

红芪醇提物对脓毒症所致大鼠肝损伤的影响

袁超¹, 游莎¹, 李鲲², 许耀³, 金娜⁴

(1. 湖北省中西医结合医院重症医学科, 湖北武汉 430015; 2. 湖北省中西医结合医院急诊科, 湖北武汉 430015; 3. 湖北省中西医结合医院附属江北院区老年医学科, 湖北武汉 430015; 4. 武汉市江夏区第一人民医院肿瘤科, 湖北武汉 430316)

摘要:【目的】探讨红芪醇提物对脓毒症所致大鼠肝损伤的影响。【方法】将60只SD大鼠随机分为假手术组, 模型组, 红芪醇提物低、中、高剂量组, 每组12只, 除假手术组外, 其余各组大鼠采用盲肠结扎穿孔法复制脓毒症模型。造模结束后, 红芪醇提物低、中、高剂量组即刻给予灌胃红芪醇提物1.0、2.0、4.0 g·kg⁻¹·d⁻¹, 模型组和假手术组大鼠灌胃等体积的生理盐水。连续灌胃2周。末次给药后, 应用生化分析仪检测大鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL), 酶联免疫吸附分析(ELISA)法检测大鼠血清白细胞介素6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和白细胞介素10(IL-10), 末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(TUNEL)染色法测定肝组织细胞凋亡率, 免疫组织化学法检测肝组织肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达, 蛋白免疫分析(Western Blot)法检测肝组织核转录因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO-1)的表达。【结果】与假手术组比较, 模型组大鼠血清AST、ALT、TC、TG、IL-6、MCP-1和IL-10水平明显升高($P < 0.05$), HDL水平明显下降($P < 0.05$), 肝组织TNF- α 表达水平明显升高($P < 0.05$), pNrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达水平明显下降($P < 0.05$), 肝组织细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 红芪醇提物中、高剂量组大鼠AST、ALT、TC、TG、IL-6和MCP-1水平明显下降($P < 0.05$), HDL和IL-10水平明显升高($P < 0.05$), 肝组织TNF- α 表达水平明显下降($P < 0.05$), pNrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达水平明显升高($P < 0.05$), 肝组织细胞凋亡率明显下降($P < 0.05$)。【结论】红芪醇提物可以降低脓毒症大鼠血清和肝组织中的炎症因子水平, 激活肝组织抗氧化通路Nrf2/HO-1的表达, 修复肝功能损伤。

关键词: 红芪醇提物; 脓毒症; 肝损伤; 炎症因子; 氧化应激; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)07-1447-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.07.026

Effects of Radix Hedysari Alcohol Extract on Liver Damage in Sepsis Rats

YUAN Chao¹, YOU Sha¹, LI Kun², XU Yao³, JIN Na⁴

(1. Dept. of Critical Care Medicine, Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430015 Hubei, China; 2. Dept. of Emergency, Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430015 Hubei, China; 3. Dept. of Geriatrics, Jiangbei District Hospital Affiliated to Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430015 Hubei, China; 4. Dept. of Oncology, Wuhan Jiangxia District First People's Hospital, Wuhan 430316 Hubei, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of Radix Hedysari alcohol extract (RHAE) on liver damage in sepsis rats. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into sham-operation group, model group, low-, middle- and high-dose RHAE groups, 12 rats in each group. Apart from the sham-operation group, the sepsis model was established in the other groups by cecal ligation perforation (CLP) method. After modeling, the rats in low-, middle- and high-dose RHAE groups were given intragastric administration of RHAE at the dosages of 1.0, 2.0, 4.0 g·kg⁻¹·d⁻¹, respectively, and the model group and sham-operation group were given intragastric administration of the same volume of normal saline. After the last administration, serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL) and

收稿日期: 2020-07-16

作者简介: 袁超(1980-), 男, 硕士, 副主任医师; E-mail: yuanc1109@163.com

通讯作者: 金娜(1981-), 女, 博士, 主治医师; E-mail: jingna555@126.com

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(编号: 2018CFT038)

high-density lipoprotein (HDL) were detected by biochemical analyzer, the serum levels of interleukin 6(IL-6), monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1) and interleukin 10(IL-10) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the apoptosis rate of liver tissue was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) staining, the expression level of TNF- α in liver tissue was detected by immunohistochemistry, and the expression levels of nuclear transcription factor E2 related factor 2 (Nrf2), hemeoxygenase 1 (HO-1) and quinone oxidoreductase 1 (NQO-1) in liver tissue were detected by Western blotting assay. **Results** Compared with the sham-operation group, the levels of serum AST, ALT, TC, TG, IL-6, MCP-1 and IL-10 were significantly increased in the model group ($P < 0.05$), HDL level was significantly decreased ($P < 0.05$), expression level of TNF- α in liver tissue was significantly increased ($P < 0.05$), expression levels of p-Nrf2/Nrf2, HO-1 and NQO-1 were significantly decreased ($P < 0.05$), and cell apoptosis rate of liver tissue was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serum levels of AST, ALT, TC, TG, IL-6 and MCP-1 were significantly decreased in middle- and high-dose RHAE groups ($P < 0.05$), HDL and IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.05$), expression level of TNF- α in liver tissue was significantly decreased ($P < 0.05$), expression levels of p-Nrf2/Nrf2, HO-1 and NQO-1 were significantly increased ($P < 0.05$), and cell apoptosis rate of liver tissue was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** RHAE is effective for reducing levels of inflammatory factors in serum and liver tissue of sepsis rats, activating the expression of antioxidant pathway Nrf2/HO-1 in liver tissue, thus protecting from liver functional damage.

Keywords: Radix Hedysari alcohol extract; sepsis; liver damage; inflammatory factor; oxidative stress; rats

脓毒症是一种临床常见的危重症,以失控的炎症反应为病理特征,发病率和死亡率高,随病情进展可引起脓毒性休克和多组织器官系统功能障碍,导致患者死亡^[1]。肝脏是脓毒症早期最常受累的器官之一,与肝脏微循环障碍、氧化与抗氧化系统失衡、肠道细菌移位、失控的炎症反应等病理机制有关^[2]。临床上主要通过控制感染、恢复血流动力学稳定、抗氧化、抗炎等手段改善脓症患者肝损伤,但仍有部分患者治疗效果不理想^[3]。近年来,应用中药提取物治疗脓毒症肝损伤,取得了一定的临床疗效,成为研究热点^[4]。中医学将脓毒症肝损伤归属于“黄疸”范畴,其病位主要在脾,病机关键为湿热、热毒炽盛,临床治以健脾活血、清热解毒。红芪,为豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz. 的干燥根,性温、味甘,归肺、脾经,具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌的功效。现代药理学研究显示,红芪具有抗炎、抗氧化、抗病毒、提高免疫力等作用^[5]。红芪醇提物是从红芪干燥根中提取的一种生物活性物质,有研究表明,红芪醇提物可以通过调节细胞内抗氧化系统平衡,清除肝组织过多的氧自由基,减轻急性肝损伤小鼠的

肝组织损伤^[6]。而核转录因子E2相关因子2/血红素加氧酶(Nrf2/HO-1)信号通路是机体最重要的抗氧化应激通路,在脓毒症肝损伤的发生发展中发挥重要作用^[7]。因此,本研究观察了红芪醇提物对脓毒症大鼠肝组织Nrf2/HO-1信号通路的影响,进一步明确红芪醇提物的保肝作用机制,以期为其临床治疗脓毒症提供一定的依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 SD雄性大鼠60只,SPF级,6~8周龄,体质量(220 \pm 20)g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物质量合格证号:SCXK(京)2017-0022,饲养于湖北省中西医结合医院动物中心实验室,保持室温恒定为25 $^{\circ}$ C,模拟昼夜每12h更换1次光照条件,动物自由摄食与饮水。

1.2 药物及制备 红芪购于甘肃省陇南市武都,经甘肃中医药大学药学院杨扶德教授鉴定为多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz 的干燥根。红芪醇提物的制备:称取红芪500g,用6倍量的95%~50%乙醇回流提取3次,每次1h。合

并提取液,减压回收至无醇味。加入等体积乙酸乙酯萃取5次,合并萃取液,浓缩至无醇味的浸膏,得到浓度为0.35 g/mL的红芪醇提物。

1.3 试剂与仪器 白细胞介素6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和白细胞介素10(IL-10)检测试剂盒,均购自北京绿源伯德生物科技有限公司;兔抗鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶1(NQO-1)单克隆抗体,均购于美国Santa Cruz公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)抗体和生物素标记的羊抗兔IgG抗体,购于丹麦DAKO公司。7020型全自动生化分析仪(日本日立公司);BX60型光学显微镜(日本Olympus公司);iMark680型多功能酶标检测仪(美国Bio-Rad公司)。

1.4 动物分组、造模与给药 大鼠预饲养1周后,将60只SD大鼠随机分为假手术组,模型组,红芪醇提物低、中、高剂量组,每组各12只。除假手术组外,其余各组大鼠均采用盲肠结扎穿孔手术法(CLP)制作脓毒症模型^[6]。方法:术前禁食12 h,腹腔注射20 g/L戊巴比妥钠进行麻醉,于腹正中中线纵行切开皮肤,逐层分离肌肉组织,暴露盲肠,用3号丝线结扎盲肠末端,用18号穿刺针刺盲肠2次,并挤压出少量粪便,随后逐层缝合肌肉、皮肤组织。若术后造模大鼠出现竖毛、嗜睡、腹泻、脓尿等症状,且苏木素-伊红(HE)染色可见肝组织损伤则可判断造模成功^[7]。假手术组大鼠仅切开皮肤,显露盲肠组织,不进行结扎和穿刺。术后即刻,红芪醇提物低、中、高剂量组大鼠分别灌胃红芪醇提物1.0、2.0、4.0 g·kg⁻¹·d⁻¹,模型组和假手术组大鼠灌胃等体积的生理盐水。连续灌胃2周。

1.5 标本采集 末次给药后,用20 g/L戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉采血,收集血清,保存于-20℃冰箱中备用。分离大鼠肝组织,分成2份,一份用生理盐水冲洗后制备成10%匀浆组织存于-80℃冰箱备用,另一份置于40 g/L多聚甲醛溶液中固定。

1.6 观察指标与方法

1.6.1 肝功能和血脂检测 取大鼠血清,应用全自动生化分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平。

1.6.2 肝组织病理损伤情况观察 取40 g/L多聚甲醛固定的肝组织,进行常规的切片制作。一份切片进行HE染色,在光镜下观察肝组织的病理变化;另一份切片采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(TUNEL)染色,光镜下计数总细胞数和阳性细胞数,计算细胞凋亡率。

1.6.3 酶联免疫吸附分析(ELISA)法检测血清IL-6、MCP-1和IL-10水平 取大鼠血清,采用ELISA法检测血清IL-6、MCP-1和IL-10水平,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行测定。

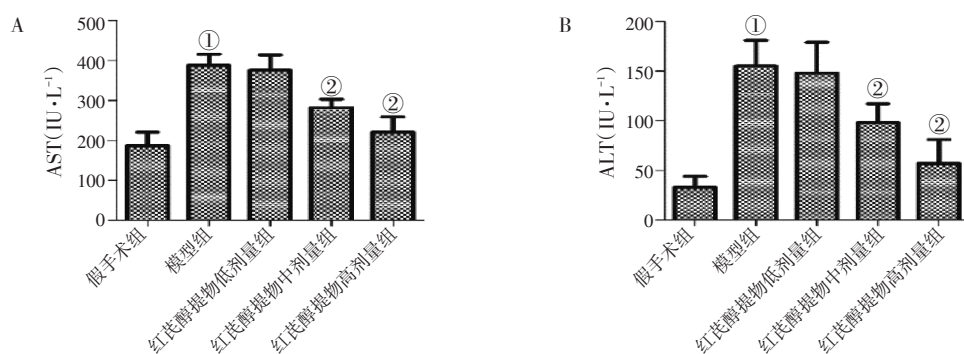
1.6.4 免疫组织化学法检测大鼠肝组织TNF- α 表达 取40 g/L多聚甲醛固定的肝组织,进行常规的切片制作,采用梯度乙醇法脱蜡复水,加1.5% H₂O₂-CH₃OH溶液37℃处理30 min进行抗原修复。磷酸盐缓冲液(PBS)洗3次,滴加山羊血清封闭液封闭,37℃孵育20 min。加入TNF- α 抗体(稀释比1:200)4℃孵育过夜,使用体积分数5%兔血清作空白对照,加入生物素标记的IgG抗体(稀释度1:500),37℃孵育30 min。3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,水洗后经苏木素复染,二甲苯透明后中性树胶封片,光镜下计数阳性细胞数。

1.6.5 蛋白免疫印迹(Western Blot)法检测肝组织Nrf2、HO-1、NQO-1的表达 取大鼠肝组织匀浆,使用细胞裂解液提取组织的总蛋白,二喹啉甲酸(BCA)法确定蛋白浓度,依次经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转膜,室温封闭2 h,洗膜,加抗体(Nrf2、HO-1、NQO-1,稀释比例均为1:500)4℃孵育过夜,洗膜,HRP标记的IgG抗体(稀释比1:1 000)室温孵育2 h,电化学发光显像。采用凝胶图像分析系统分析条带的灰度值,以 β -actin作为内参,结果以目的蛋白与内参蛋白的灰度值比值表示。

1.7 统计方法 采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析,满足正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析比较多组间的差异性,采用SNK- q 法比较两两组间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肝功能比较 图1结果显示:与假手术组比较,模型组大鼠血清AST和ALT水平均明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,红芪醇提物中、高剂量组大鼠AST和ALT水平明显下降,差



A. 血清AST水平; B. 血清ALT水平

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图1 各组大鼠肝功能比较

Figure 1 Comparison of the liver function in rats of various groups

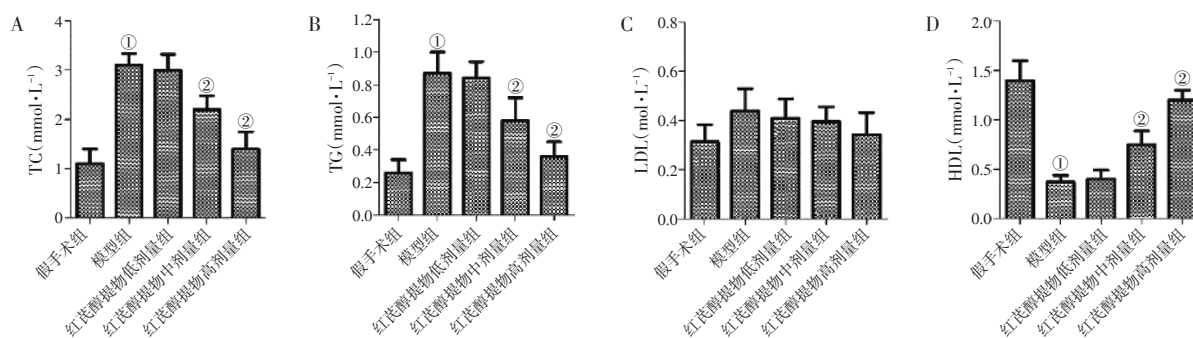
异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着红芪醇提取物剂量增加, 其作用更为明显。

2.2 各组大鼠血脂水平比较 图2结果显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠血清TC、TG水平均明显升高($P < 0.05$), HDL水平明显下降($P < 0.05$); 与模型组比较, 红芪醇提取物中、高剂量组大鼠血清TC、TG水平明显下降, HDL水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着红芪醇提取物剂量的增加, 其作用更为明显。各组血清LDL水

平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠肝组织病理变化比较 图3结果显示: 假手术组大鼠肝组织结构完整, 未见明显病理变化; 模型组和红芪醇提取物低剂量组大鼠肝组织结构紊乱, 细胞肿胀, 细胞核固缩深染, 伴随大量的炎性细胞浸润; 与模型组比较, 红芪醇提取物高、中剂量组大鼠肝组织病理损伤减轻, 炎性细胞浸润明显减少。

2.4 各组大鼠肝组织细胞凋亡情况比较 图4结果

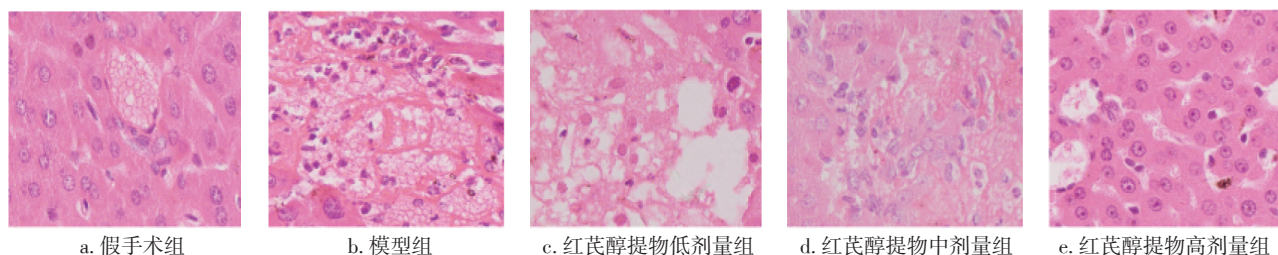


A. 血清TC水平; B. 血清TG水平; C. 血清LDL水平; D. 血清HDL水平

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图2 各组大鼠血脂水平比较

Figure 2 Comparison of the blood lipids in rats of various groups



a. 假手术组

b. 模型组

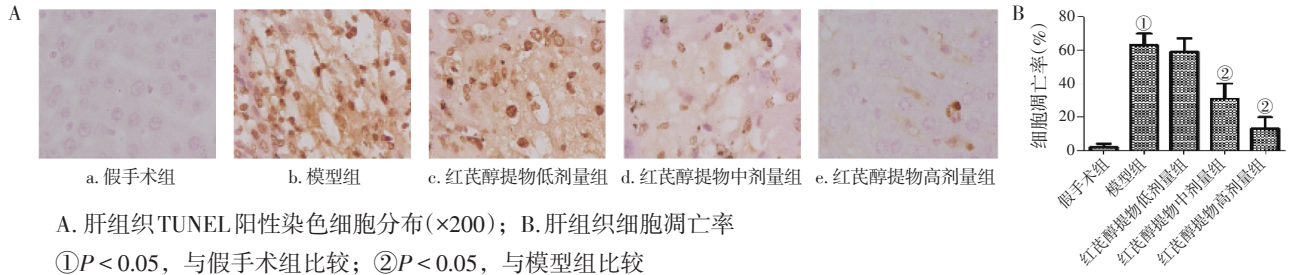
c. 红芪醇提取物低剂量组

d. 红芪醇提取物中剂量组

e. 红芪醇提取物高剂量组

图3 各组大鼠肝组织病理变化比较(HE染色, $\times 200$)

Figure 3 Comparison of the pathological features of liver tissue in rats of various groups



A. 肝组织TUNEL阳性染色细胞分布($\times 200$); B. 肝组织细胞凋亡率
 ① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图4 各组大鼠肝组织细胞凋亡情况比较

Figure 4 Comparison of the cell apoptosis of liver tissue in rats of various groups

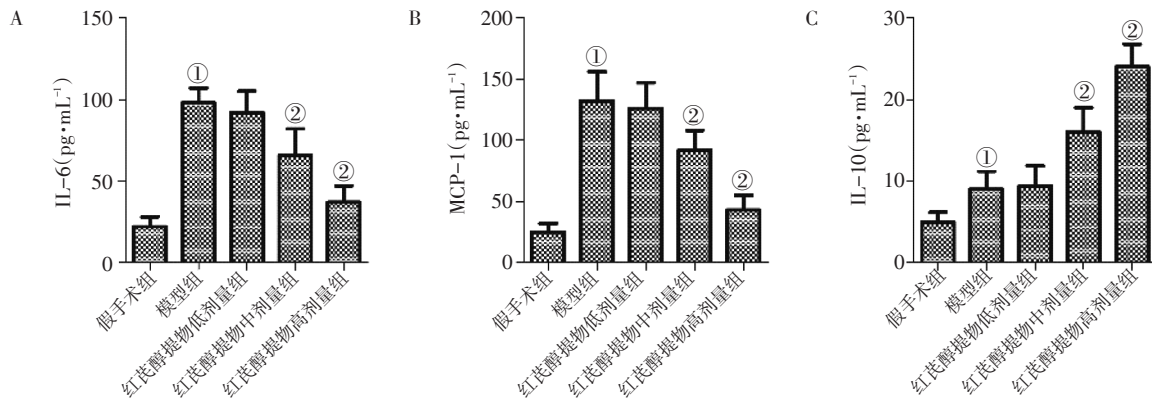
显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠肝组织细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 红芪醇提取物中、高剂量组大鼠肝组织细胞凋亡率明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着红芪醇提取物剂量的增加, 其作用更为明显。

2.5 各组大鼠血清IL-6、MCP-1和IL-10水平的比较 图5结果显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠血清IL-6、MCP-1和IL-10水平均明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 红芪醇提取物中、高剂量组大鼠血清IL-6和MCP-1水平明显下降, IL-10

水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且随着红芪醇提取物剂量增加, 其作用更为明显。

2.6 各组大鼠肝组织TNF- α 表达的比较 图6结果显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠肝组织TNF- α 表达水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 红芪醇提取物中、高剂量组大鼠肝组织TNF- α 表达水平明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且随着红芪醇提取物剂量增加, 其作用更为明显。

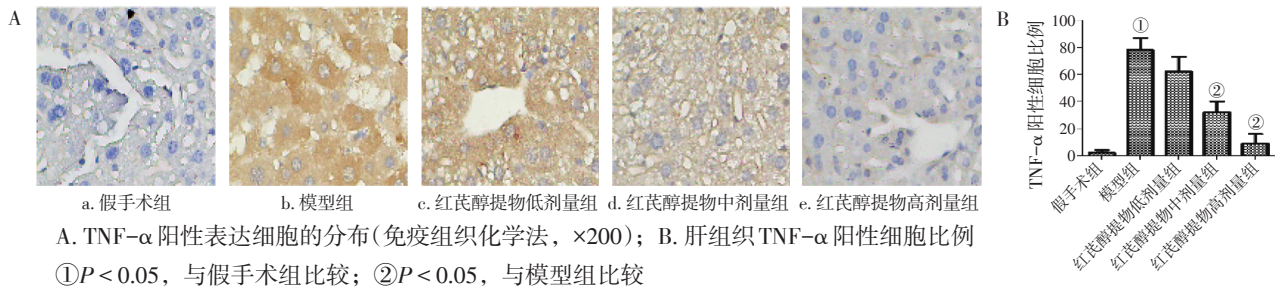
2.7 各组大鼠肝组织p-Nrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达的比较 图7结果显示: 与假手术组比较, 模



A. 血清IL-6水平; B. 血清MCP-1水平; C. 血清IL-10水平
 ① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图5 各组大鼠血清IL-6、MCP-1和IL-10水平的比较

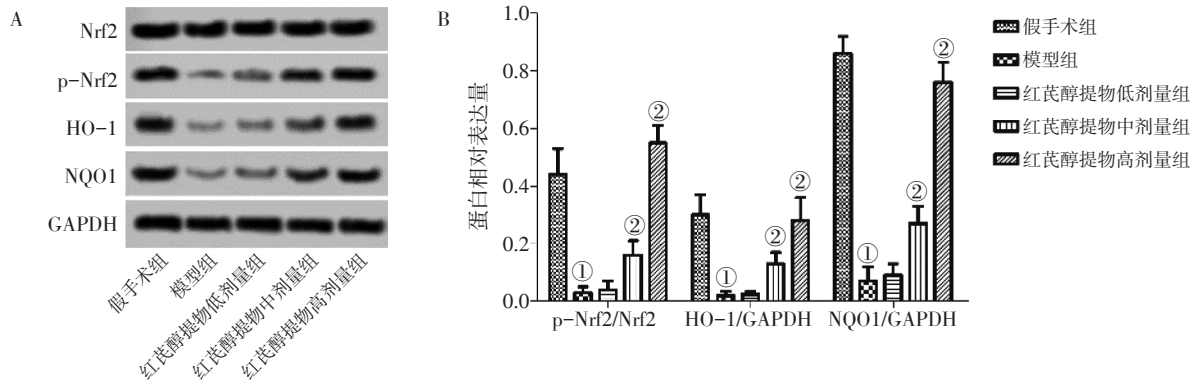
Figure 5 Comparison of the serum IL-6, MCP-1 and IL-10 levels in rats of various groups



A. TNF- α 阳性表达细胞的分布(免疫组织化学法, $\times 200$); B. 肝组织TNF- α 阳性细胞比例
 ① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图6 各组大鼠肝组织TNF- α 表达的比较

Figure 6 Comparison of the expression of TNF- α in rat liver tissue of various groups



A. Nrf2、p-Nrf2、HO-1、NQO-1蛋白Western Blot电泳条带；B. p-Nrf2/Nrf2、HO-1和NQO-1蛋白表达水平
① $P < 0.05$ ，与假手术组比较；② $P < 0.05$ ，与模型组比较

图7 各组大鼠肝组织p-Nrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达的比较

Figure 7 Comparison of the expression of p-Nrf2/Nrf2, HO-1 and NQO-1 in rat liver tissue of various groups

型组大鼠肝组织pNrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达水平均明显下降($P < 0.05$)；与模型组比较，红芪醇提取物中、高剂量组大鼠肝组织pNrf2/Nrf2、HO-1、NQO-1表达水平明显升高，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，且随着红芪醇提取物剂量增加，其作用更为明显。

3 讨论

脓毒症常见于严重烧伤、创伤、感染性休克等患者，其发生与大量释放的炎症介质、细菌内毒素作用等密切相关^[9]。肝脏是机体进行物质代谢和解毒的重要器官，也是脓症患者最常受累的器官之一^[10]。有研究表明，脓毒症时，肝脏的氧化和合成代谢受到抑制，产生大量的氧自由基和炎症介质破坏线粒体膜功能，诱导肝细胞凋亡，引起肝功能损伤^[11]。本研究观察了红芪醇提取物对脓毒症大鼠肝损伤的影响，结果显示：红芪醇提取物可明显降低脓毒症大鼠升高的AST和ALT水平，降低肝组织细胞凋亡率，提示红芪醇提取物可减轻脓毒症大鼠的肝损伤。发生脓毒症时，患者肝脏合成脂蛋白的能力下降，体内存在血脂代谢紊乱，表现为HDL水平明显降低，且其HDL降低程度与患者的预后有关^[12]。HDL可以结合内毒素，具有拮抗内毒素炎症反应的作用，还可以提高白细胞的抗炎能力^[13]。本研究结果显示，脓毒症大鼠的TC、TG水平明显升高，HDL水平明显下降，经红芪醇提取物干预后，TC、TG水平明显下降，HDL水平明显升高，提示红芪醇提取物可降低脓毒症大鼠异常升高的血脂水平。结果表明，红芪醇提取物可

修复脓毒症大鼠的肝功能损伤，并可调节HDL水平从而提高机体的抗炎作用。

MCP-1属于趋化因子家族，可以趋化激活单核/巨噬细胞，是一种重要的促炎细胞因子，在多种炎症性疾病的发生发展中起抗炎作用^[14]。IL-6是一种多功能的细胞因子，可诱导其他有害炎症因子的产生，加重肝脏负荷，参与脓毒症诱发的肝损伤^[15]。IL-10是一种重要的炎症与免疫抑制因子，可以降低炎症因子水平，发挥抗炎作用^[16]。本研究结果显示，红芪醇提取物可以明显降低脓毒症大鼠的血清IL-6和MCP-1水平，升高IL-10水平，表明红芪醇提取物可能通过调节肝组织炎症介质的释放减轻脓毒症大鼠的肝损伤。

TNF- α 是机体最重要的炎症介质之一，可以激活炎症级联反应，诱导全身炎症反应，还可以参与调节细胞凋亡途径，诱导多组织细胞损伤^[17-18]。本研究结果显示，红芪醇提取物可以明显降低脓毒症大鼠肝组织中TNF- α 的表达水平，表明红芪醇提取物可能通过减轻脓毒症大鼠肝组织TNF- α 引起的炎症反应修复肝损伤。

Nrf2是机体调节抗氧化应激反应最强的转录因子，在细胞受到氧自由基刺激时，Nrf2可发生磷酸化，与特异性受体发生解偶联，转位至细胞核，启动下游多个抗氧化基因HO-1、NQO-1等的表达^[19-20]。HO-1和NQO-1具有抗氧化、抗细胞凋亡、抗炎和维持微循环的功能，在机体抗氧化应激中起重要作用^[21-22]。Nrf2在脓毒症致肝损伤大鼠中水平明显下降，可以引起机体氧化/抗氧化系统失衡，释放大量的氧自由基，诱导肝组织氧化应

激损伤^[23]。本研究结果显示,红芪醇提物可以明显促进脓毒症大鼠肝组织中pNrf2/Nrf2磷酸化水平及HO-1、NQO-1的表达水平,提示红芪醇提物可以提高脓毒症大鼠肝组织中抗氧化水平,清除过多的氧自由基,进而减轻肝组织炎症性损伤。

综上所述,红芪醇提物可以抑制脓毒症大鼠血清和肝组织中炎症因子的释放,激活Nrf2/HO-1通路表达,提高肝组织的抗氧化水平,从而减轻肝组织损伤,改善肝功能。

参考文献:

- [1] SAVIO L E B, DE ANDRADE MELLO P, FIGLIUOLO V R, et al. CD39 limits P2X7 receptor inflammatory signaling and attenuates sepsis-induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 716-726.
- [2] WANG X, BUECHLER N L, LONG D L, et al. Cysteine thiol oxidation on SIRT2 regulates inflammation in obese mice with sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 156-169.
- [3] SEYMOUR C W, GESTEN F, PRESCOTT H C, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23): 2235-2244.
- [4] 赵广明, 胡占升. 脓毒症肝损伤的发病机制与治疗研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(6): 73-78.
- [5] XUE Z, SHI G, FANG Y, et al. Protective effect of polysaccharides from *Radix Hedysari* on gastric ulcers induced by acetic acid in rats [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3965-3976.
- [6] 薛志远, 师志强, 陈宇, 等. 红芪和黄芪水煎剂对四氯化碳致肝损伤小鼠的保护作用 [J]. *华西药学杂志*, 2018, 33(2): 183-185.
- [7] SELIM S A, EL-BASET S A A, KATTAIA A A A, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate liver injury in a rat model of sepsis by activating Nrf2 signaling [J]. *Histochem Cell Biol*, 2019, 151(3): 249-262.
- [8] 李徽徽, 仇大鹏, 高琴, 等. 选择性激动黑皮质素4型受体(MC4R)通过HMGB1/TLRM/NF- κ B信号途径对抗大鼠脓毒症致急性肝损伤 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(8): 1055-1059, 1064.
- [9] JULIÁN-JIMÉNEZ A, SUPINO M, LÓPEZ TAPIA J D, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America [J]. *Emergencias*, 2019, 31(2): 123-135.
- [10] AMORNPHIMOLTHAM P, YUEN P S T, STAR R A, et al. Gut leakage of fungal-derived inflammatory mediators: part of a gut-liver-kidney axis in bacterial sepsis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(9): 2416-2428.
- [11] SUREWAARD B G J, THANABALASURIAR A, ZENG Z, et al. α -Toxin induces platelet aggregation and liver injury during staphylococcus aureus sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2): 271-284.e3.
- [12] 陈珍, 郑一玮, 苏和毅, 等. 血脂水平对老年脓毒症患者预后影响 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(14): 2371-2373.
- [13] GUIRGIS F W, LEEUWENBURGH C, GRUJALVA V, et al. HDL cholesterol efflux is impaired in older patients with early sepsis: a subanalysis of a prospective pilot study [J]. *Shock*, 2018, 50(1): 66-70.
- [14] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 959-970.
- [15] POUJOL F, MONNERET G, GALLET-GORIUS E, et al. Ex vivo stimulation of lymphocytes with IL-10 mimics sepsis-induced intrinsic T-Cell alterations [J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(2): 154-168.
- [16] LI Z, JIA Y, HAN S, et al. Klf4 alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by inducing expression of MCP-1 induced protein 1 to deubiquitinate TRAF6 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6): 2278-2290.
- [17] QU W, HAN C, LI M, et al. Anti-TNF- α antibody alleviates insulin resistance in rats with sepsis-induced stress hyperglycemia [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(4): 455-463.
- [18] GE Y, XU X, LIANG Q, et al. α -Mangostin suppresses NLRP3 inflammasome activation via promoting autophagy in LPS-stimulated murine macrophages and protects against CLP-induced sepsis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(6): 471-479.
- [19] SENTHIL K K, GOKILA V M, MAU J L, et al. A steroid like phytochemical Antcin M is an anti-aging reagent that eliminates hyperglycemia-accelerated premature senescence in dermal fibroblasts by direct activation of Nrf2 and SIRT-1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 62836-62861.
- [20] LIU C, VOJNOVIC D, KOCHEVAR I E, et al. UV-A irradiation activates Nrf2-regulated antioxidant defense and induces p53/Caspase3-dependent apoptosis in corneal endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 2319-2327.
- [21] HAFEZ H M, IBRAHIM M A, ZEDAN M Z, et al. Nephroprotective effect of cilostazol and verapamil against thioacetamide-induced toxicity in rats may involve Nrf2/HO-1/NQO-1 signaling pathway [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2019, 29(2): 146-152.
- [22] CHOI Y H. The cytoprotective effects of ethanol extract of *Ecklonia cava* against oxidative stress are associated with upregulation of Nrf2-mediated HO-1 and NQO-1 expression through activation of the MAPK pathway [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2016, 35(1): 45-53.
- [23] YANG Z B, CHEN W W, CHEN H P, et al. MiR-155 aggravated septic liver injury by oxidative stress-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction via targeting Nrf-2 [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(3): 387-394.

【责任编辑: 侯丽颖】