

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250327.0939.004\(2025-03-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250327.0939.004(2025-03-27))

丁酸通过抑制铁死亡对脓毒症相关心肌功能障碍的保护作用研究^{*}

王世伟¹,李璐²,高良烽¹,朱长清¹,熊剑飞^{1△}
(上海交通大学医学院附属仁济医院:1. 急诊科;2. 营养科,上海 200127)

[摘要] **目的** 研究丁酸对脓毒症相关心肌功能障碍的保护作用。**方法** 选取健康 8 周清洁级雄性 SD 大鼠 30 只,将大鼠分为假手术组(SH 组, $n=10$)、脓毒症组(CL 组, $n=10$)和丁酸组(BU 组, $n=10$)。CL 组和 BU 组采用盲肠结扎穿孔(CLP)建立脓毒症模型,SH 组进行相同步骤的手术操作,但不行盲肠结扎、穿孔。SH 组和 CL 组术后 30 min 内采用生理盐水 5 mL 灌胃,BU 组采用丁酸盐(500 mg/kg)生理盐水溶液 5 mL 灌胃。比较干预后 3 组间心输出量(CO)、射血分数(EF)、心肌组织苏木精-伊红(HE)染色病理损伤、心肌电镜线粒体损伤、血清脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I(cTnI)、血清丁酸水平,Western blot 检测心肌组织长链酰基辅酶 A 合成酶 4(ACSL4)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达情况。**结果** 干预后,CL 组大鼠 BNP、cTnI 水平高于 SH 组,CO、EF 低于 SH 组,差异有统计学意义($P<0.05$);BU 组大鼠 BNP、cTnI 水平低于 CL 组,CO、EF 水平高于 CL 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HE 染色显示,CL 组心脏组织炎症细胞浸润程度及心肌细胞水肿程度均大于 SH 组,而 BU 组心脏组织炎症细胞浸润较 CL 组减轻。CL 组线粒体膜完整性受损,线粒体嵴不清晰,线粒体肿胀、空泡变性、破裂等;BU 组线粒体损伤较 CL 组减轻。CL 组、SH 组、BU 组丁酸水平由低到高分分别为(61.7 ± 21.6)、(95.3 ± 16.6)、(302.2 ± 49.7) $\mu\text{g/mL}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。CL 组 ACSL4 表达水平高于 SH 组,GPX4 表达水平低于 SH 组,差异有统计学意义($P<0.05$);BU 组 ACSL4 表达水平低于 CL 组,GPX4 表达水平高于 CL 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丁酸能改善脓毒症大鼠心肌损伤,这种保护作用可能与丁酸抑制心肌组织铁死亡相关。

[关键词] 脓毒症;心肌损伤;铁死亡;丁酸
[中图法分类号] R542.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0818-06

Protective effects of butyrate on sepsis-related myocardial dysfunction through ferroptosis inhibition^{*}

WANG Shiwei¹,LI Lu²,GAO Liangfeng¹,ZHU Changqing¹,XIONG Jianfei^{1△}
(1. Department of Emergency;2. Department of Nutrition,Renji Hospital,School of Medicine,Shanghai Jiao Tong University,Shanghai 200127,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effects of butyrate on sepsis-related myocardial dysfunction. **Methods** Thirty healthy 8-week-old male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: sham operation group (SH, $n=10$),sepsis group (CL, $n=10$),and butyrate group (BU, $n=10$). The CL and BU groups underwent cecal ligation and puncture (CLP) to establish sepsis models,while the SH group received the same surgical procedure without cecal ligation or puncture. Within 30 minutes post-operation,the SH and CL groups received 5 mL normal saline via gavage,whereas the BU group was administered 5 mL sodium butyrate solution (500 mg/kg) in normal saline. Cardiac output (CO) and ejection fraction (EF) were compared among the three groups. Myocardial histopathological injury was assessed by HE staining,and mitochondrial ultrastructural damage was observed by electron microscopy. Serum levels of brain natriuretic peptide (BNP),cardiac troponin I (cTnI),and butyrate were compared among groups. Western blot analysis was performed to detect and compare the expression levels of long-chain acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in myocardial tissues. **Results** After intervention,the BNP and cTnI levels in the CL group were higher than those in the SH group,while CO and EF were lower than those in the SH group ($P<0.05$). The BNP and cTnI levels in the BU group were lower than those in the CL group,whereas

^{*} 基金项目:上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-201902)。 [△] 通信作者,E-mail:jianfei_xiong@sina.com。

CO and EF levels were higher than those in the CL group ($P < 0.05$). HE staining of myocardial tissues revealed more severe inflammatory cell infiltration and myocardial cell edema in the CL group compared with the SH group, while the BU group showed reduced inflammatory cell infiltration. Mitochondrial membrane integrity was impaired in the CL group manifested by unclear cristae, swelling, vacuolar degeneration and rupture, whereas mitochondrial damage was attenuated in the BU group. Serum butyrate levels were measured as $(61.7 \pm 21.6) \mu\text{g/mL}$, $(95.3 \pm 16.6) \mu\text{g/mL}$ and $(302.2 \pm 49.7) \mu\text{g/mL}$ in the CL, SH and BU groups respectively ($P < 0.05$). The ACSL4 expression in the CL group was higher than that in the SH group, while GPX4 protein expression was lower than that in the SH group ($P < 0.05$). The BU group exhibited lower ACSL4 expression and higher GPX4 protein expression compared with the CL group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butyrate can ameliorate myocardial injury in septic rats, and its protective effect may be associated with the inhibition of myocardial ferroptosis.

[Key words] sepsis; myocardial injury; ferroptosis; butyrate

脓毒症是由感染引起的一种全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 可导致脓毒症心肌功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD), 甚至脓毒性休克^[1]。SIMD 是脓毒症的主要表现之一, 容易导致脓毒症患者的不良结局, 提高死亡率^[2-3]。因此, 临床上迫切需要找到针对 SIMD 的治疗方法。随着生物检测技术的进步, 相关研究表明肠道微生物群在脓毒症的病理生理中发挥着重要作用, 脓毒症期间肠道菌群严重失调, 与死亡风险增加和感染并发症发生具有相关性^[4-6]。肠道微生物通过参与宿主耐药性、免疫调节和微生物产物[如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)]对脓毒症的各种反应产生影响。SCFAs 是由肠道微生物在消化碳水化合物过程中产生的, 主要包括甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐等。乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐是人体中最丰富的 SCFAs, 甲酸盐、戊酸盐和己酸盐等含量较少^[7]。丁酸有改善炎症反应, 调节免疫反应, 保护肠道屏障功能, 减轻细胞凋亡和减少活性氧等作用^[8], 还能预防糖尿病小鼠心功能障碍, 减轻心肌细胞凋亡和降低氧化应激^[9]。LOU 等^[10]研究表明, SCFAs 具有改善肠道菌群失调和抑制结肠组织细胞焦亡的能力。

铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡, 由细胞内铁积累和脂质过氧化引发^[11]。铁死亡在各种心脏病(心肌病、心肌梗死、心力衰竭和 SIMD 等)中发挥了关键作用^[12-14]。LI 等^[13]研究发现, 脂多糖诱导的心脏损伤小鼠表现出铁超载和脂质过氧化, 给予铁死亡抑制剂 Fe-1 治疗后可提高 SIMD 小鼠生存率, 改善心功能, 减轻脂质过氧化、铁死亡和炎症。ZENG 等^[15]发现, 在盲肠结扎穿刺致心脏损伤大鼠模型中使用铁死亡抑制剂 Fe-1 治疗可明显抑制丙二醛升高和铁离子浓度, 通过调节铁代谢和防止脂质过氧化抑制铁死亡。因此推断, 抑制铁死亡很可能成为治疗 SIMD 的一种方法。作者提出假设, 脓毒症时肠道菌

群失调, 肠道菌群产生和吸收入血的丁酸减少, 予以补充丁酸后可以减轻脓毒症心肌损伤, 且这种保护作用可能与抑制铁死亡相关。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选取健康 8 周清洁级雄性 SD 大鼠 30 只, 体重 $(210.0 \pm 30.0) \text{g}$, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[动物生产许可证编号: SCXK(沪)2022-0004]。将大鼠分为假手术组(SH 组, $n=10$)、脓毒症组(CL 组, $n=10$)和丁酸组(BU 组, $n=10$)。本研究经本院伦理委员会批准(审批号: KY2020-099)。

1.1.2 仪器与试剂

戊巴比妥(美国 Sigma 公司), 丁酸(美国 Sigma 公司), 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)ELISA 试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司), 丁酸 ELISA 试剂盒(上海瑞番生物科技有限公司), 鼠抗人谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)、长链酰基辅酶 A 合成酶 4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)和 GAPDH 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司), WINDAQ 数据采集系统(美国 DataQ 公司), 血液生化分析仪(美国 Abbott 公司), 心脏超声机(荷兰 Philips 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物准备及建模

3 组大鼠实验前 12 h 禁食、不禁水, 称重后置于密封箱, 100% CO_2 诱导麻醉后立即予以 45 mg/kg 的戊巴比妥(3%)腹腔注射, 实验期间继续予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 戊巴比妥维持麻醉状态。CL 组和 BU 组采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)建立脓毒症模型: 大鼠经固定、备皮、消毒后铺无菌洞巾, 腹部正中做 $1.5 \sim 2.0 \text{ cm}$ 的切口, 暴露盲肠, 在盲肠中外 1/3 处结扎, 被结扎盲肠的正中位置用 16 号

针对穿 2 次,挤出少量粪便,还纳盲肠,逐层缝合腹壁切口、皮肤,再次消毒切口周围皮肤。术毕待大鼠麻醉苏醒后回笼,给予充足的饮水和食物,每 4 小时观察 1 次。SH 组进行相同步骤的手术操作,但不行盲肠结扎、穿孔。

1.2.2 干预方案

SH 组和 CL 组术后 30 min 内采用生理盐水 5 mL 灌胃,每 24 小时 1 次,共 2 次;BU 组术后 30 min 内采用丁酸盐(500 mg/kg)生理盐水溶液 5 mL 灌胃,每 24 小时 1 次,共 2 次。

1.2.3 心功能评分

干预后,采用心脏超声仪测定并记录左心室运动曲线,测量左心室舒张末期内径和收缩末期内径,计算出左心室收缩末期容积和舒张末期容积,得到每搏输出量。根据心率计算出心输出量(cardiac output, CO)、射血分数(ejection fraction, EF)。

1.2.4 病理评分

干预后,取大鼠心脏左心室最大横径冠状切面的心肌组织甲醛固定,利用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色评估各组心肌组织炎性损伤。于心尖组织取约 0.1 cm×0.1 cm×0.1 cm 大小,采用 2.5% 戊二醛固定,切片后采用透射电镜观察心肌线粒体超微结构。

1.2.5 其他指标

(1)心肌损伤指标:干预后,股静脉采集血标本后分离血清,将血清标本分装并保存于-80℃深低温冰箱,利用 ELISA 试剂盒检测各组大鼠血清 BNP、cTnI 水平。(2)丁酸水平:干预后,股静脉采集血标本并分离血清,将血清标本分装并保存于-80℃深低温冰箱,利用丁酸 ELISA 试剂盒检测各组大鼠血清水平。(3)铁死亡指标:干预后,处死大鼠,无菌条件下留取适量心肌组织,普鲁士蓝染色检测心肌组织三价铁含量,Western blot 检测心肌组织 ACSL4、GPX4 表达情况。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism8.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析结合 Tukey 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组大鼠基线资料比较

3 组大鼠体重、体温、心率、乳酸、CO、EF 等基线资料组间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组大鼠心肌功能损伤指标比较

干预后,CL 组大鼠死亡 2 只,BU 组死亡 1 只,SH 组无死亡。CL 组大鼠 BNP、cTnI 水平高于 SH

组,CO、EF 水平低于 SH 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明脓毒症心肌损伤造模成功,大鼠出现心肌损伤和心功能不全。BU 组大鼠 BNP、cTnI 水平低于 CL 组,CO、EF 水平高于 CL 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE 染色显示,CL 组心脏标本炎症细胞浸润程度及心肌细胞水肿程度均大于 SH 组,而 BU 组心脏组织炎症细胞浸润较 CL 组减轻。电镜下心肌细胞超微结构是心肌损伤的重要指标。CL 组线粒体膜完整性受损,线粒体嵴不清晰,线粒体肿胀、空泡变性、破裂等;而 BU 组线粒体损伤较 CL 组减轻。以上结果提示,丁酸对脓毒症心肌损伤、心功能减退、心肌线粒体损伤有保护作用,见表 2、图 1。

表 1 3 组大鼠基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	SH 组 (n=10)	CL 组 (n=10)	BU 组 (n=10)	P
体重(g)	197.9±11.5	203.4±14.1	200.2±13.8	0.650
体温(℃)	36.4±0.5	36.7±0.3	36.5±0.4	0.341
心率(次/min)	342±18	334±15	331±10	0.191
乳酸(mmol/L)	0.77±0.06	0.79±0.06	0.75±0.04	0.369
CO(mL/min)	98.3±4.3	97.9±4.8	96.6±1.8	0.587
EF(%)	80.5±2.7	78.6±3.3	79.3±2.8	0.355

表 2 3 组大鼠心功能和心肌损伤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

项目	SH 组 (n=10)	CL 组 (n=8)	BU 组 (n=9)	P
BNP(pg/mL)	45.0±14.5	343.5±76.6 ^a	258.6±81.4 ^b	<0.001
cTnI(pg/mL)	45.3±11.9	3 416.9±697.6 ^a	2 059.1±707.5 ^b	<0.001
CO(mL/min)	97.5±5.0	50.5±6.0 ^a	62.9±5.2 ^b	<0.001
EF(%)	79.1±4.3	57.2±8.7 ^a	70.5±8.2 ^b	<0.001

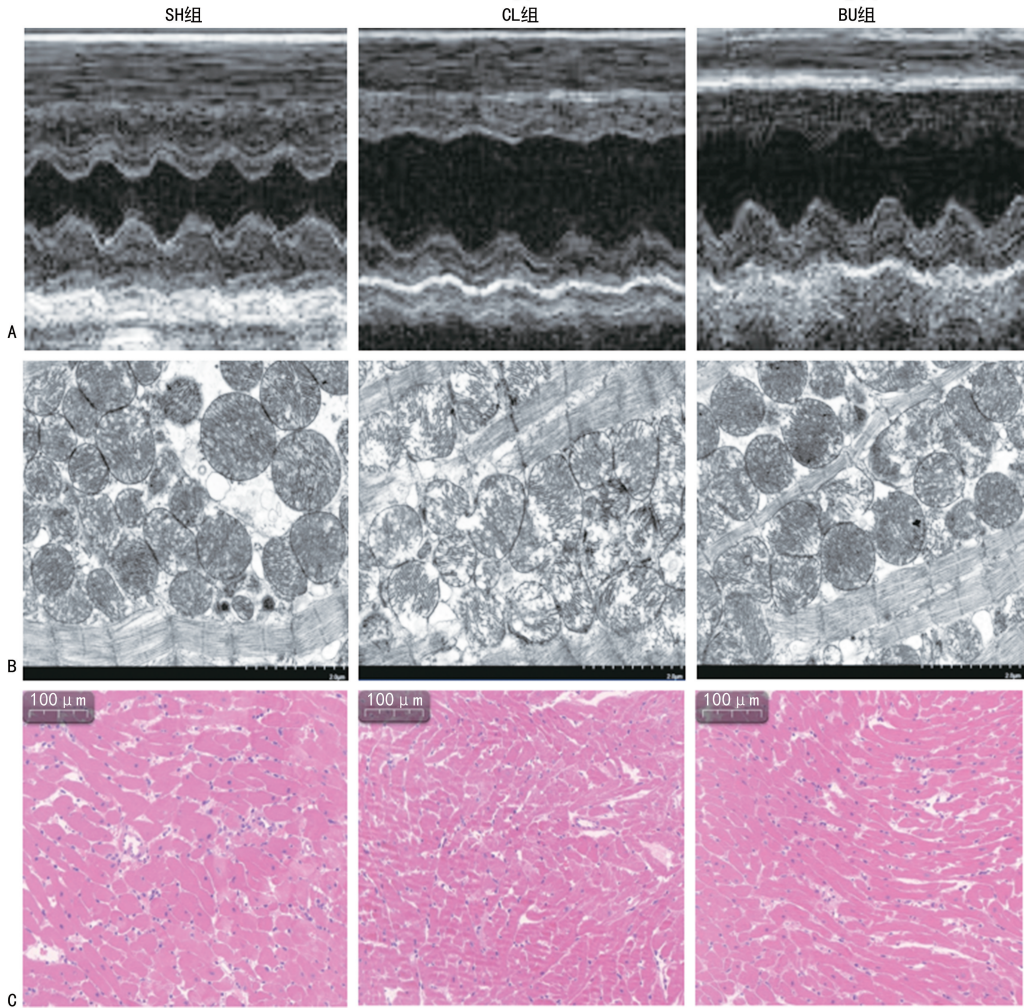
^a: $P < 0.05$,与 SH 组比较;^b: $P < 0.05$,与 CL 组比较。

2.3 3 组大鼠丁酸水平比较

CL 组、SH 组、BU 组丁酸水平由低到高分别为(61.7±21.6)、(95.3±16.6)、(302.2±49.7)μg/mL,3 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示脓毒症时肠道来源的血清丁酸减少,经灌胃补充丁酸后,血清丁酸水平明显升高。

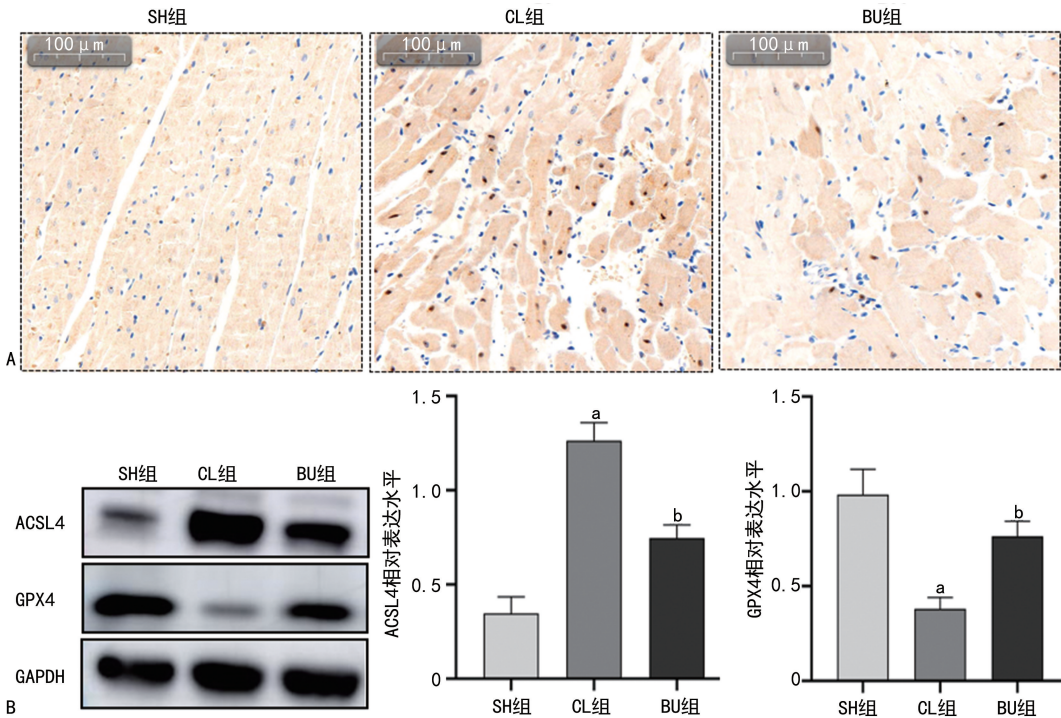
2.4 3 组大鼠心肌组织铁死亡指标比较

与 SH 组比较,CL 组心肌组织出现明显铁沉积现象,BU 组铁沉积较 CL 组得到减轻;Western blot 结果显示,CL 组 ACSL4 表达水平高于 SH 组,GPX4 蛋白表达水平低于 SH 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 CL 组心肌组织出现明显铁死亡现象。丁酸干预后的 BU 组 ACSL4 表达水平低于 CL 组,GPX4 表达水平高于 CL 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示丁酸干预后抑制了脓毒症心肌损伤后的铁死亡,见图 2。



A:3 组大鼠干预后 M 型心脏超声图像;B:3 组大鼠干预后心肌线粒体透射电镜超微结构(5 000 $\times$);C:3 组大鼠干预后心肌 HE 染色代表图。

图 1 3 组大鼠心肌功能损伤情况



A:3 组大鼠干预后心肌普鲁士蓝染色代表图;B:3 组大鼠干预后心肌组织铁死亡蛋白 ACSL4、GPX4 相对表达情况;^a: $P<0.05$,与 SH 组比较;^b: $P<0.05$,与 CL 组比较。

图 2 3 组大鼠心肌组织铁死亡指标水平比较

3 讨 论

本研究结果显示,CL 组大鼠出现脓毒症相关心功能不全,表现在心肌损伤标志物 BNP、cTnI 高于 SH 组,CO、EF 水平低于 SH 组。丁酸干预后,发现脓毒症相关心肌损伤和心功能不全得到明显改善,提示丁酸可能是一种治疗 SIMD 的潜在手段。

丁酸是一种 4 碳 SCFAs,由多种肠道微生物在消化某些碳水化合物过程中产生,可提高肠道屏障的完整性,为肠上皮细胞提供能量,促进细胞增殖和分化^[16]。然而,有研究发现,丁酸在急性肝损伤、溃疡性结肠炎和结直肠癌中有抑制铁死亡的作用^[16-18]。最近的研究表明,丁酸可以减轻脓毒性相关心脏抑制^[19],降低严重脓毒症动物模型的死亡率^[20],保护心功能,减轻心肌细胞凋亡和氧化应激^[9]。另一方面,丁酸是一种有效的 HDAC 抑制剂,在脓毒症的发生、发展等过程中起着重要作用^[21]。多项研究证实 HDAC 抑制剂可以抑制炎症细胞因子表达^[22],改善心功能^[9,23],抑制神经元铁死亡^[24]等。这些研究都提示丁酸可能通过抑制铁死亡来减轻 SIMD。

ACSL4 的主要功能是催化长链脂肪酸的活化,将其转化为相应的脂肪酰 CoA,以供细胞膜合成和能量代谢。GPX4 的主要功能是将还原型谷胱甘肽转化为氧化型谷胱甘肽,抑制细胞内的过氧化物积累,保护细胞免受氧化应激的伤害^[13],而抑制 GPX4 会导致脂质过氧化,发生细胞铁死亡。SIMD 的心肌线粒体变化与心肌细胞铁死亡的线粒体变化特征一致,且心肌细胞铁死亡可进一步加重脓毒症诱导的心肌细胞损伤,因此,作者认为铁死亡可能与脓毒性心肌病的进展密切相关^[12-15]。本研究中,SH 组大鼠心肌组织出现明显的铁超载,GPX4 表达水平降低、ACSL4 表达水平升高,而丁酸干预后可能影响 GPX4 和 ACSL4,从而抑制铁死亡过程,减轻心肌损伤。

有研究表明,脓毒症发生过程中,肠道会出现脓毒症相关损伤并影响其功能^[25]。本研究结果显示,脓毒症相关肠道损伤后,大鼠血清丁酸水平降低。综合分析可能是因为肠道菌群失调,肠道菌群产生和肠道吸收入血的丁酸减少^[10],另有相关临床研究也提示脓毒症儿童肠道来源的 SCFAs 合成减少^[26]。表明临床可通过保护或恢复肠道菌群,减轻脓毒症及相关并发症的发生、发展^[4-5,7-8]。

综上所述,脓毒症复杂的 SIRS,靶器官功能损伤和多器官功能障碍是患者死亡的主要原因,其中以心肌损伤和肠道损伤尤为常见^[2-3,25],需要临床工作者的高度关注。

参考文献

[1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international

guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-1143.

[2] LIN Y, XU Y, ZHANG Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria[J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1184-1200.

[3] HOLLENBERG S M, SINGER M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(6): 424-434.

[4] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143.

[5] ADELMAN M W, WOODWORTH M H, ANGELIER C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis[J]. Crit Care, 2020, 24: 1-10.

[6] SHIMIZU K, YAMADA T, OGURA H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2018, 22: 1-9.

[7] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032.

[8] CHAMBERG E S, PRSETON T, FROST G, et al. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health[J]. Curr Nutr Rep, 2018, 7: 198-206.

[9] ZHANG L, DU J, YANO N, et al. Sodium butyrate protects against high fat diet-induced cardiac dysfunction and metabolic disorders in type II diabetic mice[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(8): 2395-2408.

[10] LOU X, XUE J, SHAO R, et al. Fecal microbiota transplantation and short-chain fatty acids reduce sepsis mortality by remodeling antibiotic-induced gut microbiota disturbances [J]. Front Immunol, 2023, 13: 1063543.

[11] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in DISEASE[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[12] WU X G, LI Y, ZHANG S C, et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease [J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3052-3059.

[13] LI N, WANG W, ZHOU H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-

induced cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,160;303-318.

[14] SHENG S Y,LI J M,HU X Y,et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2023,44(8):1521-1535.

[15] ZENG Y C,CAO G D,LIN L,et al. Resveratrol attenuates sepsis-induced cardiomyopathy in rats through anti-ferroptosis via the sirt1/Nrf2 pathway[J]. *J Invest Surg*, 2023, 36 (1): 2157521.

[16] CHEN H,QIAN Y,JIANG C,et al. Butyrate ameliorated ferroptosis in ulcerative colitis through modulating Nrf2/GPX4 signal pathway and improving intestinal barrier[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870 (2):166984.

[17] YANG C J,CHANG H C,SUNG P C,et al. Oral fecal transplantation enriches Lachnospiraceae and butyrate to mitigate acute liver injury[J]. *Cell Rep*,2024,43(1):113591.

[18] WANG G,QIN S,CHEN L,et al. Butyrate dictates ferroptosis sensitivity through FFAR2-Mtor signaling[J]. *Cell Death Dis*,2023,14(4):292.

[19] WANG F,JIN Z,SHEN K,et al. Butyrate pretreatment attenuates heart depression in a mice model of endotoxin-induced sepsis via anti-inflammation and anti-oxidation[J]. *Am J Emerg Med*,2017,35(3):402-409.

[20] ZHANG L T,YAO Y M,LU J Q,et al. Sodium butyrate prevents lethality of severe sepsis in rats[J]. *Shock*,2007,27(6):672-677.

[21] VON K A,BRUNE B. Histone deacetylation inhibitors as therapy concept in sepsis[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(2):346.

[22] ZHANG Q,LU C,FAN W,et al. Application background and mechanism of short-chain fatty acids in sepsis-associated encephalopathy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2023,13:1137161.

[23] SHI X,LV X,XIAO D. Gossypol improves myocardial dysfunction caused by sepsis by regulating histone acetylation[J]. *Clin Transl Sci*, 2023,16(11):2189-2197.

[24] RROJI O,KUMAR A,KARUPPAGOUNDER S S,et al. Epigenetic regulators of neuronal ferroptosis identify novel therapeutics for neurological diseases: HDACs, transglutaminases, and HIF prolyl hydroxylases [J]. *Neurobiol Dis*,2021,147:105145.

[25] HASEEB M A,SALWEN M J. Collateral damage: sepsis-induced gut injury [J]. *Crit Care Med*,2005,33(10):2439-2440.

[26] SANKAR J,THAKRAL V,BHARADWAJ K, et al. The microbiome and metabolome of the gut of children with sepsis and septic shock[J]. *J Intensive Care Med*,2024,39(6):514-524.

(收稿日期:2024-09-20 修回日期:2025-02-24)

(编辑:张芃捷)

(上接第 817 页)

[19] 王玉红,张明磊,毛琪,等. 肺炎支原体感染对 BALB/c 小鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路表达的影响[J]. *解剖科学进展*,2017,23(3):242-244.

[20] 柳庆明,田利军,唐乐,等. 基于 TLR4 炎症信号通路探讨针灸对颈性眩晕大鼠中缝背核神经元细胞活性及血管活性物质的影响[J]. *中国老年学杂志*,2024,44(4):962-966.

[21] 罗立,王乃群,张红萍,等. 姜黄素对输血相关性肺损伤大鼠肺损伤及肺组织 TLR4、HMGB1 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*,2024,44(9): 2206-2210.

[22] QIU C,YANG L D,YU W,et al. Paeonol ameliorates CFA-induced inflammatory pain by inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B p65 pathway [J]. *Metab Brain Dis*,2021,36(2):273-283.

[23] YAN S,FANG C,CAO L,et al. Protective effect of glycyrrhizic acid on cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Biotechnol App Biochem*,2019,66(6):1024-1030.

[24] ENGELMANN C,SHEIKH M,SHARMA S, et al. Toll-like receptor 4 is a therapeutic target for prevention and treatment of liver failure [J]. *J Hepatol*,2020,73(1):102-112.

[25] ZI S F,LI J H,LIU L,et al. Dexmedetomidine-mediated protection against septic liver injury depends on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling downregulation partly via cholinergic anti-inflammatory mechanisms [J]. *Int Immunopharmacol*,2019,76:105898.

[26] WANG X,YANG G. Saikosaponin A attenuates ne-ural injury caused by ischemia/reperfusion[J]. *Transl Neurosci*,2020,11(1):227-235.

(收稿日期:2024-07-26 修回日期:2025-01-09)

(编辑:张芃捷)