·论著·

异荭草素调节HMGB1-RAGE信号通路对脂多糖诱导的心肌细胞损伤的影响

江尚霞[1,2],何许伟[2]
(1.浙江中医药大学研究生院,杭州 310053;2.丽水市人民医院急诊医学科,浙江 丽水 323000)

摘要 目的 探究异荭草素(ISO)调节高迁移率族蛋白B1(HMGB1)-糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路对脂多糖(LPS)诱导的心肌细胞损伤的影响。**方法** 采用LPS诱导H9c2细胞损伤,将细胞随机分为LPS诱导组(Model组,1 μg/mL LPS)、低浓度ISO干预组(ISO-L组,50 μmol/L ISO)、高浓度ISO干预组(ISO-H组,100 μmol/L ISO)和高浓度ISO+RAGE激活剂晚期糖基化终末产物(AGES)组(ISO-H+AGES组,100 μmol/L ISO+10 μg/mL AGES),另设对照(Control)组。用CCK-8法检测H9c2细胞的活力。用流式细胞术检测H9c2细胞凋亡率。用ELISA试剂盒检测H9c2细胞中氧化应激相关因子超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)与谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;ELISA法检测H9c2细胞炎性细胞因子白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和乳酸脱氢酶(LDH)水平。用Western blotting检测H9c2细胞HMGB1-RAGE信号通路与凋亡相关蛋白的表达水平。**结果** 与Control组相比,Model组H9c2细胞光密度(OD)$_{450}$(48 h、72 h)、SOD、GSH-Px、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达水平显著下降($P<0.05$),细胞凋亡率、MDA、IL-1β、TNF-α和LDH水平、HMGB1、RAGE、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著上升($P<0.05$)。与Model组比较,ISO-L组、ISO-H组H9c2细胞OD$_{450}$(48 h、72 h)、SOD、GSH-Px、Bcl-2蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),细胞凋亡率、MDA、IL-1β、TNF-α和LDH水平、HMGB1、RAGE、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著下降($P<0.05$)。AGES减弱了ISO对LPS诱导的H9c2细胞损伤的缓解作用。**结论** ISO可能通过抑制HMGB-RAGE信号通路的过度激活减轻LPS诱导的心肌细胞损伤。

关键词 异荭草素;高迁移率族蛋白B1-糖基化终末产物受体信号通路;脂多糖;心肌细胞损伤
中图分类号 R542.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)08-0727-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20250728.1842.022
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.010

Impact of isoorientin on lipopolysaccharide-induced myocardial cell damage by regulating the HMGB1-RAGE signaling pathway

JIANG Shangxia[1,2], HE Xuwei[2]
(1. Graduate School of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 2. Emergency Medicine Department of Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China)

Abstract Objective To investigate the effect of isoorientin (ISO) on lipopolysaccharide (LPS) -induced myocardial cell damage through regulation of the high-mobility group protein B1 (HMGB1) receptor for the advanced glycation end-product (RAGE) signaling pathway. **Methods** H9c2 myocardial cells were incubated with LPS, and the cells were randomly assigned to an LPS induction group (Model group, 1 μg/mL LPS), a low concentration ISO intervention group (ISO-L group, 50 μmol/L ISO), a high concentration ISO intervention group (ISO-H group, 100 μmol/L ISO), or a high concentration ISO+RAGE activator late glycation end-products (AGES) group (ISO-H+AGES group, 100 μmol/L ISO+10 μg/mL AGES), with an additional control group (Control group). A cell counting kit 8 assay was used to determine the viability of the H9c2 cells. Flow cytometry was used to determine the rate of apoptosis of the H9c2 cells. An ELISA kit was used to determine the levels of oxidative stress-related factors, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the H9c2 cells. ELISA method was also used to determine the levels of inflammatory factors, interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor α (TNF-α), and lactate dehydrogenase (LDH) in the H9c2 cells. Western blotting was used to determine the expression levels of the HMGB1-RAGE signaling pathway and apoptosis-related proteins in the H9c2 cells. **Results** Compared with the Control group, the expression levels of optical density (OD) at 450 nm (48 h and 72 h), SOD, GSH-Px, and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) proteins in the H9c2 cells in the Model group were significantly reduced ($P<0.05$), and the apoptosis rate, MDA, IL-1β, TNF-α, and LDH

基金项目: 浙江省基础公益研究计划(LGF20H150008)
作者简介: 江尚霞(1990-),女,主治医师,硕士研究生.
通信作者: 何许伟,E-mail:x0301784@126.com
收稿日期: 2024-08-08
网络出版时间: 2025-07-29 15:07:37

levels, and the expression levels of HMGB1, RAGE, Bcl-2 associated X protein (Bax), and cleaved caspase-3 proteins were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the Model group, the expression levels of OD_{450} (48 h and 72 h), SOD, GSH-Px, and Bcl-2 proteins in the H9c2 cells in the ISO-L and ISO-H groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the apoptosis rate, MDA, IL-1β, TNF-α, and LDH levels, and the expression levels of HMGB1, RAGE, Bax, and cleaved caspase-3 proteins were significantly decreased ($P < 0.05$). AGES weakened the alleviating effect of ISO on LPS-induced H9c2 cell damage. **Conclusion** ISO alleviates LPS-induced myocardial cell damage by inhibiting excessive activation of the HMGB-RAGE signaling pathway.

Keywords isoorientin; high-mobility group protein B1-receptor for advanced glycation end-product signaling pathway; lipopolysaccharide; myocardial cell damage

急性心力衰竭是进展速度快、死亡率较高的心血管系统疾病，其中由脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的急性心力衰竭预后更差[1-2]。研究[3]发现，LPS会诱发心肌细胞损伤，从而导致心力衰竭，是主要的致病因素。寻找安全有效的药物来抑制LPS诱发的心肌细胞损伤，有利于临床防治急性心力衰竭。异荭草素（isoorientin，ISO）是山楂、鸢尾花等植物中的黄酮类成分，具有抗炎、抗氧化、保护脏器、治疗糖尿病和抗癌等作用[4]。LI等[5]研究发现ISO可能通过抑制MAPK和caspase依赖性凋亡途径降低阿霉素诱导的心脏毒性，对心脏具有保护作用。高迁移率族蛋白B1（high mobility group protein B1，HMGB1）–糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end-product，RAGE）信号通路与炎症反应的发生与激活密切相关，上调该通路能驱动炎症反应的发生，抑制该信号通路的过度激活可以有效保护心脏，避免缺血再灌注损伤[6]。但关于HMGB1-RAGE信号通路对LPS诱导的心肌细胞损伤的影响尚鲜有报道。本研究以H9c2细胞为研究对象，探究ISO对LPS诱导的心肌细胞损伤的影响和相关分子机制。

1　材料与方法

1.1　细胞

大鼠胚胎心肌细胞系H9c2由北京北纳创联生物技术研究院提供。

1.2　主要试剂与仪器

ISO（纯度≥98%）购自上海永恒生物科技有限公司；RIPM 1640培养基等细胞培养所用试剂、LPS均购自美国Sigma公司；RAGE激活剂晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGES）购自美国Hyclone公司；超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、细胞凋亡检测试剂盒、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、CCK-8试剂盒、白细胞介素–1β（interleukin-1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）ELISA试剂盒均购自上海碧云天生物技术股份有限公司；B细胞淋巴瘤–2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）、Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、HMGB1、RAGE、cleaved caspase-3、GAPDH一抗和羊抗兔二抗购自英国abcam公司。全自动生化分析仪（AS-800）购自南京颐兰贝生物科技有限责任公司。

1.3　细胞培养、分组与处理

将H9c2细胞接种于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中（另加入100 U/mL的青霉素和10 mg/L的链霉素），在饱和湿度、37 ℃、5%CO_2的培养箱环境中培养，1 ∶ 3消化传代，并将对数期的H9c2细胞随机分为LPS诱导组（Model组，1 μg/mL LPS）、低浓度ISO干预组（ISO-L组，50 μmol/L ISO）、高浓度ISO干预组（ISO-H组，100 μmol/L ISO[7]）和高浓度ISO+AGES组（ISO-H+AGES组，100 μmol/L ISO+10 μg/mL AGES[8]），另设对照组（Control组，正常培养）。除Control组外，其余各组细胞均加入1 μg/mL的LPS作用24 h[9]，之后加入相应药物处理48 h。

1.4　CCK-8法检测H9c2细胞的活力

将1.3中处理后的H9c2细胞经胰酶消化，接种在96孔板中，分别于24 h、48 h和72 h加入CCK-8试剂，继续培养4 h，测定每孔的光密度（optical density，OD）值。

1.5　流式细胞术检测H9c2细胞凋亡率

将H9c2细胞接种于6孔板中（5×10^5/孔），按1.3中的操作进行分组和给药，收集处理过的细胞。使用结合缓冲液重悬，加入FITC和PI染液，暗处孵育20 min后用流式细胞仪分析。

1.6　ELISA试剂盒检测H9c2细胞中氧化应激相关因子SOD、MDA与GSH-Px水平

胰酶处理后离心收集经过1.3处理的H9c2细胞，超声破碎，离心后取上清，按照试剂盒步骤检测H9c2细胞中SOD、MDA与GSH-Px水平。

1.7　检测H9c2细胞炎性细胞因子IL-1β、TNF-α和乳酸脱氢酶（lactic dehydrogenase，LDH）水平

收集各组药物处理48 h后的细胞，使用全自动生化分析仪检测H9c2细胞中LDH水平；按照相关试剂盒操作，ELISA法检测H9c2细胞炎性细胞因子IL-1β、TNF-α水平。

1.8　Western blotting检测细胞HMGB1-RAGE信号通路与凋亡相关蛋白的表达水平

用蛋白裂解液提取H9c2细胞总蛋白，并对蛋白浓度进行测定，蛋白质上样后进行电泳、转膜、封闭，加入兔源HMGB1、RAGE、Bax、Bcl-2、cleaved caspase-3和GAPDH一抗（均为1 ∶ 2 000）进行稀释，孵育过夜。加入相应羊抗兔二抗稀释液（1 ∶ 8 000）孵育2 h。显色成像后，分析蛋白条带灰度。

1.9　统计学分析

采用GraphPad Prism 7.0软件进行统计分析，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示。多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　ISO对各时间点H9c2细胞活力的影响

与Control组相比，Model组H9c2细胞OD_{450}在48 h和72 h显著下降（$P < 0.05$）。与Model组相比，ISO-L组、ISO-H组H9c2细胞OD_{450}在48 h和72 h显著上升（$P < 0.05$）。与ISO-L组相比，ISO-H组H9c2细胞OD_{450}在48 h和72 h显著上升（$P < 0.05$）。与ISO-H组相比，ISO-H+AGES组细胞OD_{450}在48 h和72 h显著下降（$P < 0.05$）。见表1。

表1　各组H9c2细胞不同时间细胞活力的比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Tab.1　Comparison of cell viability of the H9c2 cells in each group at different time points（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Group	OD_{450}		
	24 h	48 h	72 h
Control	0.16 ± 0.02	0.63 ± 0.06	1.04 ± 0.10
Model	0.17 ± 0.02	0.25 ± 0.03[1)]	0.46 ± 0.05[1)]
ISO-L	0.15 ± 0.04	0.40 ± 0.04[2)]	0.62 ± 0.06[2)]
ISO-H	0.16 ± 0.03	0.57 ± 0.06[2),3)]	0.85 ± 0.09[2),3)]
ISO-H+AGES	0.16 ± 0.04	0.37 ± 0.04[4)]	0.57 ± 0.06[4)]

1）$P < 0.05$ vs. Control group；2）$P < 0.05$ vs. Model group；3）$P < 0.05$ vs. ISO-L group；4）$P < 0.05$ vs. ISO-H group.

2.2　ISO对H9c2细胞凋亡率的影响

与Control组（3.10% ± 0.47%）相比，Model组H9c2细胞凋亡率（39.69% ± 3.44%）显著上升（$P < 0.05$）。与Model组相比，ISO-L组（23.18% ± 2.50%）、ISO-H组（12.26% ± 1.32%）H9c2细胞凋亡率显著降低（$P < 0.05$）。与ISO-L组相比，ISO-H组H9c2细胞凋亡率显著降低（$P < 0.05$）。与ISO-H组相比，ISO-H+AGES组细胞凋亡率（25.61% ± 2.46%）显著升高（$P < 0.05$）。见图1。

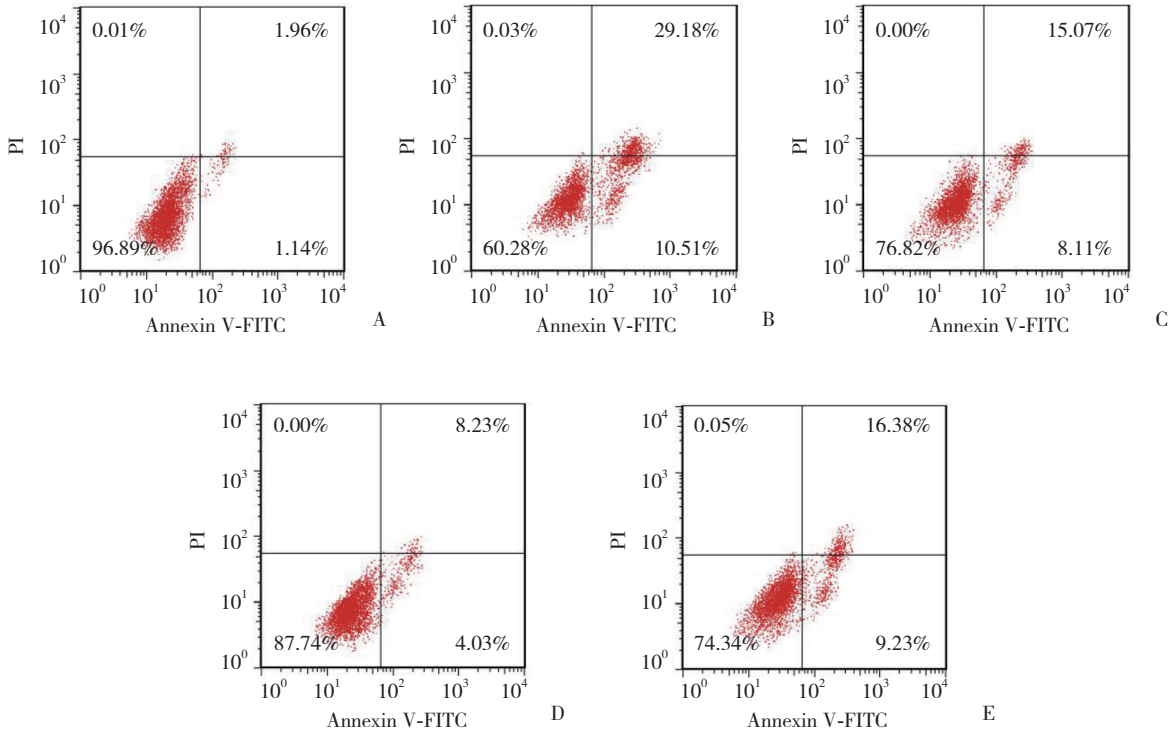
2.3　ISO对H9c2细胞氧化应激相关因子SOD、MDA与GSH-Px水平的影响

与Control组相比，Model组H9c2细胞MDA水平上升（$P < 0.05$），SOD、GSH-Px水平下降（$P < 0.05$）。与Model组相比，ISO-L组、ISO-H组H9c2细胞MDA水平显著降低（$P < 0.05$），SOD、GSH-Px水平显著升高（$P < 0.05$）。与ISO-L组相比，ISO-H组H9c2细胞MDA水平显著降低（$P < 0.05$），SOD、GSH-Px水平显著升高（$P < 0.05$）。与ISO-H组相比，ISO-H+AGES组细胞MDA水平显著上升（$P < 0.05$），SOD、GSH-Px水平显著下降（$P < 0.05$）。见表2。

2.4　ISO对H9c2细胞IL-1β、TNF-α和LDH水平的影响

与Control组相比，Model组H9c2细胞IL-1β、TNF-α和LDH水平显著上升（$P < 0.05$）。与Model组相比，ISO-L组、ISO-H组H9c2细胞IL-1β、TNF-α和LDH水平

显著降低（$P < 0.05$）。与ISO-L组相比，ISO-H组H9c2细胞IL-1β、TNF-α和LDH水平显著降低（$P < 0.05$）。与ISO-H组相比，ISO-H+AGES组细胞IL-1β、TNF-α和LDH水平显著升高（$P < 0.05$）。见表3。



A，Control group；B，Model group；C，ISO-L group；D，ISO-H group；E，ISO-H +AGES group.

图1　流式细胞术检测H9c2细胞凋亡

Fig.1　Apoptosis of the H9c2 cells detected by flow cytometry

表2　各组H9c2细胞氧化应激相关因子SOD、MDA与GSH-Px水平的比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Tab.2　Comparison of the levels of oxidative stress-related factors SOD，MDA，and GSH-Px in the H9c2 cells in each group（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Group	SOD（U/mg）	MDA（μmol/g）	GSH-Px（U/g）
Control	157.32 ± 5.38	12.34 ± 1.46	935.47 ± 11.53
Model	50.63 ± 2.23[1)]	54.21 ± 5.03[1)]	325.64 ± 8.55[1)]
ISO-L	74.50 ± 3.11[2)]	37.32 ± 3.43[2)]	527.29 ± 9.37[2)]
ISO-H	122.58 ± 4.26[2),3)]	18.95 ± 1.96[2),3)]	833.78 ± 10.46[2),3)]
ISO-H+AGES	84.25 ± 3.94[4)]	41.02 ± 3.66[4)]	610.44 ± 7.52[4)]

1）$P < 0.05$ vs. Control group；2）$P < 0.05$ vs. Model group；3）$P < 0.05$ vs. ISO-L group；4）$P < 0.05$ vs. ISO-H group.

表3　各组H9c2细胞炎性细胞因子IL-1β、TNF-α和LDH水平的比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Tab.3　Comparison of the levels of inflammatory factors IL-1β，TNF-α and LDH in the H9c2 cells in each group（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Group	IL-1β（ng/L）	TNF-α（ng/L）	LDH（U/L）
Control	71.58 ± 6.38	52.37 ± 4.80	18.23 ± 1.12
Model	154.35 ± 10.43[1)]	149.13 ± 11.76[1)]	89.44 ± 3.56[1)]
ISO-L	120.17 ± 9.52[2)]	119.20 ± 9.43[2)]	66.38 ± 3.79[2)]
ISO-H	86.49 ± 7.48[2),3)]	70.73 ± 8.09[2),3)]	29.45 ± 3.30[2),3)]
ISO-H+AGES	117.64 ± 10.35[4)]	124.38 ± 11.45[4)]	62.17 ± 5.39[4)]

1）$P < 0.05$ vs. Control group；2）$P < 0.05$ vs. Model group；3）$P < 0.05$ vs. ISO-L group；4）$P < 0.05$ vs. ISO-H group.

2.5　ISO对H9c2细胞HMGB1-RAGE信号通路与凋亡相关蛋白表达水平的影响

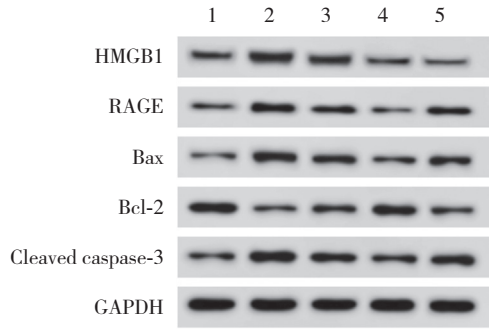
与Control组相比，Model组H9c2细胞HMGB1、RAGE、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著上升（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达水平显著下降（$P<0.05$）。与Model组相比，ISO-L组、ISO-H组H9c2细胞HMGB1、RAGE、Bax、cleaved caspase-3表达降低（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达水平上升（$P<0.05$）。与ISO-L组相比，ISO-H组H9c2细胞HMGB1、RAGE、Bax、cleaved caspase-3表达水平降低（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达水平上升（$P<0.05$）。与ISO-H组相比，ISO-H+AGES组细胞RAGE、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著上升（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达水平显著下降（$P<0.05$），HMGB1蛋白表达水平无统计学差异（$P>0.05$）。见表4、图2。

表4　各组H9c2细胞HMGB1-RAGE信号通路与凋亡相关蛋白的表达水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Tab.4　Comparison of the expression levels of HMGB1-RAGE signaling pathway and apoptosis-related proteins in the H9c2 cells in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Group	HMGB1	RAGE	Bax	Bcl-2	Cleaved caspase-3
Control	0.30 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.78 ± 0.08	0.34 ± 0.03
Model	0.87 ± 0.09[1)]	0.81 ± 0.08[1)]	0.89 ± 0.09[1)]	0.32 ± 0.03[1)]	0.83 ± 0.08[1)]
ISO-L	0.55 ± 0.06[2)]	0.52 ± 0.05[2)]	0.63 ± 0.06[2)]	0.54 ± 0.05[2)]	0.66 ± 0.07[2)]
ISO-H	0.37 ± 0.04[2),3)]	0.29 ± 0.03[2),3)]	0.40 ± 0.04[2),3)]	0.70 ± 0.07[2),3)]	0.42 ± 0.04[2),3)]
ISO-H+AGES	0.40 ± 0.04	0.54 ± 0.05[4)]	0.59 ± 0.06[4)]	0.51 ± 0.05[4)]	0.64 ± 0.06[4)]

1）$P<0.05$ vs. Control group；2）$P<0.05$ vs. Model group；3）$P<0.05$ vs. ISO-L group；4）$P<0.05$ vs. ISO-H group.



1，Control group；2，Model group；3，ISO-L group；4，ISO-H group；5，ISO-H+AGES group.

图2　Western blotting检测细胞HMGB1-RAGE信号通路、凋亡相关蛋白的表达水平

Fig.2　Expression levels of the HMGB1-RAGE signaling pathway and apoptosis-related proteins in the H9c2 cells determined by Western blotting

3　讨论

研究[10]发现，高浓度LPS可导致心肌细胞受损，进而影响心脏正常功能和运转，是一系列心血管疾病的致病因素之一。氧化应激和炎症反应是LPS诱导心肌细胞发生损伤的主要标志。其中MDA、SOD、GSH-Px均是细胞氧化损伤的重要指标，MDA能够评估细胞脂质过氧化和细胞损伤程度；SOD、GSH-Px能够反映细胞清除自由基的能力[11]。LDH是反映心肌细胞损伤的重要标志物，其高水平代表心肌细胞坏死程度高[12]。本研究使用LPS诱导H9c2细胞发生损伤，结果显示，Model组H9c2细胞48 h与72 h的活力、SOD、GSH-Px、Bcl-2蛋白表达水平下降，细胞凋亡率、MDA、IL-1β、TNF-α、LDH、Bax和cleaved caspase-3表达上升，说明LPS能够诱导H9c2细胞发生损伤。

ISO是木犀草素糖苷类的天然黄酮成分，广泛存在于荭草、黑米、荞麦等植物中，具有抑制氧化应激、抗炎、抗癌等多种生物活性。朱子贵等[13]研究发现ISO能够缓解盲肠穿刺法诱导的脓毒症小鼠急性肺损伤，其机制可能与抑制核因子-κB通路及下调凋亡蛋白表达，从而发挥肺保护作用有关。ZHANG等[14]研究发现ISO可能通过抑制凋亡蛋白和炎性细胞因子的表达，减轻ALI小鼠的肺水肿和血管渗漏，进一步缓解LPS诱导的小鼠急性肺损伤。本研究发现ISO给药后，LPS诱导的H9c2细胞48 h与72 h的活力、SOD、GSH-Px、Bcl-2蛋白表达水平升高，细胞凋亡率、MDA、IL-1β、TNF-α、LDH、Bax、cleaved caspase-3表达水平下降。这说明ISO能够通过抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症反应，减轻LPS诱导的心肌细胞损伤。

HMGB1是一种由氨基酸残基构成的非组蛋白染色体结合蛋白，能够通过活化巨噬细胞促进一系

列炎症级联反应的发生。RAGE是HMGB1的特异性受体，能够上调炎性细胞因子的分泌和释放，导致细胞或器官炎症性损伤[15]。HE等[16]研究发现HMGB1-RAGE轴通过介导细胞凋亡和自噬途径加重糖尿病小鼠的心肌缺血再灌注损伤，抑制该轴的激活有助于缓解心肌缺血损伤相关不良症状。WANG等[17]研究发现远程缺血后适应能够抑制HMGB1-RAGE的表达，激活磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B信号通路，抑制氧化应激并具有抗凋亡作用，从而减轻小鼠心肌缺血再灌注损伤。本研究发现LPS诱导的H9c2细胞较Control组细胞HMGB1、RAGE蛋白表达水平升高；ISO给药后H9c2细胞HMGB1、RAGE蛋白表达水平降低。提示RAGE激活剂AGES减弱了ISO对LPS诱导的H9c2细胞损伤的缓解作用。

综上所述，ISO可能通过抑制HMGB-RAGE信号通路的过度激活减轻LPS诱导的心肌细胞损伤。本研究为ISO对心肌炎症性疾病的临床治疗提供了新的依据和参考。但其在体内的作用尚不明确，还需要进一步研究验证。

参考文献：

[1] SINNENBERG L，GIVERTZ MM. Acute heart failure [J]. Trends Cardiovasc Med，2020，30(2)：104-112. DOI：10.1016/j.tcm.2019.03.007.

[2] NJOROGE JN，TEERLINK JR. Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure [J]. Circ Res，2021，128(10)：1468-1486. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.121.318186.

[3] LIU C，ZOU Q，TANG HX，et al. Melanin nanoparticles alleviate sepsis-induced myocardial injury by suppressing ferroptosis and inflammation [J]. Bioact Mater，2022，24：313-321. DOI：10.1016/j.bioactmat.2022.12.026.

[4] ZIQUBU K，DLUDLA PV，JOUBERT E，et al. Isoorientin：a dietary flavone with the potential to ameliorate diverse metabolic complications [J]. Pharmacol Res，2020，158：104867. DOI：10.1016/j.phrs.2020.104867.

[5] LI SG，LIU HL，LIN Z，et al. Isoorientin attenuates doxorubicin-induced cardiac injury via the activation of MAPK，Akt，and Caspase-dependent signaling pathways [J]. Phytomedicine，2022，101：154105. DOI：10.1016/j.phymed.2022.154105.

[6] TIAN YK，CHARLES EJ，YAN Z，et al. The myocardial infarct-exacerbating effect of cell-free DNA is mediated by the high-mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-Toll-like receptor 9 pathway [J]. J Thorac Cardiovasc Surg，2019，157(6)：2256-2269.e3. DOI：10.1016/j.jtcvs.2018.09.043.

[7] 王喻，庞兴华，田一鸣，等. 基于核因子相关因子2/血红素加氧酶-1信号通路探讨异荭草素对乳腺癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 现代生物医学进展，2023，23(16)：3021-3026. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.004.

[8] 钟智红，余何，房莹，等. AGEs对牙周膜成纤维细胞炎症因子、Cx43及血管生成的影响 [J]. 临床口腔医学杂志，2023，39(2)：77-82. DOI：10.3969/j.issn.1003-1634.2023.02.004.

[9] 喻虹，崔跃，刘涛，等. 连翘提取物对LPS所致心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中成药，2022，44(1)：49-54. DOI：10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.010.

[10] ZHOU B，ZHANG J，CHEN YX，et al. Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling [J]. Aging (Albany NY)，2022，14(8)：3617-3632. DOI：10.18632/aging.204033.

[11] DUAN MX，YUAN Y，LIU C，et al. Indigo fruits ingredient，aucubin，protects against LPS-induced cardiac dysfunction in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther，2019，371(2)：348-359. DOI：10.1124/jpet.119.259069.

[12] ZHANG S，ZHANG Y. Isoflurane reduces endotoxin-induced oxidative，inflammatory，and apoptotic responses in H9c2 cardiomyocytes [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2018，22(12)：3976-3987. DOI：10.26355/eurrev_201806_15282.

[13] 朱子贵，孟文，贺承建，等. 异荭草素缓解CLP诱导的脓毒症小鼠急性肺功能损伤 [J]. 中国免疫学杂志，2022，38(13)：1585-1589. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2022.13.009.

[14] ZHANG L，ZHU XZ，BADAMJAV R，et al. Isoorientin protects lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulating Keap1/Nrf2-HO-1 and NLRP3 inflammasome pathways [J]. Eur J Pharmacol，2022，917：174748. DOI：10.1016/j.ejphar.2022.174748.

[15] SINGH H，AGRAWAL DK. Therapeutic potential of targeting the HMGB1/RAGE axis in inflammatory diseases [J]. Molecules，2022，27(21)：7311. DOI：10.3390/molecules27217311.

[16] HE DW，LIU DZ，LUO XZ，et al. HMGB1-RAGE axis contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of cardiomyocyte autophagy and apoptosis in diabetic mice [J]. Biol Chem，2023，405(3)：167-176. DOI：10.1515/hsz-2023-0134.

[17] WANG XM，WANG JH，TU TT，et al. Remote ischemic postconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibition of the RAGE-HMGB1 pathway [J]. Biomed Res Int，2018，2018：4565630. DOI：10.1155/2018/4565630.

（编辑　于　溪）