

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250721.1502.019\(2025-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250721.1502.019(2025-07-21))

荷包牡丹碱调节 RAW264.7 细胞凋亡抑制脂多糖诱导的炎症反应*

罗志会¹, 孙正堂¹, 李文举², 唐志强^{1△}

[1. 资阳市中心医院急诊科, 四川资阳 641300; 2. 陆军军医大学陆军特色医学中心 (大坪医院) 急诊医学科, 重庆 400042]

[摘要] **目的** 探讨荷包牡丹碱在调节脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞 RAW264.7 炎症应答中的作用及其潜在机制。**方法** 培养 RAW264.7 巨噬细胞, 采用不同浓度(250、500、1 000 $\mu\text{mol/L}$)荷包牡丹碱预处理细胞, LPS 刺激细胞建立炎症应答模型(模型组), 同时建立对照组(细胞不做任何处理); 采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)实验评估荷包牡丹碱对细胞的毒性效应, Griess 法检测细胞培养上清液中的一氧化氮(NO)水平, 荧光显微技术观测细胞内部的活性氧(ROS)积累及细胞凋亡情况; 最后, 采用 qPCR 分析细胞中炎症因子 mRNA 表达水平变化, 包括 IL-1 β 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。**结果** MTT 实验结果表明, 当荷包牡丹碱的浓度保持在 1 000 $\mu\text{mol/L}$ 以下时, 其对细胞未展现出毒性效应。Griess 法及荧光显微技术结果显示, 与对照组比较, 模型组 NO 及 ROS 水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 250、500 及 1 000 $\mu\text{mol/L}$ 荷包牡丹碱组 NO 及 ROS 水平明显降低($P < 0.05$)。qPCR 分析结果表明, 与对照组比较, 模型组 IL-1 β 、IL-6、iNOS、TNF- α mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 250、500 及 1 000 $\mu\text{mol/L}$ 荷包牡丹碱组 IL-1 β 、IL-6、iNOS、TNF- α mRNA 表达水平明显降低($P < 0.05$)。**结论** 荷包牡丹碱可调节巨噬细胞凋亡, 从而有效遏制由 LPS 刺激所激发的巨噬细胞炎症反应。

[关键词] 荷包牡丹碱; RAW264.7 巨噬细胞; 凋亡; 炎症; 脓毒症

[中图法分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)11-2538-06

Dicentrine inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by modulating apoptosis in RAW264.7 cells*

LUO Zhihui¹, SUN Zhengtang¹, LI Wenju², TANG Zhiqiang^{1△}

[1. Department of Emergency, Ziyang Central Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China;
2. Department of Emergency, Army Feature Medical Center (Daping Hospital),
Army Medical University, Chongqing 400042, China]

[Abstract] **Objective** To investigate the role of Dicentrine in regulating lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages and its underlying mechanisms. **Methods** RAW 264.7 macrophages were cultured and pretreated with different concentrations of Dicentrine (250, 500, 1 000 $\mu\text{mol/L}$). An inflammatory response model was established using LPS stimulation (model group), with a control group receiving no treatment. Cytotoxicity of Dicentrine was evaluated by MTT assay. Nitric oxide (NO) levels in cell culture supernatants were measured using the Griess method. Fluorescence microscopy was employed to observe intracellular reactive oxygen species (ROS) accumulation and apoptosis. Finally, mRNA expression levels of inflammatory cytokines including IL-1 β , IL-6, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were analyzed by qPCR. **Results** MTT assay results indicated that Dicentrine exhibited no cytotoxic effects at concentrations below 1 000 $\mu\text{mol/L}$. Griess method and fluorescence microscopy showed significantly elevated NO and ROS levels in the model group compared to the control group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the 250, 500, and 1 000 $\mu\text{mol/L}$ Dicentrine groups demonstrated significantly reduced NO and ROS levels ($P < 0.05$). qPCR analysis revealed significantly increased mRNA expression of IL-1 β , IL-6, iNOS, and TNF- α in the model group versus the control group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the 250, 500, and 1 000 $\mu\text{mol/L}$ Dicentrine groups showed significantly decreased mRNA expression of

* 基金项目: 四川省医学会医学科研项目和青年创新项目(S2024072)。△ 通信作者, E-mail: thatisapen@126.com。

IL-1 β , IL-6, iNOS, and TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusion** Dicentrine regulates macrophage apoptosis, thereby effectively inhibiting LPS-induced inflammatory responses in macrophages.

[Key words] Dicentrine; RAW264.7 macrophage cells; apoptosis; inflammation; sepsis

作为感染性疾病领域的重要临床综合征,脓毒症因宿主免疫应答失衡引发多器官功能障碍^[1],现已成为全球公共卫生领域的重大挑战^[2]。流行病学统计表明,该病年发病人数约 5 000 万例,总体病死率超过 20%。2017 年全球死亡病例约 1 100 万例,且其发病率仍保持持续增长态势^[3]。中国重症医学研究数据显示,ICU 收治的脓毒症患者 90 d 全因死亡率达 35.5%,若合并多器官功能衰竭,该数值将明显上升至 52.3%,充分揭示其临床预后的高危性^[4]。由于现有治疗手段仍缺乏特异性靶向药物,创新性治疗方案的研发已成为改善脓毒症转归的核心研究方向。

脓毒症发生过程中,系统性炎症反应持续存在可引发免疫稳态失调,进而诱发多器官损伤伴随功能异常^[5]。其关键效应细胞巨噬细胞在炎症级联反应中具有双向调节作用:既能触发初始炎症信号,又受负反馈机制调控,其功能失衡是炎症失控的重要病理基础^[6]。病原体相关分子模式(如内毒素)可诱导巨噬细胞过度活化,大量分泌促炎介质,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等,造成炎症介质网络失衡并形成级联放大效应,最终发展为全身性炎症风暴^[7]。值得注意的是,过度激活的炎症微环境会通过触发免疫细胞程序性死亡机制,加剧脓毒症后期的免疫抑制状态^[8-9]。基础研究证实,通过调控巨噬细胞炎症表型并维持其存活率,可有效减轻脓毒症相关器官病理损伤,明显改善实验动物的预后结局^[10-11]。

荷包牡丹碱类属于异喹啉类生物碱,主要从荷包牡丹中提取,具有镇痛、镇静、抗癌、调控细胞周期、减轻肠道平滑肌解痉等作用^[12],近年研究发现,荷包牡丹碱在脓毒症炎症模型中可以通过抑制促炎细胞因子 TNF- α 水平和增加抗炎细胞因子 IL-10 水平的产生来减轻炎症^[13],然而,荷包牡丹碱抑制炎症反应的机制及调控巨噬细胞过程尚不清楚。

本研究通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激巨噬细胞 RAW264.7 构建体外炎症应答模型,系统评估荷包牡丹碱对细胞炎症应答的调控效应,同时分析其与巨噬细胞调控的关系,旨在为深入阐明荷包牡丹碱调控脓毒症相关巨噬细胞炎症反应的分子机制提供实验依据,并为新型治疗策略的研究奠定理论支撑。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与仪器

RAW264.7 细胞(ATCC 公司)由北京大学医学部医学实验中心提供;MTT 试剂盒(货号 M1020)、

DCFH-DA 活性氧(货号 TCM13)、ROS 荧光探针(货号 D6470)购自上海索莱宝生物科技有限公司;Hoechst 33342(货号 C1022)、一氧化氮检测试剂盒(货号 S0021)购自上海碧云天生物技术股份有限公司;荷包牡丹碱(货号 B50347)购自上海源叶生物科技有限公司;DMEM 培养基(货号 11965092)购自美国 Thermo Scientific 公司;EASYspinPlus 组织/细胞 RNA 快速提取试剂盒(货号 RN28)购自北京艾德莱生物科技有限公司;胎牛血清(货号 10099141)购自美国 Gibco 公司;反转录试剂盒(货号 A5000)购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司;LPS(货号 12880)购自美国 Sigma 公司;NovoStart SYBR qPCR Super-Mix Plus(货号 E096-01B)购自安诺伦(北京)生物技术有限公司。细胞培养箱购自美国 Thermo Fisher 公司,荧光倒置显微镜购自日本 Olympus 公司,酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司,低温高速离心机购自德国 Eppendorf 公司,可见紫外分光光度计购自尤尼柯(上海)仪器有限公司,qPCR 扩增仪购自美国 ABI 公司。

1.2 方法

1.2.1 RAW264.7 细胞的培养与分组

解冻复苏 RAW264.7 细胞,置于标准化培养体系(含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温恒湿培养箱)中进行扩增培养。每天进行细胞形态学评估,定期更换培养基,当细胞融合度达 80% 时按 1:2 比例进行传代,选取对数生长期的细胞用于后续实验。细胞接种方案依据实验需求设定:96 孔板按 1×10^4 /mL 密度接种(100 μL /孔),6 孔板按 1×10^6 /mL 密度接种(2 mL/孔)。实验分组包括对照组(细胞不作任何处理)、模型组(细胞炎症应答模型)及梯度浓度的荷包牡丹碱干预组(250、500、1 000 $\mu\text{mol/L}$)。本研究依据前期研究^[14]建立细胞炎症应答模型:预处理阶段先给予指定浓度荷包牡丹碱作用 2 h,随后按实验时间顺序加入 500 ng/mL LPS 溶液以建立炎症模型,最终进行各指标检测。

1.2.2 四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)实验检测荷包牡丹碱对 RAW264.7 细胞的毒性作用

本研究通过 MTT 法评估巨噬细胞活性,具体操作流程如下:取对数生长期 RAW264.7 细胞接种于 96 孔板,置于标准培养环境(37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温恒湿)平衡培养 24 h 以建立稳定生长状态的细胞。荷包牡丹碱干预分别给予梯度浓度的荷包牡丹碱(175、250、500、1 000、2 000、4 000、8 000 $\mu\text{mol/L}$)干预 36 h,同时设立对照(不作任何处理)。终止培养后,各孔

添加含 10% MTT 的培养基 100 μ L,继续温育 4 h 形成甲臞结晶。随后置换为 110 μ L 二甲基亚砷溶液,低速震荡 10 min 以确保结晶充分溶解。最终使用酶标仪于 490 nm 波长处测定各孔吸光度[$A_{(490)}$]值。按公式计算:细胞活性= $A_{(490)}$ 实验/ $A_{(490)}$ 对照 $\times 100\%$ 。

1.2.3 Griess 法检测细胞上清液一氧化氮(nitric oxide,NO)水平

将 RAW264.7 细胞接种至 96 孔板完成 24 h 平衡培养后,分别给予梯度浓度的荷包牡丹碱(250、500、1 000 μ mol/L)预处理 2 h,随后加入 LPS 溶液刺激建立 36 h 细胞炎症应答模型。收集各组细胞培养上清液 50 μ L,与等体积 Griess 显色系统(试剂 I/II 混合液)进行显色反应,最终通过酶标仪于 540 nm 波长处测定亚硝酸盐衍生物的 $A_{(540)}$ 。

1.2.4 荧光显微技术观测细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)和细胞凋亡

将 RAW264.7 巨噬细胞铺板于 6 孔板,按 1.2.3 完成药物干预后更换为无血清培养基进行后续处理。关键步骤包括:(1)将 DCFH-DA ROS 探针与 Hoechst 33342 核染色试剂按 1:1 000 比例稀释于无血清培养基,使 DCFH-DA ROS 探针与 Hoechst 33324 染色试剂终浓度调整为 10 μ mol/L;(2)37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 恒温恒湿、避光条件下恒温孵育 30 min;(3)经 3 次无血清培养基漂洗去除残余探针。最终通过荧光显微成像系统捕获细胞图像,采用 Image-Pro Plus 专业图像分析软件对 ROS 荧光强度及核形态学特征进行定量解析。

1.2.5 总 RNA 的提取及 qPCR

取各组细胞进行总 RNA 提取并纯化:使用预冷 PBS 漂洗细胞 2 次,加入 350 μ L 细胞裂解缓冲液充分裂解细胞后,通过核酸纯化柱 RA 进行固相萃取。纯化过程依次采用去蛋白液 RW1 去除杂质,膜洗涤液 RW 清洗吸附柱,最终用 40 μ L 无 RNase 水洗脱获得高纯度细胞总 RNA 溶液。随后使用逆转录试剂盒进行逆转录合成 cDNA:精确测定 RNA 浓度后,取适量样本与 5 $\times$ True RT MasterMix 4 μ L 混合,反应体系定容至 20 μ L,按 42 $^{\circ}$ C 15 min,85 $^{\circ}$ C 5 s 完成逆转录。基因扩增阶段采用两步法进行 qPCR:95 $^{\circ}$ C 预变性 60 s;95 $^{\circ}$ C 变性 20 s,60 $^{\circ}$ C 退火/延伸 60 s,共 40 个循环。以 GAPDH 为内参基因,本实验引物由北京京哲永兴生物技术有限责任公司提供,引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列			
基因	方向	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
IL-1 β	正向	AAA TAC CTG TGG CCT TGG GC	185
	反向	CTT GGG ATC CAC ACT CTC CAG	
IL-6	正向	CCA GAG ATA CAA AGA AAT GAT GG	211
	反向	ACT CCA GAA GAC CAG AGG AAA T	

续表 1 各基因引物序列			
基因	方向	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
TNF- α	正向	TCT TCT CAT TCC TGC TTG TGG	169
	反向	GGT CTG GGC CAT AGA ACT GA	
iNOS	正向	GAG GCC CAG GAG GAG AGA GAT CCG	209
	反向	TCC ATG CAG ACA ACC TTG GTG TTG	
GAPDH	正向	GGC TGT ATT CCC CTC CAT CG	181
	反向	CCA GTT GGT AAC AAT GCC ATG T	

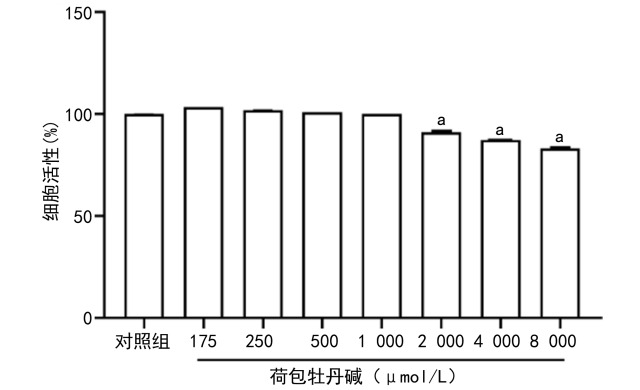
1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism8.0 软件对数据进行统计分析,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 SNK- q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 荷包牡丹碱对 RAW264.7 细胞活性的影响

MTT 实验结果表明:与对照组比较,RAW264.7 细胞活性随药物浓度增加呈现浓度依赖性抑制效应,见图 1。当药物浓度达到 2 000、4 000、8 000 μ mol/L 时,细胞活性分别下降至(91.11 $\pm$ 3.25)%、(87.48 $\pm$ 2.97)%和(83.30 $\pm$ 1.54)%,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而浓度在 1 000 μ mol/L 以内时,其未显现明显细胞毒性,根据预实验结果,选择 250、500、1 000 μ mol/L 剂量进行后续实验。



^a: $P<0.05$,与对照比较。
图 1 荷包牡丹碱对 RAW264.7 细胞活性的影响($n=3$)

2.2 荷包牡丹碱对炎症应答模型细胞 NO 水平的影响

Griess 结果显示,与对照组比较,模型组 NO 水平明显升高($P<0.05$),而与模型组比较,各浓度荷包牡丹碱干预组 NO 水平明显降低($P<0.05$),其中以 500 μ mol/L 荷包牡丹碱干预组最低,见图 2。

2.3 荷包牡丹碱对炎症应答模型细胞 ROS 水平的影响

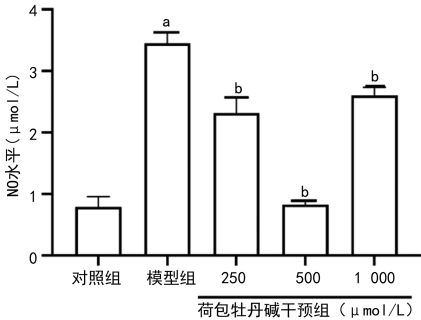
荧光显微镜观察结果显示,与对照组比较,模型组荧光强度明显增强($P<0.05$),而与模型组比较,各浓度荷包牡丹碱干预组荧光强度明显减弱($P<0.05$),见图 3。

2.4 荷包牡丹碱对炎症应答模型细胞凋亡的影响

荧光显微镜观察结果显示:与对照组比较,模型组 Hoechst 33342 染色强度明显增强($P<0.05$),与模型组比较,各浓度荷包牡丹碱干预组 Hoechst 33342 染色强度降低($P<0.05$),见图 4。

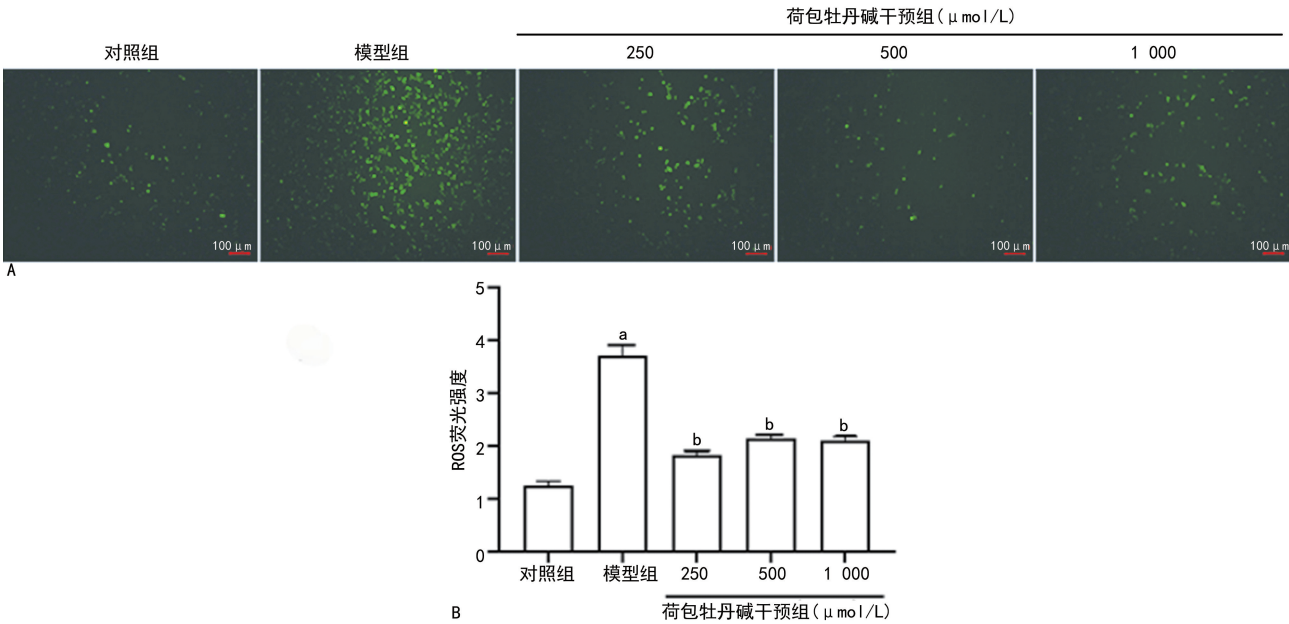
2.5 荷包牡丹碱对炎症应答模型细胞炎症因子表达水平的影响

与对照组比较,模型组炎症因子(IL-1 β 、IL-6、iNOS、TNF- α)mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,各浓度荷包牡丹碱干预组炎症因子(IL-1 β 、IL-6、iNOS、TNF- α)mRNA 表达水平明显降低($P<0.05$),见图 5。



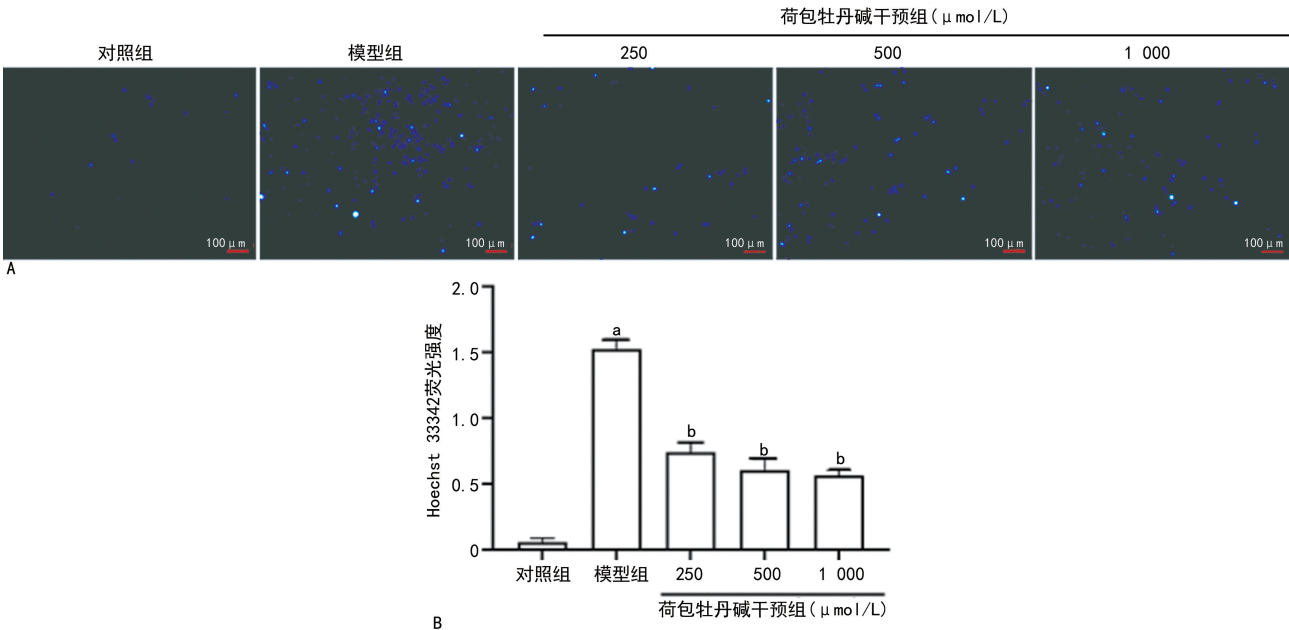
^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

图 2 荷包牡丹碱降低炎症应答模型细胞 NO 的产生 ($n=3$)



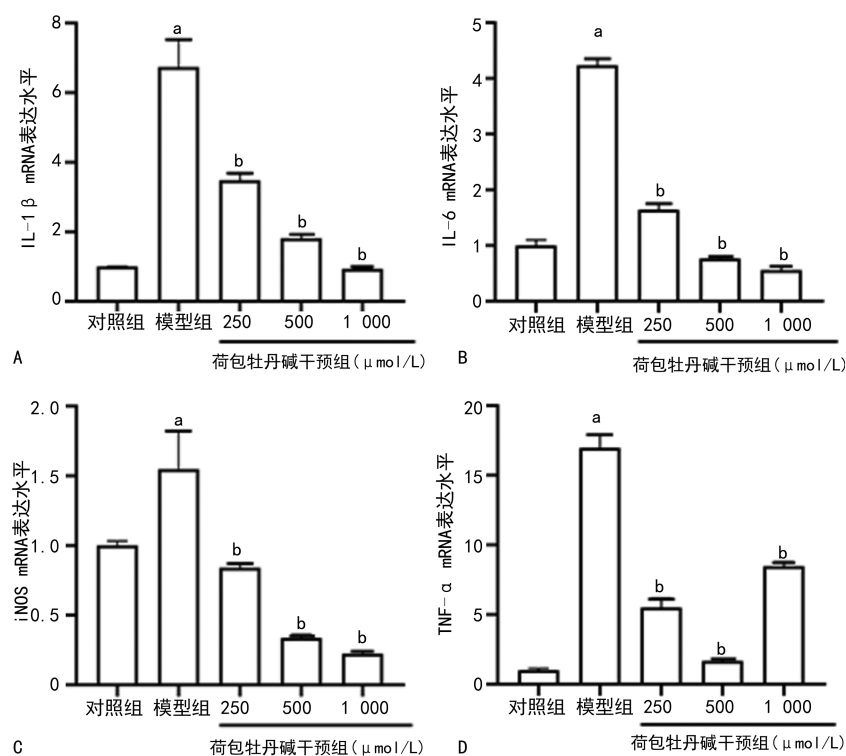
A:荧光显微镜观察 ROS 荧光;B:ROS 荧光强度定量分析;^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

图 3 荷包牡丹碱降低炎症应答模型细胞 ROS 的产生 ($n=3$)



A:荧光显微镜观察 Hoechst 33342 荧光;B:Hoechst 33342 荧光强度定量分析;^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

图 4 荷包牡丹碱减少炎症应答模型细胞凋亡 ($n=3$)



A: IL-1β; B: IL-6; C: iNOS; D: TNF-α; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与模型组比较。

图 5 荷包牡丹碱抑制了 LPS 诱导的炎症因子表达

3 讨论

本研究聚焦炎症反应的病理生理过程及其干预策略,其典型病理特征表现为病原体持续侵袭引发的系统性炎症风暴进行性损伤组织,最终演变为多器官功能障碍综合征,目前临床仍缺乏特异性治疗靶点^[15-16]。巨噬细胞作为固有免疫系统核心组分,在脓毒症病理进程中执行多重功能,包括病原清除、抗原提呈及炎症介质释放等关键免疫应答环节。在免疫代谢重编程状态异常情况下,巨噬细胞过度活化可导致促炎因子风暴,进而诱发器官功能损害^[17-18]。荷包牡丹碱作为具有多靶点特性的天然生物碱,既往研究已证实其在抗炎、神经调节及免疫细胞功能调控方面的作用。本研究发现该化合物能明显抑制 LPS 诱导的巨噬细胞炎症应答反应,并通过调控程序性死亡通路维持细胞稳态。其抗炎机制可能与改善巨噬细胞免疫代谢状态、阻断凋亡信号转导,从而恢复免疫调节功能密切相关。

在炎症应答初始阶段,巨噬细胞受病原体刺激释放趋化因子,介导免疫细胞向病灶区域趋化聚集。但这种细胞因子的释放需维持动态平衡,特别是在脓毒症病理过程中,防御机制的有效运作依赖促炎与抗炎细胞因子的协同调控^[19-20]。在笔者前期研究中发现,采用 500 ng/mL 的 LPS 刺激 RAW264.7 细胞 3 h,与不作任何处理的对照组细胞比较,ROS 水平明显升高^[21],本研究采用 LPS 刺激 RAW264.7,成功构建体外炎症应答模型,观察到炎症因子(IL-1β、IL-6、iNOS、TNF-α)过度释放。脓毒症的病理基础源于宿主对感染的免疫应答失衡,促炎介质的异常升高不仅加剧炎症级联反应,还会诱导巨噬细胞功能抑制。这种持续性异常应答将引发细胞代谢紊乱,最终导致多器

官功能损伤^[22]。从酶活性调控角度分析,不同酶类在炎症反应进程中呈现差异性调控效应。病理条件下,iNOS 表达水平明显上调,促使 NO 过量合成,进而介导局部组织病理损伤^[23]。本研究显示,荷包牡丹碱能有效下调关键炎症因子的表达水平,同步抑制巨噬细胞内 NO 合成及 ROS 生成,缓解 LPS 刺激的巨噬细胞炎症激活状态。

在脓毒症相关免疫抑制的病理进程中,程序性细胞死亡被证实具有关键调控作用。临床病理分析显示,脓毒症死亡患者外周血巨噬细胞数量呈现明显下降,其机制与细胞凋亡途径异常激活相关^[24]。研究发现,LPS 刺激 RAW264.7 细胞可触发细胞凋亡过程^[25],本研究采用 LPS 刺激诱导炎症应答模型细胞,通过荧光标记检测显示巨噬细胞凋亡信号强度(Hochest 33342)明显增强,提示细胞程序性死亡进程加剧。这种持续性炎症微环境导致存活巨噬细胞的吞噬清除功能受损,难以有效控制病原体扩散,继而引发炎症级联反应。而经荷包牡丹碱干预后,细胞凋亡相关荧光信号强度明显降低($P < 0.05$),证实荷包牡丹碱可通过抑制巨噬细胞过度凋亡来维持免疫细胞稳态。然而,现有文献^[26]报道显示荷包牡丹碱在肿瘤模型中表现出促凋亡效应,这种针对不同细胞类型表现出的双向调控特性,提示其作用机制可能存在细胞类型特异性效应,亟待开展深入机制研究以阐明其分子调控网络。

综上所述,本研究发现荷包牡丹碱能够通过调控巨噬细胞凋亡途径减轻 LPS 诱导的巨噬细胞炎症应答,后续作者将进一步寻找荷包牡丹碱通过调节巨噬细胞凋亡进行抗炎的内在作用机制,以期荷包牡丹碱成为治疗脓毒症的临床药物提供更为准确可靠的理论依据。

参考文献

- [1] SINGER M,DEUTSCHMAN C S,SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic chock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [2] LIU Y,YAO Y,YU M, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China:a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis,2022,22(1):564.
- [3] GAO Y,ZHAI J,CHAI Y. Recent advances in the molecular mechanisms underlying pyroptosis in sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:5823823.
- [4] 曾焘,刘玮琦. 人工智能在脓毒症早期预测及诊疗中的研究进展[J]. 中国急救医学,2023,43(11):917-920.
- [5] SU J,WU S,ZHOU F, et al. Research progress of macromolecules in the prevention and treatment of sepsis[J]. Int J Mol Sci,2023,24(16):13017.
- [6] 李小亮,陈继军,张雄. 长链非编码 RNA LOC102640791 通过靶向抑制 miR-320-5p 减轻小鼠脓毒症的炎症反应[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2022,38(7):605-610.
- [7] LIU D,HUANG S,SUN J, et al. Sepsis-induced immunosuppression:mechanisms,diagnosis and current treatment options [J]. Mil Med Res, 2022,9(1):56.
- [8] VENET F,DEMARET J,GOSSEZ M, et al. Myeloid cells in sepsis-acquired immunodeficiency[J]. Ann N Y Acad Sci,2021,1499(1):3-17.
- [9] WEN X,XIE B,YUAN S, et al. The “self-sacrifice” of immune cells in sepsis[J]. Front Immunol, 2022,29,13:833479.
- [10] CSÓKA B,NÉMETH Z H,TÖRÓ G, et al. CD39 improves survival in microbial sepsis by attenuating systemic inflammation[J]. FASEB J,2015,29(1):25-36.
- [11] WANG F,MA J,WANG J, et al. SIRT1 ameliorated septic associated-lung injury and macrophages apoptosis via inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Signal,2022,97:110398.
- [12] 刘岩,张虹,金雪,等. 荷包牡丹碱诱导人肺腺癌细胞 A549 凋亡及其机制初探[J]. 中国药学杂志,2011,46(24):1890-1893.
- [13] HSU D,LIU M. Bicuculline methiodide attenuates hepatic injury and decreases mortality in septic rats;role of cytokines[J]. Shock,2004,22(4):347-350.
- [14] 罗福龙,李文举,吴小会,等. 连翘提取物通过调节巨噬细胞凋亡和极化抑制 LPS 诱导的炎症作用[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(7):18-26.
- [15] BARICHELLO T,GENEROSO J S,SINGER M,et al. Biomarkers for sepsis:more than just fever and leukocytosis:a narrative review[J]. Crit Care,2022,26(1):14.
- [16] HOU J,CHEN Q,WU X, et al. S1PR3 signaling drives bacterial killing and is required for survival in bacterial sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med,2017,196(12):1559-1570.
- [17] PATOLI D,MIGNOTTE F,DECKERT V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis[J]. J Clin Invest,2020,130(11):5858-5874.
- [18] LIU X,CHEN L,ZHANG C, et al. Ginkgolic acid promotes inflammation and macrophage apoptosis via SUMOylation and NF-κB pathways in sepsis [J]. Front Med (Lausanne), 2022,9:1108882.
- [19] 胡纯嘏,杨娜,曹家伟,等. 脓毒症急性大鼠肾损伤中巨噬细胞动态极化规律研究[J]. 实用预防医学,2024,31(5):628-632.
- [20] VAN DER POLL T,VAN DE VEERDONK F L,SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol,2017,17(7):407-420.
- [21] LI W,LUO F,WU X, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of dandelion in RAW264. 7 macrophages and zebrafish larvae [J]. Front Pharmacol,2022,13:906927.
- [22] 李静. 紫草素的抗炎活性研究[D]. 上海:上海海洋大学,2023.
- [23] KIM G O, PARK D H, BAE J. Protective effects of cirsilineol against lipopolysaccharide-induced inflammation; insights into HO-1, COX-2, and iNOS modulation[J]. Int J Mol Sci,2023,24(10):8537.
- [24] HOTCHKISS R S, SCHMIEG R E, SWANSON P E, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock[J]. Crit Care Med,2000,28(9):3207-3217.
- [25] ROBEY R C, LOGUE C, CAIRD C A, et al. Immunomodulatory drugs in sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Anaesthesia, 2024,79(8):869-879.
- [26] 郭锰,张成辉,吴婷婷. 荷包牡丹碱对人肝癌 MHCC97-H 细胞转移、侵袭的影响及机制研究[J]. 中草药,2019,50(22):5515-5520.

(收稿日期:2025-02-22 修回日期:2025-07-12)

(编辑:姚 雪)