

刺甘草查尔酮调节自噬和NLRP3炎症小体减轻脓毒症心肌损伤

范芳芳¹,王 燕¹,董 雪¹,王舒钧²,田秀青^{2*}

(1.日照市人民医院重症医学科,山东 日照 276800;

2.山东第一医科大学第一附属医院心内科,山东 济南 250013)

【摘要】目的 探究刺甘草查尔酮对自噬、NLRP3炎症小体和脓毒症大鼠心肌损伤的影响。方法 将大鼠按照随机数表法分为Col、LPS、Ech L、Ech M、Ech H、阳性对照组。检测大鼠心功能指标(LVEDD、LVESD、FS、EF);ELISA检测血清中炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)水平和心肌损伤标志物(cTnI、CK-MB)含量;HE染色检测心肌组织病理学变化;TUNEL检测心肌细胞凋亡率;蛋白质印迹检测心肌组织中自噬相关蛋白及炎症小体相关蛋白表达。结果 和Col组相比,LPS组大鼠心功能指标LVEDD、LVESD和血清中TNF- α 、IL-1 β 、cTnI、CK-MB水平明显升高,FS、EF明显降低,心肌组织中p62、NLRP3、ASC、cleaved caspase-1蛋白表达和心肌细胞凋亡率均明显升高,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech L、Ech M与Ech H组心功能指标LVEDD、LVESD和血清中TNF- α 、IL-1 β 、cTnI、CK-MB水平明显降低,FS、EF明显升高,心肌组织中LC3 II/LC3 I比值、Becline-1、p62均逐渐升高,NLRP3、ASC、cleaved caspase-1蛋白表达和心肌细胞凋亡率均逐渐降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且呈剂量依赖。结论 刺甘草查尔酮可减轻脓毒症大鼠心肌损伤,其可能和促进心肌组织中自噬和抑制NLRP3炎症小体激活有关。

【关键词】刺甘草查尔酮;自噬;NLRP3炎症小体;脓毒症;心肌损伤

中图分类号: R54

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0361-05

脓毒症主要是由于宿主对感染的反应失调,进而导致的器官功能障碍,可危及患者的生命^[1]。相关研究发现^[2],脓毒症的发生发展和免疫反应密切相关,如不能及时治疗可发展为脓毒性休克,会导致多器官出现衰竭甚至死亡等不良结局。目前在全世界范围内,脓毒症仍是导致死亡的主要原因之一,且大部分脓毒症患者会出现心功能障碍,在临床上被称为脓毒性心肌病,大大增加脓毒症的病死率,给全世界造成了巨大的经济损失。近年来研究表明^[3],脓毒症的发病机制极其复杂,机体炎症反应失控是脓毒症发病的重要机制,其中炎症小体备受关注。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是组成机体固有免疫的重要部分之一。有学者研究发现^[3],脓毒症可激活机体内NLRP3炎症小体,通过引发线粒体功能障碍

诱发炎症反应的发生。相关文献报道^[4],细胞自噬可一定程度地调节NLRP3炎症小体活性。自噬在机体代谢过程中发挥重要作用,其可对老化蛋白、受损细胞器等发挥清除作用,进而对细胞的自身稳定进行维持,可介导细胞的多种应激反应和炎症反应^[4]。但目前关于自噬调控炎症反应的让分子机制目前尚未见报道。在炎症反应过程中NLRP3是主要部分,自噬对NLRP3炎症小体活化机制的研究可能成为脓毒症防治的新靶点。刺甘草查尔酮(Echinatin)是甘草的一种生物活性类黄酮,其具有抗氧化和抗炎活性。有研究发现^[5],刺甘草查尔酮对LPS介导的脓毒性休克、DSS诱导的急性结肠炎等有一定的保护作用,但具体的作用机制尚不清楚。因此本研究旨在探究刺甘草查尔酮通过促进自噬和抑制NLRP3炎症小体激活减轻脓毒症心肌损伤。

收稿日期:2023-01-04;修回日期:2023-07-25

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH039);济南市科技局科技创新计划项目(202019089)

第一作者:范芳芳(1988—),女,硕士,主治医师。研究方向:重症心脏的诊断和治疗,脓毒症心肌病发病机制。

E-mail: FT_0823@163.com

*通信作者:田秀青,女,博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:心衰病理生理机制研究,脓毒症心肌病发病机制。

E-mail: fanzsrmyy@163.com

1 材料与方 法

1.1 实验动物

健康成年雄性 SPF 级 SD 大鼠 36 只, 体质量 160~180 g, 由山东省中医药大学动物实验室提供。将大鼠饲养在统一的动物房内, 室温控制 24 ℃~26 ℃, 相对湿度 50%~70%, 光照 12 h/12 h 循环, 大鼠均自由进食饮水, 饲养 1 周后进行后续实验。

1.2 试剂与仪器

刺甘草查尔酮(纯度≥98%, 成都德思特生物科技有限公司, 批号: DST210813); 乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司, 批号: 201126); 大肠杆菌脂多糖(LPS)(美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号: 2127701); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 批号: 20210718); 白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β ; 批号: 20210607); 心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI; 批号: 20210825) 及肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase-MB, CK-MB; 批号: 2020829) 酶联免疫吸附(ELISA)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 批号: 20210513); TUNEL 检测试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司, 批号: D241537); 兔抗 LC3(批号: GR2657435-1); Beclin-1(批号: GR3628492-5); p62(批号: GR3319274-3); NLRP3(批号: GR5833116-4); ASC(批号: GR6755312-2); cleaved caspase-1 抗体(批号: GR8291672-5) 购自美国 Abcam 公司; 荧光显微镜(德国 Zeiss 公司, 型号: Axio Scope5/A1); Western 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司, 型号: 1645070)。

1.3 分组和模型制备

将 36 只大鼠按随机数表法分为对照组(Col 组)、LPS 诱导的脓毒症大鼠模型组(LPS 组)。LPS 诱导的脓毒症模型大鼠给予不同剂量的刺甘草查尔酮干预, 设为 Ech L 组、Ech M 组、Ech H 组。LPS 诱导的脓毒症模型大鼠给予乌司他丁干预组(阳性对照组), 每组 6 只。剔除不合格大鼠, 最终结果选用每组 5 只数据。除 Col 组外所有大鼠均建立脓毒症大鼠模型, 腹腔注射 LPS 10 mg/kg 干预, Col 组给予等量的生理盐水干预, 6 h 后如造模大鼠出现精神萎靡、活动减少等现象视为脓毒症模型制备成功^[6]。

造模成功后 24 h, Ech L 组、Ech M 组、Ech H 组大鼠分别腹腔注射刺甘草查尔酮 20 mg/kg、40 mg/kg、80 mg/kg 干预。注射前将刺甘草查尔酮用 DMSO 溶

解, 后用磷酸盐缓冲盐水稀释, DMSO 终浓度为 1%, 每只大鼠注射 4 mL; 阳性对照组大鼠腹腔注射 100 kU/kg 乌司他丁干预; Col 组和 LPS 组大鼠均腹腔注射等量生理盐水干预, 各组大鼠均连续给药 7 d 后进行后续实验。操作过程中确保环境因素(温度、湿度等)、操作者技术差异、试剂质量等一致。与此同时, 保证实验人员操作熟练, 建立严格的质量控制流程, 包括实验记录的审核、双重检查等, 以减少人为失误操作的发生。

1.4 心功能指标检测

麻醉大鼠后备皮, 用心脏彩色多普勒超声诊断仪检测心功能指标, 包括左心室舒张末期内径(left ventricular end-diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、短轴缩短分数(fractional shortening, FS)、射血分数(ejection fraction, EF)。

1.5 ELISA 实验

麻醉大鼠, 取各组大鼠静脉血 5 mL 于离心管中, 以 3500 r/min 离心 15 min, 收集上清液于 EP 管中。分别向 TNF- α 、IL-1 β 、cTnI 及 CK-MB 的相应酶标板中加入标准品及血清样品, 孵育在 37 ℃ 的环境中 1 h, 分别将显色液人和终止液加入到酶标板中, 检测各指标的浓度。

1.6 HE 染色检测心肌损伤

用颈椎脱臼法处死各组大鼠, 取出心肌组织并用生理盐水冲洗干净, 用滤纸吸干表面水分; 取心尖部分的心肌组织, 固定于 4% 的多聚甲醛溶液中, 将组织经过脱水处理, 用石蜡包埋组织, 用石蜡切片机切成厚度为 4 μ m 的切片, 经苏木素-伊红染色, 将切片置于显微镜下, 观察各组大鼠心肌组织病理学变化。

1.7 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡

分别取各组大鼠心肌组织石蜡包埋后制成石蜡切片, 用 TUNEL 法检测各组大鼠神经元细胞凋亡。脱蜡处理脑组织切片, 将 2% 蛋白酶 K 加入切片中, 常温孵育 20 min, PBS 溶液洗涤切片, 将 TUNEL 反应混合液 50 μ L 加入到切片中, 湿盒孵育 1 h。用抗荧光淬灭液封片, 荧光显微镜下观察神经元细胞凋亡数量。凋亡细胞显示绿色荧光。

1.8 蛋白质印迹法检测心肌细胞中自噬相关蛋白 LC3I、LC3 II、Beclin-1、p62 及炎症小体相关蛋白 NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达

取各大鼠 50 mg 心肌组织, 于冰上裂解组织至组织均浆, 离心组织均浆, 用 DAB 法检测上清液中

蛋白浓度。分别配置浓缩和分离胶,浓度分别为5%和8%,在胶孔中分别加入样品蛋白,电泳10 min后转膜。孵育2 h后,将5%封闭液加入到样品中,激活后转移到PVDF膜上,封闭PVDF膜1 h。分别加入一抗自噬相关蛋白LC3 I、LC3 II、Becline-1、p62及炎性小体相关蛋白NLRP3、ASC、cleaved caspase-1过夜,继续加入HRP标记的二抗,继续孵育2 h。用ECL检测细胞PVDF膜并成像。

1.9 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 说明差异具有统计学意义。

表1 各组大鼠心功能指标LVEDD、LVESD、FS、EF比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDD/(mm)	LVESD/(mm)	FS/(%)	EF/(%)
Col组	5.12 ± 0.23	2.24 ± 0.21	45.83 ± 3.62	78.15 ± 5.23
LPS组	8.45 ± 0.67**	8.12 ± 0.58***	18.34 ± 1.67***	39.12 ± 3.16**
Ech L组	7.63 ± 0.54#	7.05 ± 0.51#	20.31 ± 1.82	48.33 ± 3.89#
Ech M组	6.81 ± 0.46##	5.61 ± 0.42##	28.46 ± 2.35###	56.07 ± 4.25##
Ech H组	5.64 ± 0.34###	3.43 ± 0.36###	33.11 ± 2.86###	65.29 ± 4.89###
阳性对照组	5.60 ± 0.32###	3.57 ± 0.35###	36.02 ± 2.80###	64.18 ± 4.85###
F	38.56	89.17	54.65	43.72
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:和Col组相比** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;和LPS组相比# $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

2.2 各组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平比较

LPS组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平明显高于Col组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech L组、Ech M组、Ech H组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平均明显降低,且随着剂量的升高变化越显著,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Ech H组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平和阳性对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图1)。

2.3 各组大鼠血清中cTnI、CK-MB含量比较

和Col组相比,LPS组大鼠血清中cTnI、CK-MB含量均明显升高,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech L组、Ech M组、Ech H组大鼠血清中cTnI、CK-MB含量均明显降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且呈剂量依赖;Ech H组大鼠血清中cTnI、CK-MB含量和阳性对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图1)。

2.4 各组大鼠心肌细胞病理学变化比较

和Col组相比,LPS组心肌组织明显恶化,心肌细胞肿胀明显且肥大,细胞纤维明显断裂,有大量的淋巴细胞和中性粒细胞浸润;和LPS组相比,Ech L组、Ech M组、Ech H组大鼠心肌细胞损伤和炎性浸润情况明显减轻,少部分细胞出现肿胀肥大,细

2 结果

2.1 各组大鼠心功能指标比较

和Col组相比,LPS组大鼠心功能指标LVEDD、LVESD明显升高,FS、EF明显降低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech L组、Ech M组、Ech H组大鼠心功能指标LVEDD、LVESD明显降低,FS、EF明显升高,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且呈剂量依赖。Ech H组大鼠心功能指标LVEDD、LVESD、FS、EF和阳性对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。

胞纤维断裂明显改善,淋巴细胞和中性粒细胞浸润明显减少,且随着Ech的剂量升高心肌细胞改善和越明显,Ech H组大鼠心肌细胞损伤和炎性细胞浸润改善情况和阳性对照组相似(见图2)。

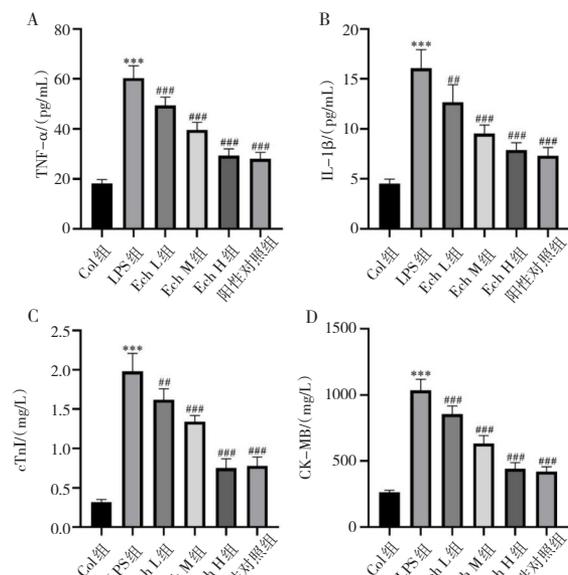


图1 各组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、cTnI、CK-MB水平比较 A:血清中TNF- α 水平比较;B:血清中IL-1 β 水平比较;C:血清中cTnI含量比较;D:血清中CK-MB含量比较。和Col组相比*** $P < 0.001$;和LPS组相比# $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

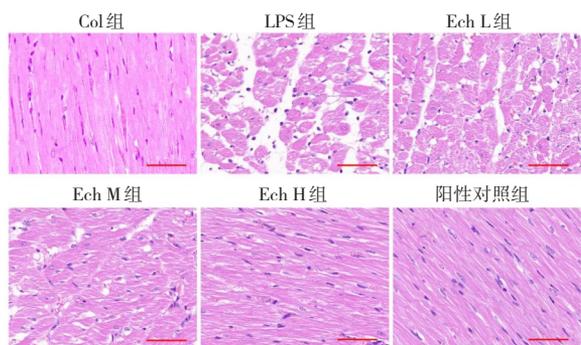


图2 大鼠心肌组织HE染色(×400, bar=50 μm)

2.5 各组大鼠心肌细胞凋亡率比较

和Col组相比,LPS组大鼠心肌细胞凋亡率明显升高,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech L组、Ech M组、Ech H组大鼠心肌细胞凋亡率明显降低,且随着剂量的增加凋亡率越低,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Ech H组大鼠心肌细胞凋亡率和阳性对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图3)。

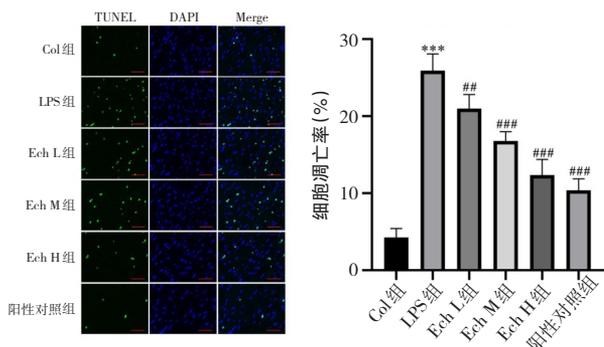


图3 大鼠心肌细胞凋亡率比较(×400, bar=50 μm)
注:和Col组相比*** $P < 0.001$;和LPS组相比## $P < 0.01$,### $P < 0.001$ 。

2.6 各组大鼠心肌组织中自噬相关蛋白 LC3 I、LC3 II、Becline-1、p62 及炎性小体相关蛋白 NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达比较

和Col组相比,LPS组大鼠心肌组织中LC3心肌组织 LC3 II/LC3 I 比值、Becline-1、p62、NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达升高,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);和LPS组相比,Ech M组和Ech H组大鼠心肌组织中LC3 II/LC3 I 比值、Becline-1、p62显著升高,Ech L、Ech M组和Ech H组大鼠心肌组织中NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达均显著降低,呈剂量依赖($P < 0.01$);Ech H组大鼠心肌组织中自噬相关蛋白LC3 I、LC3 II、Becline-1、p62及炎性小体相关蛋白NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达和阳性对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)(见图4)。

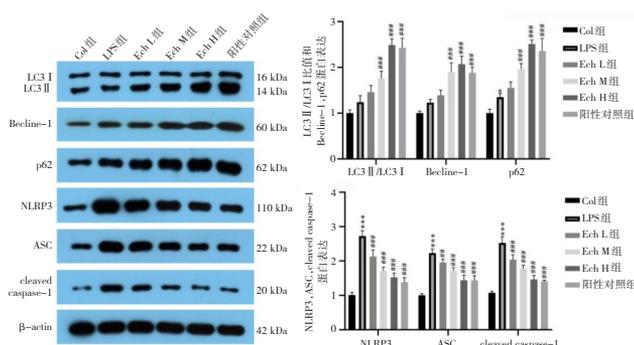


图4 各组大鼠心肌组织中自噬相关蛋白LC3 I、LC3 II、Becline-1、p62及炎性小体相关蛋白NLRP3、ASC、cleaved caspase-1 蛋白表达比较

注:和Col组相比* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$;和LPS组相比## $P < 0.01$,### $P < 0.001$ 。

3 讨论

脓毒症心肌损伤的发病机制十分复杂,其中炎症导致的心肌损伤是近年来研究较广泛的一种。有学者研究发现^[7],炎症可导致心肌细胞大量凋亡,且发生凋亡裂解后的心肌细胞会释放出胞内物质,进而导致新的炎症发生,形成恶性循环。相关研究发现,脓毒症心肌损伤时会损伤心功能,进而导致心输出量降低及脓毒性休克等^[6]。为探寻脓毒症的发生发展过程,本研究采用注射外源性的脂多糖建立脓毒症大鼠模型,结果显示LPS组大鼠心功能指标明显降低,心肌细胞大量凋亡,且心肌组织有炎性细胞浸润,本研究成功制备脓毒症模型。目前,临床上主要以抗感染和支持治疗等方法治疗脓毒症心肌损伤,但治疗的效果仍不理想,因此探究有效治疗脓毒症心肌损伤的方法是目前急需解决的难题。

脓毒症发生时炎症因子TNF-α、IL-1β等大量释放,而TNF-α、IL-1β这些炎症因子可进一步刺激细胞凋亡相关蛋白的表达,通过诱导心肌细胞凋亡而导致心功能障碍^[7]。近年来研究发现^[8],刺甘草查尔酮具有抗氧化和抗炎的潜力,且受到学者们的广泛关注。且早期就有学者证实^[9],刺甘草查尔酮具有一种天然的抗炎作用,其可阻断脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞中前列腺素E2和IL-6水平的升高。还有学者研究证实^[10],刺甘草查尔酮可降低心肌损伤大鼠LDH、CK-MB水平,以及IL-6、TNF-α的含量,从而减少心肌梗死面积和心肌细胞凋亡。本研究结果显示LPS组大鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-1β含量均明显升高,心肌损伤标志物cTnI、CK-MB明显增加,心功能指标LVEDD、LVESD明显升

高,FS、EF明显降低;Ech L、M、H组中TNF- α 、IL-1 β 含量和cTnI、CK-MB均逐渐降低,心功能指标LVEDD、LVESD降低、FS、EF升高,且呈剂量依赖。这提示脓毒症炎症因子导致心肌损伤,进一步导致心功能受损,刺甘草查尔酮可通过抑制脓毒症发生时的炎症反应改善心肌损伤和心功能,和上述研究结果一致。

细胞的自噬和炎症小体的激活是细胞对外界刺激的两种基本应答方式。有学者研究表明^[4],自噬和炎症可相互影响,且在多种应激条件下自噬和炎症能保持动态平衡。自噬可通过调控细胞内有害的炎症反应而让机体避免受到伤害。目前在诱导炎症反应中NLRP3炎症小体备受关注。其可激活ASC和cleaved caspase-1表达,通过释放炎症因子IL-1 β 而达到促炎作用。有研究发现^[11],脓毒症所致的多器官损伤和NLRP3炎症小体密切相关,可通过抑制NLRP3炎症小体的活化而减少cleaved caspase-1和IL-1 β 的释放,进而达到对脓毒症肺损伤的缓解作用。本研究结果显示,LPS组大鼠心肌组织中NLRP3、cleaved caspase-1和ASC蛋白表达均明显增加,Ech L、M、H组大鼠心肌组织中NLRP3、cleaved caspase-1和ASC蛋白表达均明显减少。这提示脓毒症大鼠心肌组织中NLRP3炎症小体被激活,进而通过促进IL-1 β 、TNF- α 的表达加重炎症反应,不同浓度的刺甘草查尔酮均可通过抑制NLRP3炎症小体的激活而减轻心肌炎症损伤。

相关研究发现,炎症损伤可增加自噬,脓毒症所致的多器官功能衰竭也存在细胞自噬现象^[12]。p62作为一种选择性自噬接头蛋白,其具有泛素链和LC3双结合位点,介导自噬发生发展。Becline-1在自噬泡形成过程中可和配体相结合并相互作用,与自噬启动过程密切相关。LC3是目前监测自噬体活性常用的指标之一,其本身可通过发生自噬而自行降解。近年来研究发现^[13],细胞自噬及相关蛋白可对炎症反应发挥调控作用,其与炎症小体有密切联系。本研究结果显示,LPS组大鼠心肌组织中LC3 II/LC3I比值及Becline-1、p62蛋白表达均明显升高。这提示脓毒症大鼠心肌组织处于自噬激活状态,且本研究中脓毒症大鼠心肌组织中炎症水平升高,可能是自噬能力有限才会导致炎症水平增加。刺甘草查尔酮干预后脓毒症大鼠心肌组织中LC3 II/LC3I比值及Becline-1、p62蛋白逐渐增加。这提示不同浓度的刺甘草查尔酮可进一步促进自噬,自噬通过清除炎症因子而缓解炎症的发生。陈

浩等^[11]研究证实,可通过促进自噬,介导NLRP3炎症小体失活来减轻脓毒症大鼠肠损伤。

综上所述,刺甘草查尔酮可减轻脓毒症大鼠心肌损伤,其可能和促进心肌组织中自噬和抑制NLRP3炎症小体激活有关。然而,自噬对炎症小体激活的调控具体是通过什么分子机制实现的,今后仍需进行更深入的研究。

参考文献

- [1]Denis M, Dupas T, Persello A, et al. An O-GlcNAcylicomic approach reveals ACLY as a potential target in sepsis in the young rat[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9236
- [2]Cicek M, Unsal V, Doganer A, et al. Investigation of oxidant/antioxidant and anti-inflammatory effects of apigenin on apoptosis in sepsis-induced rat lung[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5): e22743
- [3]Borges RM, Shields CA, Travis OK, et al. Platelet inhibition prevents NLRP3 inflammasome activation and sepsis-induced kidney injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10330
- [4]Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160
- [5]Xu G, Fu S, Zhan X, et al. Echinatin effectively protects against NLRP3 inflammasome-driven diseases by targeting HSP90[J]. *JCI insight*, 2021, 6(2): e134601
- [6]Pei X, Wu Y, Yu H, et al. Protective role of lncRNA TTN-AS1 in sepsis-induced myocardial injury via miR-29a/E2F2 Axis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(3): 399-412
- [7]Shan B, Li JY, Liu YJ, et al. LncRNA H19 inhibits the progression of sepsis-induced myocardial injury via regulation of the miR-93-5p/SORBS2 axis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 344-357
- [8]钟春蕾, 黄国涛, 张志强. 五味子乙素对脂多糖诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织病理损伤,炎症反应和核因子- κ B表达的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(6): 57-62
- [9]Niu J, Li Y, Song X, et al. Cardioprotective effect of echinatin against ischemia/reperfusion injury: involvement of hippo/yes-associated protein signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 593225
- [10]Fu Y, Chen J, Li YJ, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice[J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 1063-1071
- [11]陈浩, 李慧利, 杜亮, 等. 右美托咪定通过Akt/mTOR自噬通路介导NLRP3炎症小体失活而减轻脓毒症大鼠肠损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(9): 1582-1588
- [12]金奇彦, 方清, 靖国庆, 等. Erbin在小鼠脓毒症相关性脑病中的作用及其与NLRP3炎症小体的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(9): 1138-1142
- [13]包龙棠, 周丽华, 杨大刚. H-FABP在内毒素致大鼠心肌损伤中的变化及意义[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(5): 492-494