

- CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2706-2713.
- [10] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [11] 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 四氯化碳诱导 C57BL/6J 小鼠肝纤维化模型建立方法及优化[J]. 中国实验动物学学报, 2024, 32(6): 743-752.
- [12] 黄辰璐, 黄芯怡. 血清 ALT、AST 及免疫球蛋白水平对乙型肝炎患者病情严重程度的预测价值[J]. 哈尔滨医药, 2025, 45(3): 40-42.
- [13] 宋晨, 朱庆焰, 陈婷. 血清肝纤四项与肝功能联合检测评估慢性乙肝患者肝纤维化程度的价值[J]. 中国医学创新, 2023, 20(15): 132-137.
- [14] Khanam A, Saleeb P G, Kottitil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: can it be completely cured? [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1097.
- [15] Koyama Y, Brenner D A. Liver inflammation and fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64.
- [16] Nasir G A, Mohsin S, Khan M, et al. Mesenchymal stem cells and interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 78.
- [17] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415.
- [18] Cardoso-Lezama I, Ramos-Tovar E, Arellanes-Robledo J, et al. Serum alpha-SMA is a potential noninvasive biomarker of liver fibrosis[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2024, 34(1): 13-19.
- [19] Philips R L, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do[J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3857-3876.
- [20] Xiang D M, Sun W, Ning B F, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis[J]. *Gut*, 2017, 67(9): 1704-1715.

基于 PI3K/Akt/VGFR 信号通路探讨血必净注射液对高糖高脂诱导的血管内皮细胞损伤的影响

刘亚兰¹, 聂璐², 万露¹, 赵乐¹, 吴依静¹, 杨茜³, 刘小倩⁴, 熊绍风^{1*}

(1. 南昌大学第一附属医院药学部, 江西南昌 330000; 2. 江西省肿瘤医院护理部, 江西南昌 330029; 3. 南昌健康职业学院, 江西南昌 330100; 4. 南昌大学第一附属医院护理部, 江西南昌 330000)

摘要: 目的 探究血必净注射液对高糖高脂 (HG/HF, 44/1.0 mmol/L) 诱导血管内皮细胞损伤的影响。方法 先设置对照组和 2、5、10、20 μL/mL 血必净注射液组; 后设置对照组、HG/HF 组、HG/HF+2、5、10 μL/mL 血必净注射液组; 最后设置对照组、HG/HF 组、HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组、HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液+10 μmol/L LY294002 (PI3K 抑制剂) 组。采用 HG/HF 诱导建立 HUVECs 细胞损伤模型; 划痕实验检测细胞修复能力; CCK8 法检测细胞增殖能力; ELISA 法检测细胞培养上清液内皮素-1 (ET-1) 水平; 生化试剂盒检测细胞上清液一氧化氮 (NO) 水平; Western blot 法检测细胞 PI3K/Akt/VGFR 信号通路相关蛋白表达; RT-qPCR 法检测细胞肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6) mRNA 表达。结果 与对照组比较, HG/HF 组细胞修复能力、细胞迁移能力及细胞存活率均降低 ($P < 0.05$), NO 水平降低 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$), p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达降低 ($P < 0.05$); 与 HG/HF 组比较, HG/HF+5、10 μL/mL 血必净注射液组细胞修复能力、细胞迁移能力及细胞存活率均升高 ($P < 0.05$), NO 水平升高 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均降低 ($P < 0.05$), p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 与 HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组比较, HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液+LY294002 组细胞 NO 水平降低 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$)。结论 血必净注射液可能通过激活 PI3K/Akt/VGFR 信号通路改善 HG/HF 诱导的血管内皮细胞损伤。

关键词: 血必净注射液; 血管内皮细胞损伤; PI3K/Akt/VGFR 信号通路; 高糖高脂

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2051-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.039

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 江西省中医药管理局科技计划一般项目 (2022A386); 江西省卫生健康委科技计划一般项目 (202310459)

作者简介: 刘亚兰 (1993—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药学。E-mail: 1195540905@qq.com

* 通信作者: 熊绍风 (1994—), 性别, 硕士, 主管药师, 研究方向为心血管药理学。E-mail: ndyfy07255@ncu.edu.cn

随着科技生活和物质生活的极大提升,高糖高脂(high glucose/high fat, HG/HF)饮食摄入显著增加,机体长期呈现HG/HF代谢超负荷病态^[1],形成高血糖、高血脂症。这种病态不仅增加血液黏稠度,促进动脉粥样硬化形成,还会严重累及血管内皮细胞并产生应激损伤^[2]。HG/HF诱导的血管内皮损伤已成为多种心血管疾病发生发展的关键性病理基础^[3-9]。目前,针对内皮损伤的干预手段有限,探索高效、多靶点的治疗策略成为研究热点。

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/血管内皮生长因子受体(PI3K/Akt/VGFR)信号通路是调控内皮细胞存活、增殖及血管稳态的核心信号网络^[10]。现代研究已证实,芹菜素和柚皮苷均能通过激活PI3K/Akt通路改善HG/HF应激造成的血管内皮细胞失调^[11-12]。

血必净注射液是由红花、赤芍、川芎等组成的复方制剂^[13],具有活血化瘀、抗炎、抗氧化等作用^[13]。临床常用于脓毒症、多器官功能障碍等疾病的辅助治疗。现代研究证实,血必净注射液对心肌细胞缺血再灌注损伤具有保护作用^[14],但其对HG/HF诱导的血管内皮细胞损伤及其可能机制尚未见报道。本研究旨在阐明血必净注射液对HG/HF诱导的血管内皮细胞损伤的修复作用及其可能的机制,以期为其临床辅助治疗HG/HF引起的相关代谢性疾病提供实验依据。

1 材料

1.1 细胞株 人体脐静脉内皮细胞(HUVECs)购自美国ATCC细胞库。

1.2 药物、试剂与仪器 血必净注射液(批号2301241)由天津红日药业股份有限公司生产;PI3K抑制剂(LY294002,货号HY-10108A)购自美国MedChemExpress公司。胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司;DMEM培养基购自北京索莱宝科技有限公司; β -actin抗体、山羊抗兔二抗、山羊抗鼠二抗(货号A01263、BA1054、BA1050)均购自武汉博士德生物工程有限公司;PI3K、Akt、VGFR抗体(货号AB302958、AB8805、AB76464)均购自英国Abcam公司;p-PI3K、p-Akt抗体(货号17366S、4060S)均购自美国Cell Signaling Technology公司;ET-1 ELISA试剂盒(货号2H-KMLHj311095)购自南京建成生物工程研究所。细胞孵育箱、680型酶标仪(美国Bio-Rad公司);荧光倒置显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 HUVECs细胞培养 参考王昆等^[15]方法, HUVECs细胞用完全培养基(含10%胎牛血清和1%内皮细胞生长因子的DMEM),置于37℃、5%CO₂细胞孵育箱中培养。

2.2 实验分组 探究血必净注射液对正常HUVECs细胞存活率的影响时,设置对照组和2、5、10、20 μ L/mL血必净注射液组。探究血必净注射液对HG/HF诱导损伤的HUVECs细胞存活率、修复能力、迁移能力、细胞因子分泌能力和PI3K/Akt/VGFR信号通路的影响时,设置对照组、HG/HF组、HG/HF+2、5、10 μ L/mL血必净注射液组。探究PI3K/Akt/VGFR信号通路抑制剂逆转血必净注射液对HG/HF诱导损伤的HUVECs细胞分泌细胞因子的影响时,设置对照组、HG/HF组、HG/HF+10 μ L/mL血必净注射液组、HG/HF+10 μ L/mL血必净注射液+10 μ mol/L LY294002组。使用含有44 mmol/L葡萄糖和1.0 mmol/L棕榈酸的HG/HF溶液作用HUVECs细胞24 h建立损伤模型^[11]。

2.3 CCK8实验检测细胞存活率 取状态良好的HUVECs细胞接种于96孔细胞培养板,贴壁生长至融合度约为90%时,按照“2.2”项下分组处理细胞24 h后,加入10 μ L CCK8试剂,继续培养1 h后,使用酶标仪在490 nm波长处测定吸光度值,记录并计算细胞存活率^[15]。

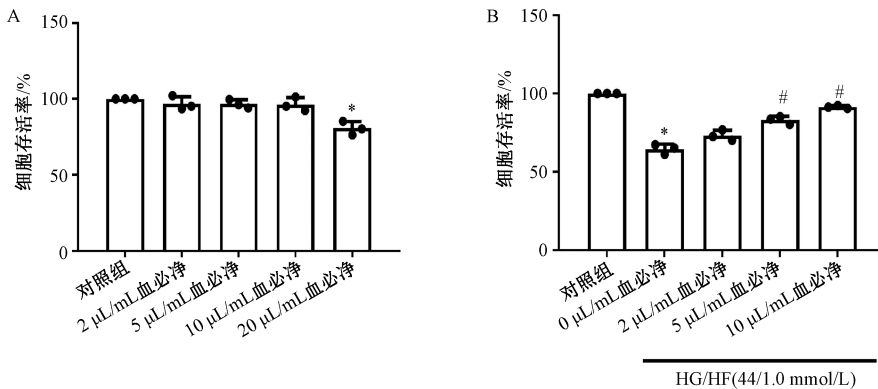
2.4 细胞划痕实验检测细胞修复能力 取状态良好的HUVECs细胞接种于6孔细胞培养板,贴壁生长至融合度约为90%时,用200 μ L移液枪头沿着直尺划痕,弃细胞培养液,PBS清洗2次,于倒置显微镜下拍照记录0 h细胞划痕距离,按照“2.2”项下分组处理细胞24 h后取出,于倒置显微镜下拍照记录24 h细胞划痕距离^[16]。

2.5 细胞NO水平检测 取状态良好的HUVECs细胞接种于6孔细胞培养板,贴壁生长至融合度约为90%时,按照“2.2”项下分组处理细胞24 h,取细胞培养基至EP管中,按照NO试剂盒说明书配好试剂并加入到EP管中,混匀,37℃水浴孵育60 min,加入显色剂后混匀,室温静置10 min,用酶标仪在550 nm波长处测定吸光度值^[15]。

2.6 细胞ET-1、IL-6、TNF- α 水平检测 取状态良好的HUVECs细胞接种于6孔细胞培养板,贴壁生长至融合度约为90%时,按照“2.2”项下分组处理细胞24 h,按相应试剂盒说明书步骤操作,使

用标准溶液建立标准曲线，完成样品制备，最后用酶标仪测定吸光度，代入标准曲线中计算样品 ET-1、IL-6、TNF- α 水平^[17]。

2.7 Western blot 法检测相关蛋白表达 取状态良好的 HUVECs 细胞接种于 10 cm 细胞培养皿，贴壁生长至融合度约为 90% 时，按照“2.2”项下分组处理细胞 24 h，弃去培养基，PBS 清洗 2 次，每皿细胞加入 400 μ L 细胞裂解液 (PMSF : RIPA 裂解液 = 1 : 100)，置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱裂解 15 min (每 5 min 摇动 1 次)，用细胞刮刮取细胞，12 000 r/min 离心 15 min，取上清液 (即总蛋白)，测定蛋白浓度。蛋白样本加入 4 \times 上样缓冲液，煮沸 10 min 进行变性，根据蛋白浓度结果计算上样量，采用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离，湿转到 PVDF 膜上，PVDF 膜用 7% 脱脂牛奶封闭 1.5 h，加一抗 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜，TBST 洗膜 3 次，加二抗 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育 8 h，TBST 洗膜 3 次，最后用 ECL 化学发光法于凝胶成像系统进行检测^[17-18]。



注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ；与 HG/HF 组比较，# $P < 0.05$ 。

图 1 血必净注射液对正常 HUVECs 细胞 (A) 和 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞 (B) 存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.2 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞修复能力的影响 如图 2 所示，与对照组比较，HG/HF 组细胞自我修复能力减弱 ($P < 0.05$)；与 HG/HF 组比较，HG/HF+5、10 μ L/mL 血必净注射液组细胞自我修复能力提高 ($P < 0.05$)。

3.3 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞迁移能力的影响 如图 3 所示，与对照组比较，HG/HF 组细胞迁移率降低 ($P < 0.05$)；与 HG/HF 组比较，HG/HF+5、10 μ L/mL 血必净注射液组细胞迁移率升高 ($P < 0.05$)。

3.4 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞 ET-1、NO 水平及 IL-6、TNF- α mRNA 表达的影响 如图 4 所示，与对照组比较，HG/HF 组细胞 ET-1 水平和 IL-6、TNF- α mRNA 表达升高 ($P <$

2.8 统计学分析 采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行处理，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

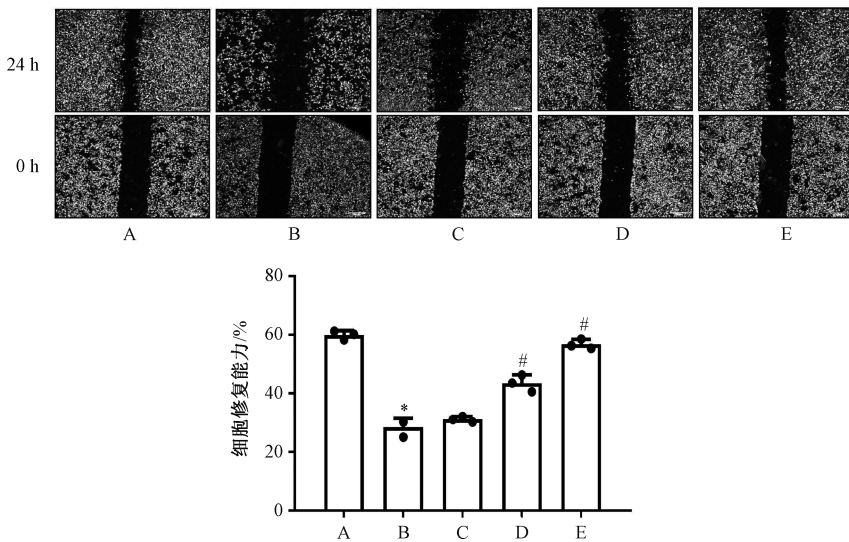
3 结果

3.1 血必净注射液对正常 HUVECs 细胞和 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞存活率的影响 与对照组比较，正常 HUVECs 细胞经过 2、5、10 μ L/mL 血必净注射液处理 24 h 后，细胞存活率无明显变化 ($P > 0.05$)；当血必净注射液质量浓度增至 20 μ L/mL 时，细胞存活率降低 ($P < 0.05$)，表明 20 μ L/mL 血必净注射液具有细胞毒性，故选择 2、5、10 μ L/mL 血必净注射液进行后续实验，见图 1A。与对照组比较，加入 HG/HF 溶液干预时，细胞存活率降低 ($P < 0.05$)，经过 5 和 10 μ L/mL 血必净注射液处理后，细胞存活率升高 ($P < 0.05$)，表明血必净注射液能够改善 HG/HF 造成的增殖损伤，并呈浓度依赖性，见图 1B。

0.05)，NO 水平降低 ($P < 0.05$)；与 HG/HF 组比较，HG/HF+5、10 μ L/mL 血必净注射液组细胞 ET-1 水平和 IL-6、TNF- α mRNA 表达降低 ($P < 0.05$)，NO 水平升高 ($P < 0.05$)，表明血必净注射液能够修复 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞因子分泌障碍，减少炎症发生。

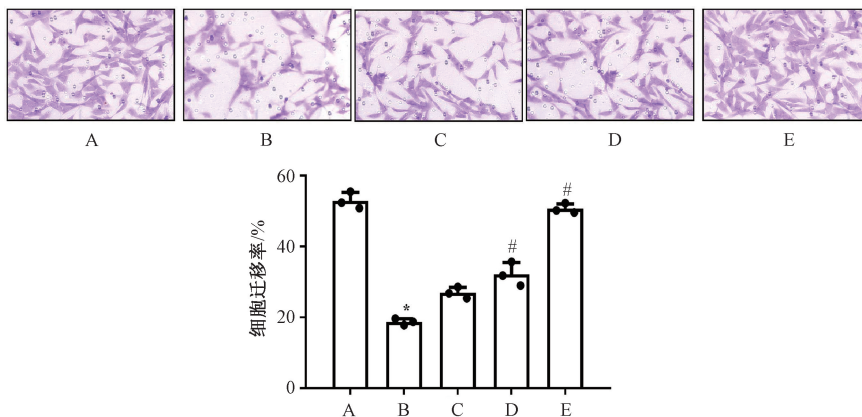
3.5 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞 PI3K/Akt/VGFR 信号通路蛋白表达的影响 如图 5 所示，与对照组比较，HG/HF 组细胞 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与 HG/HF 组比较，HG/HF+5、10 μ L/mL 血必净注射液组细胞 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。

3.6 PI3K 抑制剂逆转血必净注射液对 HG/HF 诱



注：A为对照组，B为HG/HF组，C~E分别为HG/HF+2、5、10 μL/mL血必净注射液组。与对照组比较，* $P<0.05$ ；与HG/HF组比较，# $P<0.05$ 。

图2 血必净注射液对HG/HF诱导损伤的HUVECs细胞修复能力的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)



注：A为对照组，B为HG/HF组，C~E分别为HG/HF+2、5、10 μL/mL血必净注射液组。与对照组比较，* $P<0.05$ ；与HG/HF组比较，# $P<0.05$ 。

图3 血必净注射液对HG/HF诱导损伤的HUVECs细胞迁移能力的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

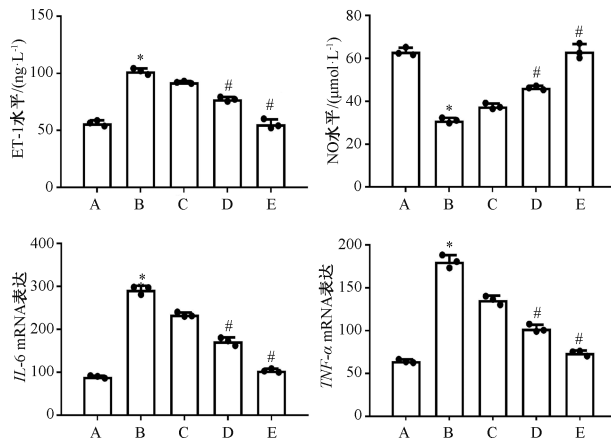
导损伤的HUVECs细胞分泌细胞因子的影响 如图6所示，与HG/HF+10 μL/mL血必净注射液组比较，PI3K抑制剂LY294002逆转了血必净注射液的作用，ET-1水平和IL-6、TNF-α mRNA表达升高 ($P<0.05$)，NO水平降低 ($P<0.05$)，这表明血必净注射液修复HG/HF诱导损伤的HUVECs细胞因子分泌障碍作用及减少炎症发生均依赖于PI3K/Akt/VGFR信号通路的激活。

4 讨论

HG/HF在体内形成的长期代谢应激环境，是诱发血管内皮损伤、加速动脉粥样硬化及糖尿病血管并发症发生发展的重要因素^[1-3]。内皮功能障碍是该过程的早期关键事件，主要表现为舒血管因子(如NO)与缩血管因子(如ET-1)的失衡，以及

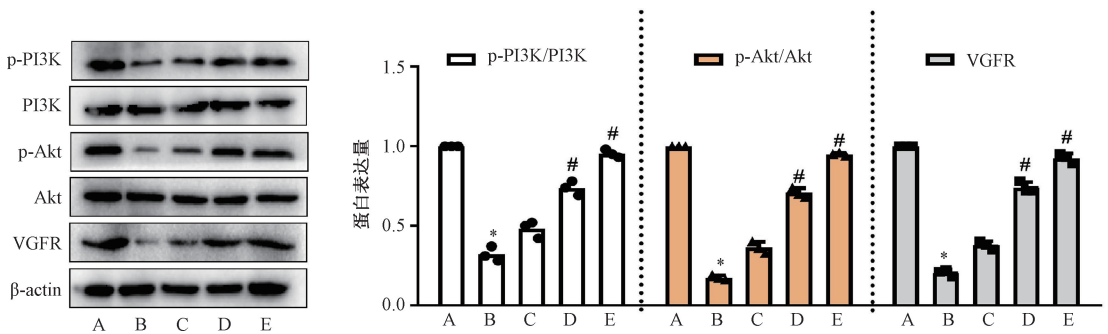
促炎因子(如IL-6、TNF-α)释放的增加。这些改变共同削弱内皮的修复能力与稳态维持功能，进而推动血管病变进展。尽管近年来研究逐步深入，但HG/HF导致内皮损伤的确切分子机制尚未完全明确。

血必净注射液是一种中药复方制剂，临床常用于治疗脓毒症、全身炎症反应综合征等，既往研究报道，其在肺缺血再灌注损伤和修复ARDS大鼠肺血管屏障功能中具有保护作用^[19-20]。本研究首次探讨血必净注射液在HG/HF诱导损伤的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)模型中的修复作用，通过激活PI3K/Akt信号通路，恢复该通路及其下游VGFR的活性，从而逆转HG/HF所致的细胞功能异常，包括恢复细胞增殖与迁移能力、重建NO/



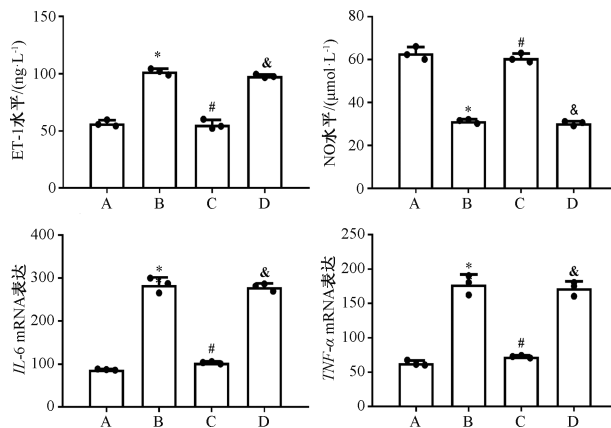
注: A 为对照组, B 为 HG/HF 组, C~E 分别为 HG/HF+2、5、10 μL/mL 血必净注射液组。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 HG/HF 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 4 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞分泌细胞因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



注: A 为对照组, B 为 HG/HF 组, C~E 分别为 HG/HF+2、5、10 μL/mL 血必净注射液组。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 HG/HF 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 5 血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞 PI3K/Akt/VGFR 信号通路蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



注: A 为对照组, B 为 HG/HF 组, C 为 HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组, D 为 HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液+LY294002 组。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 HG/HF 组比较, # $P < 0.05$; 与 HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组比较, & $P < 0.05$ 。

图 6 PI3K 抑制剂逆转血必净注射液对 HG/HF 诱导损伤的 HUVECs 细胞分泌细胞因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

ET-1 平衡以及抑制炎症因子释放, 实现多靶点内皮保护。

本研究证实, HG/HF 环境可显著损害 HUVECs 的核心功能, 包括细胞增殖与迁移能力下降, 舒血管因子 NO 分泌减少, 强效缩血管及促增

生因子 ET-1 分泌增加, 导致 NO/ET-1 平衡破坏; 同时促炎因子 IL-6 与 TNF-α 分泌显著上升, 提示 HG/HF 引发了明显的炎症反应。给予血必净注射液干预后, 上述异常被有效逆转, 细胞增殖与迁移能力恢复, NO/ET-1 平衡重建, 炎症因子释放受

抑,表明血必净具备修复内皮损伤的潜力。

PI3K/Akt通路是调控细胞存活、增殖、代谢及血管功能的关键信号轴。在糖尿病及代谢综合征状态下,该通路的活性常受到抑制,进而导致内皮功能障碍和血管损伤。研究结果显示,HG/HF显著抑制了PI3K/Akt/VGFR通路的活化,而血必净干预能有效逆转该抑制状态,重新激活该通路。本研究使用PI3K特异性抑制剂LY294002进行干预,发现抑制PI3K活性后,血必净对NO、ET-1、IL-6及TNF- α 分泌的改善效应被基本抵消,表明其保护作用严格依赖于PI3K/Akt/VGFR通路的激活,这与现有关于PI3K/Akt通路在内皮保护中核心作用的认知相一致^[15],但首次在HG/HF环境下验证了血必净通过该通路发挥效应的具体机制,填补了该领域的空白。

综上所述,血必净注射液可能通过激活PI3K/Akt/VGFR信号通路改善HG/HF诱导的血管内皮细胞损伤。本研究为血必净注射液防治糖尿病血管并发症提供了新的实验依据,并为后续药物研发及内皮功能障碍的干预策略开辟了新方向。

参考文献:

[1] 叶伟,忻钰棋,朱文君,等.二甲双胍通过调节GPX4/ACSL4轴改善高糖高脂诱导的足细胞铁死亡[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):200-206.

[2] 位庚,柴雪姣,何金花,等.高糖高脂对人主动脉内皮细胞氧化应激和凋亡的影响及通心络的干预作用[J].中国老年学杂志,2024,44(18):4453-4457.

[3] Ojetola A A, Adeyemi W J, David U E, et al. D-ribose-L-cysteine prevents oxidative stress and cardiometabolic syndrome in high fructose high fat diet fed rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112017.

[4] 齐飞,汪晶,白志峰,等.高良姜素通过调节miR-124/STAT3轴对动脉粥样硬化大鼠血管内皮细胞损伤的影响[J].安徽医药,2025,29(2):258-263;426.

[5] 严灿梅,吕林艳,梁云飞,等.三七总皂苷治疗血管内皮损伤性血栓功效评价研究[J].大众科技,2023,25(9):70-73.

[6] 赵杰,王科,庞辉,等.螺旋藻激酶对大鼠血管内皮损伤模型血浆血栓素A₂、前列环素I₂水平的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(13):2811-2813.

[7] 孙剑虹,徐艳,徐瑾鼎,等.活血祛斑方治疗黄褐斑的临床疗效观察及其对血清MSH、ET-1、NO、VEGF的影响[J].中国中医药科技,2023,30(6):1046-1050.

[8] 秦屹,樊利杰,任森,等.通过调控VEGF信号通路探讨补肾通络方对子宫内膜损伤后HUVECs促增殖、血管生成和迁移作用[J].辽宁中医杂志,2024,51(4):153-157.

[9] 赵斌,赵志虎,骆巍,等.大鼠周围神经损伤后外周血管内皮祖细胞动员及相关因子含量变化[J].天津医药,2024,52(5):459-462.

[10] 刘正,李静.萝卜硫素调节PI3K/AKT/VEGF信号通路对妊娠高血压大鼠血管内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2025,23(7):1009-1014.

[11] 熊绍凤,李炜,邱雪峰,等.芹菜素改善高糖高脂应激所致血管内皮细胞功能失调的机制研究[J].南昌大学学报(医学版),2024,64(6):27-32;72.

[12] Wang K, Peng S, Xiong S, et al. Naringin inhibits autophagy mediated by PI3K-Akt-mTOR pathway to ameliorate endothelial cell dysfunction induced by high glucose/high fat stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874, 173003.

[13] 马毓聪,朱惠众,张晨瑶,等.血必净注射液治疗脓毒症的药效研究:动物实验系统评价/Meta分析[J].天津中医药,2025,42(5):591-600.

[14] 张子洁,刘海健,彭生.血必净对心肌细胞缺血再灌注损伤保护作用研究进展[J].陕西中医,2024,45(1):139-142.

[15] 王昆,但传才,胡翔,等.桑葚花色苷激活PI3K/Akt/mTOR通路抑制自噬对血管内皮细胞形态与功能的影响[J].重庆医学,2025,54(2):289-296.

[16] 甘璐,孙晓春,彭国平,等.刺槐素激活PPAR γ /NF- κ B通路改善高糖/高脂应激所致血管内皮细胞功能失调的研究[J].药品评价,2023,20(3):294-298.

[17] Liu W, Wang Y, Liu C, et al. Pro-atherosclerotic effects of osteopontin is contributed to promoting foam cell formation derived from VSMCs by inhibiting cholesterol efflux[J]. *FASEB J*, 2025, 39(9): e70608.

[18] Xiong S, Yu S, Wang K, et al. Dietary apigenin relieves body weight and glycolipid metabolic disturbance via pro-browning of white adipose mediated by autophagy inhibition[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(18): e2200763.

[19] 杨森,鄢见勇,郑坤,等.血必净注射液通过PTEN/PI3K/Akt/mTOR信号通路对大鼠肺缺血再灌注损伤的影响[J].医学理论与实践,2024,37(13):2161-2164.

[20] 熊佳刚.血必净注射液通过PI3K/AKT/FOXO1信号通路上调claudin-5表达来改善ARDS大鼠肺血管屏障功能[D].大连:大连医科大学,2022.