

本文引用: 孙红梅, 张然然, 李巧, 李倩, 高艳军. 人参皂苷 Rb1 通过激活 AMPK/Nrf2/FTH1 通路抑制铁死亡改善脓肿分枝杆菌感染大鼠肺损伤[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(12): 2254-2262.

人参皂苷 Rb1 通过激活 AMPK/Nrf2/FTH1 通路抑制铁死亡 改善脓肿分枝杆菌感染大鼠肺损伤

孙红梅¹, 张然然², 李巧², 李倩¹, 高艳军^{1*}

1. 河北省胸科医院, 河北 石家庄 050000; 2. 深州市医院, 河北 衡水 053800

[摘要] **目的** 探讨人参皂苷 Rb1 对脓肿分枝杆菌感染大鼠肺损伤的改善作用, 并基于腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/铁蛋白重链 1(FTH1)通路探讨其潜在机制。**方法** 将大鼠分为对照组($n=24$)和造模组($n=90$), 造模组采用气管插管法注入 1.0×10^5 CFU 的脓肿分枝杆菌混悬液构建大鼠肺损伤模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组, 每组 18 只。人参皂苷 Rb1 低剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量组分别腹腔注射 25、50 mg/kg 的人参皂苷 Rb1, 人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组腹腔注射 50 mg/kg 的人参皂苷 Rb1 和 10 mg/kg 的铁死亡诱导剂 Erastin, 对照组和模型组腹腔注射等量的生理盐水, 1 次/d, 连续干预 28 d。计算各组大鼠体质量和肺组织中脓肿分枝杆菌数量; HE 染色检测肺组织病理变化; qRT-PCR 和 ELISA 检测肺组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的 mRNA 水平和含量; ELISA 和比色法检测活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和 Fe²⁺含量; Western blot 检测肺组织中 p-AMPK、AMPK、Nrf2、FTH1 的蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠支气管炎症细胞浸润增加, 支气管壁增厚, 肺泡腔扩张, 肺泡壁变薄; 脓肿分枝杆菌数量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量以及 ROS、MDA、Fe²⁺含量均升高($P<0.05$); 体质量、GSH 和 SOD 含量、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值、Nrf2 和 FTH1 蛋白表达水平均降低($P<0.05$)。与模型组相比, 人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠肺组织病理损伤明显减轻, 其中人参皂苷 Rb1 高剂量组改善效果最明显; 脓肿分枝杆菌数量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量以及 ROS、MDA、Fe²⁺含量均降低($P<0.05$); 体质量、GSH 和 SOD 含量、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值、Nrf2 和 FTH1 蛋白表达水平均升高($P<0.05$)。与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比, 人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组脓肿分枝杆菌数量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量以及 ROS、MDA、Fe²⁺含量均降低($P<0.05$); 体质量、GSH 和 SOD 含量、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值、Nrf2、FTH1 蛋白表达水平均升高($P<0.05$)。与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比, 人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组脓肿分枝杆菌数量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量以及 ROS、MDA、Fe²⁺含量均升高($P<0.05$); 体质量、GSH 和 SOD 含量、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值、Nrf2 和 FTH1 蛋白表达水平均降低($P<0.05$)。**结论** 人参皂苷 Rb1 能够减轻大鼠炎症反应和氧化应激, 抑制铁死亡, 进而改善脓肿分枝杆菌感染引起的肺损伤, 这可能与 AMPK/Nrf2/FTH1 信号通路的激活有关。

[关键词] 肺损伤; 人参皂苷 Rb1; 脓肿分枝杆菌; 腺苷酸活化蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2/铁蛋白重链 1 通路; 铁死亡; 非结核分枝杆菌肺炎

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.12.003

Ginsenoside Rb1 ameliorates pulmonary injury in Mycobacterium abscessus-infected rats by inhibiting ferroptosis through activation of the AMPK/Nrf2/FTH1 pathway

SUN Hongmei¹, ZHANG Ranran², LI Qiao², LI Qian¹, GAO Yanjun^{1*}

1. Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Shenzhou Municipal Hospital, Hengshui, Hebei 053800, China

[收稿日期] 2025-09-05

[基金项目] 河北省 2023 年度医学科学研究课题(20231230)。

[通信作者]* 高艳军, 女, 硕士, 副主任技师, E-mail: gaoyanjun7610@163.com。

[Abstract] Objective To investigate the ameliorative effects of ginsenoside Rb1 on lung injury in rats infected with *Mycobacterium abscessus*, and to explore its potential mechanism via the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/ferritin heavy chain 1 (FTH1) pathway. **Methods** Rats were assigned into control group ($n=24$) and modeling group ($n=90$). The modeling group underwent tracheal intubation for instillation of a 1×10^6 CFU *Mycobacterium abscessus* suspension to establish a rat model of lung injury. Rats with successful modeling were randomly assigned to the model, low-dose and high-dose ginsenoside Rb1 group, and high-dose ginsenoside Rb1 plus ferroptosis inducer group, with 18 rats per group. The low-dose and high-dose ginsenoside Rb1 groups were intraperitoneally injected with 25 mg/kg and 50 mg/kg ginsenoside Rb1, respectively. The high-dose ginsenoside Rb1 plus ferroptosis inducer group was intraperitoneally injected with 50 mg/kg ginsenoside Rb1 and 10 mg/kg ferroptosis inducer Erastin. The control and model groups received intraperitoneal injections of an equal volume of physiological saline. All administrations were performed once daily for 28 consecutive days. The body weight of rats in each group was measured, and the colony count of *Mycobacterium abscessus* in lung tissue was determined. Pathological changes in lung tissue were examined by HE staining. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and ELISA were used to determine the mRNA expression levels and protein concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in lung tissue, respectively. ELISA and colorimetric assays were employed to measure the levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH), as well as the Fe^{2+} content in lung tissue. Western blot was performed to measure the protein expression levels of p-AMPK, AMPK, Nrf2, and FTH1 in lung tissue. **Results** Compared with the control group, the model group exhibited increased inflammatory cell infiltration in the bronchi, dilated alveolar spaces, and thinned alveolar walls. Additionally, the colony count of *Mycobacterium abscessus*, mRNA expression levels, and protein concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MCP-1, as well as the content of ROS, MDA, and Fe^{2+} were all elevated ($P<0.05$). In contrast, body weight, the levels of GSH and SOD, the p-AMPK/AMPK protein expression ratio, and the protein expression levels of Nrf2 and FTH1 were all reduced ($P<0.05$). Compared with the model group, lung tissue pathological damage was alleviated in the low-dose ginsenoside Rb1 group, high-dose ginsenoside Rb1 group, and high-dose ginsenoside Rb1 plus ferroptosis inducer group, with the high-dose ginsenoside Rb1 group showing the most pronounced improvement. Correspondingly, the colony count of *Mycobacterium abscessus*, mRNA expression levels and protein concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MCP-1, as well as the content of ROS, MDA, and Fe^{2+} were all reduced ($P<0.05$). Conversely, body weight, GSH and SOD levels, the p-AMPK/AMPK protein expression ratio, and the protein expression levels of Nrf2 and FTH1 all increased ($P<0.05$). Compared with the low-dose ginsenoside Rb1 group, the high-dose ginsenoside Rb1 group and the high-dose ginsenoside Rb1 plus ferroptosis inducer group showed decreased colony count of *Mycobacterium abscessus*, mRNA expression levels, and protein concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MCP-1, as well as content of ROS, MDA, and Fe^{2+} ($P<0.05$). Meanwhile, body weight, GSH and SOD levels, the p-AMPK/AMPK protein expression ratio, and the protein expression levels of Nrf2 and FTH1 were all higher ($P<0.05$). Compared with the high-dose ginsenoside Rb1 group, the high-dose ginsenoside Rb1 plus ferroptosis inducer group exhibited increased colony count of *Mycobacterium abscessus*, mRNA expression levels and protein concentrations of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MCP-1, as well as content of ROS, MDA, and Fe^{2+} ($P<0.05$). In contrast, body weight, GSH and SOD levels, the p-AMPK/AMPK protein expression ratio, and the protein expression levels of Nrf2 and FTH1 were all lower ($P<0.05$). **Conclusion** Ginsenoside Rb1 can alleviate inflammatory responses and oxidative stress in rats, inhibit ferroptosis, and thus can ameliorate lung injury induced by *Mycobacterium abscessus* infection, which may be associated with the activation of the AMPK/Nrf2/FTH1 signaling pathway.

[Keywords] lung injury; ginsenoside Rb1; *Mycobacterium abscessus*; adenosine monophosphate-activated protein kinase/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/ferritin heavy chain 1 pathway; ferroptosis; non-tuberculous mycobacterial lung disease

非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)肺病已成为全球公共卫生领域日益严峻的挑战^[1]。脓肿分枝杆菌作为快速生长型 NTM 的代表菌种,感染后可导致严重的肺组织损伤,其机制涉及炎症反应、氧化应激和细胞死亡^[2]。研究表明,脓肿分枝杆菌感染后,肺组织中炎症因子水平增加,过度炎症反应通过激活炎症相关通路,加剧肺损伤^[3]。铁死亡

作为一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式,通过扰乱细胞内铁代谢和氧化还原平衡,促进细胞膜损伤和炎症加剧,从而加速肺损伤进程^[4]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1) 通路是机体维持能量稳态及

抗氧化防御的核心调节网络^[5]。AMPK 作为能量传感器,可通过磷酸化 Nrf2 促进其核转位,上调 FTH1 的表达,从而增强细胞对氧化应激及铁过载的耐受性^[6]。近期研究证实,激活 AMPK 可抑制铁死亡的发生,减轻机械通气诱导的肺损伤^[7]。人参皂苷 Rb1 是传统中药人参的主要活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒等多种生物学功能^[8]。研究表明,人参皂苷 Rb1 可通过减轻炎症反应和氧化应激抑制铁死亡^[9],并借此改善脓毒症引发的肺损伤^[10],还可通过内质网应激途径减轻金黄色葡萄球菌诱导的急性肺损伤^[11]。然而,人参皂苷 Rb1 对脓肿分枝杆菌感染所致肺损伤的影响及机制尚未见报道。因此,本研究通过观察人参皂苷 Rb1 对脓肿分枝杆菌感染大鼠肺损伤的影响,并基于 AMPK/Nrf2/FTH1 通路探讨其潜在机制,以期 NTM 肺病的治疗提供新思路。

1 材料

1.1 实验动物

从赛业(固安)生物科技有限公司购进雄性 SD 大鼠 124 只,SPF 级,体质量 220~240 g,7~8 周龄,生产许可证号:SCXK(冀)2021-003,使用许可证号:SYXK(冀)2021-005。实验前将动物饲养于湿度、温度适宜的环境中,阴暗/光照各 12 h。适应性饲养 1 周后用于正式实验。本试验已获得河北省胸科医院伦理委员会批准(伦理批准号:2022044)。

1.2 主要药品、试剂

人参皂苷 Rb1(纯度 $\geq 98.00\%$)购自上海西格玛奥德里奇贸易有限公司,批号:G0777;脓肿分枝杆菌购自武汉华尔纳生物科技有限公司,批号 WN-Jo12411;HE 染色试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司,批号:C0105S;铁死亡诱导剂 Erastin 购自美国 Selleck 生物科技有限公司,批号:S7242;AMPK 抗体购自武汉菲恩生物科技有限公司,批号:FNab00375;p-AMPK 抗体购自上海易汇生物科技有限公司,批号:sc-101631;Nrf2、FTH1 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,批号:80593-1-RR、11682-1-AP;GAPDH 抗体以及辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 二抗均购于英国 Abcam 公司,批号:ab9485、ab7159;反转录试剂盒购自艾科瑞生物科技有限公司,批号:AG11706;大鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis fac-

tor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)ELISA 试剂盒均购自上海谷研实业有限公司,批号:GOY-E5128、GOY-E5959、GOY-E5676、GOY-2492E、GOY-2493E;单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)ELISA 试剂盒购自上海生工生物工程股份有限公司,批号:D731095、D751008;活性氧(reactive oxygen species, ROS)ELISA 试剂盒购自上海斯创生物科技有限公司,批号:ZK-6636;亚铁离子比色法试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:E-BC-K773-M。

1.3 主要仪器

冷冻切片机购自德国徕卡公司,型号:CM1950;光学显微镜购自日本奥林巴斯公司,型号:CX31;酶标仪购自美国赛默飞世尔科技公司,型号:Multiskan™ FC;实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司,型号:QuantStudio 1;电泳仪购自美国伯乐公司,型号:Mini-PROTEAN® Tetra。

2 方法

2.1 菌种活化

取保存的脓肿分枝杆菌菌种,接种于 7H10 固体培养基,37 °C 培养 7~10 d 至单菌落形成;挑取单菌落接种于 7H9 液体培养基,37 °C、150 r/min 振荡培养至对数生长期;取菌液用麦氏比浊法初步调整浓度,再通过 10 倍梯度稀释后接种于 7H10 固体培养基,37 °C 培养 10~14 d 计数菌落,用无菌生理盐水稀释菌液,最终调整至浓度为 1×10^5 CFU/mL,保存于 4 °C 冰箱备用。

2.2 模型构建及药物干预

参照 ZHENG 等人的造模方法^[12],将大鼠分为对照组($n=24$)和造模组($n=90$),随后麻醉各组大鼠,并将其固定在加热垫上,采取仰卧位伸展大鼠颈部,拉舌并以喉镜暴露声门。大鼠声门张开时插入导管,确认导管在气管内(有气流/肺起伏),拔除导管芯。造模组大鼠注入 1.0×10^5 CFU 菌液,缓慢推注后停留 3~5 s 防止菌液反流。对照组大鼠注射等体积生理盐水。拔管后直立大鼠,轻拍背部,待苏醒后放回笼中。术后密切观察大鼠精神状态、饮食、体重、呼吸

情况,若出现严重呼吸困难或死亡,及时剔除。当大鼠出现精神萎靡、食欲减退、体重下降、呼吸频率加快时说明模型建立成功,并结合脓肿分枝杆菌数量及肺组织 HE 染色进行验证^[13]。

最终有 81 只大鼠成功造模,从中随机选取 6 只大鼠用于肺部脓肿分枝杆菌计数,再从其余 75 只大鼠中随机选取 72 只,按照随机数字表法分为模型组、人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组,每组 18 只。分别取 0.50、1.00 g 的人参皂苷 Rb1 与 200 mL 生理盐水(含 5%二甲亚砷)混合,充分溶解后配制成 2.50 g/L 和 5.00 g/L 的混悬液,分装在 50 mL 离心管中,置于 4 °C 冰箱保存备用。参照前文献^[14]剂量,人参皂苷 Rb1 低剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量组大鼠分别腹腔注射 25 mg/kg 和 50 mg/kg 的人参皂苷 Rb1;取 10 mg 铁死亡诱导剂 Erastin,与 10 mL 生理盐水(含 5%二甲亚砷)混合,充分溶解后配制成 1.0 g/L 的溶液,人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠先单次腹腔注射铁死亡诱导剂 Erastin 10 mg/kg^[15],再腹腔注射 50 mg/kg 的人参皂苷 Rb1;对照组和模型组大鼠腹腔注射等体积生理盐水(含 5%二甲亚砷),给药体积均为 10 mL/kg,每日 1 次,持续 28 d。

2.3 样本收集

治疗结束后,称量各组大鼠体质量,随后静脉注射丙泊酚麻醉并处死所有大鼠。每组随机选取 6 只大鼠用于脓肿分枝杆菌计数,另取 5 只大鼠的肺组织用于 HE 染色,剩余大鼠肺组织用于 qRT-PCR、ELISA、比色法和 Western blot 分析。

2.4 肺组织中的菌落数量

治疗结束时从对照组、模型组、人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组中随机选取 6 只大鼠并处死,无菌环境下取其肺组织,匀浆后梯度稀释,接种于 7H10 固体培养基,37 °C 培养 2~3 周,计算肺组织中的菌落数。

2.5 肺组织病理学观察

大鼠肺组织经 4%多聚甲醛固定后,依次进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明及石蜡包埋处理。切片厚度为 4 μm,60 °C 烘箱烤片 1.5 h。随后进行二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水、蒸馏水洗。将切片浸入苏木

精染液(现配现用)中,室温染色 5 min,流动自来水缓慢冲洗切片 3 min,去除多余染液。将切片浸入 1%盐酸乙醇溶液(浓盐酸 1 mL+70%乙醇 99 mL)中数秒至切片呈淡红色,随后浸入 0.5%氨水中 30 s 返蓝,伊红染液室温染色 1 min,再次流水冲洗,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,最后使用中性树胶封片。光学显微镜下观察肺组织的病理改变。

2.6 qRT-PCR 检测肺组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1 mRNA 表达

提取大鼠肺组织样本,放入加有液氮的研钵中,迅速研磨成粉末。每 50 mg 组织粉末中加入 1 mL TRIzol 试剂提取总 RNA。按照 PrimeScript RT 试剂盒说明书,在冰上配制 10 μL 反应液,装于 200 μL 无酶 PCR 管内,轻柔混匀,瞬时离心 10 s,打开 PCR 仪,将总 RNA 逆转录为 cDNA。在冰上配制 20 μL qRT-PCR 反应体系,按照下列反应程序进行扩增:95 °C 预变性 30 s,95 °C 循环反应 5 s,60 °C 反应 20 s,共循环 35 次。根据各组 Ct 值,使用 2^{-ΔΔCt} 法,以 GAPDH 为内参计算基因相对表达量。所用引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司,引物序列详见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 Primer sequence for qRT-PCR

基因	序列	长度/bp
TNF-α	正向:GTTCCATGGCCAGACCCT	100
	反向:CATGCCATTGGCCAGGAGG	
IL-1β	正向:ACTTGGGCTGTCCAGATGAGAG	203
	反向:CGAGTCACAGAGGACGGCT	
IL-6	正向:TCAGAAAAGACTTGTGCAAT	67
	反向:TTGTTTTCTGACAGTGCAT	
MCP-1	正向:GATCTGTGCTGACCCCAATAAGG	123
	反向:GGTGCTGAAGTCTTAGGGTTGA	
GAPDH	正向:CAAGTCAACGGCACAGTCAAG	141
	反向:ACGCCAGTAGACTCCACGACAT	

2.7 ELISA 检测肺组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1、ROS、MDA、GSH、SOD 含量

取肺组织加生理盐水(比例为 1:9)后进行匀浆,离心后取上清分装,严格按试剂盒要求,将样品与试剂盒提供的标准品按顺序加入 96 孔酶标板中,每个样品设置 3 个复孔,轻振混匀将其放入 37 °C 培养箱孵育一定时间。反应结束后,将酶标板放入酶标仪并设置波长 530 nm,测定各孔的吸光度值。绘制标

准曲线计算出肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、ROS、MDA、GSH、SOD 含量。

2.8 比色法测定肺组织中 Fe²⁺含量

取 1.10 中离心后的上清液,按说明书步骤加入样品,并向试管中加入菲啰嗪显色剂,充分混匀,37 °C 温育,反应结束后,将试管中的液体转移至比色杯中,用分光光度计在 562 nm 波长处测定吸光度值,绘制标准曲线,计算样本中 Fe²⁺的含量。在测定前,要对分光光度计进行调零和校准,使用空白对照(只加显色剂和生理盐水的溶液)进行调零,以确保测量结果的准确性。

2.9 Western blot 检测肺组织中 p-AMPK、AMPK、Nrf2、FTH1 蛋白表达水平

取肺组织充分研磨,加入 RIPA 裂解缓冲液,置于冰上裂解 30 min。将裂解后的组织混合物在冰浴条件下以 10 000 r/min 匀浆 60 s,重复 2~3 次直至形成均匀的组织匀浆。随后离心吸取上清液,并测定蛋白浓度。将 20 μ g 蛋白与 5 \times 上样缓冲液按 4:1 比例混合,100 °C 加热 5~10 min 使蛋白变性,再进行电泳、转膜,用含 0.1% Tween-20 的 Tris 盐酸缓冲液配制 5% 的脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入一抗,包括 p-AMPK (1:1 000)、AMPK (1:1 000)、Nrf2 (1:1 000)、FTH1 (1:1 000)、GAPDH (1:2 000),4 °C 孵育过夜。次日加入二抗(1:5 000),室温孵育 2 h。最后使用增强型化学发光剂显影。以 GAPDH 为内参,利用 ImageJ 7.0 软件对目的蛋白的灰度值进行分析。

2.10 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,符合正态分布且方差齐性的数据,采用单因素方差分析进行多组间比较,再以 LSD-*t* 检验进行两两比较;不符合正态分布的数据,采用非参数检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 人参皂苷 Rb1 提高大鼠体质量并抑制肺组织中脓肿分枝杆菌数量

与对照组相比,模型组体质量降低($P<0.05$),脓肿分枝杆菌数量增加($P<0.05$);与模型组相比,人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人

参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组体质量均增加($P<0.05$),脓肿分枝杆菌数量均降低($P<0.05$);与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组体质量均增加($P<0.05$),脓肿分枝杆菌数量均降低($P<0.05$);与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组体质量降低($P<0.05$),脓肿分枝杆菌数量增加($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 各组大鼠体质量和脓肿分枝杆菌数量比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Comparison of body weight and Mycobacterium abscessus counts among rat groups ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	体质量/g	脓肿分枝杆菌数量/ (log ₁₀ CFU/mL)
对照组	312.91 \pm 4.97	—
模型组	256.17 \pm 6.90 ^a	7.89 \pm 0.40 ^a
人参皂苷 Rb1 低剂量组	269.74 \pm 3.89 ^{ab}	5.02 \pm 0.31 ^{ab}
人参皂苷 Rb1 高剂量组	298.55 \pm 2.28 ^{abc}	1.56 \pm 0.29 ^{abc}
人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组	282.35 \pm 4.00 ^{abcd}	2.14 \pm 0.34 ^{abcd}

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,^c $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,^d $P<0.05$ 。

3.2 人参皂苷 Rb1 改善大鼠肺组织病理变化

与对照组相比,模型组大鼠支气管炎细胞浸润,支气管壁增厚,肺泡腔扩张,肺泡壁变薄;与模型组相比,人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠肺组织病理损伤明显减轻,其中人参皂苷 Rb1 高剂量组肺组织改善最明显。详见图 1。

3.3 人参皂苷 Rb1 减轻大鼠炎症反应

与对照组相比,模型组大鼠肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量均增加($P<0.05$);与模型组相比,人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量均降低($P<0.05$);与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平和含量均增加($P<0.05$)。详见表 3—4。

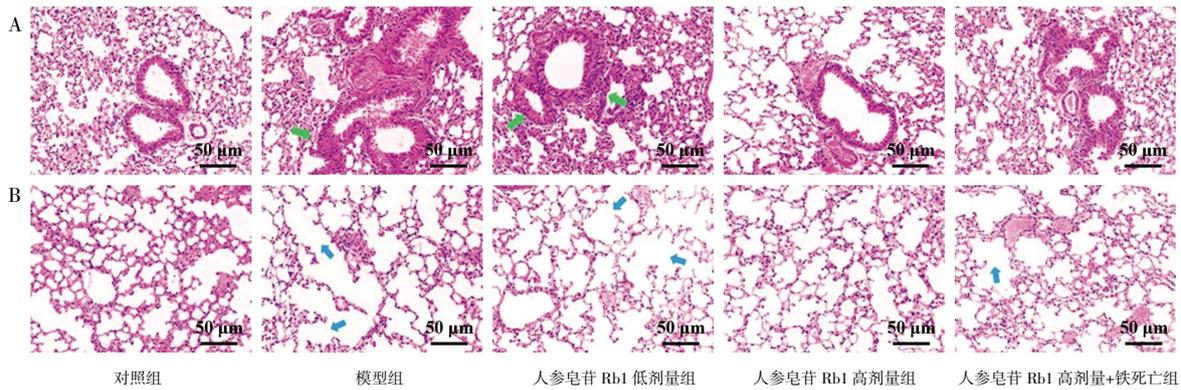


图1 各组大鼠肺组织病理变化(HE, 标尺=50 μm, ×400)

Fig.1 Pathological changes in lung tissue of each group of rats (HE, scale bar=50 μm, ×400)

注:A.支气管周围区域;B.肺泡区。绿色箭头表示支气管壁增厚;蓝色箭头代表肺泡结构不完整。

表3 各组大鼠肺组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s, n=7$)

Table 3 Comparison of TNF-α, IL-1β, IL-6, and MCP-1 mRNA levels in lung tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	TNF-α	IL-1β	IL-6	MCP-1
对照组	1.00±0.07	1.00±0.06	1.00±0.05	1.00±0.07
模型组	2.85±0.14 ^a	3.66±0.15 ^a	2.52±0.12 ^a	2.34±0.10 ^a
人参皂苷 Rb1 低剂量组	2.34±0.12 ^{ab}	3.12±0.14 ^{ab}	2.19±0.11 ^{ab}	2.15±0.07 ^{ab}
人参皂苷 Rb1 高剂量组	1.65±0.06 ^{abc}	1.43±0.09 ^{abc}	1.35±0.07 ^{abc}	1.52±0.08 ^{abc}
人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组	1.94±0.07 ^{abcd}	2.75±0.10 ^{abcd}	1.72±0.09 ^{abcd}	1.89±0.08 ^{abcd}

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,^c $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,^d $P<0.05$ 。

表4 各组大鼠肺组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1 含量比较($\bar{x}\pm s, n=7, \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Table 4 Comparison of the content of TNF-α, IL-1β, IL-6, and MCP-1 in lung tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=7, \text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)

组别	TNF-α	IL-1β	IL-6	MCP-1
对照组	91.39±10.34	68.44±9.70	71.32±9.17	74.39±8.80
模型组	283.24±31.96 ^a	209.48±23.26 ^a	194.38±25.33 ^a	170.50±21.68 ^a
人参皂苷 Rb1 低剂量组	232.47±23.30 ^{ab}	178.44±19.37 ^{ab}	158.20±16.32 ^{ab}	146.77±17.69 ^{ab}
人参皂苷 Rb1 高剂量组	153.40±15.16 ^{abc}	81.08±10.72 ^{abc}	103.67±12.38 ^{abc}	90.33±11.92 ^{abc}
人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组	192.11±22.57 ^{abcd}	150.12±16.75 ^{abcd}	132.42±14.88 ^{abcd}	123.36±14.50 ^{abcd}

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,^c $P<0.05$;与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,^d $P<0.05$ 。

3.4 人参皂苷Rb1 抑制大鼠氧化应激和铁死亡

与对照组相比,模型组大鼠 GSH、SOD 含量均降低($P<0.05$),ROS、MDA、 Fe^{2+} 含量均升高($P<0.05$);与模型组相比,人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组 GSH、SOD 含量均升高($P<0.05$),ROS、MDA、 Fe^{2+} 含量均降低($P<0.05$);与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组 GSH、SOD 含量均升高($P<0.05$),ROS、MDA、 Fe^{2+} 含量均降低($P<0.05$);与人参皂苷 Rb1 高剂量

组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组 GSH、SOD 含量均降低($P<0.05$),ROS、MDA、 Fe^{2+} 含量均升高($P<0.05$)。详见表 5。

3.5 人参皂苷 Rb1 激活 AMPK/Nrf2/FTH1 通路

与对照组相比,模型组大鼠 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值和 Nrf2、FTH1 蛋白表达水平均降低($P<0.05$);与模型组相比,人参皂苷 Rb1 低剂量组、人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值和 Nrf2、FTH1 蛋白表达水平均升高($P<0.05$);与人参

表 5 各组大鼠肺组织中 ROS、MDA、GSH、SOD 和 Fe²⁺ 含量比较($\bar{x}\pm s, n=7$)Table 5 Comparison of the content of ROS, MDA, GSH, SOD, and Fe²⁺ in lung tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	ROS/(ng·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	GSH/(μmol·g prot ⁻¹)	SOD/(U·mg prot ⁻¹)	Fe ²⁺ /(μg·g prot ⁻¹)
对照组	12.23±1.02	0.86±0.11	4.88±0.41	30.75±2.35	182.56±16.33
模型组	39.87±1.95 ^a	2.33±0.17 ^a	1.80±0.22 ^a	14.34±1.96 ^a	578.97±41.04 ^a
人参皂苷 Rb1 低剂量组	33.90±1.82 ^{ab}	2.05±0.14 ^{ab}	2.13±0.29 ^{ab}	16.72±1.82 ^{ab}	525.90±35.91 ^{ab}
人参皂苷 Rb1 高剂量组	21.78±1.41 ^{abc}	1.35±0.09 ^{abc}	3.45±0.32 ^{abc}	25.64±1.57 ^{abc}	343.28±37.53 ^{abc}
人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组	27.20±1.36 ^{abcd}	1.84±0.12 ^{abcd}	2.77±0.34 ^{abcd}	19.35±1.43 ^{abcd}	456.97±30.76 ^{abcd}

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,^c*P*<0.05;与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,^d*P*<0.05。

皂苷 Rb1 低剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量组和人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值和 Nrf2、FTH1 蛋白表达水平平均升高 (*P*<0.05); 与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组大鼠 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值和 Nrf2、FTH1 蛋白表达水平平均降低 (*P*<0.05)。详见图 2、表 6。

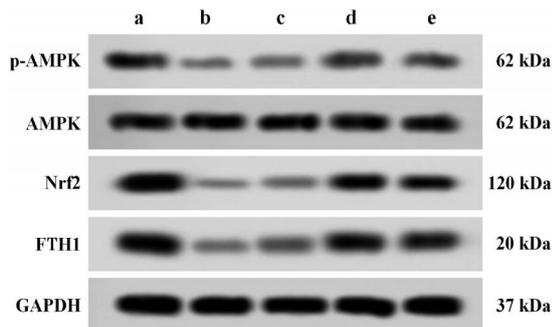


图 2 各组大鼠肺组织中 p-AMPK、AMPK、Nrf2、FTH1 蛋白条带图

Fig.2 Protein band diagrams of p-AMPK, AMPK, Nrf2, and FTH1 in lung tissue of each group of rats

注:a.对照组;b.模型组;c.人参皂苷 Rb1 低剂量组;d.人参皂苷 Rb1 高剂量组;e.人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组。

4 讨论

脓肿分枝杆菌感染可促进炎症细胞的浸润与活

化,导致肺泡上皮细胞损伤、肺组织结构破坏,进而引发 NTM 肺病^[16-17]。当前对于 NTM 肺病的治疗主要依赖抗生素,但由于脓肿分枝杆菌易产生耐药性,且部分患者存在基础肺疾病或免疫抑制状态,使得治疗效果有限,难以有效控制病情进展^[18]。因此,寻找新的治疗策略具有重要意义。人参皂苷 Rb1 是从中药人参中提取的一种活性成分,其通过抗炎、抗菌特性发挥广泛的肺组织保护作用^[19]。本研究在脓肿分枝杆菌感染的肺损伤大鼠模型中观察到,人参皂苷 Rb1 干预能够降低肺组织中脓肿分枝杆菌数量,减轻肺组织炎症浸润程度,并下调 TNF-α、IL-1β、IL-6、MCP-1 的表达,提示人参皂苷 Rb1 可能通过抗炎、抗菌特性减轻脓肿分枝杆菌感染引起的肺组织损伤,有望成为 NTM 肺病的一种潜在治疗药物。

肺损伤时,肺组织 Fe²⁺ 浓度明显增加,会破坏铁稳态并导致铁死亡^[20]。氧化应激是铁死亡的一个公认驱动因素;过多的 ROS 积累会诱导脂质过氧化,引发铁死亡,进而加剧 ROS 产生,形成恶性循环^[21]。GSH 是一种主要的抗氧化剂,且已知可以防止铁死亡^[22]。相关研究指出,脓毒症相关急性肺损伤小鼠肺组织中 MDA 含量升高,GSH、SOD 含量以及 Fe²⁺ 水平下降,提示肺损伤中存在氧化应激增强和铁代

表 6 各组大鼠肺组织中 p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平比值和 Nrf2、FTH1 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s, n=4$)

Table 6 Comparison of p-AMPK/AMPK protein expression ratios and Nrf2, FTH1 protein expression levels in lung tissue among different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	p-AMPK/AMPK	Nrf2	FTH1
对照组	0.87±0.05	1.01±0.07	0.95±0.05
模型组	0.28±0.02 ^a	0.24±0.02 ^a	0.29±0.03 ^a
人参皂苷 Rb1 低剂量组	0.36±0.03 ^{ab}	0.35±0.02 ^{ab}	0.41±0.03 ^{ab}
人参皂苷 Rb1 高剂量组	0.74±0.06 ^{abc}	0.92±0.05 ^{abc}	0.88±0.06 ^{abc}
人参皂苷 Rb1 高剂量+铁死亡组	0.64±0.04 ^{abcd}	0.82±0.05 ^{abcd}	0.79±0.05 ^{abcd}

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与模型组相比,^b*P*<0.05;与人参皂苷 Rb1 低剂量组相比,^c*P*<0.05;与人参皂苷 Rb1 高剂量组相比,^d*P*<0.05。

谢异常的病理特征^[23]。此外,脓肿分枝杆菌感染会导致肺部炎症细胞因子和 ROS 大量产生^[24]。过量的炎症细胞因子和 ROS 会影响脂质和蛋白质,破坏氧化应激平衡^[25]。因此,减轻过度炎症反应、恢复氧化应激平衡以及抑制铁死亡对预防肺损伤相关疾病具有重要意义。研究揭示,人参皂苷 Rb1 可通过抗炎、抗氧化机制减轻金黄色葡萄球菌诱导的急性肺损伤^[26]。本研究发现,模型组大鼠肺组织 ROS、MDA、Fe²⁺含量增加,GSH、SOD 含量降低,提示大鼠肺组织中发生了铁死亡和氧化应激;人参皂苷 Rb1 干预后可逆转上述改变,表明其可能通过抑制铁死亡和氧化应激改善大鼠肺损伤。

AMPK 作为关键的代谢调节因子,能够通过减轻机体氧化应激和炎症反应来改善肺损伤^[27-28]。同时,AMPK 可激活下游的 Nrf2,后者作为氧化应激的核心调控因子,不仅可以缓解肺损伤相关炎症,还能诱导铁抑制相关蛋白 FTH1 的表达^[29-30]。已有研究证实,激活 AMPK/Nrf2 通路能够有效抑制铁死亡,进而减轻心肌及肠道等组织损伤^[31-32]。人参皂苷 Rb1 亦被报道通过该通路发挥保护作用^[33]。与之相似的是,在本研究中,人参皂苷 Rb1 干预后,大鼠肺组织 p-AMPK、Nrf2、FTH1 蛋白表达水平平均上调,提示其可激活 AMPK/Nrf2/FTH1 信号通路,而铁死亡诱导剂 Erastin 能够在一定程度上逆转人参皂苷 Rb1 对肺损伤的改善作用,提示人参皂苷 Rb1 可能通过激活 AMPK/Nrf2/FTH1 通路介导的铁死亡,减轻炎症反应和氧化应激,从而改善脓肿分枝杆菌感染引起的大鼠肺损伤。

综上所述,人参皂苷 Rb1 能够减轻大鼠炎症反应和氧化应激,抑制铁死亡,进而改善脓肿分枝杆菌感染引起的肺损伤,这可能与 AMPK/Nrf2/FTH1 信号通路的激活有关。本研究仍存在一定的局限性,如缺乏阳性药组,仅检测了该通路蛋白表达且未进行反向验证。后续研究将增设阳性对照组进行比较,并借助通路抑制剂或基因敲除技术,进一步阐明 AMPK/Nrf2/FTH1 信号通路在脓肿分枝杆菌感染中的确切作用,以期为人参皂苷 Rb1 的临床应用提供新的理论依据。

参考文献

- [1] ZHANG L J, RAO Y, LI Z Y, et al. The advance and clinical practice on lung disease caused by *Mycobacterium abscessus*[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2025, 18: 3103-3115.
- [2] DA SILVA PRATA R B, PINHEIRO R O. Cell death mechanisms in *Mycobacterium abscessus* infection: A double-edged sword[J]. *Pathogens*, 2025, 14(4): 391.
- [3] LI N, HUANG S Q, SHI X, et al. Ouabain alleviates *Mycobacterium abscessus*-triggered inflammatory responses through dual regulation of NLRP3 inflammasome activity and M1 macrophage polarization[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1633882.
- [4] ZHENG Y X, ZHANG Y, CHEN Y B, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 drives epithelial cells ferroptosis in influenza-induced acute lung injury[J]. *Redox Biology*, 2025, 81: 103572.
- [5] ZHENG Q, MA P F, YANG P, et al. Alpha lipoic acid ameliorates motor deficits by inhibiting ferroptosis in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience Letters*, 2023, 810: 137346.
- [6] TIAN X R, WANG Y X, YUAN M S, et al. Heme oxygenase-1-modified BMMSCs activate AMPK-Nrf2-FTH1 to reduce severe steatotic liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2023, 68(11): 4196-4211.
- [7] OU H J, LIN J Y, JI L, et al. Ferritinophagy mediated by the AMPK/ULK1 pathway is involved in ferroptosis subsequent to ventilator-induced lung injury[J]. *Respiratory Research*, 2024, 25(1): 440.
- [8] LING G X, ZHANG M, CHEN C Z, et al. Progress of ginsenoside Rb1 in neurological disorders[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1280792.
- [9] ZHANG M, LIN W, TAO X Y, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits ferroptosis to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 121: 110503.
- [10] HE S S, YE H R, WANG Q, et al. Ginsenoside Rb1 targets to HO-1 to improve sepsis by inhibiting ferroptosis[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2025, 226: 13-28.
- [11] SHAIKAT A, SHAIKAT I, ALI RAJPUT S, et al. Ginsenoside Rb1 protects from *Staphylococcus aureus*-induced oxidative damage and apoptosis through endoplasmic reticulum-stress and death receptor-mediated pathways [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 219: 112353.
- [12] ZHENG L Y, QI X T, ZHANG W Y, et al. Efficacy of PBTZ169 and pretomanid against *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium fortuitum* in BALB/c mice models[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1115530.
- [13] ALSHIRAIHI I M, LAM H, TROYER B T, et al. Characterization of new mouse models of acute and chronic *Mycobacterium abscessus* infection for antimicrobial drug screening[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2025, 69(11): e0047525.

- [14] 刘 曦, 罗晓松, 孙 涛. 人参皂苷 Rb1 对过敏性哮喘大鼠炎症反应、免疫功能及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(2): 367–371.
- [15] HUO H Z, ZHOU Z Y, QIN J, et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154605.
- [16] NAVA A, HAHN A C, WU T H, et al. Mice with lung airway ciliopathy develop persistent *Mycobacterium abscessus* lung infection and have a proinflammatory lung phenotype associated with decreased T regulatory cells[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1017540.
- [17] LIU L, YUAN Y, ZHOU Y, et al. The transcription factor KLF14 attenuates LPS-induced acute lung injury by ameliorating apoptosis of alveolar epithelial cells in mice[J]. *Molecular Immunology*, 2022, 152: 67–77.
- [18] ZHU F F, YING H, SIADAT S D, et al. The gut–lung axis and microbiome dysbiosis in non-tuberculous mycobacterial infections: Immune mechanisms, clinical implications, and therapeutic frontiers[J]. *Gut Pathogens*, 2025, 17(1): 40.
- [19] CHOI S, YOO S A, JI K Y, et al. Asthma alleviation by ginsenoside Rb1 via promotion of Treg proliferation and inflammatory T cell inhibition[J]. *Allergy*, 2025, 80(6): 1647–1668.
- [20] YOU Y, WANG G L, CUI Q, et al. Iron overload-induced ferroptosis as a target for protection against obliterative bronchiolitis after orthotopic tracheal transplantation in mice[J]. *Current Molecular Medicine*, 2025, 25(6): 746–759.
- [21] LIANG F G, ZANDKARIMI F, LEE J, et al. OPA1 promotes ferroptosis by augmenting mitochondrial ROS and suppressing an integrated stress response[J]. *Molecular Cell*, 2024, 84(16): 3098–3114.
- [22] ZHOU J, MEI X Y, ZHAN L H, et al. Structural characterization and protective effects of a glucuronogalactomannan from *Tetrastigma hemsleyanum* against diabetic retinopathy via targeting ferroptosis pathway[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2025, 366: 124059.
- [23] ZENG T, ZHOU Y, YU Y, et al. rmMANF prevents sepsis-associated lung injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced ferroptosis in mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 114: 109608.
- [24] LE MOIGNE V, RODRIGUEZ RINCON D, GLATIGNY S, et al. Roscovitine worsens *Mycobacterium abscessus* infection by reducing DUOX2-mediated neutrophil response[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2022, 66(4): 439–451.
- [25] SUL O J, RA S W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells[J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6949.
- [26] SHAUKAT A, GUO Y F, JIANG K F, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced Acute Lung Injury through attenuating NF- κ B and MAPK activation[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2019, 132: 302–312.
- [27] XIONG Y, WANG L L, LI B H, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate acute lung injury via the CBL/AMPK signaling pathway[J]. *BMC Biology*, 2025, 23(1): 90.
- [28] ZHAO Z N, ZHU P J, LOU Y, et al. Receptor-interacting protein kinase 3-mediated modulation of endothelial cell necroptosis and mitochondrial dysfunction through AMPK/Drp1 signaling pathway: Insights into the pathophysiological mechanisms of lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2025, 22(1): 71–86.
- [29] WANG L, MA J M, LI Z Z, et al. Alpha-linolenic acid protects against heatstroke-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis through Nrf2 activation[J]. *Redox Report*, 2025, 30(1): 2538294.
- [30] ZHAO Y N, ZHANG R R, WANG Z Y, et al. Melatonin prevents against ethanol-induced liver injury by mitigating ferroptosis via targeting brain and muscle ARNT-like 1 in mice liver and HepG2 cells[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(40): 12953–12967.
- [31] XU Z, SUN X N, DING B, et al. Resveratrol attenuated high intensity exercise training-induced inflammation and ferroptosis via Nrf2/FTH1/GPX4 pathway in intestine of mice[J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2023, 53(2): 446–454.
- [32] LU H Y, XIAO H, DAI M Y, et al. Britanin relieves ferroptosis-mediated myocardial ischaemia/reperfusion damage by up-regulating GPX4 through activation of AMPK/GSK3 β /Nrf2 signalling[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2022, 60(1): 38–45.
- [33] LIU B B, JIERU L I, JIANCHAO S I, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates chronic intermittent hypoxia-induced diabetic cardiomyopathy in db/db mice by regulating the adenosine monophosphate-activated protein kinase/Nrf2/heme oxygenase-1 signaling pathway[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 43(5): 906–914.

(本文编辑 陈 晨)