

• 论著 •

蒙药巴特日 -7 调控 SLC7A11/GPX4 信号通路抑制铁死亡缓解脓毒症模型大鼠肠黏膜损伤的机制研究

青格勒¹ 巴特金¹ 乌云必力格¹ 包巴根那¹ 吴超群¹ 特日格乐¹关文祥² 郝浩³ 隆云⁴

¹ 内蒙古自治区国际蒙医医院,内蒙古自治区呼和浩特 010010; ² 内蒙古医科大学蒙医药学院,内蒙古自治区呼和浩特 010065; ³ 山东中医药大学附属医院,山东济南 250014; ⁴ 中国医学科学院北京协和医学院,北京 100730

通信作者:巴特金, Email: 1969039658@qq.com

【摘要】目的 探讨蒙药巴特日 -7 通过调控溶质载体家族 7 成员 11/ 谷胱甘肽过氧化物酶 4(SLC7A11/GPX4) 信号通路抑制铁死亡缓解脓毒症模型大鼠肠黏膜损伤的作用机制。**方法** 选择 SPF 级雄性 SD 大鼠 56 只, 按随机数字表法分为假手术组、模型组、巴特日 -7 高剂量组(给予 630 mg/kg 巴特日 -7)、巴特日 -7 中剂量组(给予 315 mg/kg 巴特日 -7)、巴特日 -7 低剂量组(给予 162.5 mg/kg 巴特日 -7)、美罗培南组(腹腔注射美罗培南 105 mg/kg) 及核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 抑制剂 ML385 组(腹腔注射 ML385 30mg/kg), 每组 8 只。采用盲肠结扎穿孔术(CLIP) 复制脓毒症大鼠模型。光镜及电镜下观察各组大鼠回肠组织的病理损伤情况; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测各组肠黏膜损伤标志物 D- 乳酸、二胺氧化酶(DAO) 和氧化应激参数超氧化物歧化酶(SOD) 活性及丙二醛(MDA) 含量, 以及炎症因子肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、白细胞介素(IL-6、IL-1β) 水平; 采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting) 检测各组回肠组织铁死亡信号通路关键蛋白 Nrf2、血红素加氧酶 1(HO-1)、SLC7A11、GPX4 和铁蛋白重链 1(FTH1) 的蛋白质表达水平; 采用免疫组化法观察 SLC7A11 与 GPX4 在组织微环境中的定位分布规律。**结果** 苏木素 - 伊红(HE) 染色和电镜下观察可见, 巴特日 -7 能减轻回肠黏膜细胞组织炎性浸润水肿和绒毛、腺体、线粒体、内质网等结构损伤。与假手术组比较, 模型组肠黏膜损伤和炎症相关因子 D- 乳酸、DAO、MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β 均明显升高[D- 乳酸(ng/L): 1 124.01 ± 83.52 比 523.11 ± 60.55, DAO(ng/L): 123.47 ± 12.96 比 62.24 ± 7.59, MDA(ng/L): 5.64 ± 0.39 比 2.66 ± 0.52, TNF-α(ng/L): 83.20 ± 5.39 比 22.50 ± 3.14, IL-6(ng/L): 161.10 ± 8.28 比 98.81 ± 6.25, IL-1β(ng/L): 105.63 ± 8.80 比 41.39 ± 6.98], SOD 活性、氧化应激和铁死亡相关蛋白 Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4、FTH1 表达水平均明显降低[SOD(ng/L): 72.88 ± 7.14 比 110.52 ± 7.52, Nrf2 蛋白表达(灰度值): 0.37 ± 0.07 比 1.26 ± 0.07, HO-1 蛋白表达(灰度值): 0.31 ± 0.12 比 1.01 ± 0.09, SLC7A11 蛋白表达(灰度值): 0.35 ± 0.11 比 1.18 ± 0.08, GPX4 蛋白表达(灰度值): 0.56 ± 0.12 比 1.63 ± 0.12, FTH1 蛋白表达(灰度值): 0.45 ± 0.18 比 1.19 ± 0.11, 均 $P < 0.05$]。与模型组比较, 巴特日 -7 各剂量组和美罗培南组 D- 乳酸、DAO、MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β 均明显降低, SOD 活性及氧化应激和铁死亡相关蛋白 Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4、FTH1 的蛋白表达水平均明显升高(均 $P < 0.05$)。各剂量巴特日 -7 组的变化以高剂量组最明显[D- 乳酸(ng/L): 657.41 ± 92.44 比 1 124.01 ± 83.52, DAO(ng/L): 82.94 ± 9.56 比 123.47 ± 12.96, MDA(ng/L): 3.54 ± 0.72 比 5.64 ± 0.39, TNF-α(ng/L): 40.66 ± 5.94 比 83.20 ± 5.39, IL-6(ng/L): 120.56 ± 11.21 比 161.10 ± 8.28, IL-1β(ng/L): 54.51 ± 9.66 比 105.63 ± 8.80, SOD(ng/L): 102.43 ± 9.81 比 72.88 ± 7.14, 氧化应激指标: Nrf2 蛋白表达(灰度值) 为 0.86 ± 0.13 比 0.37 ± 0.07, HO-1 蛋白表达(灰度值) 为 0.82 ± 0.07 比 0.31 ± 0.12, 铁死亡相关蛋白: SLC7A11 蛋白表达(灰度值) 为 0.83 ± 0.12 比 0.35 ± 0.11, GPX4 蛋白表达(灰度值) 为 1.35 ± 0.17 比 0.56 ± 0.12, FTH1 蛋白表达(灰度值) 为 0.90 ± 0.17 比 0.45 ± 0.18, 均 $P < 0.05$]。Nrf2 抑制剂 ML385 能明显逆转蒙药巴特日 -7 对脓毒症肠黏膜损伤的保护作用, 药量增加, 疗效也增加, 存在量效关系。**结论** 蒙药巴特日 -7 可能通过调控 SLC7A11/GPX4 信号通路上下游因子抑制铁死亡, 降低 Nrf2/HO-1 信号通路氧化应激, 缓解脓毒症模型大鼠肠黏膜损伤程度。

【关键词】 铁死亡; 脓毒症; 肠黏膜损伤; 蒙药巴特日 -7

基金项目: 内蒙古自治区公立医院高水平临床专科发展示范项目(2023SGGZ137); 内蒙古自治区蒙医药学会科研项目(MXK-162); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0137)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.009

Mechanism of Mongolian medicine Bateri-7 inhibiting ferroptosis via solute carrier family 7 member 11/glutathione peroxidase 4 pathway to alleviate intestinal mucosal injury in septic rat models

*Qing Gele¹, Ba Tejin¹, Wu Yunbilige¹, Bao Bagenna¹, Wu Chaoqun¹, Te Rigele¹, Guan Wenxiang², Hao Hao³, Long Yun⁴
¹Inner Mongolia Autonomous Region International Mongolian Medicine Hospital, Hohhot 010010, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²College of Mongolian Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010065, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ³Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; ⁴Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China*

Corresponding author: Ba Tejin, Email: 1969039658@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism by which Mongolian medicine Bateri-7 alleviates intestinal mucosal injury in septic rats by regulating the solute carrier family 7 member 11/glutathione peroxidase 4 (SLC7A11/GPX4) signaling pathway to inhibit ferroptosis. **Methods** A total of 56 male SPF-grade Sprague-Dawley (SD) rats were selected and randomly divided into sham surgery group, model group, high-dose Bateri-7 group (administered Bateri-7 at 630 mg/kg), medium-dose Bateri-7 group (administered Bateri-7 at 315 mg/kg), low-dose Bateri-7 group (administered Bateri-7 at 162.5 mg/kg), Meropenem group (intraperitoneally injected with Meropenem at 105 mg/kg), and nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) inhibitor ML385 group (intraperitoneally injected 30 mg/kg), with 8 rats in each group. The rat model of sepsis was established by performing a cecal ligation and puncture (CLP). Pathological damage to the ileal tissue of rats was observed using light microscopy staining techniques and electron microscopy; the levels of intestinal mucosal injury markers D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), and oxidative stress parameters superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) content, as well as inflammatory factors tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL-6, IL-1 β), were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the expression levels of key proteins in the ferroptosis signaling pathway, including Nrf2, heme oxygenase-1 (HO-1), SLC7A11, GPX4, and ferritin heavy chain 1 (FTH1), were determined by Western blotting; and the localization distribution of SLC7A11 and GPX4 in the tissue microenvironment was observed using immunohistochemistry. **Results** Hematoxylin-eosin (HE) staining and electron microscopy revealed that Bateri-7 alleviated inflammatory infiltration and edema of enterocyte tissues, and reduced damage to structures such as villi, glands, mitochondria, and endoplasmic reticulum. Compared with the sham surgery group, the model group showed significant increases in intestinal mucosal injury and inflammatory factors D-lactic acid, DAO, MDA, TNF- α , IL-6, and IL-1 β [D-lactic acid (ng/L): 1124.01 ± 83.52 vs. 523.11 ± 60.55 , DAO (ng/L): 123.47 ± 12.96 vs. 62.24 ± 7.59 , MDA (ng/L): 5.64 ± 0.39 vs. 2.66 ± 0.52 , TNF- α (ng/L): 83.20 ± 5.39 vs. 22.50 ± 3.14 , IL-6 (ng/L): 161.10 ± 8.28 vs. 98.81 ± 6.25 , IL-1 β (ng/L): 105.63 ± 8.80 vs. 41.39 ± 6.98], the levels of SOD and the oxidative-stress and ferroptosis-related proteins Nrf2, HO-1, SLC7A11, GPX4 and FTH1 were significantly reduced [SOD (ng/L): 72.88 ± 7.14 vs. 110.52 ± 7.52 , Nrf2 protein expression (gray value): 0.37 ± 0.07 vs. 1.26 ± 0.07 , HO-1 protein expression (gray value): 0.31 ± 0.12 vs. 1.01 ± 0.09 , SLC7A11 protein expression (gray value): 0.35 ± 0.11 vs. 1.18 ± 0.08 , GPX4 protein expression (gray value): 0.56 ± 0.12 vs. 1.63 ± 0.12 , FTH1 protein expression (gray value): 0.45 ± 0.18 vs. 1.19 ± 0.11 , all $P < 0.05$]. Compared with the model group, the high-dose Bateri-7 group and meropenem group showed significant decreases in D-lactic acid, DAO, MDA, TNF- α , IL-6, and IL-1 β , and significant increases in SOD and oxidative stress and ferroptosis-related proteins Nrf2, HO-1, SLC7A11, GPX4, and FTH1 levels (all $P < 0.01$). The changes in the Baterite-7 groups were most pronounced in the high-dose group [D-lactic acid (ng/L): 657.41 ± 92.44 vs. 1124.01 ± 83.52 , DAO (ng/L): 82.94 ± 9.56 vs. 123.47 ± 12.96 , MDA (ng/L): 3.54 ± 0.72 vs. 5.64 ± 0.39 , TNF- α (ng/L): 40.66 ± 5.94 vs. 83.20 ± 5.39 , IL-6 (ng/L): 120.56 ± 11.21 vs. 161.10 ± 8.28 , IL-1 β (ng/L): 54.51 ± 9.66 vs. 105.63 ± 8.80 , SOD (ng/L): 102.43 ± 9.81 vs. 72.88 ± 7.14 , oxidative stress indicators: Nrf2 protein expression (gray value): 0.86 ± 0.13 vs. 0.37 ± 0.07 , HO-1 protein expression (gray value): 0.82 ± 0.07 vs. 0.31 ± 0.12 , ferroptosis-related proteins: SLC7A11 protein expression (gray value): 0.83 ± 0.12 vs. 0.35 ± 0.11 , GPX4 protein expression (gray value): 1.35 ± 0.17 vs. 0.56 ± 0.12 , FTH1 protein expression (gray value): 0.90 ± 0.17 vs. 0.45 ± 0.18 , all $P < 0.05$]. The Nrf2 inhibitor ML385 significantly reversed the protective effect of Mongolian medicine Bateri-7 on intestinal mucosal injury in sepsis, with increasing dosage correlating with enhanced efficacy, indicating a dose-response relationship. **Conclusions** Mongolian medicine Bateri-7 may alleviate intestinal mucosal injury in sepsis model rats by regulating upstream and downstream factors of the SLC7A11/GPX4 signaling pathway to inhibit ferroptosis and reduce oxidative stress via the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

【Key words】 Ferroptosis; Sepsis; Intestinal mucosal injury; Mongolian medicine Bateri-7

Fund program: Demonstration Project for the Development of High-Level Clinical Specialties in Public Hospitals of Inner Mongolia Autonomous Region (2023SGGZ137); Research Project of the Mongolian Medicine Society of Inner Mongolia Autonomous Region (MXK-162); Joint Fund Scientific Research Project of Public Hospitals of Inner Mongolia Medical Academy (2024GLLH0137)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.009

脓毒症源于机体对感染诱发的炎症过程失调,进而升级为一种威胁生命的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1]。在此过程中,细菌感染扮演着核心的致病角色。该病具有高度进展性,一旦未能进行及时救治,其恶化过程会异常迅速,可能引发脓毒性休克或导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2-3],其病死率特征显著,波动范围在30%~50%之间。全球每年新发病例数高达1 900万例,且年增长率维持在

1.5%~8.0%。在所有并发症中,胃肠功能障碍尤为常见,发生率高达78.8%,并伴有约61.7%的死亡风险。在脓毒症患者的病理过程中,肠道屏障的破坏往往是首个且最显著的损害环节,使得肠道内的有害微生物及其毒素得以突破屏障,进入血液循环,这不仅能骤然加剧病情,还常常造成患者无法耐受肠内营养,显著影响营养物质的吸收效率,成为导致脓毒症患者死亡的关键因素之一^[4]。这一复杂的病理状态对重症监护病房(intensive care unit, ICU)的医护团队是一个极大的挑战。

铁死亡是哥伦比亚大学生物科学系 Dixon 等^[5]于 2012 年提出的一种新型细胞死亡机制,具有铁依赖性和脂质过氧化介导的特征。铁死亡的核心特征表现为生物膜中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA) 的快速耗竭,以及脂质过氧化代谢产物的明显聚集。作为非典型的细胞凋亡过程,铁死亡的这一机制对生物科学研究有较高的学术价值。溶质载体家族 7 成员 11/ 谷胱甘肽过氧化物酶 4(solute carrier family 7 member 11/glutathione peroxidase 4, SLC7A11/GPX4) 是经典的铁死亡抗氧化信号通路,与多种疾病相关。脓毒症肠黏膜损伤时肠内过量的铁积累通过芬顿反应产生活性氧(reactive oxygen species, ROS) 引起氧化应激,损伤肠黏膜^[6]。已有研究通过广泛的科学实验与临床数据证实,在氧化应激的核心信号通路中,关键核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 与血红素加氧酶 -1(heme oxygenase-1, HO-1) 的通路激活,可有效促进抗氧化酶 GPX4 的转录表达,进而显著缓解细胞内过度的氧化损伤,同时显著阻断铁死亡这一细胞特异性死亡途径^[7]。这一发现明确了 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴在抗氧化应激与细胞保护机制中的核心作用。

蒙药巴特日 -7 是蒙医经典方剂,《蒙医金匮》^[8]《佟瓦嘎吉德》^[9]《医者方海》^[10]《中华人民共和国卫生部药品标准:蒙药分册》^[11]等均有记载,是由草乌叶、茜草、诃子、没药、银朱、翻白草和麝香等相配伍而成的水丸制剂。功效:杀“黏”,清热。主治瘟疫、肠刺痛、脑刺痛、胸刺痛、喉塞、转筋等^[12]。蒙药巴特日 -7 方剂含有多种有生物活性的化学成分,包括黄酮类物质、挥发油、乌头碱类生物碱和有机酸,这些成分协同作用产生了显著的药理学效应。已有研究证实,巴特日 -7 在抗炎与镇痛方面有明确作用,能有效抑制急性肠炎大鼠血清中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 和白细胞介素 -1 β (interleukins-1 β , IL-1 β) 的含量,并促进抗炎因子 IL-1 β 的生成^[13]。同样,该方剂在脓毒症治疗中的效果显著,可显著下调白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C- 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procyclitomin, PCT) 和 IL-6 等关键炎症指标的水平^[14],从而有效缓解患者的腹痛和腹泻症状,显示出其在临床实践中的广阔应用潜力。由于对脓毒症所致肠黏膜损伤的分子机制尚未阐明,本研究通过复制盲肠结扎穿孔术(cecal ligation

and puncture, CLP) 脓毒症大鼠模型,系统分析了蒙药巴特日 -7 干预对脓毒症肠黏膜损伤的保护作用,以期为临床治疗脓毒症相关肠损伤提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂:选择 56 只体质量 180~220 g 的 8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,实验动物的健康状况与遗传背景均经过严格筛查,确保其符合科研实验的质量标准,并购于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2021-0006,确保了实验材料的质量与伦理合规性。在蒙药研究方面,选用巴特日 -7(黏 -7 丸)作为实验药物,该蒙药由内蒙古自治区国际蒙医医院蒙药房直接提供,规格为每瓶 60 粒,并经过国家级蒙药制剂中心的严格认证,备案号为内药制备字:M20210145000,为实验提供了高标准的蒙药原料。在抗菌药物方面,本研究采用注射用美罗培南,该抗菌药物由同院西药房统一供应,规格为每瓶 0.5 g,国药准字:HJ20140702,其良好的抗菌效果为实验设计提供了关键支持。在组织固定方面,选用电镜专用 Gluta 固定液(浓度为 2.5%) 作为主要固定试剂,购自北京博奥拓达科技有限公司,其高纯度的化学性质能有效保留细胞超微结构,为电镜分析提供高质量的样品。此外,采用 4% 多聚甲醛通用型组织固定液(购自中国 Biosharp 公司) 对组织样本进行前期固定处理,该固定液的化学稳定性确保组织样本的长时保存,为后续的病理学研究奠定可靠基础。在麻醉操作中,本研究使用异氟烷作为麻醉剂,购自深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司,该麻醉剂的给药浓度可控性强,能确保实验操作的精确性。在信号通路研究方面,选用 Nrf2 抑制剂 ML385(由美国 TragetMol 公司提供),该抑制剂能特异地调节 Nrf2 信号通路,为探究其生物学功能提供了有效的实验工具。在组织染色方面,采用苏木素 - 伊红(hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒[购自艾博抗(上海)贸易有限公司],该试剂盒能高效显示组织细胞形态结构,为病理形态学研究提供有力支持。在炎症因子检测方面,本研究选用 8 种酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒(均购自江苏酶免实业有限公司),包括 D- 乳酸、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 PCT 等,这些试剂盒均能精

准检测多种炎症相关因子与代谢产物,为实验结果的定量分析提供了可靠依据。在蛋白质检测方面,选用多种蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测试剂盒(均购自北京索莱宝科技有限公司),包括Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4、铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)等,这些试剂盒的良好性能为蛋白表达水平分析提供了可靠手段。此外,采用免疫组化试剂盒(购自江苏亲科生物研究中心有限公司)对组织内的靶蛋白进行定性和定位分析,该试剂盒能有效揭示蛋白在组织内的空间分布特征,为深入研究细胞生物学机制提供有力支持。通过系统性选择这些高质量试剂,本实验能在分子、细胞及组织等多个层次上解析相关生物过程中的作用机制与功能调控,为后续临床转化研究提供了坚实的科学基础。

1.2 实验动物模型构建和分组:选择56只SPF级雄性SD大鼠,饲养于温度(22 ± 3)℃,相对湿度40%~50%的动物房,自主饮水与进食,适应性喂养7d后按随机数字表法分为假手术组、模型组、巴特日-7高剂量组(给予630 mg/kg巴特日-7)、中剂量组(给予315 mg/kg巴特日-7)、低剂量组(给予162.5 mg/kg巴特日-7)、美罗培南组(腹腔注射美罗培南105 mg/kg)及Nrf2抑制剂ML385组(腹腔注射ML385 30 mg/kg)。采用CLP^[15]复制脓毒症大鼠模型。假手术组大鼠仅接受开腹暴露盲肠并实施无创性搅动的处理,不执行结扎与穿刺步骤,暴露后同样将盲肠放回腹腔,并完成逐层缝合与碘伏消毒。在术后6 h,各实验组实施为期6 h的药物灌胃与腹腔注射干预,分3次进行(分别在6、12和18 h 3个时点),而假手术组与模型组灌胃1 mL生理盐水。

1.3 伦理学:本研究中动物实验过程严格遵循“3R”原则,并通过内蒙古自治区国际蒙医医院动物伦理委员会审批(审批号:2024-023号)。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 各组炎症因子水平测定:于术后24 h,采集各组动物腹主动脉血,3 000 r/min(离心半径10 cm)离心,取上清液。采用ELISA测定D-乳酸、DAO、SOD、MDA、TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平。

1.4.2 回肠组织病理学评估:于术后24 h,采集各组动物回肠组织,用4%多聚甲醛溶液固定、包埋、切片,HE染色,显微镜下观察回肠组织的病理形态学改变,并按照Chiu's评分对回肠黏膜组织损伤情况进行评价。

1.4.3 回肠组织上皮细胞结构变化:取各组大鼠回肠组织,体积为1 mm³,在戊二醛溶液中固定12 h,于透射电镜下观察回肠组织上皮细胞的变化情况。

1.4.4 采用Western blotting测定各组回肠组织SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1的蛋白表达水平:取各组大鼠回肠组织,分离总蛋白,采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)法测定回肠组织总蛋白。取用60 μg蛋白样本行十二烷基硫酸钠(odium dodecyl sulfate, SDS)凝胶电泳,采用湿转膜法进行PVDF转膜,用5%脱脂牛奶封闭。在湿润的实验环境中,一抗(包括SLC7A11抗体按1:1 000稀释、GPX4抗体按8:1 000稀释、FTH1抗体按1:2 000稀释、Nrf2抗体按1:1 000稀释、HO-1抗体按1:8 000稀释)中孵育过夜,以促进靶标蛋白的最大程度结合。完成孵育后,样品在室温下与二抗(SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2及HO-1抗体均以1:15 000的稀释比例使用)进行反应,旨在显著提升信号检测的敏感度。待所有温育步骤达标后,采用增强型化学发光法对检测到的蛋白质条带进行可视化,通过化学发光信号的强弱来量化蛋白质的相对丰度。最终定量数据由高分辨率的蛋白扫描仪获取,完成对发光条带的精密图像采集与定量分析。选取β肌动蛋白(β-actin)作为内参照,以Image J分析目的蛋白的蛋白表达水平。

1.4.5 采用免疫组化法测定SLC7A11、GPX4的阳性表达水平:取回肠组织,依次进行切片、脱蜡、水化、修复、阻断处理,经血清封闭后,分别加SLC7A11(1:2 400)、GPX4(1:2 400)抗体,于4℃条件下孵育过夜。完成显色等操作流程后,在光学显微镜下进行观察。采用Image-Pro Plus 6.0软件进行半定量分析与计算。

1.5 统计学方法:使用SPSS 26.0统计软件处理数据。统计图运用GraphPad Prism9.0软件制作。对于符合正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组数据比较,先进行方差齐性检验。若方差齐性检验结果支持齐性假设,可进一步通过单因素方差分析对各组均值进行评估,并配合LSD检验完成两组间的逐一比较。当方差齐性检验不成立时,使用Tamhane's T 2检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血清中D-乳酸、DAO、SOD、MDA、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 含量比较(表1):与假手术组

比较,模型组D-乳酸、DAO和MDA水平明显升高,SOD活性明显减弱(均 $P<0.05$)。与模型组比较,巴特日-7高、中、低剂量组和美罗培南组D-乳酸、DAO、MDA水平均明显降低,SOD活性明显升高(均 $P<0.05$)。以巴特日-7高剂量组的变化更明显,ML385组D-乳酸、DAO、MDA水平较巴特日-7中剂量组明显升高,SOD活性较巴特日-7中剂量组明显降低($P<0.05$)。

2.2 各组回肠组织病理学改变(图1;表2):光镜下可见,假手术组回肠黏膜上皮结构完整,稳定性好,固有层界限清晰,绒毛排列呈现出高度有序性,整体组织形态保持健康状态;模型组及Nrf2抑制剂ML385组回肠黏膜及其邻近黏膜下间质表现出明显水肿反应,绒毛排列失去规律性,且伴随着普遍的炎

症细胞浸润,导致绒毛结构遭受严重损伤,部分区域甚至出现绒毛脱落,同时多数腺体结构也呈现明显破坏迹象;巴特日-7高剂量组和美罗培南组回肠黏膜间质水肿现象得到明显改善,绒毛排列恢复整齐有序的状态;巴特日-7中剂量组尽管同样存在水肿现象,但绒毛排列较巴特日-7低剂量组更为规整,部分腺体结构虽不完整,绒毛的破坏程度相对较低;而在巴特日-7低剂量组回肠黏膜及黏膜下间质的水肿程度较为严重,绒毛排列紊乱,伴有密集的炎症细胞浸润,部分绒毛结构呈现杂乱无章的状态,腺体结构也遭受了相应的破坏。模型组Chiu's评分较假手术组明显升高($P<0.05$)。巴特日-7高、中、低剂量组和美罗培南组Chiu's评分较模型组明显降低(均 $P<0.05$),以巴特日-7高剂量组的变化更明

表1 各组大鼠血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 (只) | D-乳酸 (ng/L) | DAO (ng/L) | MDA (ng/L) | SOD (ng/L) | TNF- α (ng/L) | IL-6 (ng/L) | IL-1 β (ng/L) |
|---------------|------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 假手术组 | 8 | 523.11 \pm 60.55 | 62.24 \pm 7.59 | 2.66 \pm 0.52 | 110.52 \pm 7.52 | 22.50 \pm 3.14 | 98.81 \pm 6.25 | 41.39 \pm 6.98 |
| 模型组 | 8 | 1124.01 \pm 83.52 ^a | 123.47 \pm 12.96 ^a | 5.64 \pm 0.39 ^a | 72.88 \pm 7.14 ^a | 83.20 \pm 5.39 | 161.10 \pm 8.28 | 105.63 \pm 8.80 |
| 巴特日-7高剂量组 | 8 | 657.41 \pm 92.44 ^{ab} | 82.94 \pm 9.56 ^{ab} | 3.54 \pm 0.72 ^{ab} | 102.43 \pm 9.81 ^{ab} | 40.66 \pm 5.94 ^{ab} | 120.56 \pm 11.21 ^{ab} | 54.51 \pm 9.66 ^{ab} |
| 巴特日-7中剂量组 | 8 | 711.99 \pm 74.10 ^{abc} | 91.22 \pm 7.99 ^{abc} | 4.15 \pm 0.69 ^{abc} | 93.87 \pm 10.85 ^{abc} | 48.75 \pm 5.80 ^{abc} | 128.45 \pm 10.95 ^{abc} | 61.30 \pm 9.10 ^{abc} |
| 巴特日-7低剂量组 | 8 | 860.40 \pm 110.82 ^{abcd} | 111.89 \pm 10.36 ^{abcd} | 4.98 \pm 0.98 ^{abcd} | 83.41 \pm 8.42 ^{abcd} | 64.12 \pm 6.95 ^{abcd} | 134.78 \pm 11.96 ^{abcd} | 82.85 \pm 12.40 ^{abcd} |
| 美罗培南组 | 8 | 632.75 \pm 88.65 ^{abd} | 75.96 \pm 11.75 ^{abd} | 2.89 \pm 0.57 ^{abd} | 105.16 \pm 8.69 ^{abd} | 38.17 \pm 7.41 ^{abd} | 110.23 \pm 8.30 ^{abd} | 50.11 \pm 12.49 ^{abd} |
| Nrf2抑制剂ML385组 | 8 | 1089.78 \pm 55.39 ^{ad} | 118.21 \pm 8.47 ^{ad} | 5.67 \pm 0.61 ^{ad} | 74.72 \pm 7.17 ^{ad} | 80.10 \pm 7.00 ^{abd} | 157.42 \pm 10.65 ^{abd} | 92.69 \pm 11.54 ^{abd} |
| F值 | | 84.140 | 12.470 | 1.240 | 12.710 | 7.130 | 9.240 | 8.650 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与巴特日-7高剂量组比较,^c $P<0.05$;与巴特日-7中剂量组比较,^d $P<0.05$

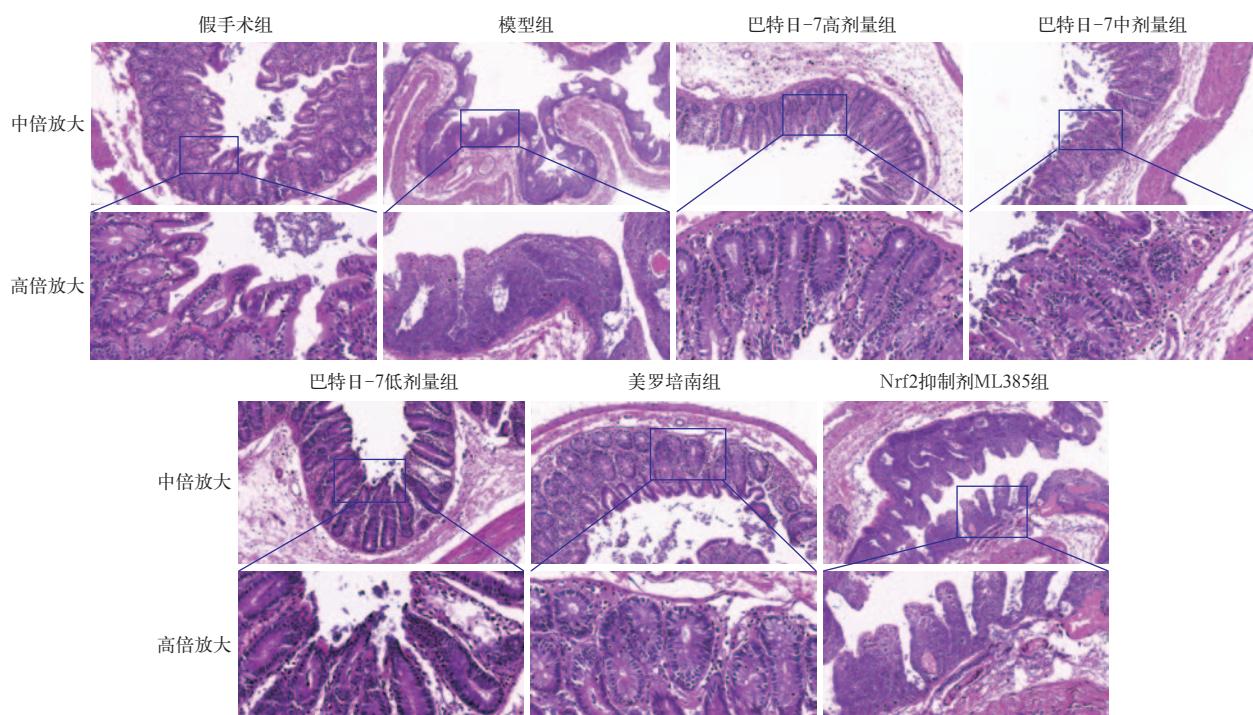


图1 光镜下观察各组别大鼠回肠组织的病理学改变 HE染色

显。模型组 Chiu's 评分与 Nrf2 抑制剂 ML385 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 各组大鼠肠黏膜损伤 Chiu's 评分

| 组别 | 动物数(只) | Chiu's 评分 |
|---------------|--------|---------------------------|
| 假手术组 | 8 | 0.21±0.42 |
| 模型组 | 8 | 4.13±0.39 ^a |
| 巴特日-7高剂量组 | 8 | 1.36±0.49 ^{ab} |
| 巴特日-7中剂量组 | 8 | 2.16±0.63 ^{abc} |
| 巴特日-7低剂量组 | 8 | 2.89±0.72 ^{abcd} |
| 美罗培南组 | 8 | 1.22±0.48 ^{abd} |
| Nrf2抑制剂ML385组 | 8 | 4.05±0.31 ^{ad} |
| F值 | | 5.840 |
| P值 | | <0.001 |

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与巴特日-7高剂量组比较,^c $P<0.05$;与巴特日-7中剂量组比较,^d $P<0.05$

2.3 透射电镜下观察回肠上皮细胞病理学改变(图 2):透射电镜下观察显示,假手术组回肠组织细胞膜完整,形态正常,线粒体和内质网等细胞器无肿胀和断裂;模型组和 Nrf2 抑制剂 ML385 组大鼠回肠组织细胞形态异常,线粒体和内质网等细胞器发生明显肿胀和裂殖,细胞质出现明显空泡化和碎片化;巴特日-7 高剂量组、美罗培南组回肠组织细胞形态正常,线粒体和内质网等细胞器肿胀和断裂程度较轻;巴特日-7 中剂量组回肠组织细胞形态异常,线粒体和内质网等细胞器肿胀和断裂程度较

巴特日-7 低剂量组减轻,细胞质空泡化和碎片化较少;巴特日-7 低剂量组回肠组织细胞形态异常,线粒体和内质网等细胞器发生明显肿胀和断裂,细胞质出现明显空泡化和碎片化。

2.4 各组回肠组织中 SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1 通路蛋白表达水平的比较(表 3; 图 3):与假手术组比较,模型组 SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1 的蛋白表达水平均明显降低(均 $P<0.05$)。与模型组比较,巴特日-7 高、中、低剂量组和美罗培南组 SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1 的蛋白表达水平均明显升高(均 $P<0.05$)。各剂量巴特日-7 组的变化以高剂量组最明显($P<0.05$), Nrf2 抑制剂 ML385 组上述蛋白表达水平较巴特日-7 中剂量组明显降低($P<0.05$)。

2.5 各组回肠组织 SLC7A11、GPX4 的阳性面积比例比较(表 4; 图 4~5):免疫组化染色显示,假手术组 SLC7A11、GPX4 的阳性表达较强,细胞周围染色较多,回肠黏膜绒毛结构完整。与假手术组比较,模型组和 Nrf2 抑制剂 ML385 组 SLC7A11、GPX4 阳性面积比例明显下调($P<0.05$),细胞周边染色明显稀疏,回肠黏膜绒毛结构遭受严重损伤。与模型组比较,巴特日-7 高、中、低剂量组和美罗培南组 SLC7A11、GPX4 的阳性面积比例明显升高(均 $P<$

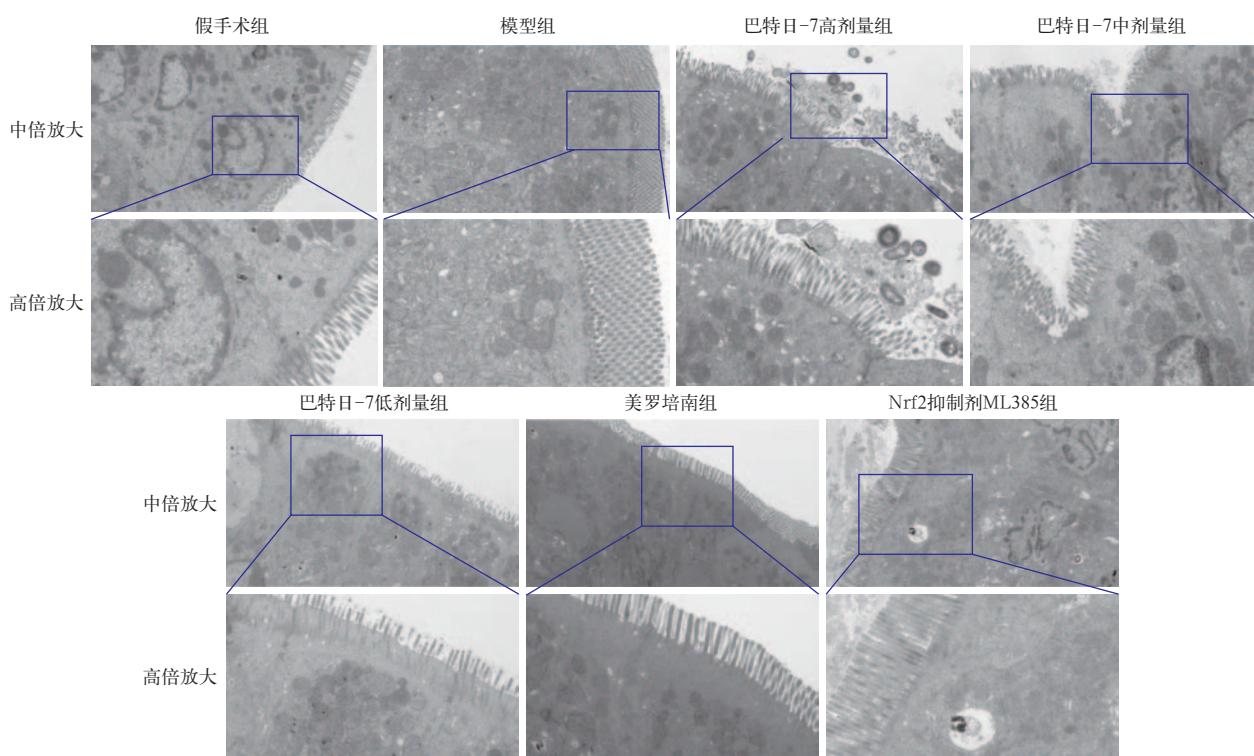


图 2 透射电镜下观察各组大鼠回肠上皮细胞结构的变化

0.05), 巴特日-7各剂量组 SLC7A11、GPX4 阳性阳性面积的变化以高剂量更明显(均 $P < 0.05$)。模型

组和 ML385 组 SLC7A11、GPX4 阳性面积比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 各组大鼠回肠组织中 SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1 通路蛋白表达水平的变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 (只) | SLC7A11 蛋白 表达(灰度值) | GPX4 蛋白表达 (灰度值) | FTH1 蛋白表达 (灰度值) | Nrf2 蛋白表达 (灰度值) | HO-1 蛋白表达 (灰度值) |
|---------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 假手术组 | 8 | 1.18 ± 0.08 | 1.63 ± 0.12 | 1.19 ± 0.11 | 1.26 ± 0.07 | 1.01 ± 0.09 |
| 模型组 | 8 | 0.35 ± 0.11 ^a | 0.56 ± 0.12 ^a | 0.45 ± 0.18 ^a | 0.37 ± 0.07 ^a | 0.31 ± 0.12 ^a |
| 巴特日-7高剂量组 | 8 | 0.83 ± 0.12 ^{ab} | 1.35 ± 0.17 ^{ab} | 0.90 ± 0.17 ^{ab} | 0.86 ± 0.13 ^{ab} | 0.82 ± 0.07 ^{ab} |
| 巴特日-7中剂量组 | 8 | 0.67 ± 0.15 ^{abc} | 1.10 ± 0.10 ^{abc} | 0.81 ± 0.07 ^{abc} | 0.60 ± 0.20 ^{abc} | 0.68 ± 0.09 ^{abc} |
| 巴特日-7低剂量组 | 8 | 0.51 ± 0.12 ^{abcd} | 0.86 ± 0.10 ^{abcd} | 0.63 ± 0.14 ^{abcd} | 0.51 ± 0.08 ^{abcd} | 0.60 ± 0.09 ^{abcd} |
| 美罗培南组 | 8 | 0.99 ± 0.10 ^{abd} | 1.50 ± 0.18 ^{abd} | 1.04 ± 0.12 ^{abd} | 1.04 ± 0.09 ^{abd} | 0.89 ± 0.12 ^{abd} |
| Nrf2抑制剂ML385组 | 8 | 0.38 ± 0.12 ^{ad} | 0.62 ± 0.08 ^{ad} | 0.47 ± 0.16 ^{ad} | 0.41 ± 0.11 ^{ad} | 0.35 ± 0.17 ^{ad} |
| F值 | | 37.040 | 40.100 | 52.240 | 41.560 | 34.330 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与巴特日-7高剂量组比较,^c $P < 0.05$;与巴特日-7中剂量组比较,^d $P < 0.05$

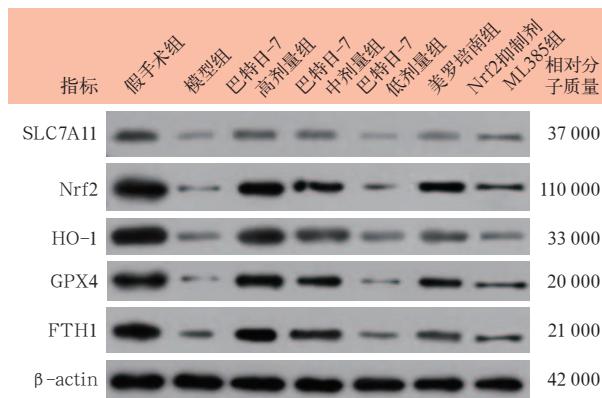


图3 Western blotting 检测各组大鼠回肠组织中 SLC7A11、GPX4、FTH1、Nrf2、HO-1 通路的蛋白表达水平

表4 各组大鼠回肠组织 SLC7A11、GPX4 阳性面积比例比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 (只) | SLC7A11 面积 比例(%) | GPX4 面积 比例(%) |
|---------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 假手术组 | 8 | 1.35 ± 0.09 | 1.29 ± 0.16 |
| 模型组 | 8 | 0.36 ± 0.12 ^a | 0.55 ± 0.11 ^a |
| 巴特日-7高剂量组 | 8 | 1.02 ± 0.08 ^{ab} | 1.10 ± 0.06 ^{ab} |
| 巴特日-7中剂量组 | 8 | 0.89 ± 0.10 ^{abc} | 0.88 ± 0.14 ^{abc} |
| 巴特日-7低剂量组 | 8 | 0.69 ± 0.20 ^{abcd} | 0.65 ± 0.16 ^{abcd} |
| 美罗培南组 | 8 | 1.12 ± 0.09 ^{abd} | 1.19 ± 0.12 ^{abd} |
| Nrf2抑制剂ML385组 | 8 | 0.39 ± 0.13 ^{ad} | 0.63 ± 0.17 ^{ad} |
| F值 | | 46.330 | 27.690 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与巴特日-7高剂量组比较,^c $P < 0.05$;与巴特日-7中剂量组比较,^d $P < 0.05$

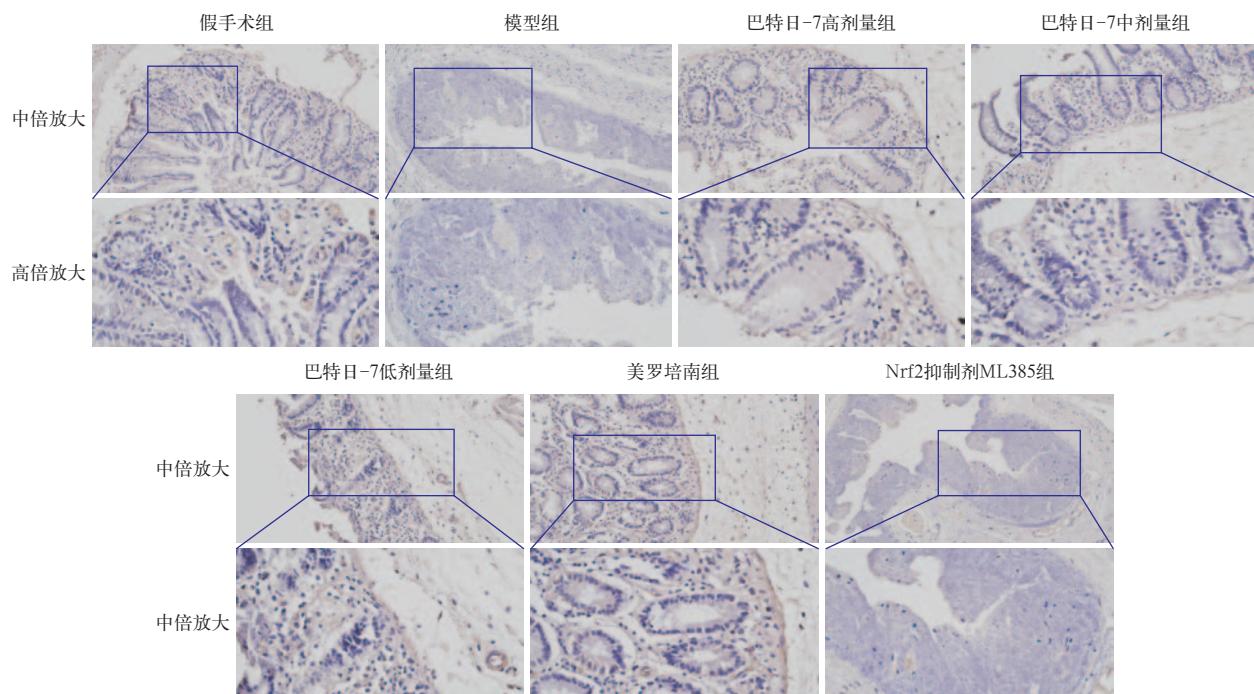


图4 免疫组化法检测各组大鼠回肠组织中 SLC7A11 蛋白阳性表达水平 免疫组化

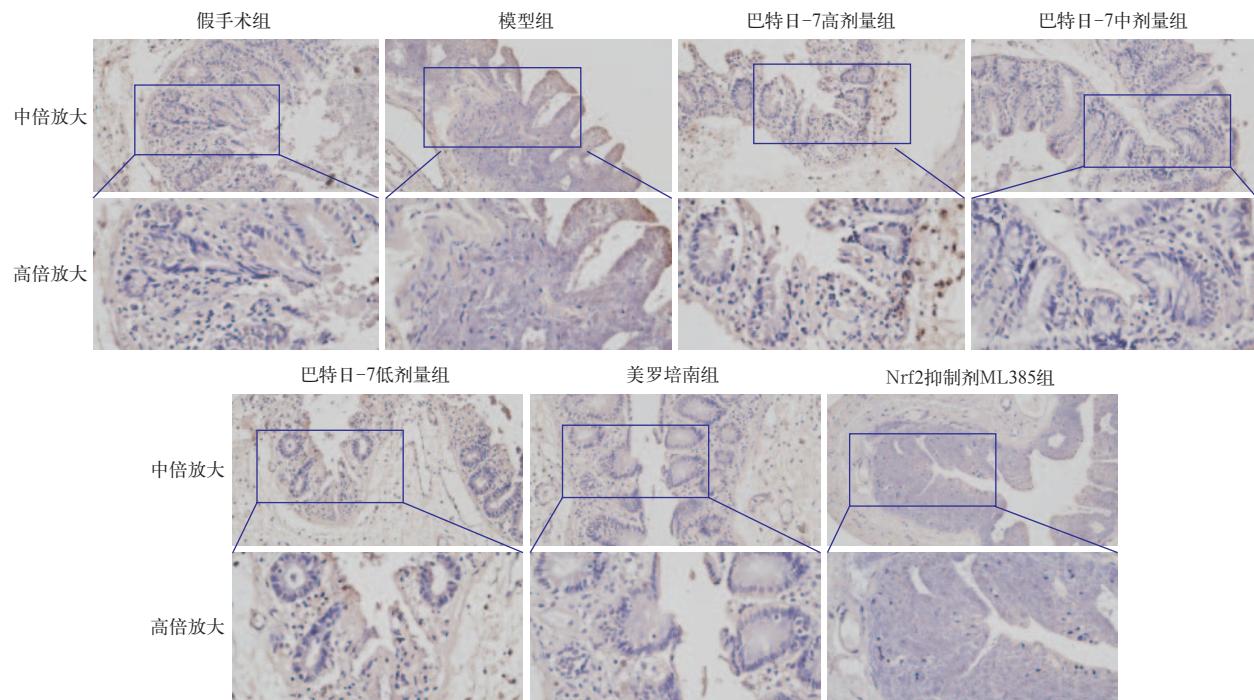


图5 免疫组化法检测各组大鼠回肠组织中GPX4蛋白阳性表达水平 免疫组化

3 讨论

脓毒症被认为是感染性疾病导致的多器官功能障碍,继而引发脓毒性休克甚至死亡的急危重症^[16]。多数脓毒症患者虽接受了积极的治疗,但也因病情严重和后遗症等问题造成身体及心理的长期困扰。感染导致脓毒症时,肠道黏膜最早受累^[17],极大地影响了患者营养的摄入,也为感染的扩散提供了场所,继而引发脓毒症急性肺损伤、心肌损伤、肾损伤等。

肠道作为维持内环境稳态的核心,其功能涵盖机械、化学、生物及免疫等几大屏障,他们协同保障机体健康。发生感染性疾病时,细菌、毒素、病毒等攻击肠黏膜,破坏肠道屏障后进入血液及器官内,使多器官功能受损,引发脓毒症。致病源攻击肠道黏膜时造成感染,使炎症因子表达水平升高。临床研究显示,脓毒症诱导的急性胃肠损伤期间,TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等关键炎症指标水平明显升高,而系统的治疗策略能明显调控这些分子,使其含量逐步恢复正常,从而有效缓解相关症状并改善患者状况^[18-19]。研究表明:TNF-α 通过激活 NF-κB 通路促进炎症反应,导致肠上皮细胞凋亡和紧密连接蛋白表达下调^[20]。IL-6 参与全身炎症反应,与脓毒症严重程度及器官衰竭风险相关^[21]。IL-1β 通过 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体激活,加剧肠黏膜屏障破坏^[22]。D- 乳

酸和 DAO 是评估肠道通透性和黏膜损伤的重要血清学指标。研究表明,脓毒症患者血清 D- 乳酸和 DAO 水平显著升高,与肠屏障功能障碍程度呈正相关,可用于早期诊断和预后评估^[23]。D- 乳酸源自细菌发酵,为重要代谢物质;DAO 则藏于小肠黏膜绒毛细胞中,当肠道屏障受损时,二者得以释放入血液,触发下游免疫应答。因此,它们可以作为反映肠黏膜的通透性以及肠道机械屏障的完整性和损伤程度指标。刘宝栋等^[24]在基础研究中发现,脓毒症肠道黏膜损伤时,肠道通透性增加,D- 乳酸、DAO 升高,给予药物处理后其水平明显降低。

肠黏膜细胞内过量的铁积累,通过芬顿反应产生 ROS 修饰蛋白和脂质,引起氧化应激,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,促进炎症反应产生大量 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎因子^[25],因此氧化应激和炎症存在相互触发机制,MDA、SOD 是常见的氧化应激标志物,研究表明,通过调控 MDA、SOD 水平来控制过度炎症反应,可以改善脓毒症患者存活率^[26-27]。Nrf2/HO-1 信号通路在铁死亡的调控中发挥着重要作用,其中氨基酸逆向转运系统(即胱氨酸 / 谷氨酸反向转运体)是关键环节。该系统由轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2 共同构成,两者精密结合完成功能。SLC7A11 不仅参与该蛋白复合物的组装,还通过与下游通路协同,显著提升谷胱甘肽(glutathione, GSH) 的生物合成效率,这一特性突显了其在转运系

统中的核心作用。SLC7A11 从细胞外进入细胞内使 GSH 表达升高, 促进 GPX4 还原脂质过氧化物, 将脂质氢过氧化物(lipid hydroperoxides, LOOH)转化为脂醇(lipohydrin, LOH), 从而抑制铁死亡过程^[28]。FTH1 为铁蛋白重链 1, 与轻链(Ft1)共同形成铁蛋白复合物, 储存细胞内游离铁(Fe²⁺), 减少芬顿反应产生的 ROS; 通过隔离铁离子, 抑制铁依赖性脂质过氧化, 从而抵抗铁死亡。FTH1 具有铁氧化酶活性, 能对储存铁离子进行调控, FTH1 表达量的降低与铁死亡的发生存在密切关联^[29]。

本研究结果显示, 蒙药巴特日 -7 能减轻回肠黏膜细胞组织炎性浸润水肿和绒毛、腺体、线粒体、内质网等结构的损伤。与模型组比较, 不同剂量蒙药巴特日 -7 组肠黏膜损伤和炎症相关因子 D- 乳酸、DAO、MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β 升高, SOD 活性及氧化应激和铁死亡相关蛋白 Nrf2、HO-1、SLC7A11、GPX4、FTH1 的蛋白表达水平均降低, Nrf2 抑制剂能显著逆转蒙药巴特日 -7 对脓毒症肠黏膜损伤的保护作用, 且随着药量的增加作用更加明显。总体而言, 蒙药巴特日 -7 通过其特殊的药理功能, 精确调控 SLC7A11/GPX4 信号系统, 成功抑制了铁死亡的发生, 并且大幅削弱了 Nrf2/HO-1 信号途径中的氧化应激反应, 进而降低与肠道损伤相关指标的水平, 最终显著改善了脓毒症大鼠模型的肠黏膜损伤状况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 樊蕊, 刘涵, 梁群, 等. 中西医结合治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2025, 32 (3): 369–372. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2025.03.022.
- [2] Moschopoulos CD, Dimopoulou D, Dimopoulou A, et al. New insights into the fluid management in patients with septic shock [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59 (6): 1047. DOI: 10.3390/medicina 59061047.
- [3] 程璐, 原佳雯, 陆沁云, 等. 清肺化瘀通腑方对脓毒症相关 ARDS 机械通气患者呼吸力学和炎症指标及免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2025, 32 (2): 149–154. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2025.02.005.
- [4] 王灿, 李岩涛, 周正, 等. 马钱子对脓毒症大鼠炎症反应及肠道屏障损伤的影响 [J]. 中国药房, 2025, 36 (5): 574–578. DOI: 10.6039/j.issn.1001–0408.2025.05.12.
- [5] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149 (5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [6] Zou YL, Li HX, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2020, 16 (3): 302–309. DOI: 10.1038/s41589–020–0472–6.
- [7] 黄玮玮, 马涛, 李志华, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯通过抑制凋亡减轻脓毒症肠道损伤的研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2024, 33 (4): 529–535. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2024.04.013.
- [8] 占布拉却吉旦金普来日. 蒙医金匮 [M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2015: 312.
- [9] 吉格木德丹金扎木苏. 通瓦嘎吉德 [M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1999: 335.
- [10] 钢照日格, 宝音图. 医者方海 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2014: 582.
- [11] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准: 蒙药分册 [M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 1998: 79.
- [12] 青格勒, 乌云必力格, 巴特金, 等. 蒙药巴特日 -7 治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (5): 634–637. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2024.05.021.
- [13] 李淑艳, 玉花. 蒙成药巴特日 -7 抗炎作用的实验研究 [J]. 内蒙古民族大学学报(蒙医药学版), 2016 (2): 56–59.
- [14] 青格勒, 包巴根那, 乌云必力格. 蒙药巴特尔 -7 治疗肠炎相关性脓毒症病例观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2024, 30 (9): 5–8. DOI: 10.3969/j.issn.1006–6810.2024.09.003.
- [15] 吴海涛, 周洪礼, 宋玉, 等. 穿心莲内酯对盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症大鼠心肺功能和炎症损伤的保护作用 [J]. 天津医药, 2022, 50 (1): 67–73. DOI: 10.11958/20210462.
- [16] 宋振举, 郦珊珊, 童朝阳, 等. 脓毒症患者血清促炎和抗炎细胞因子的变化 [J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17 (11): 1191–1194. DOI: 10.3760/j.issn:1671–0282.2008.11.016.
- [17] Magnan C, Lancry T, Salipante F, et al. Role of gut microbiota and bacterial translocation in acute intestinal injury and mortality in patients admitted in ICU for septic shock [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1330900. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1330900.
- [18] Li YZ, Yang DB, Zhao H, et al. The pasteurized Weissella cibaria alleviates sepsis-induced acute lung injury by modulation of intestinal mucus barrier and gut microbiota [J]. J Transl Med, 2025, 23 (1): 661. DOI: 10.1186/s12967–025–06674–1.
- [19] 徐多思, 乔亚刚. 补中益气汤联合 CRRT 治疗脓毒症患者的疗效及对血清 IL-6、PCT 的影响 [J]. 中药材, 2023, 46 (2): 503–506. DOI: 10.13863/j.issn1001–4454.2023.02.041.
- [20] 陈凯立, 王婷, 罗智浩. PPAR γ 激动剂 GW501516 调控细胞自噬对脓毒症小鼠肠黏膜屏障的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2025, 54 (3): 246–250, 256. DOI: 10.12007/j.issn.0258–4646. 2025.03.011.
- [21] 杨明华, 施保柱, 董妍, 等. 老年脓毒症患者肠屏障状况和预后危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (6): 1221–1225. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2021.06.030.
- [22] 高薇薇, 王枭, 关鹏. cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2023, 16 (1): 102–106. DOI: 10.3969/j.issn.1674–3806.2023.01.22.
- [23] 郭娜, 宁海慧, 邢博民, 等. Rho 激酶抑制剂 Y27632 对脓毒症大鼠肠屏障功能障碍的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (3): 238–242. DOI: 10.13699/j.cnki.1001–6821.2022.03.011.
- [24] 刘宝栋, 林华, 陈齐红. 脓毒症患者胃肠功能损伤机制及血清学检测方法研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26 (12): 119–124. DOI: 10.7619/jcmp.20220247.
- [25] 王慧娟, 雷佳仪, 潘明亮, 等. β – 珠蛋白通过调控 NRF2/HO-1 通路减轻脓毒症诱导的急性肺损伤 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2025, 46 (2): 135–141. DOI: 10.14188/j.1671–8852. 2024.0513.
- [26] 赵玉月, 钱瑞, 李涛, 等. 白细胞介素 -6 与可溶性肿瘤抑制因子 2 对腹腔感染脓毒症患者合并急性呼吸窘迫综合征的诊断意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (5): 533–537. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2024.05.002.
- [27] 张树柳, 刘瑞瑞, 陈玉刚, 等. 隐丹参酮调节 Rac1/AKT/NF-κB 信号通路对脓毒症大鼠肠损伤的影响 [J]. 河北医学, 2024, 30 (10): 1597–1603. DOI: 10.3969/j.issn.1006–6233.2024.10.03.
- [28] 刘霄岩, 赵秋兰, 代江娜. lncRNA MIAT 通过调节 miR-338-3p/ THBS1 轴促进脓毒症引起的急性肾损伤 [J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46 (6): 681–688. DOI: 10.3969/j.issn.1673–4130.2025. 06.008.
- [29] Zhang XL, Ma YM, Lv G, et al. Ferroptosis as a therapeutic target for inflammation-related intestinal diseases [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1095366. DOI: 10.3389/fphar.2023.1095366.

(收稿日期: 2025-04-14)

(责任编辑: 邸美仙)