DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250627.003
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250627.1413.006

穿心莲内酯通过调节铁死亡中SLC7A11/GPX4通路减轻脓毒症急性肾损伤

丁 瑞,张艺馨,程青虹✉
(石河子大学第一附属医院重症医学二科,新疆 石河子 832000)

[摘要] **目的**:探讨穿心莲内酯对脓毒症大鼠急性肾损伤铁死亡的影响及作用机制。**方法**:采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)的方法制备复制脓毒症急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI)模型。将40只大鼠随机分为5组,假手术(Sham)组、脓毒症急性肾损伤(CLP)组、脓毒症+二甲亚砜(CLP+DMSO)组、穿心莲内酯(AG)组、铁死亡抑制剂(Fer-1)组。通过H&E染色、血肌酐(CRE)和尿素氮(BUN)检测观察大鼠肾脏损伤程度;试剂盒检测氧化应激指标谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(MDA)的表达以及铁代谢指标Fe^{3+}的变化;免疫荧光检测4-羟基壬烯醛(4-hydroxynon-enal,4-HNE)表达;qRT-PCR检测铁死亡通路中*SLC7A11*和*GPX4* mRNA表达情况;Western blot检测通路蛋白SLC7A11、GPX4以及铁蛋白(Ferritin)的表达。**结果**:与CLP组相比,AG组肾损伤明显减轻,MDA、GSH和Fe^{3+}的表达明显降低,氧化应激和铁的积累减少,SLC7A11、GPX4的蛋白和mRNA的表达上调,而Ferritin蛋白表达下调($P<0.05$)。**结论**:AG可减轻脓毒症大鼠急性肾损伤,其机制可能与调控SLC7A11/GPX4介导的抗铁死亡及减轻氧化应激和脂质过氧化机制有关。

[关键词] 穿心莲内酯;脓毒症急性肾损伤;铁死亡;SLC7A11/GPX4通路
[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)18-1361-08

Andrographolide attenuates sepsis-associated acute kidney injury by regulating the SLC7A11/GPX4 pathway in ferroptosis

DING Rui, ZHANG Yixin, CHENG Qinghong✉
(*Department of Critical Care Medicine Ⅱ, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi* 832000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the National Natural Science Foundation of China* (81860336); *Corps Guidance Program* (2023*ZD*007)
[*Author*]:*DING Rui*, *E-mail*: 1191557680@qq.com.
[*Correspondence to*]:*CHENG Qinghong*, *Master's Supervisor*, *Chief Physician*, *E-mail*: *Xunfeicheng*2015@163.com.
Received: 2025-03-23 *Revised*: 2025-06-21 *JHMU*, 2026;32(18):1361-1368

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To explore the effect and mechanism of action of Andrographolide on ferroptosis in sepsis-associated acute kidney injury in rats. **Methods**: In this study, a replica sepsis-associated acute kidney injury (S-AKI) model was prepared by cecal ligation and puncture (CLP). A total of 40 rats were randomly divided into five groups, the Sham group, the CLP group, the sepsis+dimethyl sulfoxide (CLP+DMSO) group, the AG group, and the ferroptosis inhibitor (Fer-1) group. The degree of kidney injury in rats was observed by H&E staining, blood creatinine (CRE) and urea nitrogen (BUN) test; The expression levels of malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH), indicators of oxidative stress, as well as changes in Fe^{3+}, an indicator of iron metabolism, were detected by the kit; The expression level of 4-hydroxynon-enal (4-HNE) was detected by immunofluorescence; And qRT-PCR was used to detect the expression of *SLC7A11* and *GPX4* mRNA in the classical pathway of ferroptosis; Western blot was used to detect the expression levels of pathway proteins SLC7A11, GPX4 and Ferritin. **Results**: Compared to

[基金项目] 国家自然科学基金(81860336);兵团指导性项目(2023ZD007)
[作者简介] 丁瑞,E-mail: 1191557680@qq.com。
[通讯作者] 程青虹,硕士研究生导师,主任医师,E-mail: Xunfeicheng2015@163.com。
[收稿日期] 2025-03-23 [修回日期] 2025-06-21 网络出版时间:2025-06-27 14:17:14

the CLP group, the AG group renal injury was significantly attenuated, the expression levels of MDA, GSH and Fe^{3+} was significantly decreased, oxidative stress and iron accumulation was reduced, the expression levels of protein and mRNA of SLC7A11 and GPX4 was up-regulated, and the expression level of Ferritin protein was down-regulated ($P<0.05$). **Conclusion**: AG attenuates sepsis-associated acute kidney injury in septic rats, and the mechanism may be related to the regulation of SLC7A11/GPX4-mediated anti-ferroptosis and attenuation of oxidative stress and lipid peroxidation mechanisms.

[**Key words**] Andrographolide; Sepsis acute kidney injury; Ferroptosis; SLC7A11/GPX4 pathway

脓毒症是由感染引起的机体致命性器官功能障碍，与机体的多个系统、多个器官的病理生理改变有着密切的联系[1]。脓毒症所致的急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）是脓毒症患者严重的并发症之一，其发病机制复杂，既往研究表明脓毒症急性肾损伤（sepsis-associated acute kidney injury，S-AKI）发生肾小管细胞的凋亡、坏死、焦亡和自噬[2,3]。但这些已知的细胞死亡形式并不能完全解释S-AKI复杂的变化，仍需不断探索。铁死亡作为一种依赖铁和活性氧（reactive oxygen species，ROS）的新型程序性细胞死亡形式，有相关研究表明，铁死亡在脓毒症所致的AKI中扮演着重要的角色[4,5]。穿心莲内酯（Andrographolide，AG）作为一种含有γ-内酯环的二萜，具有抗炎、抗氧化和免疫调节等多种生物活性[6,7]。研究发现，AG可以通过调控铁死亡相关通路影响疾病的发生、发展[8]。Liu等[9]研究发现AG对肾小管上皮细胞具有一定的保护作用。本课题组前期已在细胞水平初步发现AG可通过抑制铁死亡相关通路减轻LPS诱导的细胞损伤，提示其在调控S-AKI方面可能具有潜在作用[10]。然而，目前尚无研究在体内系统性探讨AG是否可通过调控铁死亡改善脓毒症相关肾损伤，本研究旨在基于前期细胞研究成果，进一步在脓毒症动物模型中验证AG在调控铁死亡中的作用及其可能机制，以期为S-AKI的防治提供新的理论依据和潜在治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 40只6～8周龄、体重（220±20）g的SPF级SD雄性大鼠，购自河南斯科贝斯生物科技有限公司[实验动物许可证号：SCXK（豫）2020-0005]。所有在本研究中进行的动物实验已经得到石河子大学第一附属医院动物实验伦理委员会的批准，对动物的使用符合伦理标准（A2022-186-01）。大鼠饲养在SPF级环境（温度26 ℃，湿度60%）中，光照黑暗12 h交替，食物和水可自由获取。

1.1.2 实验试剂 AG（美国Sigma公司，货号：365645）；铁死亡抑制剂（Fer-1）（上海罗恩试剂公司，货号：347174-05-4）；铁离子比色法检测试剂盒（北京普利莱生物公司，货号：E1042）；还原型谷胱甘肽（glutathione，GSH）试剂盒（南京建建生物工程研究所，货号：A006-2-1）；丙二醛（malondialdehyde，MDA）试剂盒（南京建建生物工程研究所，货号：A003-1-2）；RNA提取试剂盒（广州飞扬生物工程有限公司，货号：R6731-01）；尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）试剂盒、肌酐（serum creatinine，CRE）试剂盒（南京建建生物工程研究所，货号分别为C011-2-1、C013-2-1）；逆转录试剂盒、PCR扩增试剂盒（南京诺唯赞生物科技股份有限公司，货号分别为R312、Q712）；Ferritin抗体（1∶1 000，上海Abmart医药科技有限公司，货号：T55648）；溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7member 11，SLC7A11）和谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）抗体（1∶1 000，武汉博士德生物工程有限公司，货号分别为BM5318、BM5231）；β-actin单克隆抗体（1∶1 000，北京中山金桥生物科技有限公司，货号：TA-09）；兔二抗、鼠二抗（武汉三鹰生物技术有限公司，货号分别为SA00001-2、SA00001-1）。

1.1.3 实验仪器 电泳仪、电转仪、酶联免疫标记仪（美国Bio-Bad公司）；PCR扩增仪（德国Eppendorf公司）；紫外分光光度计（美国Thermo公司）；Z323K低温离心机（德国HERMILE公司）；实时荧光定量PCR仪（英国瑞士Roche公司）；全自动化学发光成像仪5200（中国上海天能公司）；凝胶成像仪（上海天能公司）；；荧光显微镜（日本Olympus公司）；低温高速离心机（德国Eppendorf公司）。

1.2 实验方法

1.2.1 脓毒症模型 盲肠结扎穿孔术（cecal ligation and puncture，CLP）前禁食12 h，自由饮水。予以大鼠腹腔注射戊巴比妥（50 mg/kg）进行麻醉。麻醉后，大鼠以仰卧位固定在手术台上。备皮、消毒，在腹部中线处切开1～1.5 cm切口。将盲肠从腹腔中取出，用4号线结扎盲肠根部的1/4处。用18号针将结扎的盲肠部位进行穿孔处理，并挤出少量粪便。将结扎盲肠复位，腹部层逐层闭合。手术后予以立即皮下注射5 mL生理盐水进行液体复苏。

假手术组除盲肠穿孔外均给予相同治疗。经过一系列的治疗后，将大鼠放回笼中，自由饮水，而限制饮食。术后2 h，通过观察呼吸频率、心率、饮食情况及活动变化，以评估脓毒症模型的建立情况[11]。

1.2.2 实验分组 将实验动物随机分为以下5组，每组8只，假手术（Sham）组：大鼠进行剖腹手术，但不进行CLP；脓毒症急性肾损伤（CLP）组：CLP前1 h注射生理盐水2 mL；脓毒症＋二甲亚砜（CLP＋DMSO）组：CLP前1 h腹腔注射1% DMSO溶液2 mL（DMSO作为AG的溶液，排除DMSO对大鼠的影响）；穿心莲内酯（AG）组：CLP前1 h腹腔注射AG（2 mL，20 mg/kg）[12,13]；铁死亡抑制剂（Fer-1）组：CLP前1 h腹腔注射Fer-1（2 mL，5mg/kg）[14]；术后12 h，麻醉腹主动脉取血，3 000 r/min离心15 min，取血清－80 ℃超低温冰箱保存，用于后续实验检测。实验用大鼠腹腔注射戊巴比妥钠后麻醉处死，取出肾脏组织，放入4%多聚甲醛固定或－80 ℃冰箱中备用。

1.2.3 苏木精-伊红（H&E）染色 将浸泡在多聚甲醛中的肾脏组织转移到不同浓度的酒精中脱水。将组织包埋于石蜡中，切成4 μm的薄片。随后，组织切片进行脱蜡、水化，并用H&E染色。病理结果在显微镜下仔细检查，采用盲法原则评估肾脏病理损伤评分。肾小管损伤的定义为小管上皮增生、刷状边界丧失、空泡变性、小管形成或上皮脱离。肾小管损伤定义为：管状上皮增生，刷状缘消失，空泡变性，管型形成，及上皮脱落。评分标准如下：0分，正常组织；1分，肾小管受损面积＜25%；2分，肾小管受损面积25%～50%；3分，肾小管受损面积50%～75%；4分，肾小管受损面积75%～100%。

1.2.4 BUN、CRE检测 将储存于－80 ℃冰箱中的各组大鼠血清取出，置于室温下完全解冻并离心。根据试剂盒说明书，将实验分为空白管、标准管和测定管，并按照要求，依次将反应试剂和样品加入96孔板中，放入37 ℃恒温箱中孵育，确保反应充分进行。使用酶标仪分别在640 nm和546 nm波长下测定各孔的吸光度值。根据试剂盒提供的公式和标准曲线，分别计算血清中BUN和CRE的浓度。

1.2.5 GSH、MDA检测 称取肾脏组织匀浆、离心，收集上清液，按试剂盒说明将样品和试剂配置成混合液，100 ℃水浴保温60 min后，10 000×g离心10 min，吸取200 μL加入至96孔板中，测定各样本在412 nm、532 nm和600 nm处的吸光度并计算GSH和MDA浓度。

1.2.6 铁离子检测 使用电子天平精确称取肾组织重量，按肾脏重量（g）：体积（mL）＝1∶9的比例配置生理盐水混合液，然后将肾组织置于超声波破碎仪均浆处理，而后2 500 r/min离心10 min，吸取上清液，加入至空白管、标准管和测定管中，移液枪混匀后沸水浴5 min，3 500 r/min离心10 min，取上清液，吸取200 μL加入至96孔板中，波长520 nm，测定各孔吸光度，计算铁离子浓度。

1.2.7 免疫荧光检测 大鼠肾脏组织切片进行脱蜡处理后，滴加3% H_2O_2液体，覆盖在切片上，室温避光反应25 min。而后，用PBS清洗切片3次，每次洗涤5 min。接着，滴加血清进行封闭，封闭反应持续30 min，去除多余液体后，滴加4-羟基壬烯醛（4-hydroxynon-enal，4-HNE）一抗，并将切片放入湿盒中，在4 ℃下孵育过夜。第二天早晨，滴加二抗至切片上，室温孵育50 min。随后，向组织上滴加即用型DAPI染色液，避光于室温下孵育10 min。然后，向载玻片上滴加封片剂封片，并使用荧光显微镜拍摄图像，利用Image-Pro Plus 6.0软件分析荧光强度。

1.2.8 qRT-PCR 使用RNA提取试剂盒从肾脏组织中提取总RNA，测定RNA浓度并均一化。采用逆转录试剂盒对RNA进行逆转录，并通过实时荧光定量PCR进行扩增。PCR反应条件如下：95 ℃预变性30 s，95 ℃变性10 s，60 ℃退火30 s，共40个循环。mRNA表达与*β-actin*水平归一化，$2^{-\Delta\Delta Cq}$法计算结果。见表1。

表1 引物序列

Tab 1 Primer Sequences

引物名称	序列（5′～3′）
SLC7A11	F：5′-AACTGCTGGTAATACGCCCC-3′ R：5′-GGAAAATCTGGATCCGGGCA-3′
GPX4	F：5′-GCTCTGGCTGTGCCTGG-3′ R：5′-CTGCGAATTCGTGCATGGAG-3′
β-actin	F：5′-CCCGCGAGTACAACCTTCTT-3′ R：5′- CGCAGCGATATCGTCATCCA-3′

1.2.9 Western blot 从肾组织中提取蛋白质并进行配平，在100 ℃水浴锅中煮沸10 min，冷冻于－80 ℃冰箱用于后续实验。分别制备分离胶和浓缩凝胶后，每孔加入5～10 μL蛋白。首先，在200 V等电压下对膜进行电泳。然后在23 V恒压下按分子量大小进行转膜，再将膜放入快速封闭液中封闭

反应15～30 min，洗膜后接着孵育一抗和二抗，最后曝光，用ImageJ对蛋白条带进行分析。

1.3　统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示；两组数据之间的比较采用独立样本t检验，多组数据之间的比较采用单因素方差分析，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

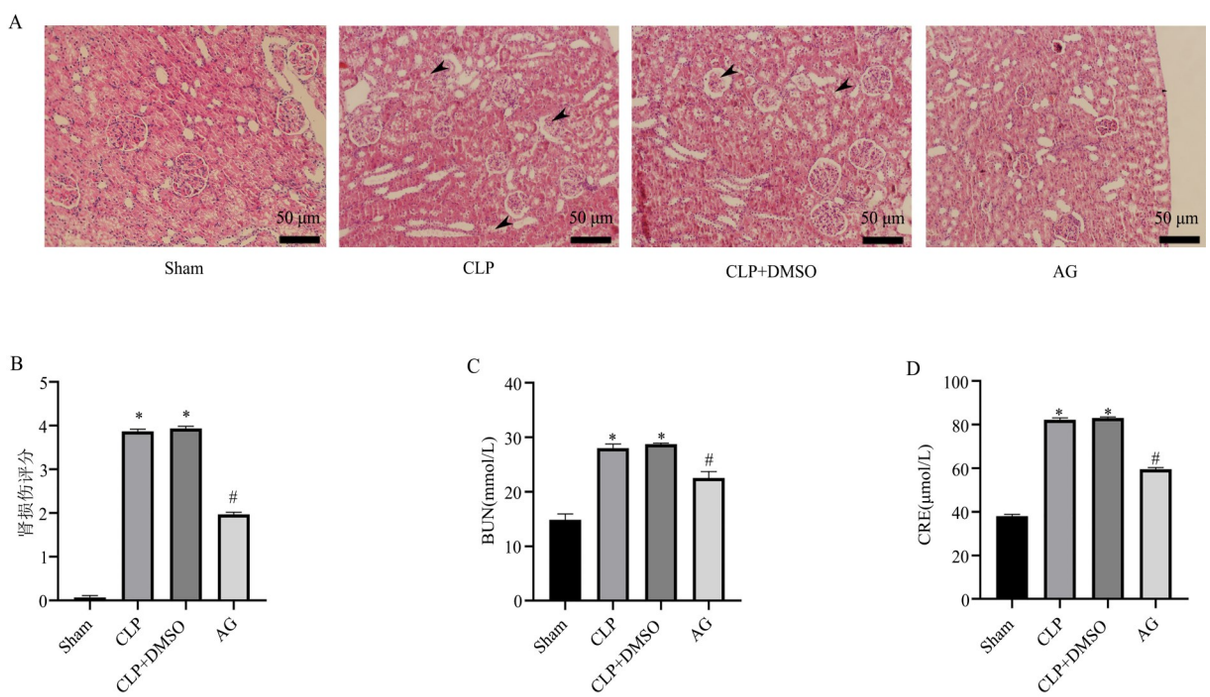
2　结果

2.1　AG对脓毒症大鼠AKI的影响

H&E结果显示，与Sham组相比，CLP组大鼠肾脏组织出现刷状缘消失、管状上皮增生、空泡变性等损伤现象（图1A黑色箭头所示），AG干预后肾组织损伤现象明显减轻（$F=325.6$，$P<0.05$）（图1B。检测肾功能指标显示，CLP组BUN和CRE水平明显升高，而使用AG后肾损伤指标明显下降（$F=153.5$、198.5，$P<0.05$）（图1C、D）。表明AG可减轻脓毒症大鼠AKI并改善肾功能障碍。

2.2　AG对脓毒症大鼠脂质过氧化的影响

检测各组大鼠氧化应激和脂质过氧化指标，见图2A、B，与Sham组相比，CLP组大鼠GSH水平明显降低，MDA水平明显升高，而AG和Fer-1干预后，GSH水平升高，MDA水平下降（$F=90.96$、68.79，$P<0.05$）；免疫荧光结果显示，AG组较CLP组，4-HNE含量明显下降（红色荧光），Fer-1组与AG组荧光强度相似，差异无统计学意义（$F=156.5$，$P<0.05$）（图2C、D）。以上结果表明，AG和Fer-1可减少脂质过氧化产物MDA和4-HNE的产生，提高GSH含量，减少氧化应激和脂质过氧化的发生。



A：各组大鼠肾脏组织H&E染色情况（200×，比例尺＝50 μm）；B：各组大鼠肾脏损伤评分；C：各组大鼠血清中BUN水平；D：各组大鼠血清中CRE水平；与Sham组比较，$^{*}P<0.05$；与CLP组比较，$^{\#}P<0.05$；$n=3$

图1　各组大鼠肾脏组织病理形态学变化及血清中BUN、CRE表达

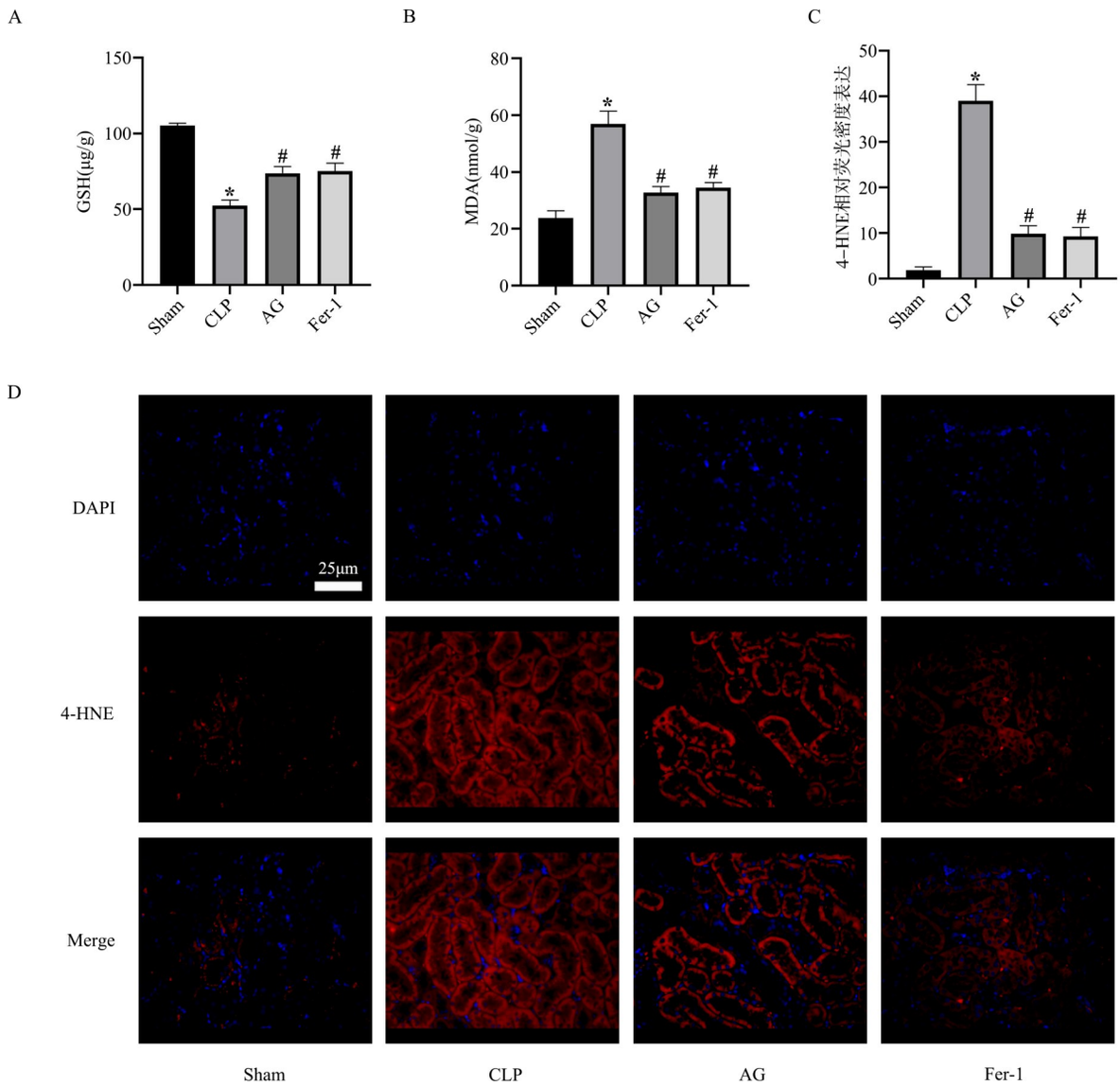
Fig 1　Histopathologic and morphological changes in kidney tissue of rats in each group and the expression levels of BUN and CRE in serum

2.3　AG对脓毒症大鼠铁代谢的影响

检测大鼠铁蛋白及铁离子的表达情况，见图3A、B，与Sham组相比，CLP组大鼠Ferritin蛋白明显上调（$P<0.05$），Fe^{3+}含量明显升高，经AG和Fer-1处理后，两者水平明显下降（$F=780.1$、142.2，$P<0.05$）。表明CLP组大鼠体内铁的堆积，导致铁死亡的发生，而AG可减少铁蓄积，抑制铁死亡进程。

2.4　AG对脓毒症大鼠SLC7A11/GPX4通路的影响

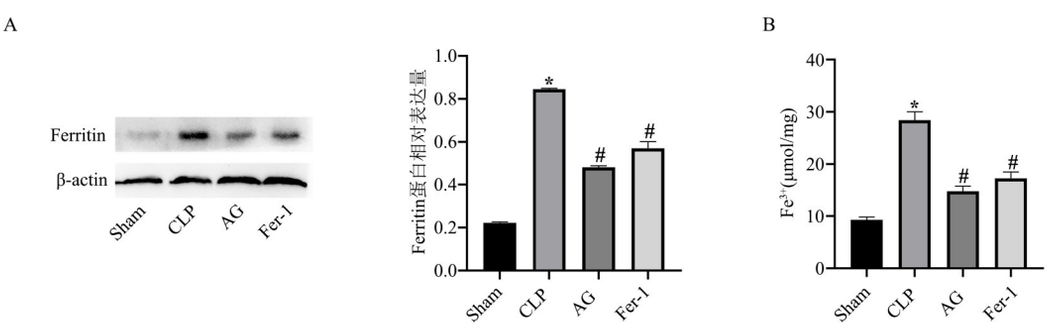
进一步进行抗铁死亡经典通路中GPX4、SLC7A11蛋白和mRNA表达情况，见图4A～C，结果发现，与Sham组相比，CLP组中SLC7A11、GPX4蛋白和mRNA表达水平明显下调，而AG和Fer-1使SLC7A11、GPX4蛋白和mRNA表达明显



A：各组大鼠肾脏组织GSH水平；B：各组大鼠肾脏组织MDA水平；C：各组大鼠肾脏组织4-HNE荧光染色统计；D：各组大鼠肾脏组织4-HNE荧光染色图(400×，比例尺=25 μm)；与Sham组比较，$^{*}P<0.05$；与CLP组比较，$^{\#}P<0.05$；$n=3$

图2　各组大鼠肾脏组织中GSH、MDA及4-HNE表达

Fig 2　Expression levels of GSH, MDA and 4-HNE in kidney tissues of rats in each group

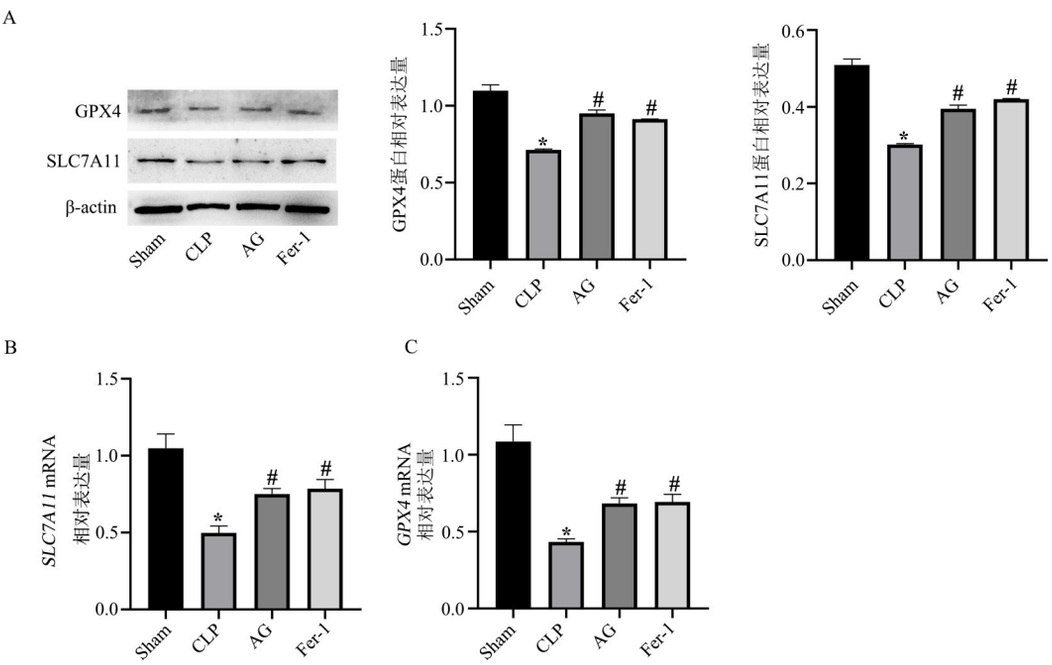


A：各组大鼠肾脏组织Ferritin蛋白表达；B：各组大鼠肾脏组织Fe^{3+}水平；与Sham组比较，$^{*}P<0.05$；与CLP组比较，$^{\#}P<0.05$；$n=3$

图3　各组大鼠肾脏组织中Fe^{3+}和Ferritin蛋白表达

Fig 3　Expression levels of Fe^{3+} and Ferritin proteins in kidney tissues of rats in each group

升高($F=263.2$、149.8、39.55、53.99，$P<0.05$)。以上结果表明，AG可通过激活SLC7A11/GPX4通路，减轻脓毒症大鼠铁死亡的发生。



A：各组大鼠肾脏组织SLC7A11、GPX4蛋白表达；B：各组大鼠肾脏组织*SLC7A11* mRNA表达水平；C：各组大鼠肾脏组织*GPX4* mRNA表达水平；与Sham组比较，$^{*}P<0.05$；与CLP组比较，$^{\#}P<0.05$；$n=3$

图4 各组大鼠肾脏组织中SLC7A11、GPX4蛋白及mRNA表达水平

Fig 4 The expression levels of SLC7A11 and GPX4 protein and mRNA in kidney tissues of rats in each group

3 讨论

AKI是指肾功能的急性下降，通常由缺血和毒性损伤引起。而脓毒症是重症监护室（intensive care unit，ICU）中最常见的引起AKI原因，高达60%的脓毒症患者会出现AKI，死亡率可超过50%[2,15]。S-AKI的发病机制较为复杂，使临床治疗面临较大挑战，且患者预后较差。因此，亟需深入研究其发病机制及潜在治疗靶点，以更有效地干预S-AKI的发生和发展。本研究采用CLP建立脓毒症大鼠AKI模型，观察大鼠肾损伤标志物、脂质过氧化、铁死亡标志物的变化情况，多方面验证铁死亡是S-AKI的发病机制之一，并通过蛋白和基因水平进一步探讨AG可通过调节SLC7A11/GPX4通路对脓毒症大鼠肾脏起到保护作用。

铁死亡作为近些年发现的新型细胞死亡形式，涉及铁离子积累和脂质过氧化的过程，并参与了多种肾脏疾病进展，如肾癌、糖尿病肾病、AKI等[16-18]。Guo等[19]研究发现，通过抑制肾小管上皮细胞中的铁死亡可以改善败血症诱导的AKI。Qiongyue等[4]研究发现，通过调控SIRT1/Nrf2通路抑制铁死亡减轻脓毒症小鼠AKI。在铁死亡中，SLC7A11和GPX4共同构成经典的抗铁死亡通路。SLC7A11与溶质载体家族3成员2（solute carrier family3 member 2，SLC3A2）组成胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白，负责细胞内外胱氨酸与谷氨酸的交换，为GSH的合成提供底物[20]。GSH作为机体重要的抗氧化剂，在GPX4的合成过程中发挥关键作用[21]。因此，SLC7A11与GPX4共同构成的抗铁死亡的主要抗氧化屏障，能够减少氧化应激和脂质过氧化物的发成，从而抑制铁死亡。本研究发现，与对照组相比，CLP组中铁离子积累，Ferritin蛋白表达增加，说明在脓毒症发生时存在大量的铁离子积累，加快了铁死亡的发生。SLC7A11和GPX4蛋白和mRNA表达下调，GSH水平明显下降，体内抗氧化系统遭到破坏，导致脂质过氧化产物MDA和4-HNE含量明显增加，以上说明在脓毒症肾损伤大鼠体内有铁死亡参与其中。

AG是从穿心莲中提取的主要活性成分，具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用[22]。Qin等[23]研究发现，在CLP诱导的小鼠急性肺损伤模型中，AG可通过调节RAGE/PI3K通路促进肺泡巨噬细胞自噬，从而抑制炎症反应，改善肺损伤。Lee等[24]报道AG可抑制CLP介导的HMGB1的释放，抑制促炎细胞因子的分泌，降低脓毒症小鼠的死亡率。另外，它在糖尿病肾病及肾细胞癌等肾脏疾病方面具有一定的保护作用[9,25]。在本研究中发现，AG对脓毒症大鼠肾损伤具有保护作用，与CLP组相比，AG下调BNU和CRE的表达水平，明显减轻

大鼠肾损伤。此外,AG表现出有效抑制铁死亡的能力,能够逆转CLP诱导下铁死亡的特征,明显逆转CLP诱导大鼠肾脏中的GSH水平的下降以及脂质过氧化产物MDA、4-HNE的升高,降低Fe^{3+}含量,下调Ferritin蛋白表达,AG表现出与Fer-1相同的趋势,且两组均无统计学差异。同样,进一步观察AG对抗铁死亡经典通路SLC7A11/GPX4的影响发现,与CLP组相比,AG明显上调通路中SLC7A11、GPX4的蛋白和mRNA表达水平。因此AG可能通过抑制铁死亡,减少氧化应激和脂质过氧化,改善脓毒症肾损伤。

综上所述,本研究发现,AG可减少铁离子和Ferritin蛋白的积累,通过激活SLC7A11/GPX4通路,上调GSH的表达,减少脂质过氧化的发生,抑制铁死亡,改善脓毒症大鼠急性肾损伤。本研究也存在一定的局限性,第一,脓毒症急性肾损伤的发生有多种机制参与其中,除铁死亡之外的其他细胞死亡形式(坏死,凋亡,焦亡等)仍值得探究;第二,在体内实验中没有进行基因的敲除以及更近一步的分子生物学研究。

作者贡献度说明:

丁瑞:文章思路设计,数据分析,撰写论文;张艺馨:动物实验、撰写论文;程青虹:研究思路设计,论文修订。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.

2 Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099.

3 Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11) :5924.

4 Qiongyue Z, Xin Y, Meng P, et al. Post-treatment with irisin attenuates acute kidney injury in sepsis mice through anti-ferroptosis *via* the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:857067.

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.

6 Yu P, Cao J, Sun H, et al. Andrographolide protects against atrial fibrillation by alleviating oxidative stress injury and promoting impaired mitochondrial bioenergetics [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(7): 632-649.

7 Zeng B, Wei A, Zhou Q, et al. Andrographolide: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and clinical trials and pharmaceutical researches [J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 336-364.

8 Li Y, Huang L, Li J, 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.

9 Liu W, Liang L, Zhang Q, et al. Effects of andrographolide on renal tubulointersticial injury and fibrosis. Evidence of its mechanism of action [J]. Phytomedicine, 2021, 91 :153650.

10 张艺馨, 黄铭, 曹国栋, 等. 穿心莲内酯减轻脂多糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡机制 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(5): 568-73.
Zhang YX, Huang M, Cao GD, et al. Mechanism of andrographolide in alleviating ferroptosis in lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cells [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(5): 568 - 573.

11 Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31-36.

12 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.
Wu HT, Zhou HL, Song Y, et al. Protective effects of Andrographolide on cardiopulmonary function and inflammatory injury in rats with sepsis induced by cecal ligation and puncture [J]. Tianjin Med J, 2022, 50(1): 67-73.

13 黄铭, 张艺馨, 曹国栋, 等. 穿心莲内酯调控铁死亡中SLC7A11/GPX4轴减轻脓毒症肠损伤 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(12): 2094-2100.
Huang M, Zhang YX, Cao GD, et al. Andrographolide alleviates sepsis-induced intestinal injury by regulating ferroptosis *via* the SLC7A11/GPX4 axis[J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(12): 2094-2100.

14 Wang Y, Quan F, Cao Q, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. J Adv Res, 2021, 28: 231-243.

15 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6): 816-828.

16 Ni L, Yuan C, Wu X. Targeting ferroptosis in acute kidney injury [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 182.

17 Lu Q, Yang L, Xiao JJ, et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway [J]. Free Radic Biol

Med, 2023, 195: 89-102.

18 Yang L, Liu Y, Zhou S, et al. Novel insight into ferroptosis in kidney diseases [J]. Am J Nephrol, 2023, 54(5-6): 184-199.

19 Guo J, Wang R, Min F. Ginsenoside Rg1 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells [J]. J Leukocyte Biol, 2022, 112(5): 1065-1077.

20 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. Febs J, 2022, 289(22): 7038-7050.

21 Liu Y, Tan S, Wu Y, et al. The emerging role of ferroptosis in sepsis [J]. DNA Cell Biol, 2022, 41(4): 368-380.

22 Zhang H, Li S, Si Y, et al. Andrographolide and its derivatives: Current achievements and future perspectives [J]. Eur J Med Chem, 2021, 224:113710.

23 Qin Y, Li W, Liu J, 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.

24 Lee W, Ku S, Yoo H, et al. Andrographolide inhibits HMGB1-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells and in murine polymicrobial sepsis [J]. Acta Physiologica, 2014, 211(1): 176-187.

25 Yin Y, He J, Fang Y, et al. Andrographolide as a multi-target therapeutic agent in diabetic nephropathy: Insights into STAT3/PI3K/Akt pathway modulation [J]. Biomol Ther (Seoul), 2025, 33(3): 529-543.

［本文编辑］ 朱金月