

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.04.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251218.1149.002\(2025-12-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251218.1149.002(2025-12-18))

穿心莲内酯通过 Nrf2/HO-1 通路调控氧化应激改善脓毒症急性肺损伤的效果研究*

王明星 王凤林 吴凡 周润泉 刘毅 刘景仑[△]
(重庆医科大学附属第一医院重症医学科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨穿心莲内酯(AG)对核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)通路的调控作用及对脓毒症急性肺损伤(SALI)的改善效果。**方法** 根据是否进行 AG 预处理和盲肠结扎穿孔(CLP)建立 SALI 模型,将雄性 C57BL/6J 小鼠按照随机数字表法分为 sham 组、CLP 组、CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组。采用小鼠脓毒症评分(MSS)评估脓毒症小鼠的疾病严重程度;采用 HE 染色观察小鼠肺病理变化;采用 ELISA 检测血清、支气管肺泡灌洗液(BALF)中 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;烘干肺组织检测肺组织湿干重比(W/D);采用微板法检测肺丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)水平和超氧化物歧化酶(SOD)活性;采用免疫荧光检测肺紧密连接蛋白水平;采用 Western blot 检测肺 Nrf2、HO-1 水平。**结果** CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组的 MSS 评分低于 CLP 组($P < 0.05$);小鼠 7 d 生存率由低到高依次为 CLP 组、CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组。CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组肺损伤评分、肺组织 W/D 低于 CLP 组($P < 0.05$)。CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组血清中 TNF- α 水平和 BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 水平均低于 CLP 组($P < 0.05$)。CLP+AG 20 mg/kg 组 Occludin 水平高于 CLP 组($P < 0.05$);CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组闭锁小带蛋白-1(ZO-1)水平均高于 CLP 组($P < 0.05$)。CLP+AG 20 mg/kg 组 GSH 水平高于 CLP 组($P < 0.05$);CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组 MDA 水平低于 CLP 组,SOD 活性高于 CLP 组($P < 0.05$)。CLP+AG 20 mg/kg 组 Nrf2 和 HO-1 表达水平高于 CLP 组($P < 0.05$)。**结论** AG 可通过激活 Nrf2/HO-1 通路调控氧化应激反应,进而减轻肺组织损伤,保护 SALI 小鼠的肺屏障功能,改善肺水肿及脓毒症病情。

[关键词] 脓毒症;急性肺损伤;穿心莲内酯;Nrf2/HO-1 通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)04-0763-07

Ameliorative effect of andrographolide on sepsis-induced acute lung injury via Nrf2/HO-1 pathway-mediated oxidative stress*

WANG Mingxing, WANG Fenglin, WU Fan, ZHOU Runquan, LIU Yi, LIU Jinglun[△]
(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the regulatory effect of andrographolide (AG) on the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway and its ameliorative effect on sepsis-induced acute lung injury (SALI). **Methods** Male C57BL/6J mice were randomly divided into the sham group, the CLP group, the CLP+AG 5 mg/kg group, and the CLP+AG 20 mg/kg group by random number table method, according to whether they received AG pretreatment and cecal ligation and puncture (CLP) was performed to establish the SALI model. Mice in the CLP+AG groups were intraperitoneally injected with AG (5 mg/kg, 20 mg/kg) for 3 days before CLP. The sepsis model was established by cecal ligation and puncture. The disease severity of septic mice was evaluated by mouse sepsis score (MSS); lung pathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining; the levels of IL-1 β and TNF- α in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected by ELISA; the levels of MDA, GSH and the activity of SOD in lung tissue were detected by microplate method; the expression of lung tight junction proteins was detected by immunofluorescence; the expression levels of Nrf2 and HO-1 in lung tissue were detected by Western blot. **Results** The MSS scores in the CLP+AG 5 mg/kg and CLP+AG 20 mg/kg groups were lower than those in the CLP group ($P < 0.05$); the 7-day survival rate of mice from low to high was the CLP group, the CLP+AG

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0912)。 [△] 通信作者, E-mail: liujinglun2000@126.com。

5 mg/kg group, and the CLP+AG 20 mg/kg group. The lung injury scores and W/D ratios in the CLP+AG 5 mg/kg and CLP+AG 20 mg/kg groups were lower than those in the CLP group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α in serum and IL-1 β and TNF- α in BALF in the CLP+AG 5 mg/kg and CLP+AG 20 mg/kg groups were lower than those in the CLP group ($P < 0.05$). The expression levels of Occludin in the CLP+AG 20 mg/kg group was higher than that in the CLP group ($P < 0.05$); the expression levels of ZO-1 in the CLP+AG 5 mg/kg and CLP+AG 20 mg/kg groups were higher than those in the CLP group ($P < 0.05$). The GSH level in the CLP+AG 20 mg/kg group was higher than that in the CLP group ($P < 0.05$); the MDA levels in the CLP+AG 5 mg/kg and CLP+AG 20 mg/kg groups were lower, while SOD activities were higher than those in the CLP group ($P < 0.05$). The expression levels of Nrf2 and HO-1 in the CLP+AG 20 mg/kg group were higher than those in the CLP group ($P < 0.05$). **Conclusion** AG can regulate oxidative stress by activating the Nrf2/HO-1 pathway, thereby alleviating lung tissue injury, protecting the pulmonary barrier function in SALI mice, and improving pulmonary edema and sepsis severity.

[Key words] sepsis; acute lung injury; andrographolide; Nrf2/HO-1 pathway

脓毒症是宿主对感染反应失调所引发的、危及生命的器官功能障碍^[1]。尽管近年来临床对脓毒症的认识不断提高、治疗手段持续改进,但其病死率仍居高不下^[2],其中以脓毒症相关急性肺损伤(sepsis-induced acute lung injury, SALI)尤为明显^[3]。SALI是脓毒症患者的常见并发症之一,以肺泡上皮细胞及血管内皮细胞损伤为特征,可导致肺泡-毛细血管屏障功能受破坏,进而引发肺水肿与低氧血症^[4-5]。氧化应激在SALI的发生、发展中发挥关键作用,主要表现为活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过度生成,超出了机体的抗氧化能力^[6-8]。因此,探寻有效的抗氧化剂以减轻氧化应激、保护肺屏障功能,对改善脓症患者预后具有重要临床意义。穿心莲内酯(andrographolide, AG)是从中药穿心莲中提取的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化及抗凋亡作用^[9-12]。前期研究已证实,AG可促进肺泡巨噬细胞自噬,进而改善SALI^[13]。然而,AG是否可通过其他通路发挥肺保护作用,目前仍不明确。近年来,核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路在氧化应激调控及细胞保护中的作用备受关注。Nrf2是介导氧化应激应答的关键转录因子,当细胞处于氧化应激状态时,Nrf2转位至细胞核,激活HO-1的表达,进而发挥抗炎、抗氧化作用^[14]。本研究旨在探讨AG是否可通过激活Nrf2/HO-1通路减轻氧化应激,对SALI发挥保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级C57BL/6J雄性小鼠40只[实验动物许可证号:SYXK(渝)2022-0016],6~8周龄,体重18~22 g,购于重庆医科大学动物实验中心。小鼠饲养于22℃、相对湿度60%的无菌环境中,采用12 h光照-12 h黑暗循环节律,自由摄食饮水,实验操作严格遵循动物

护理指南。根据是否进行AG(北京索莱宝科技有限公司,货号IA0360,纯度 $\geq 98\%$)预处理和盲肠结扎穿孔(cecum ligation and puncture, CLP)建立SALI模型,将小鼠按照随机数字表法分为假手术组(sham组)、CLP组、CLP+AG 5 mg/kg组、CLP+AG 20 mg/kg组。sham组、CLP组不进行AG预处理;CLP+AG 5 mg/kg组、CLP+AG 20 mg/kg组小鼠用AG预处理3 d,给药剂量分别为5、20 mg/kg,每12小时腹腔注射1次^[13];CLP组、CLP+AG 5 mg/kg组、CLP+AG 20 mg/kg组采用CLP建立SALI模型。本研究已通过重庆医科大学实验动物伦理委员会批准(审批号:IACUC-CQMU-2025-0111)。

1.2 方法

1.2.1 CLP建立SALI模型

准备清洁手术器械及操作环境,剪去小鼠腹部毛发后以75%乙醇消毒,腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉小鼠,取仰卧位固定。于腹部中线纵向切开1 cm以暴露盲肠,采用无菌6-0丝线结扎盲肠远端2/3处,再以无菌20 G针头穿刺结扎部位,轻压盲肠排出少量肠内容物。将盲肠还纳腹腔,以5-0手术缝合线逐层缝合肌层与皮肤。于小鼠颈部皮下注射37℃生理盐水1 mL进行补液复苏,随后置于电热毯上,待苏醒后放回笼中。CLP术后24 h取材检测。

1.2.2 脓毒症小鼠状态评估

观察并记录各组小鼠7 d生存率;采用小鼠脓毒症评分(murine sepsis score, MSS)评估脓毒症小鼠的疾病严重程度^[15]。

1.2.3 组织病理学分析

小鼠经麻醉、固定后,充分暴露胸腔并取出肺脏,以预冷生理盐水冲洗,去除结缔组织后拭干。留取部分肺组织备用,剩余肺组织经4%多聚甲醛固定24 h后行石蜡包埋。制备5 μm 厚的石蜡切片,依次行脱蜡复水、HE染色、清洗、梯度乙醇脱水、二甲苯透明,最后以中性树脂封片。显微镜下观察肺组织病理变化。根据HE染色切片评估肺组织以下病理特征:渗

出、充血、中性粒细胞浸润、肺泡内出血/碎屑、肺泡间隔增厚;每项按 0~3 分评分,无为 0 分,轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分,各项评分总和即为肺损伤评分。

1.2.4 肺组织湿干重比(wet/dry, W/D)检测

去除肺组织表面血迹后称重,记为湿重;随后将其置于 60 °C 烘箱中干燥 48 h,再次称重,记为干重,计算肺组织 W/D。

1.2.5 促炎细胞因子检测

严格按照 ELISA 试剂盒说明书制备标本、配制试剂,采用试剂盒检测血清、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平。

1.2.6 肺紧密连接(tight junctions, TJs)蛋白免疫荧光染色

取已固定、包埋的肺组织制备 4 μ m 厚切片,进行 Occludin(美国 Proteintech 公司,稀释比例 1 : 500)及闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)(美国 Proteintech 公司,稀释比例 1 : 600)的免疫荧光染色。一抗于 4 °C 孵育过夜,次日室温下加入二抗(美国 Proteintech 公司,稀释比例 1 : 8 000)孵育 2 h;随后切片室温下经 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色 10 min,采用数字切片扫描仪扫描成像。

1.2.7 氧化应激指标检测

按照试剂盒制造商说明书制备小鼠肺组织匀浆,以 3 300 r/min 离心 12 min,取上清液,采用微板法检测肺组织中谷胱甘肽(glutathione, GSH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,试剂盒均购于江苏艾迪生生物科技有限公司,其中 GSH 试剂盒货号为 ADS-W-G001-48,MDA 试剂盒货号为 ADS-W-YH002-48, SOD 试剂盒货号为 ADS-W-KY011-48。

1.2.8 Nrf2/HO-1 通路蛋白表达检测

取小鼠肺组织,采用放射免疫沉淀分析(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液提取总蛋白,以二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。将蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转移至聚偏二氟乙烯膜,室温下以 5% 脱脂牛奶封闭 2 h;洗涤后加入 Nrf2 抗体(美国 Zenbio 公司,稀释比例 1 : 1 000)、HO-1 抗体(美国 Zenbio 公司,稀释比例 1 : 1 000)及兔抗 β -actin 抗体(美国 Proteintech 公司,稀释比例 1 : 20 000),4 °C 孵育过夜;再洗涤后加入二抗(美国 Proteintech 公司,稀释比例 1 : 8 000),室温孵育 1 h。采用增强化学发光试剂盒进行显影,经凝胶成像系统采集图像后,以 Image J 图像分析软件进行条带分析。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据可视化与统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

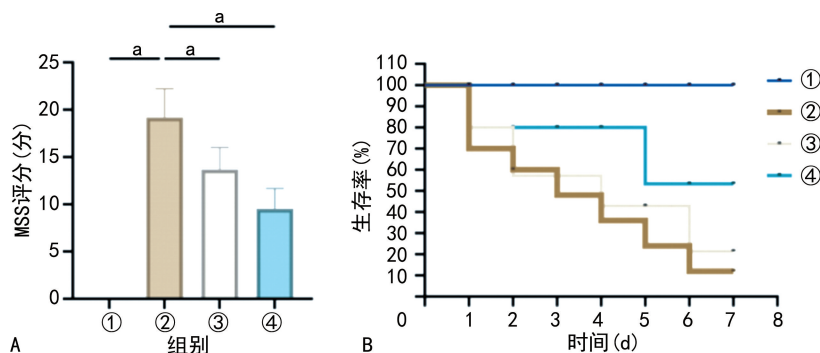
2 结 果

2.1 AG 对脓毒症严重程度及小鼠生存率的影响

CLP 组小鼠 MSS 评分明显高于 sham 组,而 CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组 MSS 评分低于 CLP 组($P < 0.05$)。小鼠 7 d 生存率由低到高依次为 CLP 组、CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组,见图 1。

2.2 AG 对脓毒症小鼠肺组织病理损伤和肺水肿的改善作用

sham 组小鼠肺组织无明显病理变化;CLP 组小鼠存在肺泡壁充血、肺泡细胞边界不清及炎症细胞浸润等情况;CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组肺泡壁充血缓解,肺泡细胞边界显现,炎症细胞浸润减轻(图 2A)。CLP 组小鼠肺损伤评分、肺组织 W/D 明显高于 sham 组($P < 0.05$);CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组肺损伤评分、肺组织 W/D 低于 CLP 组($P < 0.05$),见图 2B、C。



A: 各组 MSS 评分比较; B: 各组小鼠 7 d 生存率比较; ①: sham 组; ②: CLP 组; ③: CLP+AG 5 mg/kg 组; ④: CLP+AG 20 mg/kg 组; $^a P < 0.05$ 。

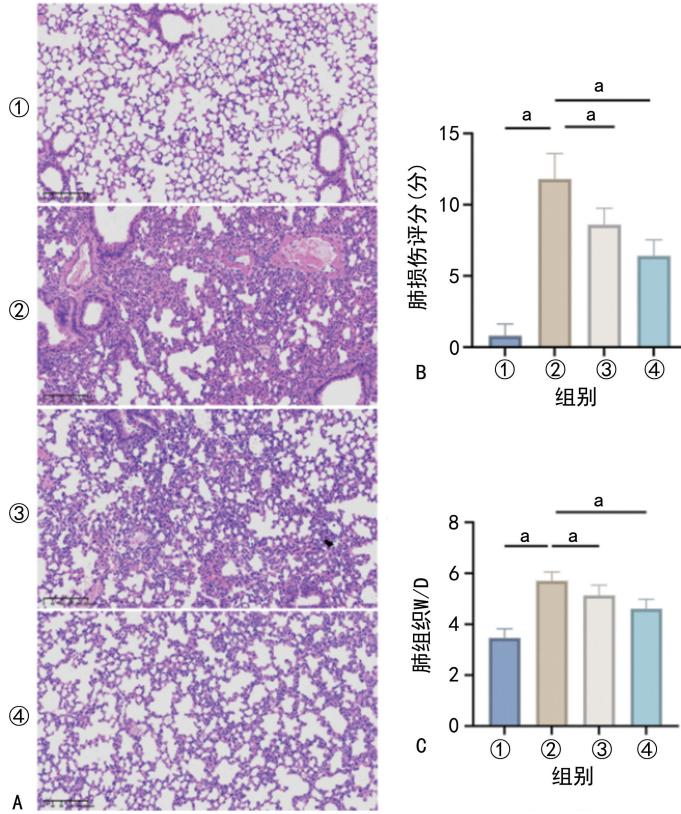
图 1 AG 对脓毒症严重程度及小鼠生存率的影响

2.3 AG 对血清和 BALF 中促炎细胞因子水平的改善作用

CLP 组小鼠血清和 BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于 sham 组($P < 0.05$); CLP+AG 20 mg/kg

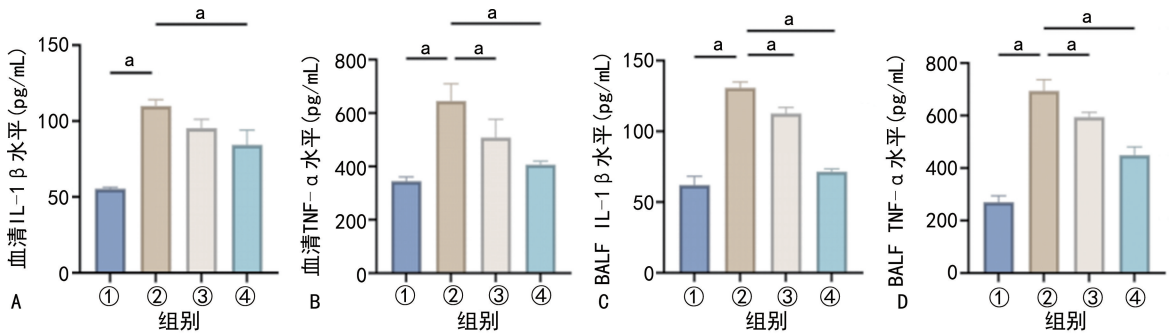
组血清中 IL-1 β 水平低于 CLP 组 ($P < 0.05$); CLP + AG 5 mg/kg 组、CLP + AG 20 mg/kg 组血清中 TNF- α 水平和 BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 水平均低于 CLP 组 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 AG 对肺 TJs 蛋白水平的影响



A: 肺组织切片 HE 染色 (10 \times); B: 各组肺损伤评分比较; C: 各组肺组织 W/D 比较; ①: sham 组; ②: CLP 组; ③: CLP+AG 5 mg/kg 组; ④: CLP+AG 20 mg/kg 组; ^a: $P < 0.05$ 。

图 2 AG 对脓毒症小鼠肺组织病理损伤和肺水肿的改善作用



A: 各组血清中 IL-1 β 水平比较; B: 各组血清中 TNF- α 水平比较; C: 各组 BALF 中 IL-1 β 水平比较; D: 各组 BALF 中 TNF- α 水平比较; ①: sham 组; ②: CLP 组; ③: CLP+AG 5 mg/kg 组; ④: CLP+AG 20 mg/kg 组; ^a: $P < 0.05$ 。

图 3 AG 对血清和 BALF 中促炎细胞因子水平的改善作用

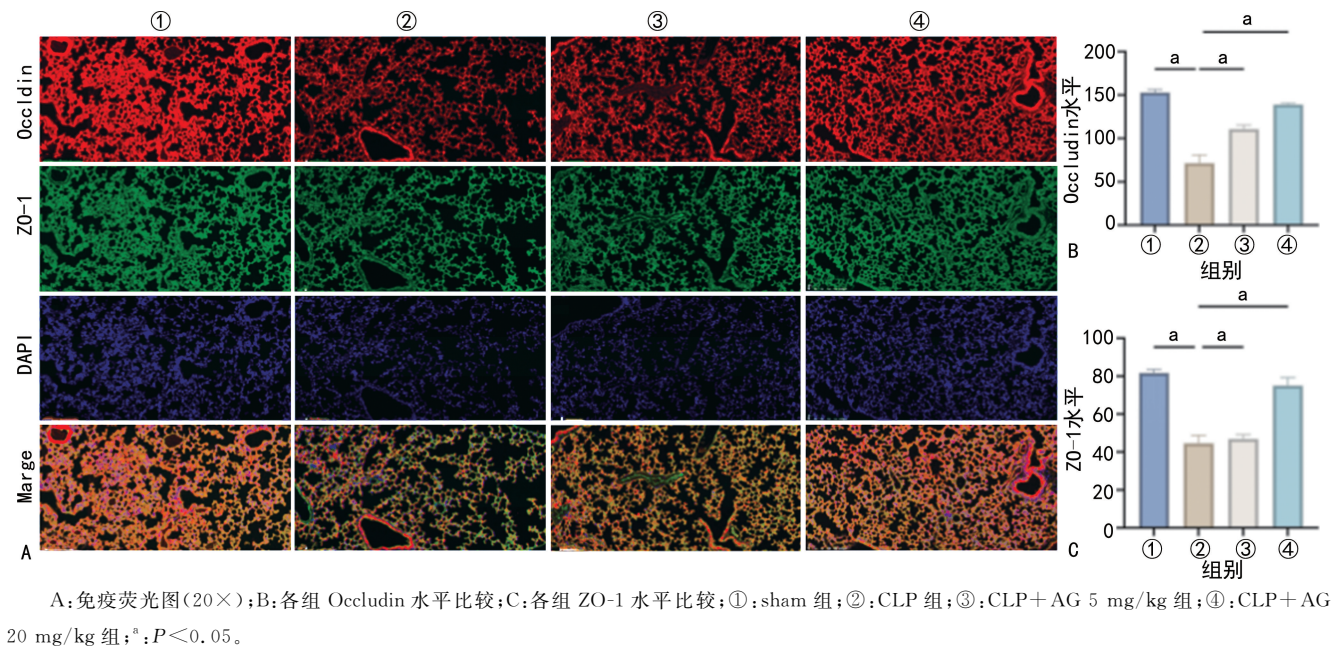
2.5 AG 对氧化应激指标的改善作用

CLP 组小鼠肺组织中 MDA 水平高于 sham 组, GSH 水平、SOD 活性低于 sham 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 20 mg/kg 组 GSH 水平高于 CLP 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组 MDA 水平低于 CLP 组, SOD 活性高于 CLP 组 ($P < 0.05$), 见图 5。

CLP 组小鼠 Occludin、ZO-1 水平明显低于 sham 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 20 mg/kg 组 Occludin 水平高于 CLP 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 5 mg/kg 组、CLP+AG 20 mg/kg 组 ZO-1 水平均高于 CLP 组 ($P < 0.05$), 见图 4。

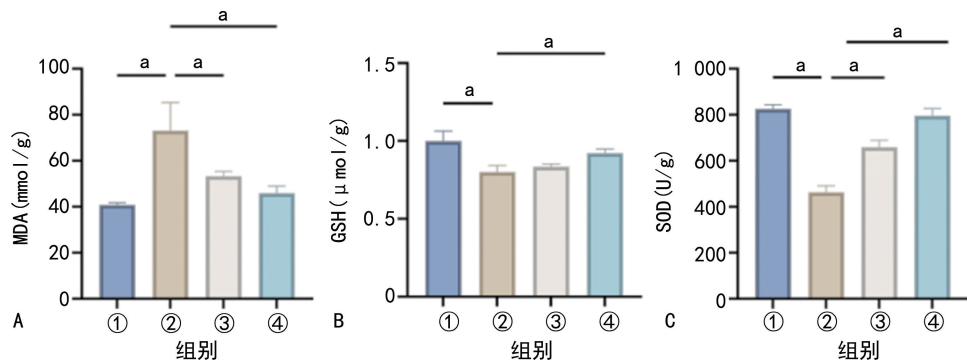
2.6 AG 对小鼠肺组织中 Nrf2/HO-1 通路蛋白表达的促进作用

因代偿反应, CLP 组 Nrf2 和 HO-1 表达水平高于 sham 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 20 mg/kg 组 Nrf2 和 HO-1 表达水平高于 CLP 组 ($P < 0.05$); CLP+AG 5 mg/kg 组 Nrf2 和 HO-1 表达水平与 CLP 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 6。



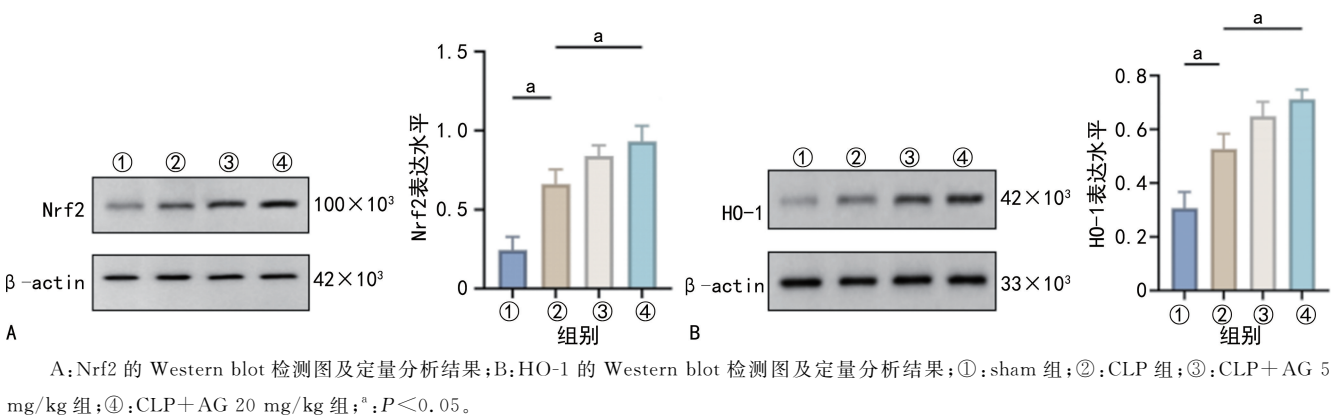
A:免疫荧光图(20×);B:各组 Occludin 水平比较;C:各组 ZO-1 水平比较;①: sham 组;②:CLP 组;③:CLP+AG 5 mg/kg 组;④:CLP+AG 20 mg/kg 组;^a:*P*<0.05。

图 4 AG 对肺 TJs 蛋白水平的影响



A:各组 MDA 水平比较;B:各组 GSH 水平比较;C:各组 SOD 活性比较;①: sham 组;②:CLP 组;③:CLP+AG 5 mg/kg 组;④:CLP+AG 20 mg/kg 组;^a:*P*<0.05。

图 5 各组小鼠肺组织中不同氧化应激指标比较



A:Nrf2 的 Western blot 检测图及定量分析结果;B:HO-1 的 Western blot 检测图及定量分析结果;①: sham 组;②:CLP 组;③:CLP+AG 5 mg/kg 组;④:CLP+AG 20 mg/kg 组;^a:*P*<0.05。

图 6 AG 对小鼠肺组织中 Nrf2/HO-1 通路蛋白表达

3 讨论

脓毒症是由感染触发的免疫失调性疾病,病情常进展迅速,可引发多器官衰竭^[16]。肺是最易受累的器官之一,过度炎症及氧化应激反应可造成肺损伤,进而引发 SALI^[17]。目前 SALI 的治疗措施包括抗炎、抗感染及呼吸支持,但尚无有效治疗药物,治愈率较低。AG 具有多种生物学效应^[18],前期研究显示,AG

可通过调节免疫反应减轻肺炎症^[13]。本研究发现,AG 可提高小鼠存活率、改善肺功能,减轻肺炎症及肺水肿;机制研究进一步表明,AG 可通过调控氧化应激、激活 Nrf2/HO-1 通路,保护肺屏障功能,减轻肺组织损伤。

AG 是传统中药穿心莲中分离得到的主要药理活性单体成分,具有抗炎作用^[19]。为验证 AG 的有效

性,作者构建小鼠 SALI 模型,对小鼠脓毒症状态进行评估后发现,AG 预处理后的小鼠整体活力、呼吸、饮食等一般状态得到改善,且 7 d 生存率明显提高。AG 预处理可缓解小鼠肺组织病理损伤,改善肺泡壁充血,使肺泡细胞边界清晰,炎症细胞浸润减轻,同时降低 BALF 及血清中 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子水平。上述结果表明,在一定剂量下 AG 可抑制肺部炎症反应,对 SALI 小鼠具有潜在治疗作用。

基于上述研究结果,作者进一步探讨 AG 改善 SALI 的作用及机制。TJs 是维持肺屏障功能的关键结构,可阻止肺水肿形成,维护肺生理功能。在 SALI 病程中,肺泡上皮细胞与血管内皮细胞受损,TJs 的结构被破坏,肺通透性升高,进而引发肺水肿与低氧血症,加重病情进展^[20-21]。Occludin、ZO-1 是 TJs 的核心组成蛋白,在维持上皮屏障功能、预防肺水肿形成中发挥重要作用^[22-23]。本研究发现,与 sham 组比较,CLP 组小鼠 ZO-1、Occludin 表达水平下降,肺组织 W/D 升高,提示 SALI 小鼠存在肺屏障功能受损、肺通透性增加的情况。AG 预处理后的小鼠,上述指标均有所改善,提示 AG 可能具有肺屏障功能保护作用。SALI 中肺屏障功能受损与氧化应激过度激活密切相关。MDA 是脂质过氧化的终产物,可反映组织氧化应激程度,且具有细胞毒性,能加重组织损伤。GSH 与 SOD 是机体抗氧化系统的重要组成部分,可清除自由基、减轻细胞氧化损伤^[24]。本研究结果显示,与 sham 组比较,CLP 组小鼠肺组织 MDA 水平升高,GSH 水平与 SOD 活性降低,提示 SALI 小鼠肺组织抗氧化系统功能失调。经不同剂量 AG 预处理后的小鼠,上述指标均得到改善,提示 AG 可能通过调控氧化应激来保护肺屏障功能。

Nrf2/HO-1 通路在调控机体氧化应激过程中发挥了重要作用^[25-27]。Nrf2 是一种可被 ROS 激活的转录因子,主要参与调控细胞抗氧化反应^[28]。Nrf2 主要定位于细胞质中,当机体发生氧化应激时,其可被激活并进一步促进下游抗氧化蛋白 HO-1 的表达。HO-1 是抗氧化系统中的关键蛋白,可抑制脂质过氧化,提升 SOD 活性与 GSH 水平,减轻氧化应激状态下组织器官的损伤,进而发挥抗氧化作用并维持氧化还原稳态^[29-31]。有研究表明,AG 可通过上调 Nrf2 表达来抑制脂多糖诱导的急性肺损伤中铁死亡^[32]。本研究结果显示,脓毒症发生后,CLP 组小鼠肺组织中 Nrf2、HO-1 蛋白呈代偿性升高,以应对机体氧化应激的激活。经 AG 预处理后的小鼠 Nrf2、HO-1 表达进一步上调,提示 AG 可激活该通路,减轻炎症与氧化应激反应,从而改善 SALI 的严重程度及肺组织病理损伤。

综上所述,AG 可通过激活 Nrf2/HO-1 通路调控氧化应激反应,进而减轻肺组织损伤,保护 SALI 小鼠的肺屏障功能,改善肺水肿及脓毒症病情。AG 有望成为治疗脓毒症器官损伤的候选药物,但其作用机制

仍需进一步阐明。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ANGUS D C, VAN DER POLL T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9):840-851.
- [2] PRESCOTT H C, ANGUS D C. Enhancing recovery from sepsis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(1):62-75.
- [3] KLOMPAS M, RHEE C, SINGER M. The importance of shifting sepsis quality measures from processes to outcomes[J]. *JAMA*, 2023, 329(7):535-536.
- [4] ORTIZ G, GARAY M, MENDOZA D, et al. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2019, 43(3):139-146.
- [5] ZHANG J, YAN W X, DONG Y S, et al. Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: a narrative review[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(8):5457-5476.
- [6] MILLAR F R, SUMMERS C, GRIFFITHS M J, et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities[J]. *Thorax*, 2016, 71(5):462-473.
- [7] FU X, DONG J W, YANG J, et al. Identification and validation of oxidative stress-related genes for the diagnosis of sepsis-induced acute lung injury[J]. *PLoS One*, 2025, 20(7):e0327945.
- [8] BEZERRA F S, LANZETTI M, NESI R T, et al. Oxidative stress and inflammation in acute and chronic lung injuries[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3):548.
- [9] YU Y, MIAO T W, XIAO W, et al. Andrographolide attenuates NLRP3 inflammasome activation and airway inflammation in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:1755-1770.
- [10] DAI W, WU J B, LI K, et al. Andrographolide: a promising therapeutic agent against organ fibrosis[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 280:116992.
- [11] GONDE D P, BHOLE B K, KAKAD K S. Andrographolide, diterpenoid constituent of *Andrographis paniculata*: review on botany, phytochemistry, molecular docking analysis, and

- pharmacology[J]. *Ann Pharm Fr*, 2024, 82(1): 15-43.
- [12] PRASERTSUKSRI P, KRAOKAEW P, PRANWEERAPAIBOON K, et al. Neuroprotection of andrographolide against neurotoxin MPP (+)-induced apoptosis in SH-SY5Y cells via activating mitophagy, autophagy, and antioxidant activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8528.
- [13] QIN Y P, LI W J, LIU J L, et al. Andrographolide ameliorates sepsis-induced acute lung injury by promoting autophagy in alveolar macrophages via the RAGE/PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112719.
- [14] SUN Y Y, ZHU H J, ZHAO R Y, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. *Redox Biol*, 2023, 66: 102852.
- [15] SHRUM B, ANANTHA R V, XU S X, et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 233.
- [16] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272.
- [17] XU Y X, XIN J Z, SUN Y P, et al. Mechanisms of sepsis-induced acute lung injury and advancements of natural small molecules in its treatment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(4): 472.
- [18] 王诗雨, 周小利, 李艳妹, 等. 穿心莲内酯通过上调 BMP9 抑制结肠癌细胞增殖作用研究[J]. *重庆医学*, 2025, 54(1): 24-30.
- [19] DAI Y, CHEN S R, CHAI L, et al. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 (suppl. 1): 17-29.
- [20] QIAO X Y, YIN J H, ZHENG Z H, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 241.
- [21] QIAN T T, QI B Y, FEI Y X, et al. PLD2 deletion alleviates disruption of tight junctions in sepsis-induced ALI by regulating PA/STAT3 phosphorylation pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109561.
- [22] JOFFRE J, HELLMAN J, INCE C, et al. Endothelial responses in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
- [23] OTANI T, FURUSE M. Tight junction structure and function revisited[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 805-817.
- [24] LEE B, AFSHARI N A, SHAW P X. Oxidative stress and antioxidants in cataract development [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2024, 35(1): 57-63.
- [25] O'ROURKE S A, SHANLEY L C, DUNNE A. The Nrf2-HO-1 system and inflammaging [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1457010.
- [26] YUAN L L, WANG Y Y, LI N, et al. Mechanism of action and therapeutic implications of Nrf2/HO-1 in inflammatory bowel disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(8): 1012.
- [27] DING C, WU Y, ZHAN C C, et al. Research progress on the role and inhibitors of Keap1 signaling pathway in inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112853.
- [28] MA Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [29] KUWAR O K, KALIA N. Anti-inflammatory and antioxidant effects of baicalein: targeting Nrf2, and NF- κ B in neurodegenerative disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(3): 1303-1310.
- [30] ZHANG Q, LIU J, DUAN H X Y, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [31] LIU C, XU X L, HE X, et al. Activation of the Nrf2/HO-1 signalling axis can alleviate metabolic syndrome in cardiovascular disease[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2284890.
- [32] LI Y C, HUANG L T, LI J L, et al. Targeting TLR4 and regulating the Keap1/Nrf2 pathway with andrographolide to suppress inflammation and ferroptosis in LPS-induced acute lung injury[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(10): 914-928.