

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250409.1622.004\(2025-04-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250409.1622.004(2025-04-09))

紫草素调控 Gal-1/Nrf2 信号通路治疗 LPS 致心肌炎的机制研究^{*}

沈 枫^{1,2}, 卢孔杰^{1△}

(1. 浙江中医药大学第五临床医学院心血管内科, 浙江湖州 313000;

2. 湖州市中心医院心血管内科, 浙江湖州 313000)

[摘要] **目的** 探讨紫草素(SK)调控半乳糖凝集素-1(Gal-1)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路治疗 LPS 所致心肌炎的机制。**方法** LPS 诱导 H9c2 细胞构建心肌炎体外模型, 并使用不同浓度的 SK 干预处理。采用细胞计数工具-8(CCK-8)试剂盒检测细胞活力, 原位末端转移酶标记技术(TUNEL)检测细胞凋亡情况, ROS 试剂盒检测 ROS 水平, ELISA 检测炎症指标白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 与氧化应激指标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD), PCR 与 Western blot 分别检测 Gal-1、Nrf2 的 mRNA 与蛋白表达。**结果** 与 Ctrl 组比较, LPS 组 ROS、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MDA 水平升高, SOD 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 LPS 组比较, LPS+SK 组 ROS、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MDA 水平降低, SOD 水平升高, Gal-1 的 mRNA 与蛋白表达升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); LPS+Gal-1 组 ROS、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MDA 水平降低, SOD 水平升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 Ctrl 组比较, LPS 组 Gal-1 的 mRNA 与蛋白表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 LPS 组比较, LPS+Gal-1 组 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达升高, 但 LPS+si-Gal-1 组 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** SK 可能通过上调 Gal-1/Nrf2 表达发挥抗炎与抗氧化应激作用, 进而改善 LPS 诱导的心肌炎。

[关键词] 紫草素; 心肌炎; 半乳糖凝集素-1; 核因子 E2 相关因子 2; 炎症; 氧化应激

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)05-1059-07

Study on the mechanism of shikonin in the treatment of lipopolysaccharide-induced myocarditis by regulating the Gal-1/Nrf2 signaling pathway^{*}

SHEN Feng^{1,2}, LU Kongjie^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Fifth Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Huzhou, Zhejiang 313000, China; 2. Department of Cardiovascular

Medicine, Huzhou Central Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of shikonin (SK) in the treatment of lipopolysaccharide (LPS)-induced myocarditis by regulating the galectin-1 (Gal-1)/nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) signaling pathway. **Methods** H9c2 cells were induced by LPS to establish an in vitro model of myocarditis, and were treated with different concentrations of SK for intervention. The cell counting kit-8 (CCK-8) was used to detect cell viability, the TdT-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) technique was used to detect cell apoptosis, the reactive oxygen species (ROS) kit was used to detect the ROS level, ELISA was used to detect the the levels of inflammatory indexes including interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6 and the oxidative stress indexes including malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD). Polymerase chain reaction (PCR) and Western blot were used to detect the mRNA and protein expressions of Gal-1 and Nrf2 respectively. **Results** Compared with the Ctrl group, the levels of ROS, IL-1 β , TNF- α , IL-6 and MDA in the LPS group were increased, and the level of SOD was decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the LPS group, the levels of ROS, IL-1 β , TNF- α , IL-6 and MDA in the LPS+SK group were decreased, the level of SOD was increased, and the mRNA and protein expressions of Gal-1 were increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of

^{*} 基金项目: 湖州市科学技术局公益性应用研究项目(2023GY10)。 [△] 通信作者, E-mail: aozhuyufeng@126.com。

ROS,IL-1 β ,TNF- α ,IL-6 and MDA in the LPS+Gal-1 group were decreased,and the level of SOD was increased,the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the Ctrl group,the mRNA and protein expressions of Gal-1 in the LPS group were decreased,,the differences were statistically significant ($P<0.05$);compared with the LPS group,the mRNA and protein expressions of Nrf2 in the LPS+Gal-1 group were increased,but those in the LPS+si-Gal-1 group were decreased,the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** SK may exert anti-inflammatory and antioxidant stress effects by up-regulating the expression of Gal-1/Nrf2 pathway,and thus improve LPS-induced myocarditis.

[Key words] shikonin;myocarditis;galectin-1;nuclear factor-erythroid 2 related factor 2;inflammation;oxidative stress

心肌炎可影响任何年龄段人群,其中,儿童和年轻人是易感群体^[1]。心肌炎的治疗主要包括抗病毒治疗、免疫调节治疗等,尚无特效药物^[2-3],但中医药在治疗心肌炎方面具有独特优势。紫草素(Shikonin,SK)是一种具有多种药理活性的天然植物药物成分,具有抗炎、抗菌、免疫调节等作用^[4]。有研究发现,SK通过抑制糖酵解过程,特别是丙酮酸激酶 M2(Pyruvate kinase M2,PKM2)的活性,有效抑制柯萨奇病毒 B3 的复制,对病毒感染具有潜在治疗作用^[5]。此外,SK 还能通过提高细胞活力、抑制细胞凋亡、恢复线粒体功能及激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)信号通路等方式,保护心肌细胞免受缺氧/复氧损伤^[6]。半乳糖凝集素-1(Galectin-1,Gal-1)是半乳糖凝集素家族和进化保守的动物凝集素家族的重要成员,通过其抗氧化应激作用在脑缺血/再灌注损伤中发挥着神经保护作用^[7]。通过 Gal-1 进行预处理,可以发挥抗炎和抗氧化作用,进而实现心脏保护作用^[8]。而在结直肠癌的研究中,SK 已被发现能够上调 Gal-1 表达,进而诱导癌细胞的凋亡和自噬^[9]。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2,Nrf2)是维持细胞内氧化还原动态平衡的关键分子,广泛表达于心脏、血管、脑、肾脏、肝脏和肌肉等组织。有研究表明,Nrf2 激活后可通过抗氧化和调控自噬在心血管疾病中发挥重要作用^[10]。另有研究显示,Nrf2 是 Gal-1 的一个下游分子靶点,Gal-1 能够通过激活 Nrf2 从而抑制氧化应激并在帕金森病中发挥保护作用^[11]。基于此,本研究深入探讨 SK 对心肌炎的改善效果,并进一步解析其潜在作用机制是否涉及 Gal-1/Nrf2 信号通路,以期能够为心肌炎的治疗提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 材料

大鼠心肌细胞 H9c2(货号 CL-0089)、胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)、杜氏改良 Eagle 培养基(货号 PM150210)购于武汉普诺赛生命科技有限公司,SK(货号 HY-N0822)、Gal-1(货号 HY-P73072)购

于美国 MedChemExpress 公司,细胞计数工具-8(cell counting kit-8,CCK-8)试剂盒(货号 SK2060-500T)购于北京酷来博科技有限公司,活性氧(reactive oxygen species,ROS)检测试剂盒(货号 BTK023)购于武汉贝茵莱生物科技有限公司,ELISA 试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司,逆转录试剂盒(货号 AG11707)购于湖南艾科瑞生物有限公司,Gal-1 抗体(货号 #5418,稀释比 1:1 000)、Nrf2 抗体(货号 #5432,稀释比 1:1 000)购于美国 Cell Signaling Technology 公司,山羊抗兔 IgG 二抗(货号 ab205718,稀释比 1:2 000)购于英国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)诱导心肌炎细胞模型

大鼠心肌细胞 H9c2 培养于添加 10%FBS 与 1%青霉素/链霉素(penicillin/streptomycin,P/S)的杜氏改良 Eagle 培养基中,置于 37℃、5%CO₂ 的湿度恒定培养箱中培养。24 h 后加入不同浓度(10、20、30、40、50 μ mol/L)SK,继续培养 30 min;加入终浓度为 10 μ g/mL 的 LPS 诱导 24 h。其中,Ctrl 组不进行任何操作;LPS 组不加入 SK,只加入 LPS 诱导 24 h。为研究 Gal-1 在心肌炎中发挥的作用,向 H9c2 细胞中加入不同浓度(10、20、40、80 μ mol/L)Gal-1 培养 1 h;清除培养基中的 Gal-1,加入终浓度为 10 μ g/mL 的 LPS 诱导 24 h。siRNA 的设计和载体构建由上海吉玛制药技术有限公司完成,借助 Lipofectamine 3000 试剂盒将 siRNA-Gal-1 转染至 H9c2 细胞,加入终浓度为 10 μ g/mL 的 LPS 诱导 24 h,作为 LPS+si-Gal-1 组。

1.2.2 CCK-8 检测细胞活力

将各组细胞标本制备成细胞悬液,接种至 96 孔板中,每孔 100 μ L。细胞培养 24 h 后向每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 溶液。将细胞放回细胞培养箱中继续培养,于第 1、2、3、4 小时使用酶标仪检测每孔细胞在 450 nm 处的吸光度 [$A_{(450)}$]。

1.2.3 原位末端转移酶标记技术(terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling,

TUNEL)检测细胞凋亡

收集各组细胞并采用磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline,PBS)清洗,4%多聚甲醛固定细胞 30 min,PBS 洗涤两次。借助 0.2% Triton X-100 对本通透处理 20 min,PBS 洗涤。依据说明书要求加入 TUNEL 反应液。37℃下避光孵育 1 h,移除 TUNEL 反应液后,采用 PBS 对本清洗两次。使用含 5 mg/mL 牛血清白蛋白的 0.1% Triton X-100 清洗标本 3 次,每次 5 min。加入浓度为 5 μg/mL 的 4',6-二脒基-2-苯基吲哚染色液,室温下避光孵育 5 min。采用荧光显微镜观察染色结果并记录细胞凋亡情况。

1.2.4 ROS 试剂盒检测 ROS 水平

收集各组悬浮细胞,离心去除培养基,采用 PBS 将细胞浓度调整为 1×10^5 个/mL。将 2 μL 的红色荧光染料原液加入 200 μL 的细胞悬液中,吹打混合均匀。室温避光孵育 60 min 后,以 500 r/min 离心 5 min,去除染色液,采用 PBS 洗涤两次。采用显微镜对染色后的细胞进行检测,判断 ROS 情况。

1.2.5 ELISA 检测炎症指标与氧化应激指标

将细胞培养基转移至无菌离心管中,在 4℃条件下 1 000 r/min 离心 10 min,收集上清液。严格按照 ELISA 试剂盒说明书,检测上清液中白细胞介素(interleukin,IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-6 等炎症指标与丙二醛(malonic dialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)等氧化应激指标水平。

1.2.6 PCR 检测 Gal-1 与 Nrf2 的 mRNA 表达

按照 TRIzol 法提取细胞与组织中的总 RNA,提取的 RNA 逆转录为 cDNA。在荧光定量 PCR 仪上,使用特定的引物序列对 cDNA 进行扩增,检测 Gal-1/Nrf2 的 mRNA 表达水平。PCR 反应条件:初始变性 95℃ 10 min,循环扩增 95℃ 15 s,57℃ 15 s,72℃ 15 s,最终延伸 72℃ 10 min。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行定量数据分析。引物序列:Gal-1 正向引物为 5'-ACC TGG GCA AAG ACA ACA AC-3',反向引物为 5'-TAA GAC GGT TGG GGA ACT TG -3';Nrf2 正向引物为 5'-GTG CTC TTC GAG GTC ACT CC-3',反向引物为 5'-CGG TTG TCA GAG GAG AAA GC-3';GAPDH 正向引物为 5'-AGA CAG CCG CAT CTT CTT GT-3',反向引物为 5'-CTT GCC GTG GGT AGA GTC AT-3'。

1.2.7 Western blot 检测 Gal-1 与 Nrf2 的蛋白表达

采用蛋白质提取试剂盒提取 H9c2 细胞中的核蛋白与细胞质蛋白,放射免疫沉淀测定缓冲液分离出的总蛋白,并在 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺电泳凝胶上进行加载和运行。电泳结束后的蛋白质转移

至聚偏二氟乙烯膜上,用 5%脱脂牛奶进行封闭。随后 4℃下用一抗(Gal-1 抗体、Nrf2 抗体)对膜进行孵育过夜;第 2 天将膜与山羊抗兔 IgG 二抗室温共孵育 1 h。通过增强的化学发光反应使标志物发光,通过 Image J 软件对 Western blot 的条带强度进行量化。

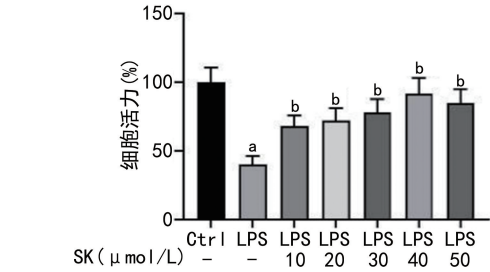
1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism9.5 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SK 改善 LPS 对心肌细胞的损伤

与 Ctrl 组比较,LPS 组 H9c2 细胞活力明显降低、凋亡增加;与 LPS 组比较,不同浓度 SK 处理后细胞活力提到,细胞凋亡减少($P < 0.05$),见图 1、2。其中,40 μmol/L SK 对 LPS 诱导后 H9c2 细胞的改善作用最明显,后续继续使用此浓度(作为 LPS+SK 组)进行实验。



^a: $P < 0.05$,与 Ctrl 组比较;^b: $P < 0.05$,与 LPS 组比较。

图 1 各组细胞活力比较

2.2 SK 发挥抗炎与抗氧化应激作用

与 Ctrl 组比较,LPS 组 ROS、IL-1β、TNF-α、IL-6、MDA 水平升高,SOD 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 LPS 组比较,LPS+SK 组 ROS、IL-1β、TNF-α、IL-6、MDA 水平降低,SOD 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。

2.3 Gal-1 低表达受 SK 调控

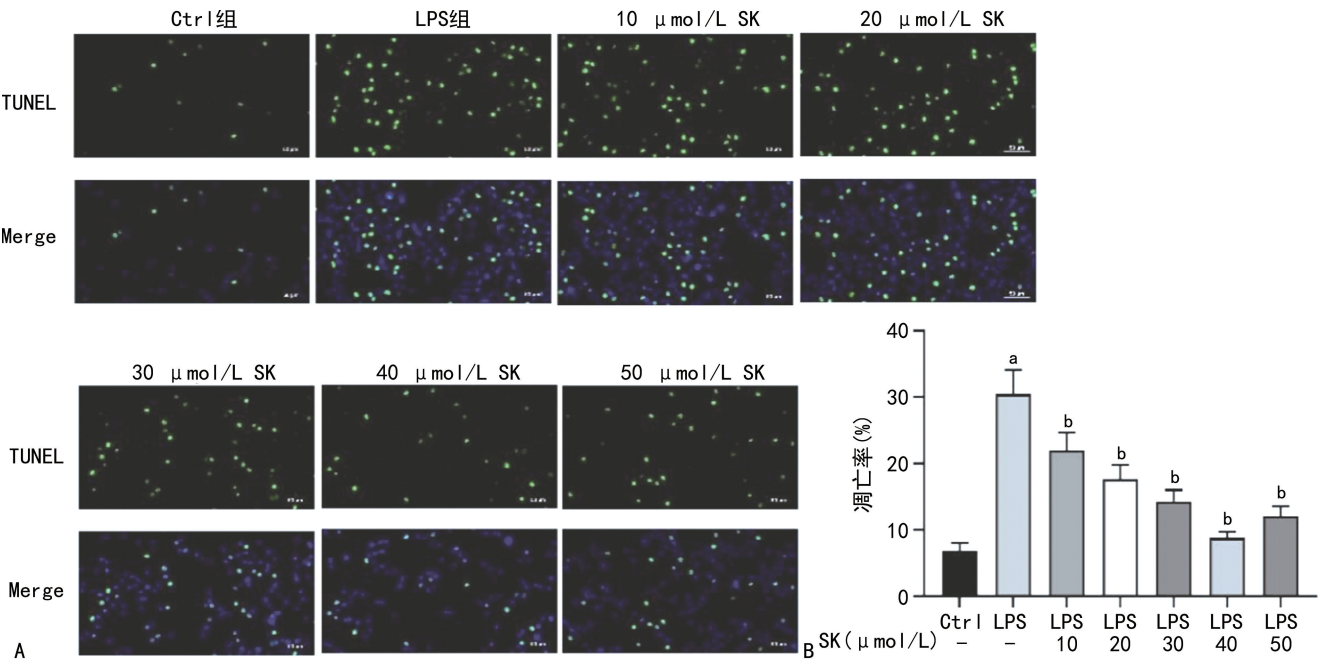
与 Ctrl 组比较,LPS 组 Gal-1 的 mRNA 与蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 LPS 组比较,LPS+SK 组 Gal-1 的 mRNA 与蛋白表达升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 4。

2.4 Gal-1 干预改善 LPS 对心肌细胞的损伤作用

与 Ctrl 组比较,LPS 组 H9c2 细胞活力降低、细胞凋亡增加,差异与统计学意义($P < 0.05$);而与 LPS 组比较,加入 Gal-1 后的各组细胞活力提高、细胞凋亡减少,差异与统计学意义($P < 0.05$),见图 5、6。40 μmol/L Gal-1 对 LPS 诱导后 H9c2 细胞的改善作用最明显,后续继续使用此浓度(作为 LPS+Gal-1 组)进行实验。与 Ctrl 组比较,LPS 组 ROS、IL-1β、TNF-α、IL-6、MDA 水平升高,SOD 水平降低,差异有统计

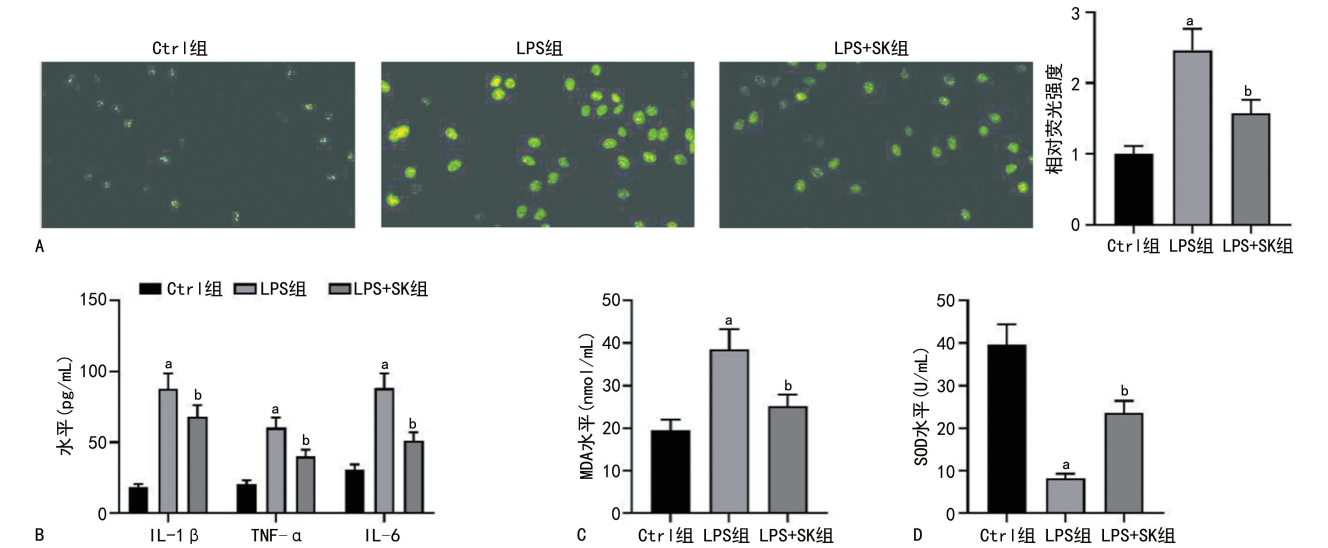
学意义($P<0.05$);与 LPS 组比较,LPS+Gal-1 组 ROS、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MDA 水平降低,SOD 水平

升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 7。



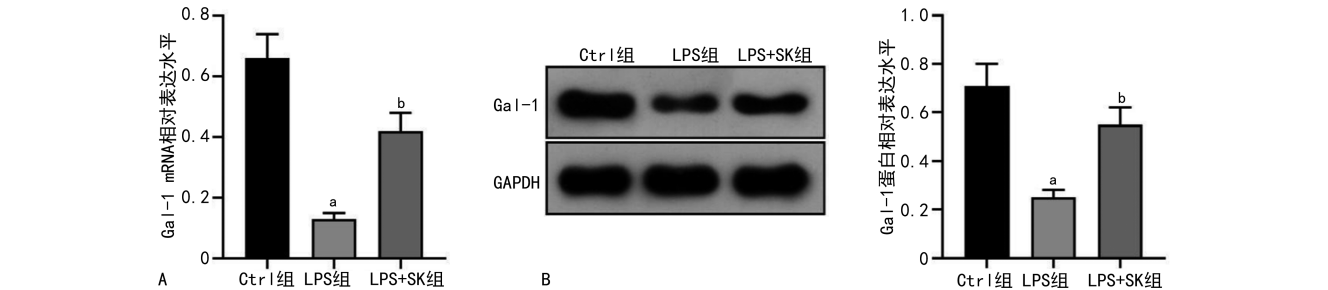
A: TUNEL 检测各组细胞凋亡情况(400 $\times$);B:各组细胞凋亡率比较;^a: $P<0.05$,与 Ctrl 组比较;^b: $P<0.05$,与 LPS 组比较。

图 2 SK 改善 LPS 诱导的心肌细胞损伤



A:各组细胞染色情况(400 $\times$)与 ROS 水平(相对荧光强度)比较;B:各组炎症指标 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平比较;C:各组 MDA 水平比较;D:各组 SOD 水平比较;^a: $P<0.05$,与 Ctrl 组比较;^b: $P<0.05$,与 LPS 组比较。

图 3 SK 通过减少炎症反应和氧化应激改善心肌细胞活力



A:各组 Gal-1 mRNA 相对表达水平比较;B:Western blot 检测 Gal-1 蛋白表达;^a: $P<0.05$,与 Ctrl 组比较;^b: $P<0.05$,与 LPS 组比较。

图 4 Gal-1 低表达受 SK 调控

2.5 Gal-1 上调 LPS 处理的心肌细胞中的 Nrf2 表达

与 Ctrl 组比较,LPS 组 Gal-1 与 Nrf2 的 mRNA 与蛋白表达降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 LPS 组比较,LPS+Gal-1 组 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达升高,但 LPS+si-Gal-1 组 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 8。

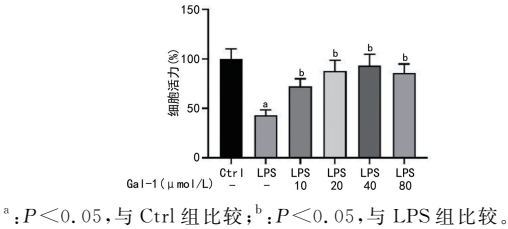


图 5 各组细胞活力比较

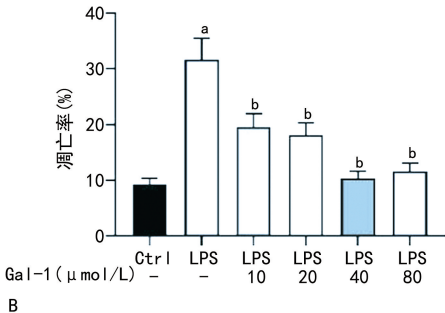
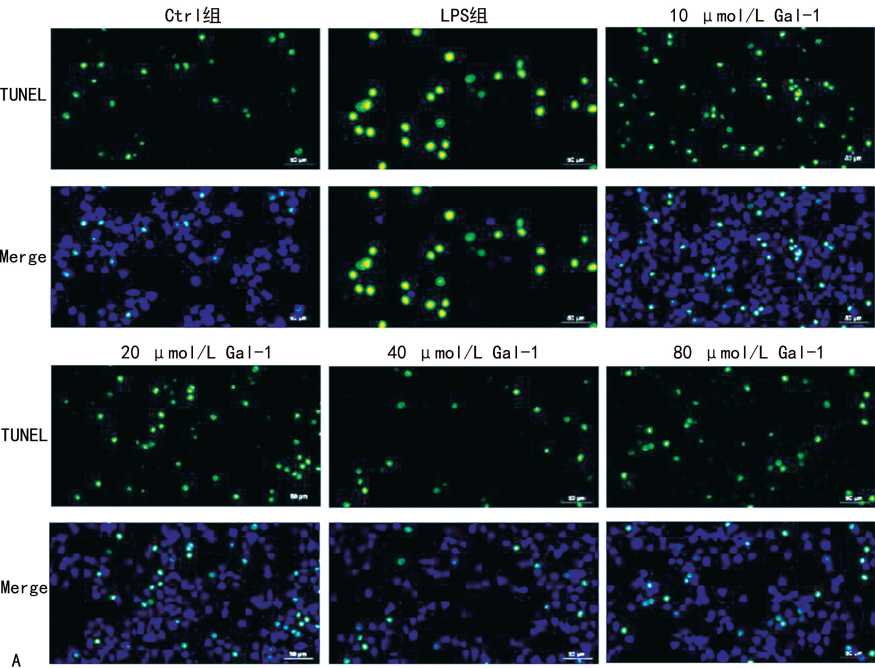


图 6 不同浓度 Gal-1 对 LPS 诱导后 H9c2 细胞的改善作用比较

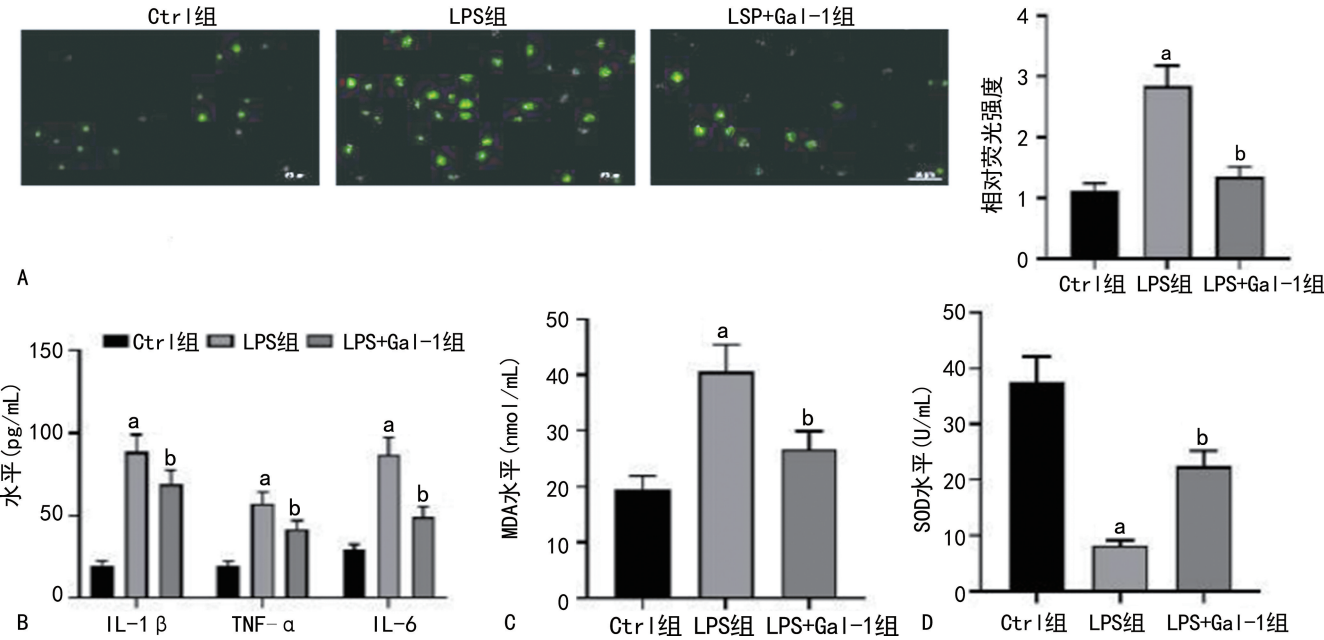
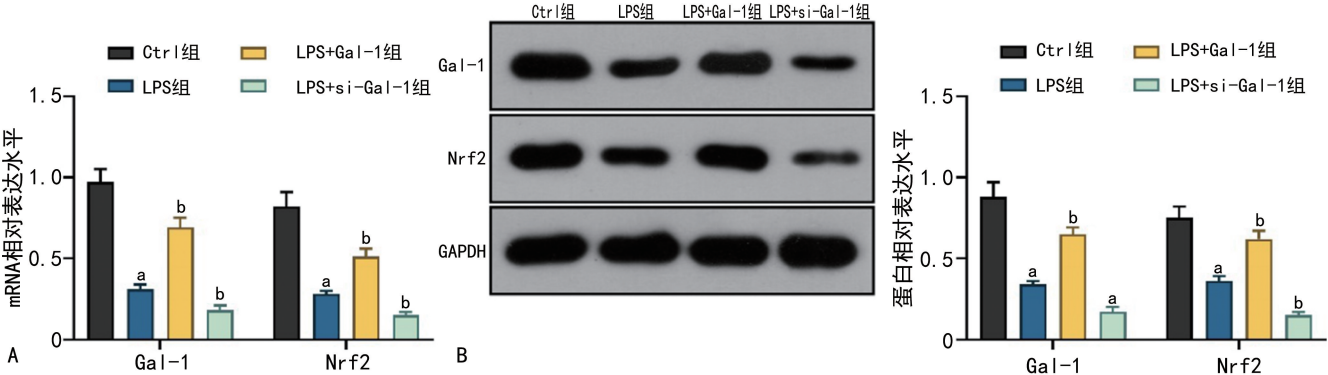


图 7 Gal-1 对炎症指标与氧化应激指标的改善作用



A:各组 Gal-1 与 Nrf2 mRNA 相对表达水平比较;B:Western blot 检测 Gal-1 与 Nrf2 的蛋白表达;^a: $P<0.05$,与 Ctrl 组比较;^b: $P<0.05$,与 LPS 组比较。

图 8 Gal-1 过表达上调 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达

3 讨 论

炎症和氧化应激在心肌炎中扮演着重要角色,当心肌受到病毒或其他因素侵犯时,会触发免疫系统的反应,进而导致炎症细胞进入并释放炎症介质,引发炎症反应^[12]。ROS 和其他氧化剂的产生超过体内抗氧化系统的清除能力,造成氧化与抗氧化作用失衡,进而加剧心肌细胞的损伤和凋亡,导致心脏功能减退^[13]。SK 是一种从紫草根部分提取的有机化合物,具有抗炎和抗氧化特性,能够有效抑制炎症反应并减轻氧化应激对细胞的损伤^[14]。有研究证实,SK 可通过抗炎与抗氧化作用改善多柔比星诱导的心脏毒性^[15]。本研究中,通过 LPS 诱导 H9c2 细胞构建心肌炎模型,使用 SK 干预处理,并检测炎症相关指标(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)与氧化应激相关指标(MDA、SOD),结果发现 SK 可能通过抗炎与抗氧化应激作用,改善心肌炎进展。

SK 能够通过抑制胶原积累、调节炎症通路、抑制细胞凋亡和缓解内质网应激等多方面发挥对心脏的保护作用^[16]。有研究发现,SK 在 LPS 诱导的心功能障碍中发挥改善作用,提高 LPS 处理小鼠的存活率和心脏功能,减轻心脏组织中的炎症细胞因子释放和巨噬细胞浸润,抑制心肌细胞凋亡^[17]。此外,在心肌损伤的相关研究中,SK 能够通过减少自噬体数量,激活 Hippo 信号通路,进而防止心肌缺血/再灌注损伤^[18]。本研究结果显示,LPS 能降低心肌细胞的活力并促进细胞凋亡,但 SK 的干预治疗能有效逆转这一损伤过程,其作用机制涉及抑制氧化应激和炎症反应。SK 能降低 ROS 水平,减少炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的释放,降低 MDA 水平,并提高 SOD 活性。这些结果共同表明,SK 通过调节氧化应激和炎症反应来减轻 LPS 对心肌细胞的损伤,在心血管疾病的治疗中具有潜在的应用价值。

Gal-1 是一种进化上保守的 β -半乳糖苷结合凝集素,可调控免疫细胞稳态,缓和急、慢性炎症。在急性心肌梗死、心力衰竭、恰加斯心肌病和缺血性中风等疾病中,Gal-1 可能通过其抗炎机制对心脏发挥保护作用^[19]。此外,有研究发现,Gal-1 可能通过调节

CaV1.2 通道的降解,参与血压调节,成为高血压治疗的新靶点^[20]。目前,有关 SK 调控 Gal-1 的研究较少,仅 ZHANG 等^[9]的研究表明 SK 能够上调 Gal-1 表达。本研究进一步探索 Gal-1 在心肌炎中发挥的作用机制,发现 LPS 处理的 H9c2 细胞中 Gal-1 表达明显降低。进一步功能实验发现,Gal-1 的干预能够改善 LPS 所致的 H9c2 细胞活力降低、凋亡增加,以及 ROS、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MDA 水平升高和 SOD 水平下降的现象,表明 Gal-1 本身可能具有保护心肌细胞的作用,且具体作用机制与抗氧化和抗炎作用有关。

Nrf2 作为一种重要的细胞内信号转导分子,在多种生物学过程中发挥关键作用,在心肌缺血再灌注的情况下,Nrf2 表达较高可能与大鼠心肌细胞凋亡较少、ROS 水平较低等有益效果有关^[21]。另有研究表明,增强 Nrf2 信号通路可以保护心肌梗死后的不良心脏重构^[22]。Nrf2 信号通路被认为是心肌损伤的主要防御机制,在抵抗心肌氧化应激作用、改善心脏功能中扮演着重要角色。多项研究表明,Gal-1 与 Nrf2 表达呈正相关,且两者能够相互作用,参与疾病进展^[23-25]。本研究发现,在 LPS 处理的心肌细胞中,Gal-1 与 Nrf2 的 mRNA 与蛋白表达均降低,而 Gal-1 过表达能够提高 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达,但抑制 Gal-1 则会降低 Nrf2 的 mRNA 和蛋白表达。提示 Gal-1 参与心肌细胞的保护机制与上调 Nrf2 有关,两者共同参与了 LPS 处理心肌细胞中的抗氧化和抗炎作用。

综上所述,本研究通过体外实验发现 SK 可能通过上调 Gal-1 和 Nrf2 的表达发挥抗炎与抗氧化应激作用,从而改善心肌炎病情进展。

参考文献

[1] 姜花,沈延梅,马驯凯.扶正解毒方对病毒性心肌炎大鼠氧化应激及 Sirt1/FoxO3a 通路的影响[J].中成药,2024,46(3):992-997.
[2] 汪雪君,沈毅辉,张卉,等.生长激素释放相关肽 GHRL-12 在免疫检查点抑制剂相关心肌炎小鼠

- 中的作用与机制研究[J]. 中国心血管杂志, 2024,29(2):112-121.
- [3] 孙淑娜. 儿童心肌炎病因学及发病机制进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2024,39(3):183-192.
- [4] 王佳璐,郭亮,金安林. 紫草素对自发性高血压大鼠心肌损伤的治疗作用及机制[J]. 现代免疫学, 2024,44(2):134-140.
- [5] QIAN Y, YANG Y, QING W, et al. Cocksackievirus B3 infection induces glycolysis to facilitate viral replication[J]. Front Microbiol, 2022, 13:962766.
- [6] WANG S, ZHU Y, QIU R. Shikonin protects H9C2 cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018,104:712-717.
- [7] ZHAO J, ZHU R, HE F, et al. Neuroprotective effects of galectin-1 on cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating oxidative stress[J]. Exp Ther Med, 2024,27(4):154.
- [8] SHEN L, LU K, CHEN Z, et al. Pre-treatment with galectin-1 attenuates lipopolysaccharide-induced myocarditis by regulating the Nrf2 pathway[J]. Eur J Histochem, 2023, 67(4):3816.
- [9] ZHANG N, PENG F, WANG Y, et al. Shikonin induces colorectal carcinoma cells apoptosis and autophagy by targeting galectin-1/JNK signaling axis[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(1):147-161.
- [10] 孔令恒,徐臣年,孙娜,等. 褪黑素通过激活 Nrf2 信号和抑制炎症反应减轻小鼠心脏缺血再灌注损伤[J]. 南方医科大学学报, 2021,41(8):1165-1170.
- [11] LIU H B, LI Q Y, ZHANG X D, et al. The neuroprotective effects of galectin-1 on Parkinson's disease via regulation of Nrf2 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022,26(2):623-636.
- [12] LIU C, LONG Q, YANG H, et al. Sacubitril/Valsartan inhibits M1 type macrophages polarization in acute myocarditis by targeting C-type natriuretic peptide[J]. Biomed Pharmacother, 2024,174:116535.
- [13] 孙宇瑶,钱盟,赵强. NO/ROS 氧化还原平衡在心血管疾病中的作用[J]. 生命的化学, 2023,43(7):1036-1048.
- [14] 王永军,张积涛,傅雪茜,等. 紫草素对心肌梗死大鼠心脏功能及 MAPK/ERK1/2 通路的影响[J]. 中药材, 2021,44(12):2947-2951.
- [15] TUO H, LI W, ZHAO W, et al. Shikonin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via Mst1/Nrf2 pathway in mice[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):924.
- [16] 王佳璐,郭亮,金安林. 紫草素逆转人肺腺癌顺铂耐药的实验研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(34):4327-4330.
- [17] GUO T, JIANG Z B, TONG Z Y, et al. Shikonin ameliorates LPS-Induced cardiac dysfunction by SIRT1-dependent inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. Front Physiol, 2020, 11:570441.
- [18] LIU T, LING C, TIAN J, et al. Protective effect of shikonin in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by inhibition of autophagy through the Hippo pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022,613:87-93.
- [19] SEROPIAN I M, GONZALEZ G E, MALLER S M, et al. Galectin-1 as an emerging mediator of cardiovascular inflammation: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Mediators Inflamm, 2018,2018:8696543.
- [20] HU Z, LI G, WANG J W, et al. Regulation of blood pressure by targeting CaV1. 2-galectin-1 protein interaction [J]. Circulation, 2018, 138(14):1431-1445.
- [21] SEO E H, SONG G Y, NAMGUNG J H, et al. Receptor for activated C kinase 1 in rats with ischemia-reperfusion injury; intravenous versus inhalation anaesthetic agents[J]. Int J Med Sci, 2018,15(4):352-358.
- [22] 林观昊,黄妹,吴妹. 基于 Nrf2 信号通路探讨芪蛭三七汤对心肌梗死大鼠心功能的保护机制[J]. 中国老年学杂志, 2024,44(8):1972-1975.
- [23] HUANG X T, LIU W, ZHOU Y, et al. Galectin-1 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via AMPK-Nrf2 pathway in mice[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146:222-233.
- [24] 顾烽,符霞,孙立勤,等. 白藜芦醇通过 Nrf2/ARE 通路减轻柯萨奇病毒 B3 感染的乳鼠心肌细胞炎症和氧化应激反应[J]. 病毒学报, 2020, 36(1):63-69.
- [25] 庄天微,帅天姣,郭长秀,等. 利拉鲁肽调控 Nrf2/ARE 介导的焦亡通路减轻 2 型糖尿病大鼠心肌损伤的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2024,40(2):256-260.

(收稿日期:2024-09-11 修回日期:2025-01-25)

(编辑:张芃捷)