

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244536

· 论 著 ·

穿心莲内酯减轻脂多糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡机制

张艺馨¹, 黄 铭¹, 曹国栋², 曾佑成³, 林 靛¹, 王晓悦¹, 程青虹¹

(1. 石河子大学第一附属医院重症医学二科, 新疆 石河子 832000; 2. 伊犁州友谊医院重症医学一科, 新疆 伊犁哈萨克自治州 835000; 3. 广东省中国人民解放军南部战区总医院重症医学科, 广东 广州 440104)

[摘要] **目的** 探讨穿心莲内酯(AG)对脂多糖(LPS)诱导的脓毒症肾小管上皮细胞(HK-2 细胞)铁死亡的影响及其作用机制。**方法** 采用 LPS 处理 HK-2 细胞,模拟脓毒症 HK-2 损伤体外模型,进一步用 5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 的 AG 进行干预,将细胞随机分为对照组(Control)、LPS 组、LPS+二甲亚砜(DMSO)组、AG 组。采用 CCK-8 法检测细胞活力,筛选出最适 LPS 和 AG 浓度;比较各组中细胞形态变化,肾损伤标志物中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和肾损伤分子-1(KIM-1)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和活性氧(ROS)水平,以及铁死亡调控蛋白溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)和铁蛋白(Ferritin)的表达水平,评估 AG 处理对细胞的保护作用。**结果** 与 Control 组相比,10 $\mu\text{g/mL}$ LPS 诱导的 HK-2 细胞中细胞活力及 GSH 含量下降,细胞皱缩、贴壁能力差,氧化产物 MDA 和 ROS 含量以及肾损伤标志物 NGAL 和 KIM-1 水平明显升高,SLC7A11、GPX4 蛋白表达水平降低,Ferritin 蛋白表达水平增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而在使用 AG 干预后,与 LPS 组相比,细胞活力升高,GSH 含量、SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达水平升高,而 Ferritin 蛋白表达水平降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);MDA 含量和 ROS 荧光强度以及肾损伤标志物 NGAL 和 KIM-1 水平下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** AG 对 LPS 诱导的 HK-2 细胞损伤具有保护作用,其机制可能是激活 SLC7A11/GPX4 通路,减少氧化应激,上调抗氧化酶活性,减轻细胞铁死亡。

[关键词] 穿心莲内酯; 肾小管上皮细胞; HK-2; 铁死亡; SLC7A11; Xc-系统; 机制

[中图分类号] R631

Mechanism of andrographolide alleviates lipopolysaccharide-induced ferroptosis in renal tubular epithelial cells

ZHANG Yi-xin¹, HUANG Ming¹, CAO Guo-dong², ZENG You-cheng³, LIN Liang¹, WANG Xiao-yue¹, CHENG Qing-hong¹ (1. Department of Critical Care Medicine II, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, China; 2. Department of Critical Care Medicine I, Yili Friendship Hospital, Ili Kazak Autonomous Prefecture 835000, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Southern Theater Command General Hospital of PLA, Guangzhou 440104, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of andrographolide (AG) on lipopolysaccharide (LPS)-induced ferroptosis in renal tubular epithelial cells (HK-2 cells). **Methods** HK-2 cells were treated with LPS to simulate the *in vitro* HK-2 injury model of sepsis. The cells were further treated with AG of 5, 10, 20, 40 $\mu\text{mol/L}$ and randomly divided into control group, LPS group, LPS + dimethyl sulfoxide group (DMSO group), and AG group. Cell viability was detected by the CCK-8 method, and the optimal concentrations of LPS and AG were screened. Cell morphological change, the levels of kidney injury markers, including neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and reactive oxygen

[收稿日期] 2023-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860336)

[作者简介] 张艺馨(1997-),女(汉族),山东省潍坊市人,硕士研究生在读,主要从事脏器复苏与功能辅助的基础与临床研究。

[通信作者] 程青虹 E-mail: Xunfeicheng2015@163.com

species (ROS), as well as the expression levels of ferroptosis regulatory proteins such as solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), glutathione peroxidase 4 (GPX4) and ferritin in each group were compared, and the protective effect of AG treatment on the cells was evaluated. **Results** Compared with the control group, the cell viability and GSH content decreased significantly in HK-2 cells treated with 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS; cell shrinkage and adhesion ability were poor; the contents of oxidative products MDA and ROS, as well as the levels of kidney injury markers NGAL and KIM-1 increased significantly, while expression levels of SLC7A11 and GPX4 protein decreased; ferritin expression level increased; differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with LPS group, the cell viability, GSH content, as well as protein expression levels of SLC7A11 and GPX4 increased significantly after AG intervention, while ferritin expression level decreased, differences were all significant (all $P < 0.05$). MDA content, ROS fluorescence intensity, and the levels of kidney injury markers NGAL and KIM-1 decreased significantly, difference were all significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** AG has a protective effect on LPS-induced HK-2 cell injury, possibly by activating SLC7A11/GPX4 pathway, reducing oxidative stress, up-regulating antioxidant enzyme activity, and alleviating ferroptosis.

[**Key words**] andrographolide; renal tubular epithelial cell; HK-2; ferroptosis; SLC7A11; Xc system; mechanism

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症严重的并发症之一,脓毒症患者发生 AKI 的概率约 20%,当脓毒症患者发生休克时合并 AKI 的概率高达 51%,死亡风险也会继之加大^[1-2]。铁死亡是一种依赖铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的新型程序性细胞死亡形式^[3]。在脓毒症相关 AKI 中,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 AKI 会引起铁代谢紊乱、ROS 和脂质过氧化物的增多^[4-5]。Kim 等^[6]研究发现,在肾小管上皮细胞损伤中发生铁死亡,溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)显著降低,抑制铁死亡可有效减轻肾损伤。因此,铁死亡可能参与调控 AKI 后肾小管上皮细胞(human kidney-2, HK-2 细胞)死亡,在脓毒症所致的 AKI 中扮演着重要的角色。

穿心莲内酯(andrographolide, AG)是一种天然的二萜内酯类化合物,其在抗炎、抗氧化、抗癌、免疫调节等方面发挥着重要作用^[7]。在对脓毒症小鼠的研究中,AG 可通过调节多个信号通路减轻炎症反应及肝肺损伤,提高实验性脓毒症小鼠的存活率^[8]。Liu 等^[9]研究发现,AG 还可以减少肾小管上皮细胞的凋亡和纤维化,对肾小管上皮细胞起一定的保护作用。然而,AG 对脓毒症所致 AKI 的保护作用,是否与铁死亡机制有一定的联系,目前国内外仍未有相关研究。因此,本研究采用 LPS 诱导的 HK-2 细胞脓毒症损伤模型,探讨 AG 抑制铁死亡的有效性以及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 细胞与试剂 HK-2 细胞(武汉普诺赛生命科技有限公司,批号:CL-0109);AG(美国 Sigma 公司,批号:365645);LPS(北京索莱宝科技有限公司,批号:L8880);丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为 BC0025、BC1175);中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1) ELISA 检测试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,批号分别为 EK1116、EK1118);CCK-8 细胞活力检测试剂盒(上海东仁化学科技有限公司,批号:CK04);胎牛血清(美国 Gibcog 公司,批号:C0232);DMEM 培养基(美国 Gibcog 公司,批号:8122691);胰蛋白酶-EDTA 消化液(北京索莱宝科技有限公司,批号:T1320);二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO,北京索莱宝科技有限公司,货号:D8370);DHE 染色试剂盒(苏州宇恒生物技术公司,批号:D1008);SLC7A11、GPX4、Ferritin 抗体(上海 Abmart 医药科技有限公司,批号分别为 T57046、T56959、T55648);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗、辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠二抗、 β -actin 单克隆抗体(北京中山金桥生物科技有限公司,批号分别为 TA130003、TA328071)。

1.1.2 试验仪器 二氧化碳培养箱(美国 Thermo 公司);光学显微镜(日本 HIRAYAMA 公司);双稳定时电泳仪电源(北京六一科技有限公司);四版转印/转膜电泳槽(北京六一科技有限公司);紫外分光光度计(美国 Thermo 公司);凝胶成像仪(上海天能公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 细胞培养与分组 HK-2 细胞采用含有 10%胎牛血清、1%青链霉素双抗的 DMEM 培养基在含 5%CO₂、37℃恒温培养箱中培养。细胞 70%~80%融合时,按照 1:4 比例转移细胞至新的培养瓶培养,换液频率为每周 2~3 次。将细胞分为 4 组,对照组(Control)、LPS 组(用 10 μg/mL LPS 处理 22 h 构建脓毒症细胞模型^[10])、LPS + DMSO 组(DMSO 作为 AG 的溶液,排除 DMSO 对细胞的影响)、AG 组(10 μmol/L AG 预处理细胞 1 h)。

1.2.2 CCK-8 检测细胞的活性 将各组细胞以每孔 3×10⁴ 个细胞的密度接种 96 孔板,贴壁后每孔中加入 10 μL CCK-8 溶液,培养箱继续孵育 2 h 后,酶标仪分析 450 nm 处各孔光密度(OD)值。

1.2.3 NGAL 和 KIM-1 的测定 收集各组 HK-2 细胞中的上清液,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测肾损伤标志物 NGAL 和 KIM-1 的水平。将 100 μL 标准品或样品一式三份加入到微孔板中,再加入 50 μL 稀释的检测抗体,在室温下孵育 2 h。随后,加入 100 μL 稀释后的链霉亲和素 HRP,孵育 45 min。再加入 100 μL 底物溶液,20 min,避光。最后,使用微孔板读取器在 450、630 nm 处读取吸光度。

1.2.4 MDA、GSH 的测定 收集各组细胞至离心管内,弃去细胞培养液,加入提取液超声破碎细胞,离心收集上清液后置于冰上。按照 MDA 含量、GSH 活性检测试剂盒步骤测定各组 HK-2 细胞中 MDA 含量及 GSH 活性。

1.2.5 ROS 测定 使用二氢乙锭(dihydroethidium, DHE)作为探针评估细胞 ROS 水平。将 HK-2 细胞接种于 6 孔板中,与 6 μmol DHE 孵育 30 min,然后用 2 mL 磷酸盐缓冲液洗涤 3 次。用荧光显微镜拍摄细胞的所有荧光图像,所有图像拍摄倍数×200。

1.2.6 Western blot 用含 1 mmol/L 苯甲基磺酰氟的冰冷 RIPA 裂解缓冲液提取蛋白后进行配平,

100℃煮沸 10 min,分装放 -80℃冰箱中保存备用。配制分离胶和浓缩胶后,在每孔中加入 10 μL 蛋白,首先分别用 80、120 V 恒压电泳,接着用 200 mA 恒流“三明治”法转膜,封闭 2 h,孵一抗和二抗后进行曝光,采用 Image J 定量分析蛋白灰度值。

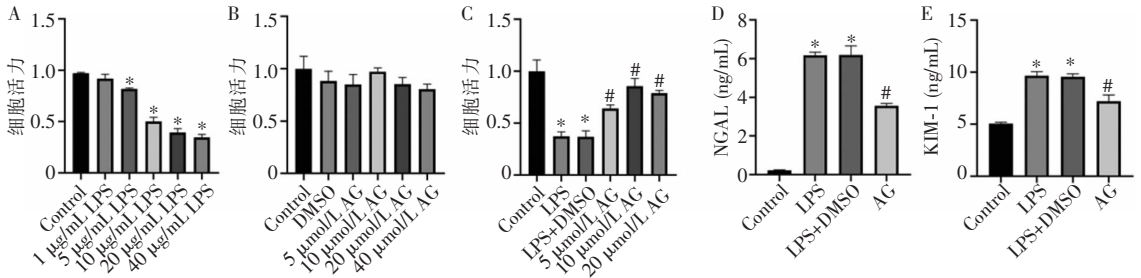
1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。试验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 描述;两组数据比较采用 *t* 检验,多组间的比较采用方差分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AG 对 LPS 诱导的 HK-2 细胞的影响 分别用 1、5、10、20、40 μg/mL 的 LPS 处理细胞 22 h,与 Control 组相比,随着 LPS 浓度的增加,细胞活力逐渐下降,在 10 μg/mL 时活力下降最为明显($P < 0.05$),故选用 10 μg/mL 浓度的 LPS 构建脓毒症细胞损伤模型,见图 1A。分别用 DMSO 和不同浓度的 AG(5、10、20、40 μmol/L)干预 HK-2 细胞 12 h,与 Control 组相比,以上浓度 AG 干预后细胞活力比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),表明 DMSO 作为 AG 的溶剂对细胞无损害作用,且 5~40 μmol/L AG 单纯干预对 HK-2 细胞活力无明显影响,见图 1B。为研究 AG 是否对 LPS 诱导的 HK-2 细胞损伤具有保护作用,进一步采用 5、10、20 μmol/L AG 联合 LPS 处理细胞 24 h,与 LPS 组相比,5、10、20 μmol/L AG 处理的 HK-2 细胞存活率均有不同程度的升高(均 $P < 0.05$),且 10 μmol/L AG 处理的 HK-2 细胞存活率升高较为明显($P < 0.05$),见图 1C。因此,以下试验选用 10 μmol/L AG 进行干预。

对肾损伤标志物进行检测,与 Control 组相比,在 LPS 组中,NGAL 和 KIM-1 水平升高($P < 0.05$),而 AG 组较 LPS 组降低,见图 1D、1E,因此,AG 在一定程度上可减轻脓毒症所致的 HK-2 细胞损伤。

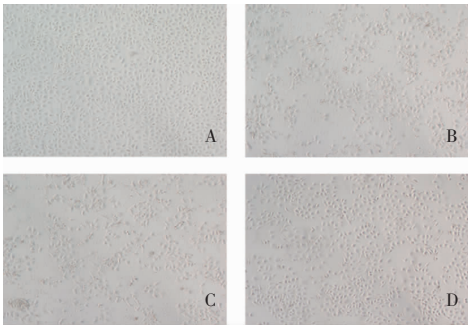
2.2 AG 对 HK-2 细胞形态结构的影响 光镜观察细胞形态,Control 组 HK-2 细胞形态呈圆形铺路石样,细胞生长状态良好;与 Control 组相比,LPS 组的 HK-2 细胞变形呈梭形,轮廓模糊,贴壁能力下降;与 LPS 组相比,AG 组细胞状态有明显改善,与 Control 组细胞形态基本相似,见图 2。



注:A 为不同浓度 LPS 处理 HK-2 细胞对细胞活力的影响;B 为不同浓度 AG 处理 HK-2 细胞对细胞活力的影响;C 为不同浓度 LPS 和 AG 处理 HK-2 细胞对细胞活力的影响;D 为各组细胞中 NGAL 水平;E 为各组细胞中 KIM-1 水平; * 表示与 Control 组比较, $P < 0.05$; # 表示与 LPS 组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 LPS 和 AG 对细胞活力的影响

Figure 1 Effect of LPS and AG on cell viability

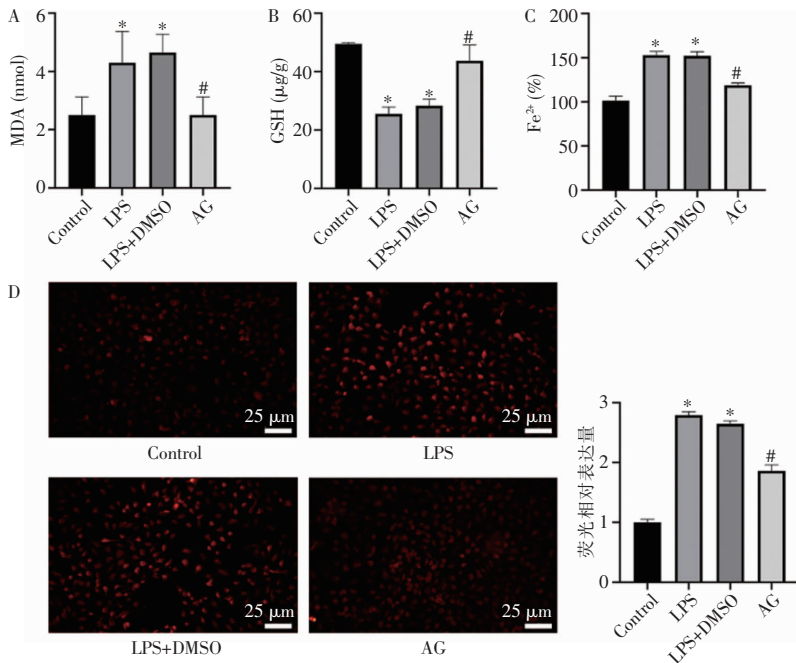


注:A 为 Control 组;B 为 LPS 组;C 为 LPS+DMSO 组;D 为 AG 组。

图 2 光镜下观察不同处理组 HK-2 细胞形态(100×)

Figure 2 HK-2 cell morphology of different treatment groups observed under light microscope (100×)

2.3 AG 对 LPS 诱导的 HK-2 细胞的脂质过氧化和铁代谢的影响 检测各组的氧化应激指标,与 LPS 组相比,AG 组中 MDA 含量均降低($P < 0.05$),见图 3A,GSH 水平也显著升高($P < 0.05$),见图 3B;AG 组较 LPS 组, Fe^{2+} 含量明显减低($P < 0.05$),见图 3C,说明 AG 可有效降低 HK-2 细胞的铁代谢障碍;ROS 荧光结果显示,与 Control 组相比,LPS 组荧光强度增强,而 AG 组相比于 LPS 组荧光强度有明显减弱,见图 3D。表明 AG 可降低细胞内 MDA 和 ROS 的含量,提高 GSH 含量,减少胞内的脂质过氧化和铁死亡。



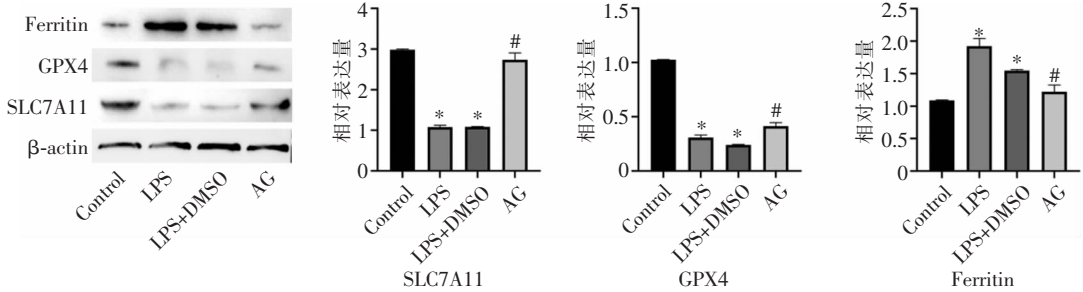
注:A 为各组细胞中 MDA 水平;B 为各组细胞中 GSH 水平;C 为各组细胞中 Fe^{2+} 水平;D 为各组细胞中 ROS 水平; * 表示与 Control 组比较, $P < 0.05$; # 表示与 LPS 组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 HK-2 细胞内 MDA、GSH 含量及 ROS 荧光强度

Figure 3 Contents of MDA and GSH in HK-2 cells and ROS fluorescence intensity

2.4 AG 对 Xc-系统相关蛋白表达的影响 进一步进行 Xc-系统关键蛋白 SLC7A11、GPX4 表达水平的检测, 结果发现, 与 Control 组相比, LPS 组 SLC7A11、GPX4 蛋白水平降低, Ferritin 蛋白水平升高(均 $P < 0.05$); 经 AG 处理后, SLC7A11 和

GPX4 蛋白水平升高, Ferritin 蛋白水平表达降低(均 $P < 0.05$), 见图 4。表明 AG 通过 SLC7A11/GPX4 通路上调 Xc-系统活性, 降低 Ferritin 蛋白的表达, 减轻胞内铁死亡的发生。



注: * 表示与 Control 组比较, $P < 0.05$; # 表示与 LPS 组比较, $P < 0.05$ 。

图 4 HK-2 细胞中 SLC7A11、GPX4、Ferritin 蛋白表达情况

Figure 4 Expression of SLC7A11, GPX4 and ferritin protein in HK-2 cells

3 讨论

脓毒症急性肾损伤是指原未患有肾脏疾病的患者, 在发生脓毒症后出现了血、尿、组织学及影像学可见的肾脏结构或功能的障碍^[1]。脓毒症并发肾损伤时, 集束治疗效果不明显, 患者预后不佳, 因此迫切需要了解其发病机制及治疗靶点^[11-12]。本研究采用 LPS 诱导 HK-2 细胞建立脓毒症损伤模型, 细胞存活率下降, 且肾细胞损伤加重, 而给予 AG 干预后, 细胞存活率有所恢复, 肾细胞损伤减轻, 表明 AG 对脓毒症 HK-2 细胞具有保护作用。

AG 具有强大的抗氧化作用, 在心血管疾病、肾脏疾病、癌症等人类主要疾病方面发挥治疗作用^[13-14]。相关研究^[15]报道, AG 可增加脓毒症小鼠腹腔中巨噬细胞的百分比和吞噬活性, 降低促炎因子水平, 增强细菌清除率来提高小鼠的存活率。Lee 等^[16]研究表明, AG 通过抑制 HMGB1 信号通路减轻炎症反应, 治疗脓毒症所致的血管炎性反应。另有研究^[17]表明 AG 在肾脏疾病方面具有保护作用, AG 可通过 Akt/NF- κ B 通路减轻高血糖介导的肾脏氧化应激和炎症, 从而改善肾功能障碍。本研究发现 AG 对脓毒症 HK-2 细胞具有保护作用, 肾损伤标志物 NGAL 和 KIM-1 显著减低, 并且能够逆转 LPS 干预下的 HK-2 细胞铁死亡的特征, 包括降低 MDA、ROS 水平以及 Fe^{2+} 含量, 下调 Ferritin 蛋白表达水平, 提高 GSH 含量, 因此 AG 可能抑制 HK-2 细胞的

铁死亡。

铁死亡是近年来发现的新的细胞死亡机制, 研究^[18-19]表明, 其参与了不同形式的肾损伤进展。本研究发现 AG 可调控铁死亡, 铁死亡相关靶点可能成为改善肾损伤的调节机制之一。Xc-系统和 GPX4 是调节铁死亡的主要成分。Xc-系统是由 SLC7A11 和溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 组成的胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白, 可将细胞外的胱氨酸与细胞内的谷氨酸 1:1 进行交换, 为 GSH 的合成提供底物^[20]。GSH 是体内重要的抗氧化剂, 也是合成 GPX4 的重要因子^[21]。Xc-系统中的 SLC7A11 与下游的 GPX4 形成对抗铁死亡的主要抗氧化屏障, 激活 Xc-系统, 将增加 GSH 的合成, 进而促进与 GPX4 的协同作用, 有效清除活性氧 ROS, 减少脂质过氧化物的产生, 抑制铁死亡^[22]。本研究发现, LPS 损伤后的 HK-2 细胞中 SLC7A11、GPX4 蛋白表达降低, Ferritin 蛋白水平增加, 抗氧化物 GSH 含量显著减少, 故细胞内的抗氧化系统已遭到破坏, 从而导致细胞内 Fe^{2+} 含量、活性氧 ROS 以及脂质过氧化产物 MDA 大量增加。给予 AG 后, 上调 GSH、铁死亡标志蛋白 SLC7A11、GPX4 表达, 下调 Fe^{2+} 含量、Ferritin 蛋白、活性氧 ROS、脂质过氧化物 MDA 的表达。因此, 抑制铁死亡可能改善脓毒症肾损伤。

综上所述, 本研究发现, AG 可以激活 HK-2 细胞中的 SLC7A11/GPX4 通路, 减少氧化应激, 上调抗氧化酶活性, 减轻 LPS 诱导的细胞铁死亡, 从而

减轻细胞损伤,提高存活率。然而,铁死亡在脓毒症肾损伤中是多种因素参与的复杂过程,AG 是否可以通过其他途径抑制铁死亡,是否参与了其他死亡形式的调节,仍需进一步的探讨和研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083 - 1099.
- 张志雄, 姜南, 赵忠岩, 等. 脓毒症所致急性肾损伤的发病机制研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(10): 1853 - 1857.
- Zhang ZX, Jiang N, Zhao ZY, et al. Advances in pathogenesis of acute kidney injury caused by sepsis[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2019, 23(10): 1853 - 1857.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060 - 1072.
- Xiao J, Yang Q, Zhang Y, et al. Maresin conjugates in tissue regeneration-1 suppresses ferroptosis in septic acute kidney injury[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 221.
- Zhang HZ, Wu H, Qian J, et al. The regulation of LPCAT3 by miR-124-3p. 1 in acute kidney injury suppresses cell proliferation by disrupting phospholipid metabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 604: 37 - 42.
- Kim S, Kang SW, Joo J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 160.
- Jiang MY, Sheng FY, Zhang Z, et al. Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees and its major constituent andrographolide as potential antiviral agents[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113954.
- Guo WJ, Liu W, Chen G, et al. Water-soluble andrographolide sulfonate exerts anti-sepsis action in mice through down-regulating p38 MAPK, STAT3 and NF- κ B pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 613 - 619.
- Liu WW, Liang LM, Zhang Q, et al. Effects of andrographolide on renal tubulointerstitial injury and fibrosis. Evidence of its mechanism of action [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153650.
- Zhang QY, Yang X, Meng P, et al. Post-treatment with irisin attenuates acute kidney injury in sepsis mice through anti-ferroptosis via the SIRT1/Nrf2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857067.
- 李晨辉, 王念慈, 刘颖, 等. 脓毒症急性肾损伤诊疗进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(5): 422 - 427.

Li CH, Wang NC, Liu Y, et al. Progress in diagnosis and treatment of acute kidney injury in sepsis[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2021, 27(5): 422 - 427.

- Caironi P, Latini R, Struck J, et al. Circulating proenkephalin, acute kidney injury, and its improvement in patients with severe sepsis or shock[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(9): 1361 - 1369.
- Islam MT, Ali ES, Uddin SJ, et al. Andrographolide, a diterpene lactone from *andrographis paniculata* and its therapeutic promises in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 129 - 145.
- Zhang H, Li SF, Si YS, et al. Andrographolide and its derivatives: current achievements and future perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224: 113710.
- Yu LC, Liu Y, Cao C, et al. Andrographolide attenuates inflammation due to intra-abdominal sepsis by enhancing bacterial clearance in mice[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4413 - 4423.
- Lee W, Ku S, Yoo H, et al. Andrographolide inhibits HMGB1-induced inflammatory responses in human umbilical vein endothelial cells and in murine polymicrobial sepsis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211(1): 176 - 187.
- Ji XQ, Li CZ, Ou YT, et al. Andrographolide ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated renal oxidative stress and inflammation via Akt/NF- κ B pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 437: 268 - 279.
- Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Palomino-Antolin A, et al. Curcumin reduces renal damage associated with rhabdomyolysis by decreasing ferroptosis-mediated cell death[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8): 8961 - 8975.
- Ding CG, Ding XM, Zheng J, et al. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/r-induced renal injury[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 929.
- Lei PX, Bai T, Sun YL. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- Liu YT, Tan SC, Wu YB, et al. The emerging role of ferroptosis in sepsis[J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41(4): 368 - 380.
- Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107 - 125.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:张艺馨,黄铭,曹国栋,等. 穿心莲内酯减轻脂多糖诱导的肾小管上皮细胞铁死亡机制[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(5):568 - 573. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244536.

Cite this article as: ZHANG Yi-xin, HUANG Ming, CAO Guo-dong, et al. Mechanism of andrographolide alleviates lipopolysaccharide-induced ferroptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(5): 568 - 573. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244536.