

## 冬凌草甲素缓解脂多糖诱导的脓毒症心肌损伤

王丹<sup>1</sup> 张旭涛<sup>2</sup> 卢艳雨<sup>1</sup> 戴东普<sup>1</sup> 孟心国<sup>1</sup> 刘永荣<sup>3</sup> 张彬彬<sup>1</sup>

(1. 郑州大学第一附属医院心血管内科, 河南 郑州 450052; 2. 武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060; 3. 重庆市合川区人民医院心内科, 重庆 401520)

**【摘要】目的** 探索冬凌草甲素(Ori)在脂多糖(LPS)诱导的脓毒症心肌损伤中的作用与机制。**方法** 将6~8周C57BL/6J小鼠随机分为3组:对照组、LPS组、Ori组,每组8只小鼠,通过LPS诱导脓毒症心肌损伤。利用超声心动图检测小鼠的心功能变化。血清生化检测各组小鼠的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶水平。HE染色评估小鼠的心肌损伤与炎症细胞浸润情况。蛋白质印迹法检测各组小鼠左室心肌中核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)和血红素加氧酶1(HO-1)表达水平。**结果** 超声心动图显示Ori改善LPS诱导的小鼠心功能不全。血清生化检测显示,LPS导致小鼠SOD表达水平下降,MDA、LDH、CK-MB表达水平升高,而给予Ori处理的小鼠可上调SOD表达水平,下调MDA、LDH、CK-MB表达水平。蛋白质印迹法检测显示Ori腹腔注射明显上调Nrf2和HO-1的表达水平。**结论** Ori可有效提升心肌抗氧化应激能力,缓解LPS诱导的心肌损伤,其可能通过Nrf2/HO-1通路发挥作用。

**【关键词】** 冬凌草甲素;脂多糖;脓毒症心肌损伤;氧化应激

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.05.019

## Oridonin Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Septic Myocardial Injury

WANG Dan<sup>1</sup>, ZHANG Xutao<sup>2</sup>, LU Yanyu<sup>1</sup>, DAI Dongpu<sup>1</sup>, MENG Xinguo<sup>1</sup>, LIU Yongrong<sup>3</sup>, ZHANG Binbin<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China; 2. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 3. Department of Cardiology, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China)

**【Abstract】Objective** To explore the role and mechanism of oridonin (Ori) in septic myocardial injury induced by lipopolysaccharide (LPS). **Methods** 6~8 weeks C57BL/6J mice were randomly divided into 3 groups: the control group, the LPS group and the Ori group, with 8 mice in each group, and septic myocardial injury was subsequently induced by LPS administration. The changes of cardiac function in mice were detected by echocardiography. Serum biochemical detection of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH) levels in mice of each group was performed. HE staining was used to evaluate myocardial injury and inflammatory cell infiltration in mice. The expression levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) in left ventricular myocardium of mice in each group was detected by Western blotting. **Results** Echocardiography showed that Ori improved LPS-induced cardiac dysfunction in mice. Serum biochemical detection showed that SOD decreased and MDA, LDH and CK-MB increased in mice treated with LPS, while SOD increased and MDA, LDH and CK-MB expression levels decreased in mice treated with Ori. Western blotting showed that intraperitoneal injection of Ori significantly upregulated the expression levels of Nrf2 and HO-1. **Conclusion** Ori can effectively enhance myocardial anti-oxidative stress and alleviate LPS-induced myocardial injury, which may be played by Nrf2/HO-1 pathway.

**【Keywords】** Oridonin; Lipopolysaccharide; Septic myocardial injury; Oxidative stress

脓毒症是一种感染引起的全身性疾病,可导致多器官功能障碍与循环衰竭,并发症严重且死亡率高,严重影响居民健康<sup>[1-3]</sup>。临床上,有30%~60%的脓毒症患者可观察到心功能障碍,左室功能障碍是脓毒症最为常见的并发症之一<sup>[4]</sup>。虽然有大量关于脓毒

症导致的心肌损伤的研究,但其发病机制复杂,目前仍缺乏特异性的治疗<sup>[5-7]</sup>。近期的研究聚焦于抗氧化应激系统失衡在脓毒症心肌损伤中的重要地位,核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1,

HO-1) 通路是目前研究最多的信号通路之一, 有研究表明感染与 Nrf2 活性呈负相关, Nrf2/HO-1 在抗氧化应激反应与抗炎因子释放中发挥重要作用<sup>[8-10]</sup>。冬凌草甲素 (oridonin, Ori) 是一种二萜类化合物, 是从天然抗炎草药冬凌草中分离得到的主要活性成分, 具有广泛生物学活性<sup>[11]</sup>。既往研究<sup>[12-15]</sup>表明, Ori 在结肠炎、神经炎、关节炎、急性肺损伤等疾病中发挥明显抗炎作用。此外, Ori 在心肌梗死模型中被发现具有明显抗细胞凋亡和抗炎反应功能<sup>[16]</sup>。提示 Ori 具有强大的抗炎作用, 但 Ori 在脓毒症心肌损伤中的作用与机制尚不清楚。本研究旨在探讨 Ori 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的脓毒症心肌损伤中的作用与潜在机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物与分组

实验选用 6~8 周成年无特定病原体级 C57BL/6J 雄性小鼠, 饲养于恒温环境 $[(24 \pm 2)^\circ\text{C}]$ , 小鼠自由摄取灭菌饲料及酸化饮用水。将小鼠随机分为 3 组, 对照 (control, Con) 组 ( $n=8$ ), 腹腔连续 10 d 注射 0.9% 生理盐水; LPS 组 ( $n=8$ ), 腹腔连续 10 d 注射 0.9% 生理盐水后, 腹腔注射 LPS (10 mg/kg) 构建脓毒症心肌损伤模型; Ori 组 ( $n=8$ ), 腹腔连续 10 d 注射 Ori (25 mg/kg) 后, 腹腔注射 LPS (10 mg/kg) 构建模型。

### 1.2 药品与试剂

Ori 购自上海源叶生物科技有限公司 (纯度  $\geq 98\%$ ), Nrf2 抗体购自 Abcam (ab62352, 1:200), HO-1 抗体购自 Abclonal (A21911, 1:1000), 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体购自 CST (#2118, 1:1000), 聚偏二氟乙烯膜购自美国米利波尔公司, HE 染色液购自武汉赛维尔公司。

### 1.3 超声心动图检查

LPS 注射 24 h 后用 3% 异氟醚麻醉小鼠, 取仰卧位后超声心动图测量小鼠的心功能指标, 包含射血分数 (ejection fraction, EF) 和短轴缩短率 (fractional shortening, FS)。

### 1.4 血清生化检测

注射 LPS 或生理盐水 24 h 后, 从小鼠眼球取血, 静置 1 h 后, 以 3 500 r/min 的速度在 4 °C 离心机中离心 15 min。收集上清液, 检测血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB) 及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平, 检测方法按照试剂盒说明书的步骤。

### 1.5 蛋白质印迹法

小鼠处死后取左心室心肌组织迅速置于液氮中

冷冻, 在干冰上用灭菌的剪刀和镊子取 25 mg 心脏组织置于盛有无菌研磨珠的 1.5 mL EP 管中, 加入适量的放射免疫沉淀法裂解缓冲液进行研磨, 然后将充分研磨后的组织裂解液进行超声裂解, 提取总蛋白, 使用二喹啉甲酸蛋白定量法试剂盒检测蛋白浓度。浓度配平之后用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法对蛋白进行电泳分离, 然后电转至聚偏二氟乙烯膜。聚偏二氟乙烯膜用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 裁剪合适大小的条带后加入相应的一抗在 4 °C 冰箱过夜孵育。第 2 天, 室温下孵育二抗 1 h。使用 ECL 显影液在 Bio-Rad ChemiDoc XRS+ 成像系统显影。

### 1.6 HE 染色

处死小鼠后, 取出心脏, 迅速浸于 10% 福尔马林中固定 24 h。石蜡包埋后切成 5  $\mu\text{m}$  的切片, 然后根据说明书的步骤进行 HE 染色, 染色完成后在显微镜下观察并对代表性区域进行拍照, 评价心肌组织结构与炎症浸润情况。

### 1.7 数据分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件分析和处理数据。所有数据均以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间数据采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Ori 腹腔注射改善 LPS 诱导的左心室功能障碍

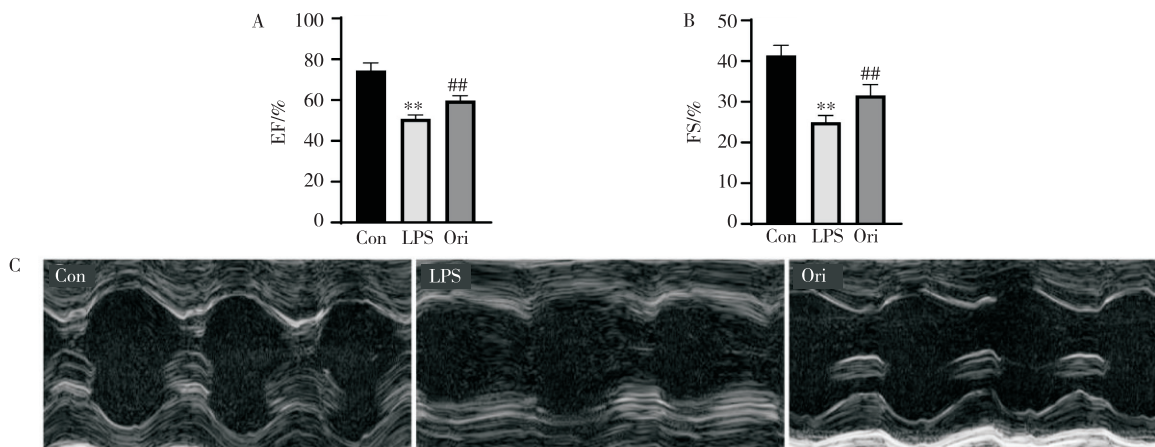
通过 LPS 诱导脓毒症后, 利用超声心动图检测各组小鼠的心脏功能, 表 1 中的结果表明, LPS 组小鼠对比 Con 组小鼠 EF 和 FS 明显下降, 提示 LPS 导致小鼠左心室心功能下降。而经过 Ori 处理的小鼠心功能指标对比 LPS 组明显得到缓解 (图 1)。上述实验结果表明 Ori 腹腔注射可显著改善 LPS 诱导的心功能障碍。

### 2.2 Ori 对 LPS 诱导的氧化应激血清标志物变化的影响

收集各组小鼠的血清样本, 进行生化标志物检测 (表 2)。图 2 中的结果表明, LPS 明显导致血清中 SOD 下降、MDA 上调, 而经过 Ori 处理, 小鼠的前述指标明显改善 (图 2A 和 B), 表明经过 Ori 治疗的小鼠抗氧化应激能力显著提升。心肌损伤标志物检测结果表明, Ori 组小鼠的 LDH 和 CK-MB 水平较 LPS 组明显下降 (图 2 C 和 D)。结果表明 Ori 可明显阻止 LPS 导致的心肌细胞损伤, 改善氧化应激。

表 1 各组小鼠超声心动图检测结果

分组	EF/%	FS/%
Con	74.42 $\pm$ 1.33	41.39 $\pm$ 0.89
LPS	50.78 $\pm$ 0.68	24.96 $\pm$ 0.59
Ori	59.74 $\pm$ 0.85	31.57 $\pm$ 0.95

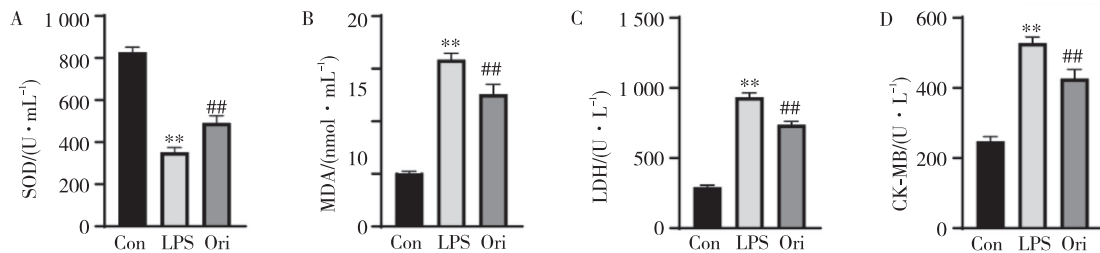


注:A 和 B 为各组小鼠 EF 和 FS 的统计结果,C 为各组小鼠的超声心动图检查代表图。 \*\* 表示与 Con 组对比,  $P < 0.01$ ; ## 表示与 LPS 组对比,  $P < 0.01$ 。

图 1 Ori 腹腔注射处理改善小鼠心功能不全

表 2 各组小鼠血清生化标志物表达水平

分组	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> )	LDH/(U·L <sup>-1</sup> )	CK-MB/(U·L <sup>-1</sup> )
Con	826.92±8.78	5.11±0.05	291.88±5.24	247.67±4.86
LPS	351.13±8.35	15.85±0.22	933.53±11.01	527.71±6.29
Ori	491.28±12.15	12.56±0.34	737.80±8.50	426.94±9.09



注:A~D 为各组小鼠血清 SOD、MDA、LDH、CK-MB 的检测结果。 \*\* 代表与 Con 组对比,  $P < 0.01$ ; ## 代表与 LPS 组对比,  $P < 0.01$ 。

图 2 Ori 腹腔注射改善 LPS 诱导的血清学指标变化

### 2.3 Ori 腹腔注射减少心肌组织的炎症细胞浸润

先前的研究表明脓毒症心肌损伤会导致心肌组织间炎症细胞浸润,本研究通过 HE 染色观察不同组别小鼠心肌的变化。结果显示,Con 组小鼠心肌纤维结构正常,无明显炎症细胞浸润。LPS 处理的小鼠心

肌组织间出现明显的炎性细胞浸润,心肌纤维排列紊乱,表明 LPS 导致心肌出现损伤。而给予 Ori 处理的小鼠,炎症细胞浸润对比 LPS 组小鼠明显减少(图 3),表明 Ori 腹腔注射可明显改善 LPS 导致的心肌损伤。

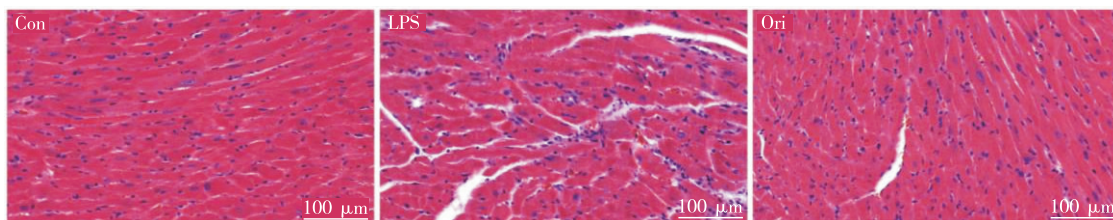
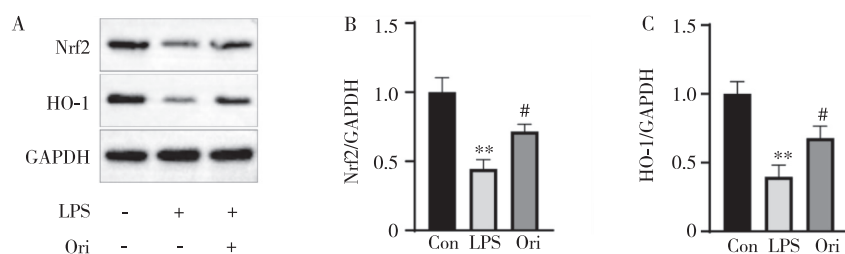


图 3 Ori 处理对心肌病理学检查的影响

### 2.4 Ori 通过 Nrf2/HO-1 通路缓解氧化应激

由于 Ori 可增加心肌的抗氧化应激能力,为了探讨 Ori 治疗脓毒症心肌损伤的潜在机制,本研究检测了心肌组织 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达水平。结果表

明,LPS 导致心肌中 Nrf2 和 HO-1 蛋白明显下降,但经过 Ori 腹腔注射的小鼠心肌中的 Nrf2 和 HO-1 表达水平明显上调(图 4),提示 Ori 可能通过 Nrf2/HO-1 通路改善 LPS 诱导的氧化应激,从而减少心肌损伤。



注:A为Nrf2、HO-1的蛋白质印迹法检测结果;B和C为Nrf2和HO-1以GAPDH为内参的相对定量结果。\*\*代表与Con组对比, $P < 0.01$ ;#代表与LPS组对比, $P < 0.05$ 。

图4 Ori激活Nrf2/HO-1通路改善LPS诱导的氧化应激

### 3 讨论

脓毒症是一种严重的全身感染性疾病,可引起多器官功能障碍,脓毒症心肌损伤是最常见的并发症之一<sup>[17]</sup>。然而,目前尚无针对脓毒症心肌损伤的特异性治疗药物,临床上主要以对症支持治疗为主,因此,探讨脓毒症心肌损伤的发生发展机制,开发针对脓毒症心肌损伤的特异性治疗靶点,对改善脓毒症患者预后具有十分重要的意义<sup>[18]</sup>。目前的研究表明,抗氧化应激能力失调在脓毒症心肌损伤中占据重要地位。虽然氧化应激的内在机制目前尚不完全清楚,但现有研究<sup>[10,19-21]</sup>揭示了Nrf2/HO-1在抗氧化应激中的重要地位。Nrf2是细胞中调节抗氧化应激能力的关键因子,生理情况下,Nrf2处于未激活状态;在氧化应激等病理刺激下,Nrf2被激活并易位至细胞核中,促进下游抗氧化应激酶HO-1、SOD等的转录与激活。其中,HO-1是一个重要的抗氧化应激酶,可将血红素转化为一氧化碳和胆红素,HO-1及其产物可清除活性氧,发挥抗氧化与抗炎作用,缓解脓毒症引起的心肌细胞损伤<sup>[22]</sup>。

近年来,越来越多的研究<sup>[23-25]</sup>指出生物碱、萜类化合物、类黄酮等天然中草药活性物质具有抗氧化、抗炎作用。冬凌草是一种常见中草药,具有消炎、清热、解毒等效果,主要分布在南太行山麓和济源王屋山。Ori是冬凌草中分离得到的一种二萜类化合物,具有广泛的抗氧化应激、抗炎作用。既往研究<sup>[16,26-27]</sup>表明,Ori在急性胰腺炎、急性肺损伤、心肌梗死中均具有抗氧化应激作用,可上调抗氧化应激因子的表达。Ori具有潜在的缓解脓毒症心肌损伤价值,但目前尚无相关研究。LPS可诱发脓毒症,破坏细胞的氧化应激与抗氧化应激平衡,从而导致心肌损伤<sup>[28]</sup>。本研究结果表明,Ori的腹腔注射可明显缓解LPS诱导的心功能下降,抑制炎症细胞的浸润,阻止心肌损伤。通过血清生化标志物的检查,发现Ori可明显提升抗氧化应激酶SOD的表达水平,下调MDA,并降低心肌损伤标志物LDH与CK-MB的水平。通过进一步的鉴

定,发现Ori处理明显激活了心肌中Nrf2与HO-1的表达,表明Ori的抗氧化应激能力很可能与Nrf2/HO-1通路有关,Nrf2的激活对改善心肌抗氧化应激能力具有重要作用。本研究揭示了Ori在抗脓毒症心肌损伤中的治疗潜力,Ori可激活Nrf2以及下游的抗氧化应激酶的表达水平,调节心肌的抗氧化应激能力,保护心肌免受损伤。

综上所述,Ori可能通过激活Nrf2/HO-1信号通路发挥抗氧化应激能力,减轻脓毒症诱导的炎症细胞浸润以及氧化应激,从而发挥保护心肌功能的作用,为以Nrf2为靶点开发特异性药物治疗脓毒症心肌损伤提供了一定理论依据。

### 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] Mushtaq A, Kazi F. Updates in sepsis management [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(1):24.
- [3] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87.
- [4] Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):112.
- [5] Giustozzi M, Ehrlinger H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment [J]. *Blood Rev*, 2021, 50:100864.
- [6] Ji T, Liu Q, Yu L, et al. GAS6 attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction through NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210:195-211.
- [7] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Mil Med Res*, 2016, 3:30.
- [8] Tan Y, Wan HH, Sun MM, et al. Cardamonin protects against lipopolysaccharide-induced myocardial contractile dysfunction in mice through Nrf2-regulated mechanism [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3):404-413.
- [9] Lu SM, Yang B, Tan ZB, et al. TaoHe ChengQi decoction ameliorates sepsis-induced cardiac dysfunction through anti-ferroptosis via the Nrf2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155597.
- [10] Fang Z, Wang G, Huang R, et al. Astilbin protects from sepsis-induced cardiac injury through the NRF2/HO-1 and TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2):1044-1058.

- [11] He H, Jiang H, Chen Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2550.
- [12] Wang M, Xu B, Liu L, et al. Oridonin attenuates dextran sulfate sodium? induced ulcerative colitis in mice via the Sirt1/NF- $\kappa$ B/p53 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(4):312.
- [13] Wang S, Yang H, Yu L, et al. Oridonin attenuates A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced neuroinflammation and inhibits NF- $\kappa$ B pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104745.
- [14] Zhang ZY, Daniels R, Schluesener HJ. Oridonin ameliorates neuropathological changes and behavioural deficits in a mouse model of cerebral amyloidosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(12):1566-1576.
- [15] Jia T, Cai M, Ma X, et al. Oridonin inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by activating PPAR- $\gamma$ [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69:382-388.
- [16] Gao RF, Li X, Xiang HY, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor Oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90:107133.
- [17] Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting[J]. *Cells*, 2022, 11(18):2833.
- [18] Zhang K, Wang Y, Chen S, et al. TREM2<sup>hi</sup> resident macrophages protect the septic heart by maintaining cardiomyocyte homeostasis[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1):129-146.
- [19] Zhang Q, Liu J, Duan H, 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.
- [20] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78.
- [21] Zhang Q, Luo C, Li Z, et al. Astaxanthin activates the Nrf2/Keap1/HO-1 pathway to inhibit oxidative stress and ferroptosis, reducing triphenyl phosphate (TPhP)-induced neurodevelopmental toxicity[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 271:115960.
- [22] Sun YY, Zhu HJ, Zhao RY, 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.
- [23] Li L, Luo W, Qian Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59:152774.
- [24] Li J, Deng SH, Li J, et al. Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):29.
- [25] Yao H, He Q, Huang C, et al. Panaxatriol saponin ameliorates myocardial infarction-induced cardiac fibrosis by targeting Keap1/Nrf2 to regulate oxidative stress and inhibit cardiac-fibroblast activation and proliferation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190:264-275.
- [26] Du X, Que W, Hu X, et al. Oridonin prolongs the survival of mouse cardiac allografts by attenuating the NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:719574.
- [27] Yang H, Lv H, Li H, et al. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):62.
- [28] Li N, Zhou H, Wu H, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101215.

收稿日期:2024-10-29

## (上接第 464 页)

- [13] Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10318):2247-2257.
- [14] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78.
- [15] Apolloni S, Fabbriozzi P, Amadio S, et al. Novel P2X7 antagonist ameliorates the early phase of ALS disease and decreases inflammation and autophagy in SOD1-G93A mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10649.
- [16] Liu C, She Y, Huang J, et al. HMGB1-NLRP3-P2X7R pathway participates in PM(2.5)-induced hippocampal neuron impairment by regulating microglia activation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 239:113664.
- [17] Wu X, Liu Z, Yu XY, et al. Autophagy and cardiac diseases: therapeutic potential of natural products[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1):314-341.
- [18] Xiao C, Wang K, Xu Y, et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts via the exosomal transfer of miR-125b[J]. *Circ Res*, 2018, 123(5):564-578.
- [19] Yang J, Tong T, Zhu C, et al. Peli1 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by impairing autophagy flux via its E3 ligase mediated ubiquitination of P62[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173:30-46.
- [20] Zhong X, Wang K, Wang Y, et al. Angiotensin II directly bind P2X7 receptor to induce myocardial ferroptosis and remodeling by activating human antigen R[J]. *Redox Biol*, 2024, 72:103154.
- [21] Amini M, Frisch J, Jost P, et al. Purinergic receptor P2X7 regulates interleukin-1 $\alpha$  mediated inflammation in chronic kidney disease in a reactive oxygen species-dependent manner[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(3):457-475.

收稿日期:2024-12-16