

## 鸢尾素对脂多糖诱导的内皮细胞损伤影响

董文晟 高义鹏 叶云佳 李康 张鑫

(武汉大学人民医院老年病科 代谢与相关慢病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】目的** 探讨鸢尾素(irisin)对脂多糖(LPS)诱导的内皮细胞损伤影响。**方法** 体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs)并用 LPS(100 ng/mL)处理 12 h 建立内皮细胞损伤模型, irisin 干预组在刺激前给予 irisin (20 nmol/L) 预处理 24 h。ELISA 试剂盒检测细胞培养基中 irisin 含量; 实时定量 PCR 检测各组炎症指标白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和氧化应激指标 NADPH 氧化酶 2(Nox2)、核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)、超氧化物歧化酶 2(SOD2)的 mRNA 水平, 免疫印迹法检测 FNDC5 蛋白表达、p65 蛋白磷酸化和核转位改变; 试剂盒检测乳酸脱氢酶(LDH)漏出量、细胞丙二醛(MDA)含量以及过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性; DCFH-DA 荧光探针检测活性氧(ROS)水平; CCK-8 法检测 HUVECs 存活率。**结果** (1) LPS 处理可抑制内皮细胞 irisin 合成分泌( $P < 0.05$ ); (2) LPS 组细胞存活率明显降低、LDH 漏出量增加( $P < 0.05$ ), 而 irisin 处理组则明显改善( $P < 0.05$ ); (3) irisin 处理组细胞炎症指标 IL-1 $\beta$ 、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  水平明显下调, p65 蛋白磷酸化和核转位水平也受到显著抑制( $P < 0.05$ ), 但 IL-6 水平不受影响( $P > 0.05$ ); (4) irisin 处理不改变 Nrf2 mRNA 水平( $P > 0.05$ ), 但可降低 Nox2 表达并增加 SOD2 转录, irisin 处理也明显降低细胞 MDA 含量并增加细胞抗氧化酶 CAT 和 GSH-Px 的活性, ROS 生成也显著减少( $P < 0.05$ )。**结论** irisin 对 LPS 诱导的内皮细胞炎症和氧化应激损伤具有明显的保护作用。

**【关键词】** 鸢尾素; 脂多糖; 内皮细胞; 炎症; 氧化应激

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 016

## Effects of Irisin on Lipopolysaccharide-Induced Endothelial Injury

DONG Wensheng, GAO Yipeng, YE Yunjia, LI Kang, ZHANG Xin

(Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the effects of irisin on lipopolysaccharide(LPS)-induced endothelial injury. **Methods** Human umbilical vein endothelial cells(HUVECs) were cultured in vitro and exposed to LPS (100 ng/mL) for 12 h to generate endothelial injury model. Cells with irisin intervention were pretreated with irisin (20 nmol/L) for 24 h. Irisin level in medium was measured by ELISA kit. The mRNA levels of inflammatory markers, including interleukin(IL)-1 $\beta$ , IL-6, monocyte chemotactic protein 1(MCP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and oxidative stress indicators, including reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2(Nox2), nuclear factor-erythroid 2-related factor 2(Nrf2), superoxide dismutase 2(SOD2) were detected by real-time quantitative PCR, and Western blotting was used to assess FNDC5 protein expression as well as p65 phosphorylation and nuclear translocation. The amount of lactate dehydrogenase(LDH) leakage, intracellular malondialdehyde(MDA) content, and activities of catalase(CAT) and glutathione peroxidase(GSH-Px) were measured by commercial kits. DCFH-DA fluorescent probe was used to measure the intracellular reactive oxygen species(ROS) content. CCK-8 assay was used to detect the survival rate of HUVECs. **Results** (1) Irisin expression and secretion were significantly decreased by LPS insult ( $P < 0.05$ ). (2) LPS significantly decreased cell viability and increased LDH leakage ( $P < 0.05$ ), which was alleviated by irisin treatment ( $P < 0.05$ ). (3) Cells with irisin protection exhibited reduced levels of inflammatory markers, including IL-1 $\beta$ , MCP-1 and TNF- $\alpha$ , and p65 phosphorylation as well as nuclear translocation were also inhibited ( $P < 0.05$ ). However, IL-6 expression was not affected by irisin ( $P > 0.05$ ). (4) Irisin treatment had no effect on the mRNA level of Nrf2 ( $P > 0.05$ ), but Nox2 expression was downregulated, and SOD2 transcription was upregulated in cells with irisin incubation. Besides, irisin treatment reduced intracellular MDA content and restored the activities of CAT together with GSH-Px. ROS generation was also significantly attenuated ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Irisin exhibits significant protective effect on LPS-triggered inflammatory and oxidative injuries to endothelial cells.

**【Keywords】** Irisin; Lipopolysaccharide; Endothelial cell; Inflammation; Oxidative stress

**基金项目:**湖北省自然科学基金(2023AFB099); 中央高校基本科研业务费专项资金(2042023kf0046); 湖北省重点实验室开放项目(2023KFZZ028); 武汉大学临床医学+青年托举项目

**通信作者:**张鑫, E-mail: dr. zhangxin@whu.edu.cn

血管内皮细胞位于血液和血管壁组织之间,除参与构成血管屏障,其在调节组织灌注和免疫应答等方面也发挥重要作用<sup>[1]</sup>。内皮细胞受损和功能障碍是脓毒症发展恶化的中心环节<sup>[2]</sup>。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要组成部分,是其致病的物质基础。在脓毒症过程中,LPS 作用于内皮细胞使 p65 蛋白磷酸化和向核内转位,从而增加炎症介质表达分泌,加重机体炎症反应。此外,LPS 刺激还使细胞氧化/抗氧化状态失衡,引发内皮细胞氧化应激损伤<sup>[3]</sup>。鸢尾素(irisin)是由运动诱导表达的Ⅲ型纤连蛋白组件包含蛋白 5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)剪切释放的一种新型肌肉因子<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>表明肥胖和糖尿病等代谢综合征患者血液循环中 irisin 水平明显下降,而增加 irisin 则促进机体能量输出、改善胰岛素抵抗。另外,irisin 在维持内皮功能上也发挥重要作用。Pan 等<sup>[7]</sup>发现 irisin 可通过靶向解偶联蛋白 2 来改善内皮细胞的自噬紊乱并消除活性氧(reactive oxygen species, ROS),发挥抗氧化作用。Zhu 等<sup>[8]</sup>研究表明 irisin 通过 ERK1/2/Nrf2/HO-1 途径上调关键的抗氧化酶[如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)]来保护心脏微血管内皮细胞免受细胞氧化损伤,并改善糖尿病小鼠的心脏功能,从而通过激活 ERK1/2 增加微血管内皮细胞增殖和迁移。此外,Deng 等<sup>[9]</sup>研究还发现,irisin 可改善晚期糖基化终末产物诱导的内皮细胞炎症和功能失调。笔者团队前期也发现,irisin 不仅可改善阿霉素诱导的心肌细胞氧化应激损伤,还可延缓衰老过程中功能不全的发生<sup>[10-11]</sup>。但关于 irisin 在 LPS 诱导的内皮细胞损伤中的作用尚无研究报道,因此本研究通过建立 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)损伤模型,探讨 irisin 对 LPS 诱导的内皮细胞炎症和氧化应激损伤的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料和仪器

HUVECs 细胞株购自 YRGene 公司;irisin 和 LPS 购自 Sigma-Aldrich 公司,irisin ELISA 检测试剂盒购自 R&D Systems 公司;RPMI 1640 培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和 0.25% 胰蛋白酶溶液等购自 GIBCO 公司;CCK-8 试剂盒购自东仁化学科技有限公司;2', 7'-二氯荧光黄双乙酸盐(2', 7'-dichlorofluorescein diacetate, DCFH-DA)购自南京建成生物工程研究院;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、丙二醛(malondialdehyd, MDA)含量检测试剂

盒,过氧化氢酶(catalase, CAT)和 GSH-Px 试剂盒均购自碧云天;逆转录试剂盒购自 Roche 公司,BCA 蛋白定量试剂盒购自 Thermo Fisher 公司;FNDC5 抗体购自 Abcam 公司,抗增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)抗体购自 Santa Cruz 公司,p65 总蛋白、p65 磷酸化蛋白和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体购自 Cell Signaling Technology 公司。仪器有实时荧光定量 PCR 仪(LC480, Roche)、酶标仪(Synergy HT, BioTek)和 Odyssey 荧光扫描仪(ODY-2182, LI-COR)等。

### 1.2 细胞培养与分组

HUVECs 用含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基培养 48 h 后,接种至 6 孔板或 96 孔板持续培养,待细胞长至 70%~80% 融合度后用无血清培养基饥饿处理 12 h,然后用 irisin (20 nmol/L)或等量溶剂对照(vehicle)预处理 24 h,随后加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)或 LPS (100 ng/mL)继续孵育 12 h。

### 1.3 蛋白质印迹法处理

弃去细胞培养基并用 PBS 洗涤 3 遍,加入蛋白裂解液摇匀置于冰上、设置摇床参数(170 次/min)裂解 15 min,用细胞刮刮下细胞转移到相应的 EP 管中,依次进行超声裂解、BCA 定量和蛋白变性。取细胞蛋白 10  $\mu$ L 行 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后将蛋白转移到聚偏氟乙烯膜上室温封闭 1 h,洗涤 3 遍、一抗 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜,之后洗涤 3 遍、二抗室温避光孵育 1 h,Odyssey 荧光扫描仪扫描并定量。

### 1.4 实时荧光定量 PCR

弃去细胞培养基,TRIzol 裂解并进行 RNA 提取。NanoDrop 2000c 紫外分光光度计测定 RNA 浓度后取 2  $\mu$ g RNA 用反转录试剂盒将其反转录合成互补 DNA。用 GAPDH 为内参检测各组炎症指标白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和氧化应激指标 NADPH 氧化酶 2(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, Nox2)、核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、SOD2 的 mRNA 水平。

### 1.5 细胞 LDH 漏出量、MDA 含量、CAT 和 GSH-Px 酶活性检测

细胞 LDH 漏出量、MDA 含量、CAT 和 GSH-Px 酶活性检测均参照试剂盒说明书进行。

### 1.6 细胞 DCFH-DA 染色

处理结束后,弃去细胞培养基用含有 10  $\mu$ mol/L

的 DCFH-DA 无血清培养基继续培养 30 min,然后吸出培养基并用 PBS 洗涤 3 遍,使用荧光显微镜观察并拍照。

### 1.7 细胞存活率检测

处理结束后,按 10  $\mu$ L/孔在 96 孔板中加入 CCK-8 试剂 37  $^{\circ}$ C 温箱孵育 4 h,用酶标仪检测各组细胞在 450 nm 处的吸光度( $A_{450}$ )值。

### 1.8 统计学方法

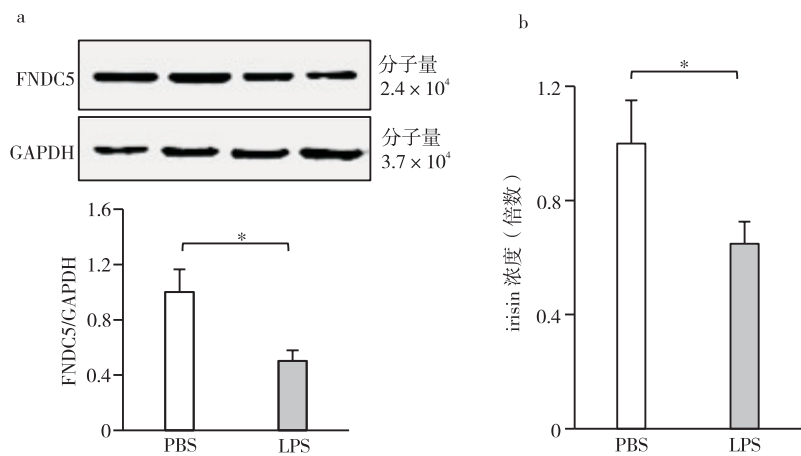
所有数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS

22.0 软件分析。两组数据间比较采用  $t$  检验,三组及以上数据间比较采用单因素方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 LPS 抑制内皮细胞 irisin 的表达分泌

irisin 是由 FNDC5 剪切释放的一种新型肌肉因子,如图 1a 所示,LPS 处理抑制内皮细胞 FNDC5 蛋白表达(LPS vs PBS,  $P<0.001$ );相应地,释放到培养基中的 irisin 浓度也明显下降(图 1b,  $P<0.001$ )。



注: a, FNDC5 蛋白免疫印迹和定量结果; b, HUVECs 培养基中 irisin 浓度。\* 表示与 PBS 组相比,  $P<0.001$ 。

图 1 LPS 抑制内皮细胞 irisin 的表达分泌

### 2.2 irisin 改善 LPS 诱导的内皮细胞损伤

如表 1 所示, LPS 处理明显抑制 HUVECs 存活, LDH 释放量也显著增加( $P<0.001$ ); irisin 预处理则增

加细胞存活率、抑制 LDH 释放,减轻 LPS 诱导的内皮细胞损伤( $P<0.001$ )。

表 1 irisin 改善 LPS 诱导的内皮细胞损伤

组别	$A_{450}$ 值	存活率/%	LDH/(U $\cdot$ L $^{-1}$ )
PBS+vehicle	0.603 $\pm$ 0.053	100.000 $\pm$ 8.787	90.167 $\pm$ 8.519
PBS+irisin	0.612 $\pm$ 0.053	101.521 $\pm$ 5.954	87.667 $\pm$ 10.328
LPS+vehicle	0.455 $\pm$ 0.022 *	75.505 $\pm$ 3.791 *	272.667 $\pm$ 24.833 *
LPS+irisin	0.584 $\pm$ 0.032 #	96.821 $\pm$ 5.332 #	115.167 $\pm$ 8.658 #

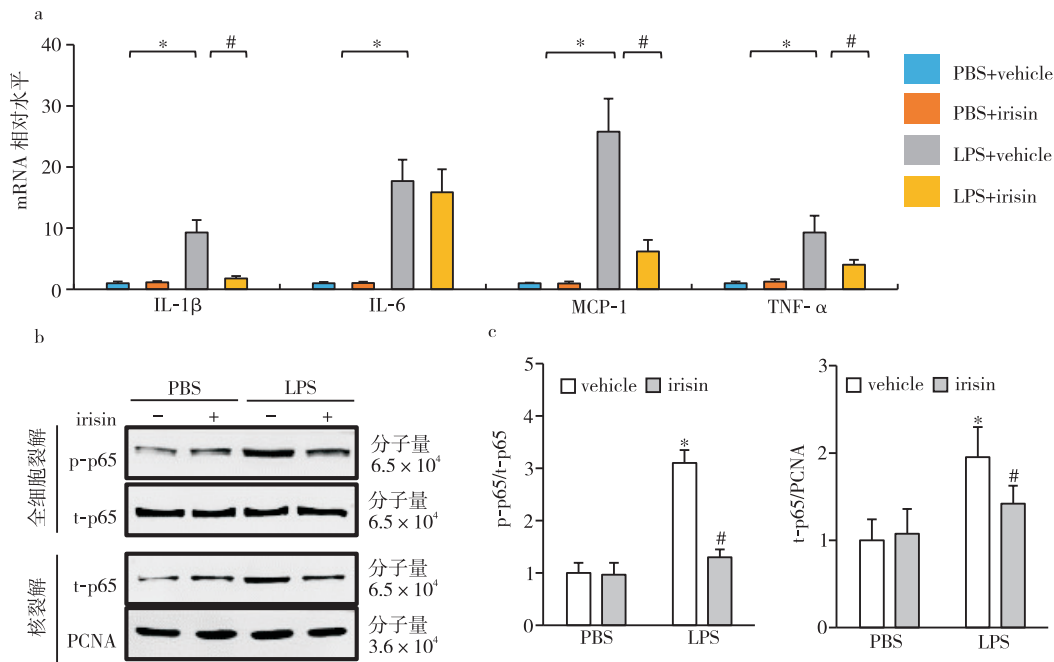
注: \* 表示与 PBS+vehicle 组相比,  $P<0.001$ ; # 表示与 LPS+vehicle 组相比,  $P<0.001$ 。

### 2.3 irisin 减轻 LPS 诱导的内皮细胞炎症反应

炎症反应在 LPS 诱导的内皮细胞损伤中发挥重要作用。如图 2a 所示, LPS 刺激明显增加内皮细胞炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 水平( $P<0.001$ ); 而 irisin 保护组细胞 IL-1 $\beta$ 、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 水平则明显下降( $P<0.001$ ), 但 IL-6 表达不受影响( $P>0.05$ )。此外研究还发现, irisin 处理可抑制 LPS 诱导的内皮细胞 p65 蛋白磷酸化和核转位(图 2b,  $P<0.05$ )。

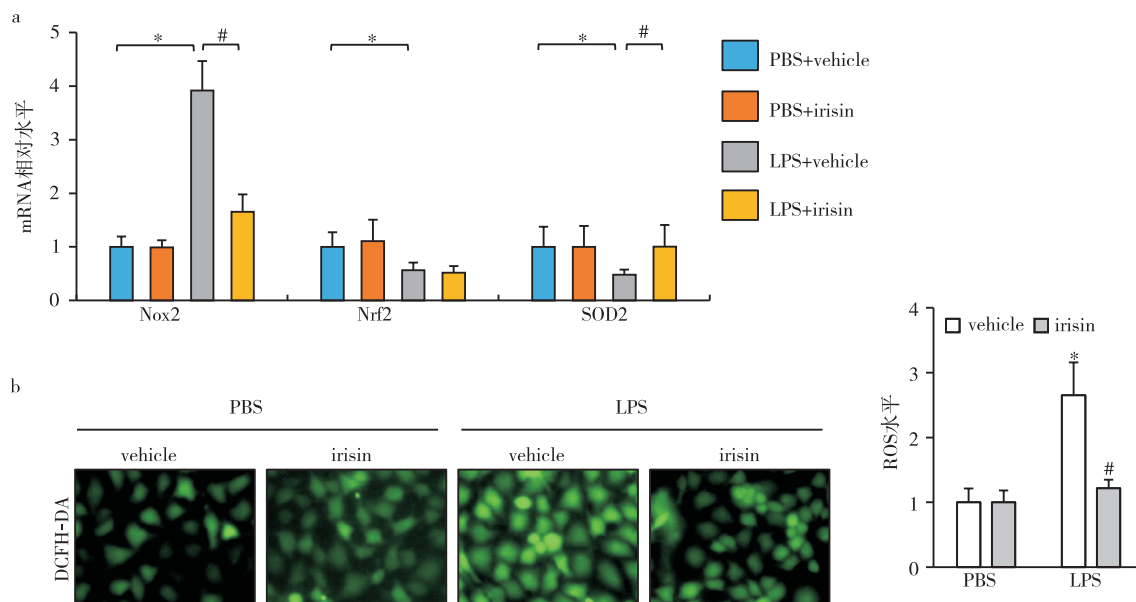
### 2.4 irisin 抑制 LPS 诱导的内皮细胞氧化应激

氧化应激反应也参与 LPS 诱导的内皮细胞损伤过程。如图 3a 所示, irisin 处理抑制 LPS 诱导的 Nox2 表达并增加抗氧化酶 SOD2 转录( $P<0.05$ ), 但对 Nrf2 的 mRNA 水平无影响, 这与笔者团队以前的报道一致( $P>0.05$ )。生化检测也说明, irisin 处理可抑制 LPS 诱导的脂质过氧化, 细胞抗氧化酶 CAT 和 GSH-Px 活性也得到恢复( $P<0.001$ ) (表 2)。DCFH-DA 染色结果进一步证明, irisin 抑制 LPS 诱导的内皮细胞 ROS 生成(图 3b,  $P<0.05$ )。



注:a,炎症指标的 mRNA 相对水平定量;b,p65 蛋白磷酸化和核转位免疫印迹结果;c,p65 蛋白磷酸化和核转位定量结果。p-p65,p65 磷酸化蛋白;t-p65,p65 总蛋白。\*表示与 PBS+vehicle 组相比, $P<0.001$ ;#表示与 LPS+vehicle 组相比, $P<0.01$ 。

图 2 irisin 减轻 LPS 诱导的内皮细胞炎症反应



注:a,氧化应激指标的 mRNA 相对水平定量;b,DCFH-DA 染色结果。\*表示与 PBS+vehicle 组相比, $P<0.05$ ;#表示与 LPS+vehicle 组相比, $P<0.05$ 。

图 3 irisin 抑制 LPS 诱导的内皮细胞氧化应激

表 2 irisin 对内皮细胞氧化应激指标 MDA、CAT 和 GSH-Px 的影响

组别	MDA/(nmol·mg <sup>-1</sup> )	CAT/(U·mg <sup>-1</sup> )	GSH-Px/(U·mg <sup>-1</sup> )
PBS+vehicle	0.563±0.117	40.997±5.661	4.533±0.440
PBS+irisin	0.505±0.138	41.070±10.097	4.612±0.542
LPS+vehicle	1.970±0.442 *	17.942±3.210 *	1.287±0.142 *
LPS+irisin	0.777±0.099 #	32.290±3.187 #	3.305±0.362 #

注: \*表示与 PBS+vehicle 组相比, $P<0.001$ ;#表示与 LPS+vehicle 组相比, $P<0.001$ 。



### 3 讨论

内皮细胞损伤是脓毒症发展恶化的中心环节。LPS 是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要组成部分,是脓毒症过程中内皮细胞受损的常见致病因子<sup>[2-3]</sup>。本研究发现 LPS 处理可明显抑制内皮细胞 irisin 表达分泌,而 irisin 预处理则改善 LPS 诱导的内皮细胞损伤,表现为细胞存活率增加、LDH 释放减少。此外,研究还发现,irisin 预处理可减轻 LPS 诱导的内皮细胞炎症和氧化应激反应。上述结果表明,irisin 对 LPS 诱导的内皮细胞炎症和氧化应激损伤具有明显的保护作用。

炎症和氧化应激反应在 LPS 诱导的内皮细胞损伤中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。LPS 刺激时,转录因子 p65 蛋白磷酸化和核转位程度增加,促进炎症因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等合成分泌,增加内皮细胞炎症损伤<sup>[12]</sup>。而产生 ROS 的主要酶 Nox2 在 LPS 作用下表达上调,增加细胞内 ROS 生成,同时抗氧化酶 SOD2、CAT 和 GSH-Px 等合成受抑制,造成细胞氧化/抗氧化状态失衡,引发内皮细胞氧化应激损伤<sup>[13]</sup>。炎症和氧化应激在这个过程中相互诱导,导致内皮功能障碍。Nrf2 是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子,同时也是维持细胞内氧化还原稳态的中枢调节者<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>表明,调节 AMPK/PI3K/Akt 介导的 Nrf2 抗氧化防御机制,表现出显著的缓解炎症能力,同时通过靶向炎症小体 NLRP3/NF- $\kappa$ B p65/IL-1 $\beta$  信号通路,在减少氧化应激方面也显示出显著的功效。还有研究<sup>[16]</sup>表明,Nrf2 通过阻断 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子的转录来抑制 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应。Mazur-Bialy 等<sup>[17]</sup>也发现 irisin 可通过调节 Nrf2/HO-1/HMGB1 通路,从而激活抗氧化机制,同时抑制促炎性高迁移率族蛋白 B1 的释放。笔者团队前期研究<sup>[10]</sup>发现,irisin 不影响 H9c2 心肌细胞 Nrf2 转录,但可抑制阿霉素引起的 Nrf2 核输出和降解,从而增加细胞的抗氧化能力。本研究也发现,irisin 预处理不影响内皮细胞 Nrf2 的 mRNA 水平,但仍可抑制 LPS 诱导的 HUVECs 氧化应激损伤。其他研究<sup>[18]</sup>也表明,irisin 可通过多种机制保护血管内皮功能,包括上调 Akt/mTOR/Nrf2 来减少氧化应激介质的产生,通过激活 AMPK-PI3K-Akt-eNOS 促进内皮依赖性血管舒张通路,并通过激活 ERK 增殖通路来增加内皮细胞活力以及下调 Bad/Bax/Caspase 3 促凋亡途径。

irisin 是新发现的一种由运动诱导产生的肌肉因子,是由 FNDC5 经蛋白水解后形成<sup>[4]</sup>。FNDC5 蛋白由 N 端信号序列、纤连蛋白 III 型结构域、未识别区域、跨膜结构域和 C 端部分组成。FNDC5 的 C 端片段位于细胞质中,而细胞外 N 端部分和纤连蛋白 III 型结构

域被 ADAM10 蛋白酶裂解产生 irisin<sup>[19]</sup>。irisin 表达分布广泛,研究<sup>[5]</sup>表明 irisin 主要表达于骨骼肌细胞,由运动诱导释放入血后可增加白色脂肪组织棕化并改善机体肥胖和胰岛素抵抗等糖脂代谢紊乱。笔者团队前期研究发现,irisin 在心肌细胞中也有较高的表达水平,并可改善阿霉素诱导的氧化应激反应和心肌细胞凋亡<sup>[10]</sup>,此前笔者团队也总结了 irisin 在多种心血管代谢疾病中的作用<sup>[20]</sup>。本研究中,在内皮细胞中也检测到 irisin 的表达,且其表达水平在 LPS 刺激下明显受抑制。除调控机体代谢状态外,irisin 还参与多种病理生理过程。研究<sup>[21]</sup>显示,irisin 可减轻压力负荷诱导的心肌肥厚,并可改善小鼠心肌缺血再灌注损伤。Madhu 等<sup>[22]</sup>发现,irisin 可改善阿尔茨海默病发生过程中的神经炎症和认知功能障碍。此外,大量研究<sup>[23-24]</sup>证实 irisin 可直接靶向细胞线粒体,缓解线粒体功能失调和细胞氧化应激损伤。Chen 等<sup>[25]</sup>检测发现,急性重症胰腺炎患者血液中 irisin 水平明显降低,且其水平可作为患者器官衰竭和死亡发生的独立危险因素。Fan 等<sup>[26]</sup>研究发现,irisin 可通过减轻炎症反应来改善小肠缺血再灌注损伤。除此之外,还有研究<sup>[27-28]</sup>证明,irisin 可通过下调炎症细胞因子表达和抑制肺泡巨噬细胞焦亡来减轻急性肺损伤。上述结果提示,irisin 在炎症反应和氧化应激损伤调节上发挥重要作用。鉴于此,irisin 在炎症和氧化应激损伤的治疗上可能发挥重要作用<sup>[29]</sup>。本研究证实,irisin 预处理可明显改善 LPS 诱导的内皮细胞炎症反应和氧化应激损伤。

综上所述,本研究证明 irisin 对 LPS 诱导的内皮细胞炎症和氧化应激损伤具有明显的保护作用。这些发现为未来深入研究 irisin 在血管内皮功能保护中的潜在应用提供了理论依据。特别是在脓毒症等炎症相关疾病中,irisin 可能作为一种新型的治疗靶点,通过调控内皮细胞的炎症反应和氧化应激,减少细胞损伤,从而改善患者的预后。irisin 应用于多种与内皮功能障碍相关的疾病治疗,具有广阔的前景,进一步的研究将有助于揭示 irisin 在临床中的具体应用价值,并推动其在心血管疾病和炎症性疾病中的转化应用。

### 参考文献

- [1] 胡灿,唐其柱,张宁,等. 苦参碱对脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞炎症反应及氧化应激的影响[J]. 中华生物医学工程杂志,2018,24(5):305-310.
- [2] Huang X, Dai Z, Cai L, et al. Endothelial p110 $\gamma$ PI3K mediates endothelial regeneration and vascular repair after inflammatory vascular injury [J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1093-1103.
- [3] 马可,王中英,孙喜伟,等. 肝素在脂多糖诱导急性损伤大鼠血管内皮细胞损伤中的作用及核因子- $\kappa$ B、白介素-1 $\beta$ 、白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  变化[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(8):1310-1312.

- [4] Zhang X, Hu C, Yuan YP, et al. A brief overview about the physiology of fibronectin type III domain-containing 5[J]. *Cell Signal*, 2020, 76: 109805.
- [5] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [6] Song R, Zhao X, Cao R, et al. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells[J]. *Gene*, 2021, 769: 145209.
- [7] Pan JA, Zhang H, Lin H, et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102120.
- [8] Zhu D, Zhang X, Wang F, et al. Irisin rescues diabetic cardiac microvascular injury via ERK1/2/Nrf2/HO-1 mediated inhibition of oxidative stress[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109170.
- [9] Deng X, Huang W, Peng J, et al. Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 260-275.
- [10] Zhang X, Hu C, Kong CY, et al. FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 27(2): 540-555.
- [11] Hu C, Zhang X, Hu M, et al. Fibronectin type III domain-containing 5 improves aging-related cardiac dysfunction in mice[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(3): e13556.
- [12] Wei H, Sun M, Wang R, et al. Puerarin mitigated LPS-ATP or HG-primed endothelial cells damage and diabetes-associated cardiovascular disease via ROS-NLRP3 signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18239.
- [13] Hou H, Qin X, Li G, et al. Nrf2-mediated redox balance alleviates LPS-induced vascular endothelial cell inflammation by inhibiting endothelial cell ferroptosis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3335.
- [14] Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1169-1203.
- [15] Moustafa PE, Abo El Nasr NME, Shabana ME, et al. Fisetin mitigates letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rats; crosstalk of AMPK/PI3K/AKT-mediated-Nrf2 antioxidant defense mechanism and the inflammasome NLRP3/NF- $\kappa$ B P65/IL-1 $\beta$  signaling pathways[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 8077-8088.
- [16] Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11624.
- [17] Mazur-Bialy AI, Pochev E. The time-course of antioxidant irisin activity: role of the Nrf2/HO-1/HMGB1 axis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1): 88.
- [18] Luna-Ceron E, Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. Current insights on the role of irisin in endothelial dysfunction[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2022, 20(3): 205-220.
- [19] Grzeszczuk M, Dziegiel P, Nowinska K. The role of FNDC5/Irisin in cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 277.
- [20] Zhang X, Hu C, Wu HM, et al. Fibronectin type III domain-containing 5 in cardiovascular and metabolic diseases: a promising biomarker and therapeutic target[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9): 1390-1400.
- [21] Ho MY, Wang CY. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2103.
- [22] Madhu LN, Somayaji Y, Shetty AK. Promise of irisin to attenuate cognitive dysfunction in aging and Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 78: 101637.
- [23] Liu JF, Su G, Chen LX, et al. Irisin attenuates apoptosis following ischemia-reperfusion injury through improved mitochondria dynamics and ROS suppression mediated through the PI3K/Akt/mTOR axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4261-4272.
- [24] Wang PW, Pang Q, Zhou T, et al. Irisin alleviates vascular calcification by inhibiting VSMC osteoblastic transformation and mitochondria dysfunction via AMPK/Drp1 signaling pathway in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 36-45.
- [25] Chen S, Wang L, Gao X, et al. Characterization of serum irisin in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(8): 985-991.
- [26] Fan X, Du J, Wang MH, et al. Irisin contributes to the hepatoprotection of dexmedetomidine during intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7857082.
- [27] Han Z, Ma J, Han Y, et al. Irisin attenuates acute lung injury by suppressing the pyroptosis of alveolar macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(4): 32.
- [28] Ma LY, Liu JM, Du GL, et al. Irisin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by downregulating inflammatory cytokine expression through miR-199a-mediated Rad23b overexpression[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 404(2): 112593.
- [29] Trettel C, Pelozin B, Barros MP, et al. Irisin: an anti-inflammatory exerkine in aging and redox-mediated comorbidities[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1106529.

收稿日期: 2024-07-07