

基于RIOK3-铁蛋白自噬轴探讨金叶败毒颗粒对脓毒症肺损伤大鼠的保护作用

张雪玲^{1,2}, 黄迪³, 梁明昊¹, 许一飞¹, 邱占军^{1,3*}, 陈宪海^{1,3*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东第一医科大学附属中心医院中医科, 山东 济南 250013; 3. 山东中医药大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济南 250014)

摘要: **目的** 探究金叶败毒颗粒改善脓毒症大鼠肺损伤的作用机制。**方法** 将大鼠随机分为空白组、假手术组、模型组、金叶败毒颗粒组(金叶组, 1.28 g/kg)、地塞米松组(地米组, 0.27 mg/kg)、金叶败毒颗粒+地塞米松组(金叶+地米组, 1.28 g/kg+0.27 mg/kg), 每组6只, 采用盲肠穿刺法构建大鼠脓毒症模型, 造模后立即、造模后8 h分别灌胃给药1次。造模24 h后处死大鼠, 取肺组织, 计算肺系数以评估肺水肿情况; 比色法检测肺组织中总铁离子、Fe²⁺、Fe³⁺及丙二醛(MDA)水平; ELISA法检测肺组织中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平; HE染色观察各组肺组织切片病理变化; RT-qPCR法检测肺组织RIOK3、NCOA4 mRNA表达; Western blot法检测肺组织铁蛋白重链(FTH1)、LC3B蛋白表达。**结果** 与假手术组比较, 模型组大鼠肺泡结构明显破坏, 肺间质和肺泡内明显水肿, 炎症细胞浸润明显, RIOK3、NCOA4 mRNA表达、LC3B蛋白表达、Fe²⁺、MDA、IL-6、TNF-α水平、肺系数升高($P<0.01$), FTH1蛋白表达及Fe³⁺水平降低($P<0.01$)。与模型组比较, 各给药组大鼠右肺组织病理损伤均有不同程度改善, 肺组织RIOK3、NCOA4 mRNA表达、LC3B蛋白表达、Fe²⁺、MDA、IL-6、TNF-α水平、肺系数降低($P<0.05$, $P<0.01$), FTH1蛋白表达及Fe³⁺水平升高($P<0.05$, $P<0.01$), 其中以金叶+地米组效果最佳。**结论** 金叶败毒颗粒可通过抑制RIOK3-铁蛋白自噬轴改善脓毒症大鼠肺组织的炎症反应、肺水肿和肺上皮细胞损伤, 其与地塞米松联合应用效果更佳。

关键词: 金叶败毒颗粒; 脓毒症; 肺损伤; RIOK3-铁蛋白自噬轴

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1131-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.009

Protective effects of Jinye Baidu Granules on sepsis-induced lung injury in rats based on the RIOK3-ferritin autophagy axis

ZHANG Xue-ling^{1,2}, HUANG Di³, LIANG Ming-hao¹, XU Yi-fei¹, QIU Zhan-jun^{1,3*}, CHEN Xian-hai^{1,3*}

(1. The First Clinical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Chinese Medicine Department, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the mechanism of Jinye Baidu Granules in improving lung injury in septic rats. **METHODS** Rats were randomly divided into blank group, sham operation group, model group, Jinye Baidu Granules group (Jinye group, 1.28 g/kg), dexamethasone group (Dimi group, 0.27 mg/kg) and Jinye Baidu Granules+dexamethasone group (Jinye+Dimi group, 1.28 g/kg+0.27 mg/kg), with 6 rats in each group.

收稿日期: 2025-03-13

基金项目: 国家自然科学基金(82274320); 山东省自然科学基金中医药联合基金培育项目(ZR2021LZY027); 山东省自然科学基金委员会面上项(ZR2020MH392)

作者简介: 张雪玲(1989—), 女, 博士, 主治医师, 从事肺系疾病中医病因学、证候学及临床防治研究。E-mail: zxl89124@126.com

* **通信作者:** 邱占军(1978—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医药干预脓毒症脏器损伤的基础及临床研究。

E-mail: qiuzhj227@163.com

陈宪海(1964—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事肺系疾病中医病因学、证候学及临床防治研究。

E-mail: chenxianhai18@163.com

Rat sepsis model was established by cecocentesis, and the drugs were given by gavage once immediately and 8 hours after modeling. Rats were killed 24 hours after modeling, lung tissue was taken and lung coefficient was calculated to evaluate pulmonary edema. The levels of total iron ion, Fe^{2+} , Fe^{3+} and malondialdehyde (MDA) in lung tissue were detected by colorimetry. The levels of interleukin -6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in lung tissue were detected by ELISA. HE staining was used to observe the pathological changes of lung tissue sections in each group. RT-qPCR method was used to detect the mRNA expressions of *RIOK3* and *NCOA4* in lung tissue. Western blot was used to detect the protein expressions of ferritin heavy chain (FTH1) and LC3B in lung tissue. **RESULTS** Compared with the sham operation group, the alveolar structure in the model group was obviously destroyed, the interstitial lung and alveoli were obviously edematous, the inflammatory cells were obviously infiltrated, the mRNA expressions of *RIOK3* and *NCOA4*, the protein expression of LC3B, the levels of Fe^{2+} , MDA, IL-6 and TNF- α , the lung coefficient were increased ($P < 0.01$), and the protein expression of FTH1 and the level of Fe^{3+} were decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the pathological injury of the right lung tissue of rats in each treatment group was improved to varying degrees. The mRNA expressions of *RIOK3* and *NCOA4*, the protein expression of LC3B, the levels of Fe^{2+} , MDA, IL-6 and TNF- α , and the lung coefficient were decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the protein expression of FTH1 and the level of Fe^{3+} were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), among which Jinye+Dimi group had the best effect. **CONCLUSION** Jinye Baidu Granules can improve the inflammatory reaction, pulmonary edema and lung epithelial cell injury in septic rats by inhibiting the autophagy axis of *RIOK3*-ferritin, and its combined application with dexamethasone is more effective.

KEY WORDS: Jinye Baidu Granules; sepsis; lung injury; *RIOK3*-ferritin autophagy axis

脓毒症是指宿主机体对感染的反应失调而引发的危及生命的器官功能障碍^[1]。2017年全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study, GBD)报道全球的脓毒症患者大约有4 890万,死于该病者有1 100万人,占全球所有死亡人数的19.7%^[2],这给社会和患者带来了巨大的负担。大量患者因脓毒症早期发生的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)而死亡。尽管皮质类固醇已被用来治疗该病多年,但它的使用会带来更多的感染风险和不良反应,因此,对于脓毒症肺损伤而言,从中药制品中寻求替代品或者补充疗法是治疗的新方向。

金叶败毒颗粒由金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草组成,具有清热解毒的功效,符合脓毒症肺损伤“热毒”的病机。有研究证实,抑制铁蛋白自噬从而抑制肺上皮细胞铁死亡或许可成为治疗脓毒症肺损伤的新方向^[3-4]。核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)是执行铁蛋白自噬的选择性自噬受体^[5-7]。*RIOK3*属于RIO丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一,也具有泛素结合蛋白活性^[8]。课题组对脓毒症分子诊断和危险分层项目(molecular diagnosis and risk stratification of sepsis, MARS)队列的转录组公共数据进行重分析发现,

*RIOK3*与*NCOA4*的表达量呈显著正相关,提示抑制*RIOK3*表达可以下调溶酶体-自噬途径中*NCOA4*表达,从而抑制铁蛋白自噬。基于此,本研究拟探究金叶败毒颗粒通过干预*RIOK3*-铁蛋白自噬轴改善脓毒症肺损伤的作用机制。

1 材料

1.1 实验动物 雄性SPF级Wistar大鼠,体质量220~270 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(京)2021-0006],饲养于山东中医药大学附属医院动物实验中心[实验动物使用许可证号SYXK(鲁)2018-0015]。本动物实验已通过山东中医药大学附属医院实验动物伦理委员会审批(伦理号AWE-2022-018)。

1.2 药物 金叶败毒颗粒(国药集团中联药业有限公司,批号Z20040020);地塞米松片(三才石岐制药股份有限公司,批号130941)。

1.3 试剂 SPARKeasy组织/细胞RNA快速提取试剂盒(山东思科捷生物技术有限公司,货号AC0202);*RIOK3*抗体(美国Proteintech公司,货号13593-1-AP);*NCOA4*(E8H8Z)抗体(美国Cell Signaling Technology公司,货号66849);过度激活的铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)、LC3B、 β -actin抗体(武汉爱博泰克生物科技有限

公司, 货号 A19544、A19665、AC026)。

1.4 仪器 Multiskan GO1510 全波长酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); LightCycler 480 II 荧光定量 PCR 仪 (瑞士 Roche 公司); 电泳电源、电泳仪、转膜仪、电泳玻璃板、电泳梳子、切胶板 (武汉赛维尔生物科技有限公司); 智跃 WS-10 病理切片扫描仪及图像分析系统 [智跃医疗科技 (江苏) 有限公司]。

2 方法

2.1 分组与造模 运用随机数字表法将大鼠随机分为空白组、假手术组、模型组、金叶败毒颗粒组 (金叶组)、地塞米松组 (地米组)、金叶败毒颗粒+地塞米松组 (金叶+地米组), 每组 6 只。模型组和各给药组大鼠采用盲肠结扎穿刺法^[9]构建脓毒症模型。大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 进行麻醉, 仰卧固定于手术板上, 腹部手术区去毛, 消毒后铺洞巾, 无菌条件下用手术刀在腹正中线做一长 1~2 cm 的切口, 经切口进腹, 在回盲瓣远端分离并以 4 号丝线结扎 1/3 处盲肠, 用 22 号穿刺针进行盲肠穿刺 2 次, 挤出少许粪便, 穿刺完毕后盲肠还纳入腹腔, 然后用 4 号丝线缝合腹膜 (连续缝合) 及皮肤 (间断缝合), 再对缝合处进行消毒, 术毕立即腹腔注射 1 mL 生理盐水防止休克。假手术组仅开腹取出盲肠再放回原位, 不做结扎、穿孔处理。空白组不做任何处理。

2.2 给药 造模后立即灌胃给药, 金叶败毒颗粒组给予 1.28 g/kg 金叶败毒颗粒溶液 (成人每次用量 15 g, 参照“不同种类动物之间药物剂量换算法”^[10], 人与大鼠给药剂量的系数设定为 6); 地米组给予 0.27 mg/kg 地塞米松溶液^[11]; 金叶+地米组给予 1.28 g/kg 金叶败毒颗粒和 0.27 mg/kg 地塞米松溶液; 模型组和假手术组给予生理盐水。造模后 8 h 再次灌胃给药 1 次。

2.3 检测指标

2.3.1 肺系数计算 造模 24 h^[12]后, 称定大鼠体质量, 处死后取肺组织, 称定肺质量, 计算肺系数, 公式为肺系数 = (肺质量/体质量) × 100%。

2.3.2 HE 染色观察肺组织病理变化 将大鼠右肺中叶用 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 切片, HE 染色后于显微镜下观察肺组织黏膜有无受损、腺体有无增生、炎性细胞浸润等情况; 并采用 Smith 评分方法^[13]对肺水肿、肺泡以及间质炎症、肺泡及间质出血、肺不张和透明膜形成, 分别进行 0~4 分半定量分析。无损伤, 计 0 分; 病变范围 <

25%, 计 1 分; 病变范围占 25%~50%, 计 2 分; 病变范围占 50%~75%, 计 3 分; 病变范围满视野, 计 4 分。总肺损伤评分为上述各项总和。每只大鼠观察 10 个高倍镜视野, 取其平均值。

2.3.3 肺组织中总铁离子、Fe²⁺、MDA 水平检测 按照试剂盒说明书, 取 0.1 g 肺组织, 加入 0.9 mL 提取剂进行匀浆, 离心后取上清。使用酶标仪分别测量 593 nm (总铁离子、Fe²⁺) 和 532 nm (MDA) 波长处的光密度 (OD) 值。Fe³⁺ 水平通过总铁离子中减去 Fe²⁺ 水平来计算。

2.3.4 ELISA 法检测肺组织 IL-6、TNF-α 水平 取右肺下叶组织 200~300 mg, PBS 清洗 2~3 次, 用无尘纸快速吸取液体, 常规匀浆处理, 离心后取上清液, 按照 ELISA 检测试剂盒说明书操作, 检测大鼠肺组织中 IL-6 和 TNF-α 水平。

2.3.5 RT-qPCR 法检测肺组织 *RIOK3*、*NCOA4* mRNA 表达 按照组织细胞 RNA 快速提取试剂盒说明书提取右肺组织总 RNA, 反转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板, 进行 qPCR。反应体系为 2 × SYBR qPCR Mix 10 μL、正反向引物各 0.8 μL、cDNA 2 μL, 加 RNase free H₂O 至 20 μL。反应条件为 94 °C 预变性 3 min; 94 °C 变性 10 s, 60 °C 退火/延伸 30 s, 共 40 个循环。以 *GAPDH* 为内参, 采用 2^{-ΔΔCT} 法进行相对定量分析。引物由山东思科捷生物技术有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

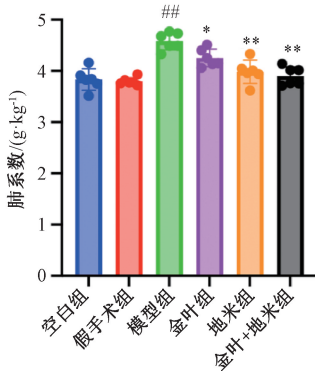
基因	引物序列
<i>RIOK3</i>	正向 5'-ATGCTACCACCAGACTCTCCAC-3'
	反向 5'-ACCGACTGACTGACATCAATCAACC-3'
<i>NCOA4</i>	正向 5'-CACGCTAAGACACCCAAGACTACG-3'
	反向 5'-GCCCAATAAGCCACTCTGACAAGG-3'
<i>GAPDH</i>	正向 5'-GTGGCAAAGTGGAGATTGTTG-3'
	反向 5'-CGTTGAATTGCCGTGACTG-3'

2.3.6 Western blot 法检测肺组织 FTH1、LC3B 蛋白表达 取 200 mg 冷冻的肺组织样本, 加 RIPA 裂解液提取蛋白, 使用 BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白含量, 蛋白样本加热变性, 上样, SDS-PAGE 凝胶电泳, 转膜, 加入一抗 FTH1、LC3B、β-actin (1:1 000) 4 °C 孵育过夜, 洗膜后加二抗室温孵育 1 h, 滴加 ECL 发光液于化学发光仪中显影、曝光, 通过 Image J 软件分析条带灰度值, 以目的蛋白灰度值与 β-actin 内参蛋白灰度值的比值表示蛋白相对表达量。

2.4 统计学分析 采用 Graphpad Prism 10 软件进行处理, 实验结果以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时采用普通单因素方差检验, 方差不齐用 Welch 方差检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠肺系数的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠肺系数升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠肺系数降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见图 1。



注: 与假手术组比较, ### $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 1 各组大鼠肺系数比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 1 Comparison of lung indices of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.2 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠右肺组织病理形态的影响 空白组和假手术组大鼠肺组织结构清晰、完整, 肺泡间隔均匀, 无明显增宽, 毛细血管内皮细胞无明显肿胀, 无出血和炎症细胞浸润。模型组大鼠肺泡结构破坏, 肺泡壁明显增厚, 肺间质和肺泡内明显水肿, 伴有大量红细胞渗出和明显炎症细胞浸润, 肺泡间隔增大, 其毛细血管内皮细胞可见高度肿胀, 与假手术组比较, 其肺组织 Smith 评分升高 ($P < 0.01$)。各给药组大鼠肺组织病理损伤可见不同程度改善, 与模型组比较, 肺组织 Smith 评分均降低 ($P < 0.01$)。结果见图 2~3。

3.3 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠肺组织中 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、MDA 水平的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠肺组织 Fe^{2+} 及 MDA 水平升高 ($P < 0.01$), Fe^{3+} 水平降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地米组和金叶+地米组大鼠肺组织 Fe^{2+} 及 MDA 水平均降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), Fe^{3+} 水平升高 ($P < 0.01$), 金叶组大鼠肺组织 MDA 水平均降低 ($P < 0.05$), 见图 4。

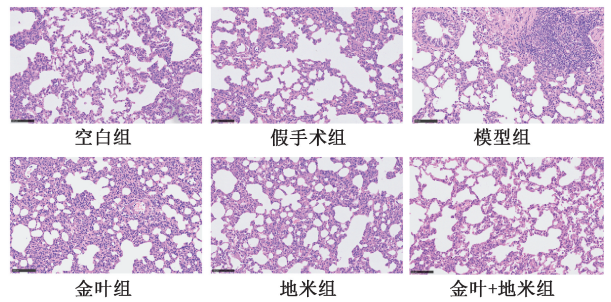
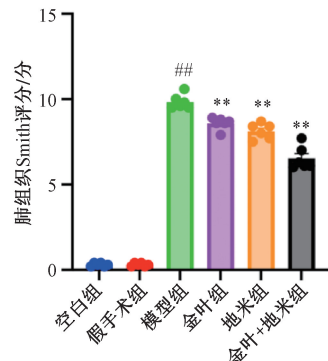


图 2 各组大鼠右肺组织病理形态 (HE 染色, $\times 200$)
Fig. 2 Pathological morphology of right lung tissue in each group of rats (HE staining, $\times 200$)



注: 与假手术组比较, ### $P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$ 。

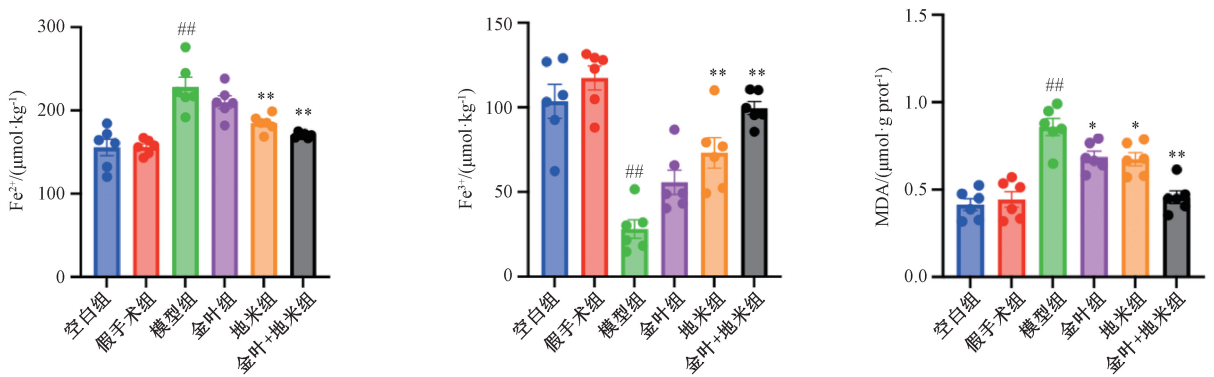
图 3 各组大鼠肺组织 Smith 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Comparison of Smith scores in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.4 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地米组和金叶+地米组大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 金叶组大鼠肺组织 TNF- α 水平降低 ($P < 0.01$), 见图 5。

3.5 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠肺组织 *RIOK3*、*NCOA4* mRNA 表达的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠肺组织 *RIOK3*、*NCOA4* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地米组和金叶+地米组大鼠肺组织 *RIOK3*、*NCOA4* mRNA 表达降低 ($P < 0.01$), 金叶组大鼠肺组织 *RIOK3* mRNA 表达降低 ($P < 0.01$), 见图 6。

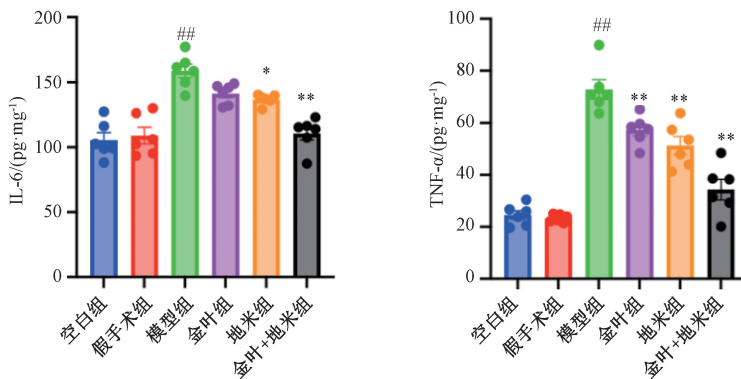
3.6 金叶败毒颗粒对脓毒症大鼠肺组织 FTH1、LC3B 蛋白表达的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠肺组织 FTH1 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), LC3B 蛋白表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠肺组织 FTH1 蛋白表达升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), LC3B 蛋白表达降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见图 7~8。



注：与假手术组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

图4 各组大鼠肺组织 Fe²⁺、Fe³⁺、MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

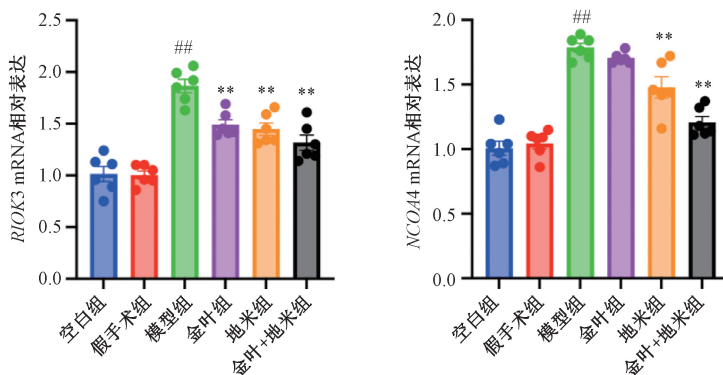
Fig. 4 Comparison of Fe²⁺, Fe³⁺ and MDA levels in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



注：与假手术组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

图5 各组大鼠肺组织 IL-6、TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 5 Comparison of IL-6 and TNF-α levels in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



注：与假手术组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{**} $P < 0.01$ 。

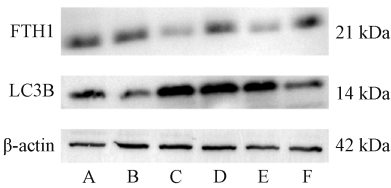
图6 各组大鼠肺组织 RIOK3、NCOA4 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Comparison of mRNA expressions of RIOK3 and NCOA4 in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

4 讨论

脓毒症肺损伤的发病机制主要与血管内皮损伤以及肺泡上皮损伤有关，而血管内皮损伤又主要表现为炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与自噬等^[14]。脓毒症病理特征为肺泡性和间质性水肿以及炎症细胞浸润^[15-16]。炎症刺激可破坏肺泡微血管屏障导

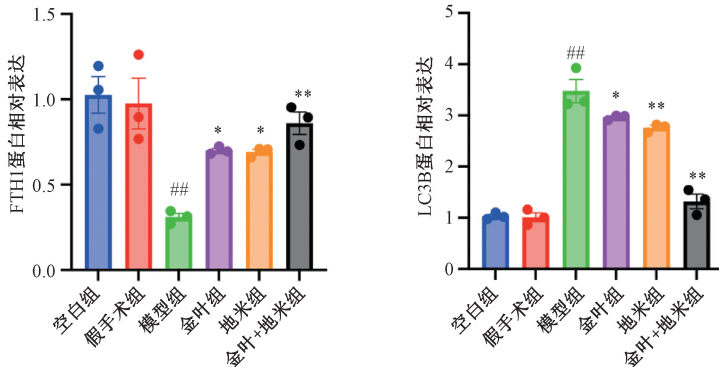
致肺水肿^[17]。同时，在脓毒症引起的肺损伤中，TNF-α 和 IL-6 水平异常升高^[18]。从中医病机来看，“热毒”是脓毒症肺损伤的重要特点。金叶败毒颗粒由金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草组成。方中金银花善清气分、血分热；大青叶善清肺热；蒲公英善解各类热毒；鱼腥草为治肺痈要药^[19]，诸药



注：A 为空白组，B 为假手术组，C 为模型组，D 为金叶组，E 为地米组，F 为金叶+地米组。

图 7 各组大鼠肺组织 FTH1、LC3B 蛋白条带图

Fig. 7 Protein bands of FTH1 and LC3B in lung tissue of rats in each group



注：与假手术组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 8 各组大鼠肺组织 FTH1、LC3B 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 8 Comparison of protein expressions of FTH1 and LC3B in lung tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

示，铁死亡是脓毒症器官损伤的关键机制，包括肺损伤^[21-22]、心肌损伤^[23]、肝损伤^[24]、肾损伤^[25]。以上结果提示，肺上皮细胞的铁死亡是脓毒症肺损伤的重要原因。FTH1 自噬会导致铁过载，从而增加细胞对铁死亡的敏感性^[26-27]。LC3B 是目前公认的自噬分子标记物^[28]。本研究结果显示，模型组大鼠出现了铁蛋白自噬，其导致的氧化应激反应对肺上皮细胞造成了损伤。而各给药组大鼠的肺损伤及氧化应激均有不同程度改善，尤以金叶+地米组大鼠表现最佳。

NCOA4 是执行铁蛋白自噬的选择性受体^[5-6]，可直接识别 FTH1，然后将其转运至自噬体进行溶酶体降解和铁释放^[7]。研究发现，烟草可通过上调 NCOA4 介导的铁蛋白自噬促进肺上皮细胞铁死亡^[29]。以上结果提示，NCOA4 介导的铁蛋白自噬可能参与脓毒症肺损伤的病理过程。RIOK3 属于 RIO 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员之一^[8]。课题组前期研究发现，RIOK3 与 NCOA4 的表达量呈显著正相关。本研究结果显示，模型组大鼠肺组织中 NCOA4 及 RIOK3 mRNA 表达升高，而各给药组大鼠肺组织中 NCOA4 及 RIOK3 mRNA 表达降低，其中金叶+地米组表达最低，说明金叶败毒颗粒可

合用，重在清热解毒，恰和脓毒症肺损伤“热毒”的病机。本研究结果显示，金叶组、地米组和金叶+地米组大鼠肺组织促炎因子水平、肺系数及病理损伤均有不同程度的改善，其中金叶+地米组作用最显著，说明金叶败毒颗粒可减轻炎症反应，改善肺水肿，减轻肺上皮细胞损伤，且与地塞米松联用效果更佳。

有研究表明，高水平血清铁蛋白和血清铁浓度是脓毒症不良预后的危险因素^[20]。多项研究也揭

能是通过抑制 RIOK3-铁蛋白自噬轴改善脓毒症大鼠的肺损伤，且与地塞米松联用效果最佳。

综上所述，金叶败毒颗粒可能通过抑制 RIOK3-铁蛋白自噬轴改善脓毒症大鼠肺组织的炎症反应、肺水肿和肺上皮细胞损伤，且与地塞米松联合应用效果更佳。

参考文献：

[1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

[2] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.

[3] Liu X, Wang L, Xing Q, et al. Sevoflurane inhibits ferroptosis: A new mechanism to explain its protective role against lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119391.

[4] Liu P, Feng Y, Li H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 10.

[5] Bellelli R, Federico G, Matte' A, et al. NCOA4 deficiency impairs systemic iron homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(3):

- 411-421.
- [6] Gubas A, Dikic I. A guide to the regulation of selective autophagy receptors[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1): 75-89.
- [7] Fang Y, Chen X, Tan Q, *et al.* Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4-FTH1 interaction: a new mechanism of action[J]. *Acs Cent Sci*, 2021, 7(6): 980-989.
- [8] Kong W, Hayashi T, Fichesl G, *et al.* Diversified application of barcoded PLATO (PLATO-BC) platform for identification of protein interactions[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(3): 319-331.
- [9] Rittirsch D, Huber-lang M S, Flierl M A, *et al.* Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 31-36.
- [10] 章元沛. 药理学实验[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 238.
- [11] 王国全, 李 莎, 余林中, 等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 2-5.
- [12] 金焕治, 林 岳, 陈大庆. 芍药醇对脓毒症模型大鼠急性肺损伤保护作用及其机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(12): 974-978.
- [13] Eltzschig H K, Bratton D L, Colgan S P. Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11): 852-869.
- [14] 张 宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(11): 1159-1164.
- [15] Englert J A, Macias A A, Amador-Munoz D, *et al.* Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(2): 377-388.
- [16] Li W, Long L, Yang X, *et al.* Circulating BMP9 protects the pulmonary endothelium during inflammation-induced lung injury in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(11): 1419-1430.
- [17] Li X, Jamal M, Guo P, *et al.* Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109363.
- [18] Ugan R A, Un H, Gurbuz M A, *et al.* Possible contribution of the neprilysin/ACE pathway to sepsis in mice[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118177.
- [19] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [20] Brandtner A, Tymoszuk P, Nairz M, *et al.* Linkage of alterations in systemic iron homeostasis to patients' outcome in sepsis: a prospective study[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 76.
- [21] Li J, Lu K, Sun F, *et al.* Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96.
- [22] Deschemin J C, Mathieu J R R, Zumerle S, *et al.* Pulmonary iron homeostasis in hepcidin knockout mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 804.
- [23] Li N, Wang W, Zhou H, *et al.* Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury[J]. *Free Radical Bio Med*, 2020, 160: 303-318.
- [24] Wei S, Bi J, Yang L, *et al.* Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e173.
- [25] Liu Q, Wu J, Zhang X, *et al.* Iron homeostasis and disorders revisited in the sepsis[J]. *Free Radical Bio Med*, 2021, 165: 1-13.
- [26] Antonella N, Maria R L, Giorgia F, *et al.* NCOA4-mediated ferritinophagy in macrophages is crucial to sustain erythropoiesis in mice[J]. *Haematologica*, 2020, 106(3): 795-805.
- [27] Gao M, Monian P, Pan Q, *et al.* Ferroptosis is an autophagic cell death process[J]. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [28] Hwang H J, Kim Y K. The role of LC3B in autophagy as an RNA-binding protein[J]. *Autophagy*, 2023, 19(3): 1028-1030.
- [29] Yoshida M, Minagawa S, Araya J, *et al.* Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3145.