞凋亡和心肌损伤。

关键词 淫羊藿苷;脓毒症;心肌损伤;凋亡;TGF-β1/Smad3信号通路
中图分类号 R631.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)08-0697-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250728.1700.010
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.005

Effects of icariin on myocardial cell apoptosis and TGF-β1/Smad3 signaling pathway in rats with septic myocardial damage

ZHANG Xi[1], ZHANG Meng[1], LI Jiang[1], XU Chengyang[2]
(1. Henan Provincial Natural Medicine Extraction and Medical Technology Application Engineering Research Center, Zhengzhou Railway Vocational & Technical College, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of General Practice, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective To investigate the effects of icariin on myocardial cell apoptosis and transforming growth factor-β1 (TGF-β1)/Smad3 signaling pathway in rats with septic myocardial damage. **Methods** A septic myocardial damage model was established in SD rats via intraperitoneal injection of lipopolysaccharide. The rats with septic myocardial damage were randomly divided into model, low-dose icariin, high-dose icariin, and high-dose icariin+SRI-011381 groups ($n = 10$ per group). An additional 10 rats that received intraperitoneal injection of an equal volume of normal saline served as the control group. The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular systolic pressure (LVSP) were detected using ultrasound instrument. Hematoxylin and eosin (HE) staining was used to detect the morphology of myocardial tissue. Transmission electron microscopy was used to measure the ultrastructure of myocardial tissue. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum markers of myocardial damage including cardiac troponin T (cTnT) and creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB) and inflammatory cytokines including interlenkin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF-α). Western blotting was performed to assess the expression of TGF-β1/Smad3 pathway-related proteins in the myocardial tissue of rats in each group. **Results** Compared with the control group, LVEDD, LVESD, myocardial pathological score, myocardial cell apoptosis rate, the cTnT, CK-MB, IL-6, and TNF-α levels, TGF-β1 protein expression, and p-Smad3/Smad3 in the model group were higher ($P < 0.05$), while LVEF and LVSP were lower ($P < 0.05$). Compared with the model group, the pathological indictors of rats in the low- and high-dose icariin groups were improved, and high-dose icariin had a stronger effect. SRI-011381 could weaken the improvement effect of icariin on various pathological indicators in rats with

基金项目: 河南省自然科学基金(232300420067)
作者简介: 张希(1988-),女,讲师,硕士.
通信作者: 李江,E-mail:lijiang@zzrvtc.edu.cn
收稿日期: 2024-09-23
网络出版时间: 2025-07-29 11:19:03

septic myocardial damage. **Conclusion**　Icariin can inhibit the inflammatory response in rats with sepsis by blocking the activation of the TGF-β1/Smad3 signaling pathway, thereby reducing myocardial cell apoptosis and myocardial damage.

Keywords　icariin; sepsis; myocardial damage; apoptosis; TGF-β1/Smad3 signaling pathway

脓毒症是感染引发的一种全身炎症性疾病，可造成心功能衰竭，是脓毒症患者死亡的主要原因[1-2]。炎症反应引发的心肌细胞凋亡是造成脓毒症心肌损伤的病理基础，抑制炎症和心肌细胞凋亡是防治脓毒症患者心肌损伤的关键环节[3-4]。转化生长因子β1（transforming growth factor β1，TGF-β1）/Smad3作为重要的炎症调控信号，与脓毒症并发症的发展密切相关，抑制其激活可减轻脓毒症诱导的炎症和肝细胞凋亡[5-6]，阻止TGF-β1/Smad3信号传导还可改善心肌梗死大鼠的心功能[7]。植物性化学物质是治疗心血管疾病药物的重要来源，淫羊藿苷是淫羊藿的主要活性成分，可通过抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白减轻心肌细胞损伤[8]，还能减轻病毒性心肌炎小鼠的心肌组织损伤[9]，还可通过抑制TGF-β1/Smad3信号通路激活减轻心肌梗死的大鼠心脏重塑[10]。本研究通过构建脓毒症心肌损伤大鼠模型，探究淫羊藿苷对其心肌细胞凋亡的影响，阐明TGF-β1/Smad3信号通路的作用机制。

1　材料与方法

1.1　主要试剂和仪器

淫羊藿苷（含量94.2%，批号：110737-201516），购自中国食品药品检定研究院。脂多糖（纯度≥90%，货号：0000153963），购自美国Sigma公司。TGF-β信号通路激活剂SRI-011381（纯度99.39%，货号：HY-100347），购自美国MCE公司。HE染色试剂盒，HRP-TUNEL检测试剂盒，大鼠心肌肌钙蛋白T（cardiac troponin T，cTnT）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme-MB，CK-MB）、白细胞介素-6（interlenkin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）酶联免疫吸附试验试剂盒，兔抗大鼠TGF-β1、Smad3、GAPDH和p-Smad3一抗，HRP-山羊抗兔二抗，购自英国abcam公司。

L22-8K3小动物超声成像仪，购自珂纳医疗科技（苏州）有限公司；HistoCore MULTICUT R 切片机、DMi1倒置显微镜、UC Enuity超薄切片机，购自德国Leica公司；HT7800透射电子显微镜，购自日立科学仪器（北京）有限公司；Trans-Blot SD 1703940 垂直电泳转印系统、iMark酶标仪、ChemiDoc MP荧光成像系统，购自美国Bio-Rad公司。

1.2　实验动物和分组

51只SPF级、7周龄、200~230 g的SD雄性大鼠，购自江西中医药大学实验动物科技中心，生产许可证号为SCXK（赣）2023-0001。在 22~25 ℃、SPF级动物房内常规饲养，室内相对湿度保持在50%~60%，维持明暗（12 h/12 h）交替光照，大鼠自由进食饮水。本实验获得郑州铁路职业技术学院伦理委员会审批通过，审批号：（2023）伦审第（45）号。

取41只SD大鼠，用生理盐水溶解脂多糖，以20 mg/kg的剂量腹腔注射，构建脓毒症心肌损伤大鼠模型[11]。30 min后观察，大鼠出现精神萎靡、食欲不振、呼吸急促、体温升高等症状，且超声检查大鼠发生心功能障碍，提示造模成功。大鼠成功造模40只，死亡1只。将40只脓毒症心肌损伤大鼠随机分为模型组、淫羊藿苷低剂量组、淫羊藿苷高剂量组、淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组，每组10只。另取10只SD大鼠，腹腔注射等量生理盐水，设为对照组。淫羊藿苷低剂量组和高剂量组大鼠在注射脂多糖后30 min分别给予80和160 mg/kg淫羊藿苷灌胃（1次/d，共7 d）[9]。淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组大鼠在注射脂多糖后30 min给予160 mg/kg淫羊藿苷灌胃（1次/d，共7 d）和2.5 mg/kg SRI-011381腹腔注射（1次/d，共7 d）[12]。对照组和模型组大鼠以等量生理盐水灌胃（1次/d，共7 d）和腹腔注射（1次/d，共7 d）。

1.3　方法

1.3.1　大鼠心功能检测：末次给药后24 h，采用超声诊断仪检查大鼠心功能，分析左心室功能指标，包括左心室舒张末内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左心室收缩末内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室收缩压（left ventricular systolic pressure，LVSP）。

1.3.2　大鼠心肌组织标本采集和病理学检查：用乙醚麻醉大鼠后采集颈动脉血，离心采集血清，用于后续心肌损伤标志物和炎性细胞因子水平的检测。颈椎脱臼法处死大鼠，摘取心脏，取约250 mg任意部位心肌组织保存在液氮内。取约1 mm^3的心肌组织固定、脱水、包埋、聚合后，切成40~50 nm的超薄切片备用。取约1 cm^3的心肌组织固定、脱水、包埋后，切成约5~10 μm的切片，脱蜡至水、透明后行HE染色，显微镜下观察大鼠心肌组织形态并拍照，依据心肌组织炎症浸润、心肌细胞坏死病变面积进行病理评分[11]，病变面积为0%、>0%~<25%、25%~<50%、50%~<75%、≥75%~100%分别计为0、1、2、3、4分。

1.3.3　大鼠心肌超微结构检测：取40~50 nm的大鼠心肌组织超薄切片，用醋酸铀、柠檬酸铅溶液进行双染后，电镜下观察大鼠心肌组织超微结构。

1.3.4　大鼠心肌细胞凋亡检测：取大鼠心肌组织超薄切片，TUNEL染色后显微镜下观察、拍照，计数大鼠凋亡心肌细胞（棕色）数和细胞总数，计算心肌细胞凋亡率，心肌细胞凋亡率（%）=心肌细胞凋亡数/细胞总数×100。

1.3.5　大鼠血清心肌损伤标志物和炎性细胞因子水平检测：取离心后的大鼠血清，解冻后用酶标仪检测cTnT、CK-MB、IL-6和TNF-α水平，具体方法参照酶联免疫吸附试验试剂盒说明书。

1.3.6　大鼠心肌组织TGF-β1/Smad3通路相关蛋白表达检测：于预冷的RIPA中匀浆，提取大鼠心肌组织总蛋白，测定浓度。取20 μg心肌组织总蛋白进行变性、上样、电泳和全湿电转，封闭处理后分别孵育抗体，TGF-β1、Smad3、GAPDH和p-Smad3一抗均稀释2 000倍，于4 ℃下孵育，HRP-山羊抗兔二抗稀释1 000倍，于37 ℃下孵育。各组蛋白显色后拍照，定量其灰度值后，将GAPDH作为内参，分析各组蛋白相对表达水平。

1.4　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组大鼠心功能的比较

与对照组比较，模型组大鼠LVEDD、LVESD升高（$P<0.05$），LVEF、LVSP降低（$P<0.05$）。与模型组比较，淫羊藿苷低剂量和高剂量组大鼠LVEDD、LVESD均降低（$P<0.05$），LVEF、LVSP均升高（$P<0.05$）。与淫羊藿苷低剂量组比较，淫羊藿苷高剂量组大鼠LVEDD、LVESD进一步降低（$P<0.05$），LVEF、LVSP进一步升高（$P<0.05$）。与淫羊藿苷高剂量组比较，淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组大鼠LVEDD、LVESD升高（$P<0.05$），LVEF、LVSP降低（$P<0.05$）。见表1。

表1　5组大鼠心功能指标的比较

Tab.1　Comparison of cardiac function parameters of rats among the five groups

Group	LVEDD（mm）	LVESD（mm）	LVEF（%）	LVSP（mmHg）
Control	5.25 ± 0.41	3.12 ± 0.29	83.46 ± 9.16	161.96 ± 12.31
Model	9.37 ± 0.62[1)]	6.79 ± 0.52[1)]	42.95 ± 5.92[1)]	58.71 ± 9.26[1)]
Low-dose icariin	7.40 ± 0.54[2)]	4.98 ± 0.47[2)]	61.84 ± 6.50[2)]	108.54 ± 10.25[2)]
High-dose icariin	5.39 ± 0.43[2),3)]	3.24 ± 0.38[2),3)]	81.53 ± 8.42[2),3)]	157.83 ± 11.93[2),3)]
High-dose icariin+SRI-011381	9.24 ± 0.59[4)]	6.62 ± 0.45[4)]	44.67 ± 5.15[4)]	60.23 ± 9.17[4)]

1）$P<0.05$ vs. control group；2）$P<0.05$ vs. model group；3）$P<0.05$ vs. low-dose icariin group；4）$P<0.05$ vs. high-dose icariin group.

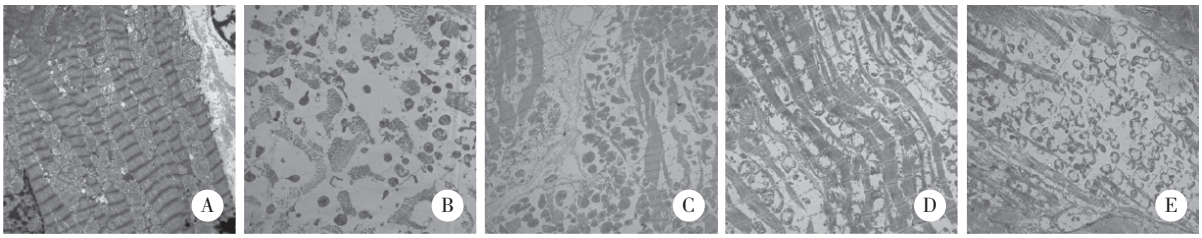
2.2　各组大鼠心肌组织病理超微结构和心肌细胞凋亡的比较

对照组、模型组、淫羊藿苷低剂量组、淫羊藿苷高剂量组、淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组心肌病理评分分别为（0.00 ± 0.00）分、（3.10 ± 0.63）分、（1.70 ± 0.54）分、（0.50 ± 0.50）分、（2.80 ± 0.71）分，心肌细胞凋亡率分别为（2.47 ± 0.80）%、（41.23 ± 1.73）%、（22.10 ± 1.52）%、（3.56 ± 0.97）%、（39.84 ± 1.84）%。模型组心肌病理评分、心肌细胞凋亡率高于对照组（$P<0.05$）；淫羊藿苷低剂量和高剂量组心肌病理评分、心肌细胞凋亡率低于模型组（$P<0.05$）；淫羊藿苷高剂量组心肌病理评分、心肌细胞凋亡率低

于淫羊藿苷低剂量组（$P<0.05$）；淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组心肌病理评分、心肌细胞凋亡率高于淫羊藿苷高剂量组（$P<0.05$）。

对照组大鼠心肌组织无病理损伤，心肌横纹清晰，纤维排列整齐，心肌细胞形态正常；心肌组织超微结构完好，心肌细胞结构完整，染色质分布均匀，线粒体嵴结构正常且数量丰富，肌纤维清晰可辨。模型组大鼠心肌组织发生明显病理损伤，心肌横纹模糊，纤维部分断裂且排列紊乱，心肌细胞变性死亡；心肌组织超微结构发生明显损伤，心肌细胞结构受损，染色质聚集，线粒体嵴结构破损、部分消失，肌纤维松散且排列紊乱，肌节界限不清，肌丝和肌节局部形成溶灶点。见图1~3。

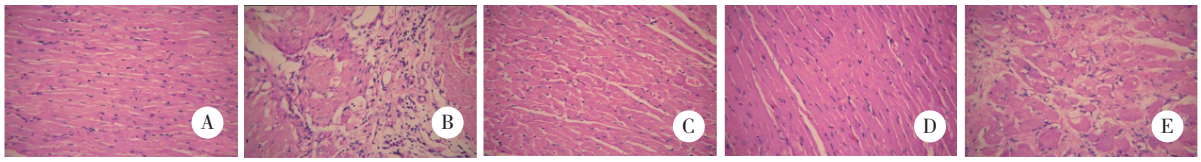
2.3　各组大鼠血清心肌损伤标志物、炎性细胞因子水平以及心肌组织TGF-β1/Smad3通路相关蛋白表达水平的比较



A，control group；B，model group；C，low-dose icariin group；D，high-dose icariin group；E，high-dose icariin+SRI-011381 group.

图1　透射电镜下观察5组大鼠心肌组织形态和超微结构　×8 000

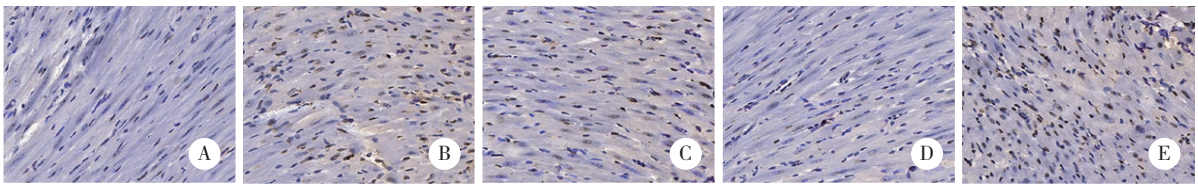
Fig.1　Morphology and ultrastructure of myocardial tissue of rats among the five groups observed by transmission electron microscopy　×8 000



A，control group；B，model group；C，low-dose icariin group；D，high-dose icariin group；E，high-dose icariin+SRI-011381 group.

图2　5组大鼠心肌组织HE染色　×200

Fig.2　HE staining of myocardial tissue of rats among the five groups　×200



A，control group；B，model group；C，low-dose icariin group；D，high-dose icariin group；E，high-dose icariin+SRI-011381 group.

图3　5组大鼠心肌组织TUNEL染色　×200

Fig.3　TUNEL staining of myocardial tissue of rats among the five groups　×200

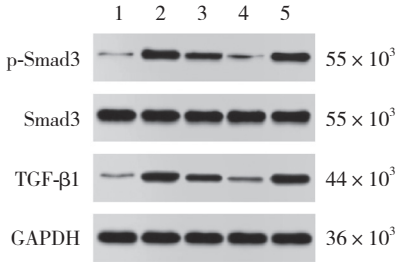
与对照组比较，模型组大鼠血清cTnT、CK-MB、IL-6、TNF-α水平以及心肌组织TGF-β1蛋白表达水平、p-Smad3/Smad3均升高（$P<0.05$）。与模型组比较，淫羊藿苷低剂量组和高剂量组大鼠血清cTnT、CK-MB、IL-6、TNF-α水平以及心肌组织TGF-β1蛋白表达水平、p-Smad3/Smad3均降低（$P<0.05$）。与淫羊藿苷低剂量组比较，淫羊藿苷高剂量组大鼠上述指标水平进一步降低（$P<0.05$）。与淫羊藿苷高剂量组比较，淫羊藿苷高剂量+SRI-011381组大鼠血清cTnT、CK-MB、IL-6、TNF-α水平以及心肌组织TGF-β1蛋白表达水平、p-Smad3/Smad3均升高（$P<0.05$）。见表2、图4。

表2　5组大鼠血清cTnT、CK-MB、IL-6、TNF-α水平的比较

Tab.2　Comparison of serum levels of cTnT，CK-MB，IL-6，and TNF-α of rats among the five groups

Group	cTnT（pg/mL）	CK-MB（kU/L）	IL-6（pg/mL）	TNF-α（pg/mL）	TGF-β1	p-Smad3/Smad3
Control	186.79 ± 26.13	41.35 ± 7.28	76.43 ± 12.34	56.45 ± 10.36	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.01
Model	675.83 ± 35.24[1)]	174.67 ± 11.53[1)]	435.35 ± 18.52[1)]	374.36 ± 16.53[1)]	0.87 ± 0.09[1)]	0.87 ± 0.08[1)]
Low-dose icariin	432.52 ± 30.46[2)]	117.42 ± 9.36[2)]	263.61 ± 15.73[2)]	223.89 ± 14.80[2)]	0.45 ± 0.05[2)]	0.46 ± 0.05[2)]
High-dose icariin	198.65 ± 25.34[2),3)]	46.21 ± 8.15[2),3)]	84.92 ± 13.40[2),3)]	63.54 ± 11.45[2),3)]	0.13 ± 0.03[2),3)]	0.10 ± 0.02[2),3)]
High-dose icariin+SRI-011381	663.98 ± 32.51[4)]	167.18 ± 10.84[4)]	421.76 ± 14.61[4)]	364.65 ± 15.34[4)]	0.84 ± 0.08[4)]	0.85 ± 0.07[4)]

1）$P < 0.05$ vs. control group；2）$P < 0.05$ vs. model group；3）$P < 0.05$ vs. low-dose icariin group；4）$P < 0.05$ vs. high-dose icariin group.



1，control group；2，model group；3，low-dose icariin group；4，high-dose icariin group；5，high-dose icariin+SRI-011381 group.

图4　5组大鼠心肌组织TGF-β1/Smad3通路相关蛋白表达

Fig.4　Expression of TGF-β1/Smad3 pathway-related proteins in myocardial tissue of rats among the five groups

3　讨论

脓毒症引发的全身炎症反应贯穿了脓毒症所致心肌损伤的起始和病情进展阶段，是造成心肌细胞大量凋亡的主要因素，因此治疗脓毒症心肌损伤的有效策略是限制并减轻炎症[3-4]。淫羊藿苷对心肌梗死有治疗作用[13]，并可通过抑制炎症治疗脓毒症相关性脑病[14]。因而推测，淫羊藿苷可能用于治疗脓毒症心肌损伤。本研究结果显示，用淫羊藿苷干预脓毒症心肌损伤大鼠，可降低炎性细胞因子IL-6与TNF-α水平，阻止炎症的发生和发展，进而减轻大鼠心肌组织形态和超微结构病理损伤，并降低LVEDD、LVESD、心肌病理评分、心肌细胞凋亡率，升高LVEF、LVSP。本研究结果提示，淫羊藿苷可通过抑制炎症减轻脓毒症大鼠炎症，进而减轻其心肌细胞凋亡和心肌组织损伤，改善其心功能，且淫羊藿苷剂量越高，其对脓毒症大鼠心肌损伤的改善作用越强。

TGF-β1/Smad3信号通路调控炎症和细胞凋亡过程，可减轻脓毒症大鼠心脏重塑[15]。本研究结果显示，脓毒症心肌损伤大鼠心肌组织中TGF-β1蛋白表达、p-Smad3/Smad3升高，淫羊藿苷干预可逆转蛋白表达变化趋势，表明TGF-β1/Smad3信号通路参与脓毒症心肌损伤的发生，并介导淫羊藿苷对脓毒症心肌损伤大鼠的治疗过程；用淫羊藿苷和TGF-β1信号通路激活剂SRI-011381联合干预脓毒症心肌损伤大鼠，可减弱淫羊藿苷单独干预对脓毒症心肌损伤大鼠炎症的抑制作用，消除其对脓毒症心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡和心肌组织损伤的保护作用，最终干扰其对脓毒症心肌损伤大鼠心功能的改善作用。本研究结果揭示，淫羊藿苷减轻脓毒症心肌损伤大鼠心肌细胞凋亡是通过抑制TGF-β1/Smad3信号通路激活实现的。

综上所述，淫羊藿苷可减少脓毒症大鼠炎性细胞因子产生，阻止炎症反应的发生和进展，进而减轻心肌细胞凋亡，缓解心肌组织损伤，最终改善心功能。抑制TGF-β1/Smad3信号通路激活是淫羊藿苷发挥上述心肌保护作用的药理机制之一。本研究证实了淫羊藿苷对脓毒症心肌损伤的治疗潜力，并阐明了TGF-β1/Smad3信号通路在其中的作用机制，为淫羊藿苷用于临床治疗提供了一定理论依据。

参考文献：

[1] LUKIĆ I，MIHIĆ D，VARŽIĆ SC，et al. Septic Cardiomyopathy [J]. Rev Cardiovasc Med，2024，25（1）：23-31. DOI：10.31083/j.rcm2501023.

[2] 唐国强，胡惠，曾涌. 血清Toll样受体9与创伤致脓毒症患者预后的关系[J]. 中国医科大学学报，2024，53（4）：337-341. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.008.

[3] WEN Y，LIU Y，LIU W，et al. Research progress on the activation mechanism of NLRP3 inflammasome in septic cardiomyopathy [J]. Immun Inflamm Dis，2023，11（10）：e1039. DOI：10.1002/iid3.1039.

[4] CHEN B，LI YF，FANG Z，et al. Epigallocatechin-3-gallate protects sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting the nuclear factor-κB signaling pathway [J]. Heliyon，2024，10（5）：e27163. DOI：

（下转第708页）

[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）