

麦冬皂苷对脓毒血症并发急性呼吸窘迫综合征小鼠肺屏障功能的影响及机制研究

刘旺¹, 岳黎明¹, 曹蛟¹, 胡彦伟¹, 敖铁² (1. 陕西中医药大学附属医院重症医学科, 陕西咸阳 712000; 2. 西安国际医学中心医院呼吸与危重症医学科, 西安 710100)

摘要: **目的** 探究麦冬皂苷对脓毒血症并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)小鼠肺屏障功能的影响及作用机制。**方法** 选择A549细胞进行脂多糖(LPS)造模培养,分为对照组、模型组(LPS诱导)、麦冬皂苷低剂量组(100 μ g/ml)、高剂量组(200 μ g/ml)。使用CCK-8实验观察细胞活性。通过腹腔注射LPS构建脓毒血症ARDS小鼠模型。将40只SPF级雄性小鼠随机分为正常对照组、脓毒血症ARDS模型组、脓毒血症ARDS+低剂量麦冬皂苷治疗组、脓毒血症ARDS+高剂量麦冬皂苷治疗组,每组10只。定期观察小鼠体重、呼吸频率、精神状态等评估疾病严重程度。荧光分光光度计检测肺组织通透性。HE染色观察组织病理形态,ELISA检测炎症因子表达,Western blot检测紧密连接蛋白中的闭锁蛋白(Occludin)和细胞通讯网络因子1(CCN1)表达。**结果** 与对照组相比,模型组A549细胞活性降低($t=37.900, P<0.001$)。与模型组相比,低剂量组与高剂量组A549细胞活性上升($t=12.730, 27.720, 均P<0.001$)。与对照组相比,模型组DAI评分升高;与模型组相比,麦冬皂苷治疗组(低剂量及高剂量)的评分逐渐降低($F=423.678\sim 1\ 057.870, 均P<0.001$)。与对照组相比,模型组的肺组织炎症细胞浸润和通透性增加;与模型组相比,麦冬皂苷治疗组肺组织炎症细胞浸润减少,肺组织通透性降低。与对照组相比,模型组肺组织TNF- α 、IL-6表达水平升高($t=36.100, 32.330, 均P<0.001$);与模型组相比,低剂量组和高剂量组肺组织里的TNF- α 、IL-6表达水平降低($t=19.610\sim 33.380, 均P<0.001$)。与对照组相比,模型组CCN1表达量增加;与模型组相比,低剂量组和高剂量组CCN1表达量降低($F=178.284, P<0.01$)。与对照组相比,模型组Occludin表达量降低;与模型组相比,低剂量组和高剂量组Occludin表达量升高($F=99.807, P<0.001$)。**结论** 麦冬皂苷通过调节CCN1信号通路,改善脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能,减轻炎症反应,为其治疗提供新靶点。

关键词: 麦冬皂苷; 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征; 肺屏障功能; 细胞通讯网络因子1信号通路

中图分类号: R515.3; R563.8; R-332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)02-083-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.02.014

Study on the Effect of Ophiopogon Japonicus Saponins on Lung Barrier Function in Mice with Sepsis Associated Acute Respiratory Distress Syndrome

LIU Wang¹, YUE Liming¹, CAO Jiao¹, HU Yanwei¹, AO Tie² (1. Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Ophiopogon japonicus saponins on lung barrier function in mice with sepsis associated acute respiratory distress syndrome (SARDS). **Methods** A549 cells were cultured and modeled with lipopolysaccharide (LPS) stimulation, and divided into the following groups: control group, model group (LPS-induced), low-dose ophiopogon saponin group (100 μ g/ml) and high-dose group (200 μ g/ml). The CCK-8 assay was used to assess cell viability. A mouse model of sepsis-induced ARDS was established via intraperitoneal injection of LPS. Forty male SPF-grade mice were randomly divided into four groups: normal control group, sepsis-induced ARDS model group, sepsis-induced ARDS + low-dose ophiopogon saponin treatment group and sepsis-induced ARDS + high-dose ophiopogon saponin treatment group, with 10 mice in each group. Disease severity was evaluated by regularly monitoring body weight, respiratory rate and mental state. Lung tissue permeability was measured using a fluorescence spectrophotometer. Histopathological morphology was observed via HE staining. Inflammatory factor expression was assessed using ELISA, and Western blotting was used to detect the expression of tight junction protein occludin and cellular communication network factor 1 (CCN1) **Results** Compared with the control group, the viability of A549 cells was significantly reduced in the model group ($t=37.900, P<0.001$). Compared with the model group, cell viability increased in both the low-dose and high-dose ophiopogon saponin groups ($t=12.730, 27.720, P<0.001$). Compared

基金项目: 陕西省卫生健康委科研课题(编号: 2024PT012)。

作者简介: 刘旺(1992-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 中医药防治脓毒症、ARDS, E-mail: fyoma08@163.com。

通讯作者: 敖铁(1991-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 呼吸与危重症医学疾病诊治, E-mail: bajia5021@163.com。

with the control group, the DAI score was significantly higher in the model group. In contrast, the scores in the ophiopogon saponin treatment groups (low-dose and high-dose) gradually decreased compared with the model group ($F=423.678\sim 1\ 057.870$, all $P<0.001$). In the model group, lung tissue inflammation and permeability were significantly increased compared with the control group. However, lung tissue inflammation and permeability were reduced in the ophiopogon saponin treatment groups compared with the model group. The expression levels of TNF- α and IL-6 in lung tissue were significantly higher in the model group compared with the control group ($t=36.100, 32.330$, all $P<0.001$). These levels were significantly decreased in both the low-dose and high-dose groups compared with the model group ($t=19.610\sim 33.380$, all $P<0.001$). Compared with the control group, the expression of CCN1 was increased in the model group, while it was decreased in both the low-dose and high-dose treatment groups compared with the model group ($F=178.284, P<0.01$). Similarly, the expression of Occludin was reduced in the model group compared with the control group, but was elevated in the low-dose and high-dose treatment groups compared with the model group ($F=99.807, P<0.001$). **Conclusions** Ophiopogon japonicus saponins improve pulmonary barrier function and alleviate inflammation in sepsis-associated ARDS mice by modulating the CCN1 signaling pathway, providing a new therapeutic target for the treatment of this condition.

Keywords: Ophiopogon japonicus saponins; sepsis associated acute respiratory distress syndrome; lung barrier function; CCN1 signaling pathway

脓毒血症并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种严重的临床综合征^[1],通常由感染^[2]引起,导致全身炎症反应^[3-4]和急性肺损伤^[5]。肺屏障功能障碍是ARDS的重要病理生理特征之一^[6],表现为肺泡上皮和内皮细胞损伤^[7],通透性增加^[8],以及炎症细胞浸润和炎症因子释放^[9]。近年来,脓毒血症ARDS的发病率呈上升趋势^[10],给患者的生命健康带来了严重威胁。尽管在重症监护和支持治疗方面取得了一定进展,但ARDS的死亡率仍然较高^[11]。因此,寻找有效的治疗方法对于改善患者预后至关重要。

麦冬皂苷是从中药麦冬中提取的一种活性物质^[12],具有多种生物活性,如抗炎^[13]、抗氧化^[14]和免疫调节^[15]等。然而,麦冬皂苷对脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能的影响及其作用机制尚未完全明确。已有研究表明,细胞通讯网络因子1(cellular communication network factor 1, CCN1)信号通路在肺损伤^[16]和炎症反应^[17]中发挥着重要作用。CCN1是一种细胞外基质蛋白^[18],参与调节细胞增殖、分化和迁移^[19-21]等过程。在脓毒血症ARDS中,CCN1的表达上调可能导致肺屏障功能受损和炎症反应加重。本研究旨在探究麦冬皂苷对脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能的影响及作用机制,聚焦CCN1信号通路,以期对脓毒血症ARDS治疗提供理论根据以及治疗靶点,为中药现代化及国际化发展提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择A549细胞(上海酶联生物科技有限公司)作为培养对象,使用DMEM培养基,补充10ml/dl胎牛血清(FBS)和1g/dl双抗(青霉素/链霉素),37℃,5ml/dl CO₂条件下培养至80%~90%融合。选取健康的成年雄性SPF小鼠[北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:SYXK(京)2024-0071],体重25~30g,数量40只。适应性饲养一周,环境温度

22~25℃,湿度50%~60%,光照与黑暗的周期被设定为12h。

1.2 仪器与试剂 多聚甲醛(国药集团化学试剂有限公司,货号:10015718);柠檬酸缓冲液(上海麦克林生化科技有限公司,货号:C831324);3ml/dl过氧化氢溶液(天津市富宇精细化工有限公司);5g/dl BSA(上海生工生物工程股份有限公司,货号:FY-003);TNF- α 、IL-6 ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,货号:E-EL-T0042, E-EL-H0103);电阻仪(上海精密仪器仪表有限公司,批号:YG321);化学发光成像系统(上海天能科技有限公司,货号:5200T);超薄切片机[徕卡显微系统(上海)有限公司,货号:UC Enuity]。

1.3 方法

1.3.1 实验分组及模型的建立:细胞培养到80%~90%融合后进行实验分组。细胞分为以下组别①对照组(正常培养,无干预);②模型组[脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导,如10 μ g/ml,24h,模拟炎症状态];③麦冬皂苷低剂量组(100 μ g/ml);④麦冬皂苷高剂量组(200 μ g/ml)。通过腹腔注射LPS构建脓毒血症ARDS小鼠模型,设立正常对照小组(注射生理盐水,10只)、脓毒血症ARDS模型小组(注射LPS,10只)、脓毒血症ARDS+低剂量麦冬皂苷治疗组(注射LPS后给予50mg/kg麦冬皂苷,10只)、脓毒血症ARDS+高剂量麦冬皂苷治疗组(注射LPS后给予200mg/kg麦冬皂苷,10只)。

1.3.2 CCK-8检测细胞活性:将各组细胞培养后,每孔加入10 μ l CCK-8试剂(避光),轻轻振荡混匀后将96孔板置于培养箱中孵育2h,孵育完成后,用酶标仪在450nm波长下测定各孔的吸光度(A值)。

1.3.3 疾病严重程度评估:定期DAI评分(体重下降评分+呼吸频率评分+精神状态评分)评估疾病严重程度。分别在实验第1、3、5、7天进行评估。评估标准见表1。

评分项	0分	1分	2分	3分
体重	无下降	下降 1%~5%	下降 6%~10%	下降 11%以上
呼吸频率	正常	轻度加快	明显加快	急促呼吸困难
精神状态	正常	轻度抑郁	中度抑郁	重度抑郁

1.3.4 肺组织通透性检测: 实验第7天给小鼠气管内滴注一定剂量的FITC-葡聚糖(500mg/kg), 1h后收集肺泡支气管灌洗液(BALF), 使用荧光分光光度计检测FITC-葡聚糖的含量。

1.3.5 组织学检测: 实验第7天取肺组织, 将肺组织切片进行脱蜡、水化处理, 苏木精、伊红依次染色, 脱水透明后封片, 显微镜下观察组织的病理形态。

1.3.6 炎症因子检测: 小鼠肺组织匀浆后, 4℃, 12 000 r/min离心 15min, 收集上清液并置于-80℃保存备用。ELISA检测严格按照试剂盒说明书进行, 样本按1:5或1:10稀释。每孔加入50μl样本或标准品, 以及50μl检测抗体, 室温孵育1~2h后洗涤3~5次, 再加入100μl酶结合物, 室温孵育30min后洗涤, 随后加入100μl显色液避光孵育10~15min, 最后加入50μl终止液, 使用酶标仪在450nm波长测定吸光度(A值)。通过标准曲线计算样本中TNF-α和IL-6的浓度。

1.3.7 Western blot检测紧密连接蛋白中的闭锁蛋白(Occludin)和CCN1表达: 实验第7天取肺组织, 借助于RIPA裂解缓冲液提取总蛋白, 同时利用BCA试剂盒进行定量测定。在经过了SDS-PAGE分离后, 将各样品(20 μg)转移到PVDF膜处, 室温5g/dl脱脂牛奶封闭处理1.5h, 加入Occludin和CCN1的一抗(1:800)后孵育4h, TBST清洗3次, 每次10min, 加入二抗(1:5 000), 室温培育1.5h, TBST清洗3次, 加入ECL显影液, 记录免疫反应带, 最后使用ImageJ软件进行量化剖析。

1.4 统计学分析 使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。所有计量数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本t检验。单因素方差分析(ANOVA)多组间差异。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞活性检测 与对照组(98.6%±0.9%)相比, 模型组A549细胞活性(52.1%±3.7%)降低, 差异具有统计学意义($t=37.900, P<0.001$)。与模型组相比, 低剂量与高剂量组细胞活性上升, 差异具有统计学意义($t=12.730, 27.720, 均P<0.001$)。

2.2 疾病严重程度评估 与对照组相比, 模型组小鼠DAI评分升高。麦冬皂苷治疗组(低剂量及高剂量)的评分相对模型组逐渐降低, 时间越长, 下降越明显; 与低剂量组相比, 高剂量组DAI评分下降更明显, 差

异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表2。

时间(天)	对照组	模型组	低剂量组	高剂量组	F值	P值
1	0	8.9±0.5	7.4±0.4	5.7±0.9	423.678	< 0.001
3	0	8.6±0.3	6.1±0.2	3.6±0.6	1057.870	< 0.001
5	0	9.0±0.1	4.8±0.6	1.7±0.7	896.045	< 0.001
7	0	9.0±0.1	3.4±0.5	0.7±0.5	982.429	< 0.001

2.3 组织学检测 与对照组相比, 模型组的肺组织出现明显的病理损伤, 包括炎症细胞浸润, 肺泡结构破坏等。与模型组相比, 麦冬皂苷治疗组肺组织的病理损伤程度减轻, 肺泡结构相对较为完整, 炎症细胞的浸润有所减少。见图1。

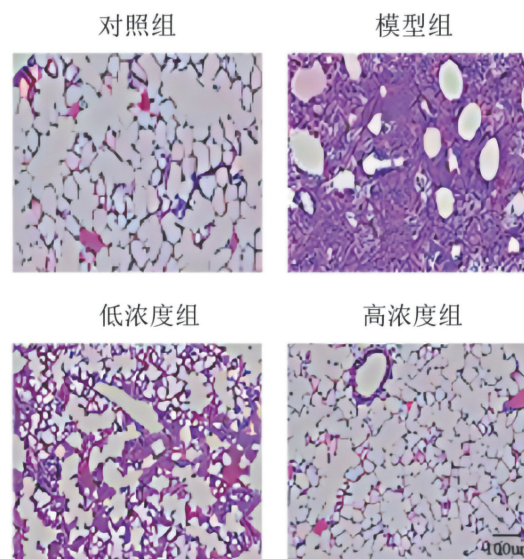


图 1 肺组织 HE 染色 (200 ×)

2.4 肺组织通透性 与对照组(11.0±0.3 μg/mL)相比, 模型组的肺组织通透性显著增加, BALF中FITC-葡聚糖含量升高。与模型组相比, 麦冬皂苷治疗能够降低肺组织通透性, 减少FITC-葡聚糖的渗漏。与低剂量(21.5±1.1 μg/mL)相比, 高剂量组(15.8±0.5 μg/mL)肺组织通透性下降更明显, 差异具有统计学意义($F=226.973, P<0.001$)。

2.5 不同组炎症因子水平比较 与对照组相比, 模

型组肺组织中TNF- α 、IL-6表达水平升高,差异有统计学意义($t=36.100$ 、 32.330 ,均 $P<0.001$);与模型组比较,低剂量组肺组织中TNF- α 、IL-6表达水平

降低($t=23.190$ 、 19.610 ,均 $P<0.001$),差异有统计学意义。高剂量组与低剂量组趋势一致,差异有统计学意义($t=33.380$ 、 30.790 ,均 $P<0.001$)。见表3。

表3 不同组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, p g/ml)

项目	对照组	模型组	低剂量组	高剂量组	F值	P值
TNF- α	12.4 \pm 1.9	72.1 \pm 3.5	33.7 \pm 2.2	16.9 \pm 3.4	269.375	< 0.001
IL-6	19.4 \pm 3.1	85.6 \pm 4.8	45.5 \pm 2.9	22.6 \pm 3.0	222.216	< 0.001

2.6 不同组CCN1和Occludin表达水平 与对照组相比,模型组CCN1表达量增加。与模型组相比,低剂量组和高剂量组CCN1表达量降低($F=178.284$, $P<0.01$)。与对照组相比,模型组Occludin表达量降

低。与模型组相比,低剂量组和高剂量组Occludin表达量升高,改善肺屏障的结构完整性,差异具有统计学意义($F=99.807$, $P<0.001$)。见表4。

表4 不同组CCN1和Occludin相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组	模型组	低剂量组	高剂量组	F值	P值
CCN1相对表达量	0.55 \pm 0.04	0.94 \pm 0.02	0.84 \pm 0.01	0.63 \pm 0.01	178.284	< 0.01
Occludin相对表达量	0.88 \pm 0.02	0.57 \pm 0.02	0.69 \pm 0.03	0.83 \pm 0.03	99.807	< 0.001

3 讨论

本研究旨在探讨麦冬皂苷对SARDS小鼠肺屏障功能的影响及其作用机制,聚焦CCN1信号通路。研究表明,麦冬皂苷能够通过调节CCN1信号通路,改善脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能,减轻炎症反应。

脓毒血症ARDS是一种严重的临床综合征,通常由感染引起,导致全身炎症反应和急性肺损伤。肺屏障功能障碍是ARDS的重要病理生理特征之一,表现为肺泡上皮和内皮细胞损伤,通透性增加,以及炎症细胞浸润和炎症因子释放。目前,ARDS的治疗仍然面临挑战,缺乏有效的药物干预手段。有研究表明,ICU脓毒血症患者分离的病原菌种类多,耐药性高,导致患者死亡的因素较多,临床应加强这些危险因素监测管理,因此,早期制定有效的抗感染治疗方案比较有效^[22]。

麦冬皂苷是从中药材麦冬中提取的一种活性物质,具有广泛的生物活性,主要包括抗炎、抗氧化和免疫调节等作用。研究表明,麦冬皂苷能够通过抑制炎症因子的释放(如TNF- α 、IL-6)和调节NF- κ B通路减少炎症反应,减轻多种炎症相关疾病的病理损伤。此外,麦冬皂苷具有显著的抗氧化作用,能够减少自由基的生成并增强体内抗氧化酶活性,减轻氧化应激对细胞的损伤。它还能够调节免疫系统,促进免疫平衡,增强免疫反应。在抗肿瘤方面,麦冬皂苷也展示了抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡和减少转移的潜力。此外,麦冬皂苷还对心血管系统具有保护作用,

改善心肌细胞功能^[23]。综上所述,麦冬皂苷作为一种天然化合物,具有广泛的药理作用,尤其在抗炎、抗氧化和免疫调节等方面具有重要的治疗潜力,值得在临床应用中进一步探索。然而,麦冬皂苷对脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能的影响及其作用机制尚未完全明确。

细胞实验表明,麦冬皂苷在低剂量组与高剂量组中虽然活性均上升,但是高剂量组更加明显,效果更好,为了进一步明确高剂量是否为最优浓度,我们进行了动物实验。动物实验结果表明,麦冬皂苷可抑制脓毒血症ARDS小鼠肺组织中CCN1的表达,降低炎症因子水平,改善疾病症状,降低肺组织通透性,增加紧密连接蛋白的表达。

进一步分析麦冬皂苷对CCN1信号通路的调节作用机制,可能与麦冬皂苷中的多种活性成分有关。这些活性成分可能通过抑制CCN1的表达,减少炎症因子的释放,从而调节细胞增殖、分化和迁移等过程,改善肺屏障功能和减轻炎症反应。此外,麦冬皂苷还有可能通过调节肠道菌群,优化肠道微环境等方式,间接对CCN1信号通路产生影响,进而改善肺屏障功能和缓解炎症反应。

然而,本研究仍存在一些局限性。首先,本研究仅探讨了麦冬皂苷对脓毒血症ARDS小鼠的治疗作用,对于人类脓毒血症ARDS患者的疗效仍需进一步的临床研究验证。研究后期应该更注重预后观察^[25]。其次,麦冬皂苷对CCN1信号通路的调节作用机制

尚不完全清楚,需要进一步深入研究。此外,本研究中使用的麦冬皂苷的成分较为复杂,未来可以进一步分离和纯化其中的活性成分,以明确其具体的作用靶点和机制。

综上所述,本研究初步揭示了麦冬皂苷对脓毒血症ARDS小鼠肺屏障功能的影响和作用机制,为脓毒血症ARDS的治疗提供了新的靶点和思路。未来的研究可以进一步深入探讨麦冬皂苷的作用机制,优化治疗方案,为脓毒血症ARDS的临床治疗提供更多的理论支持和实践指导。同时,也可以开展更多的中药研究,挖掘中药的潜在价值,为临床治疗提供更多的选择。希望这些研究能够为改善脓毒血症ARDS患者的预后作出贡献。

参考文献:

- [1] HADAYA J, BENHARASH P. Prone positioning for acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1361.
- [2] ZHANG P, LIU B Y, ZHENG W H, et al. Pulmonary microbial composition in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 862570.
- [3] MEHTA P, SAMANTA R J, WICK K, et al. Elevated ferritin, mediated by IL-18 is associated with systemic inflammation and mortality in acute respiratory distress syndrome(ARDS)[J]. *Thorax*, 2024, 79(3): 227-235.
- [4] GRUNE J, BAJPAI G, OCAK P T, et al. Virus-induced acute respiratory distress syndrome causes cardiomyopathy through eliciting inflammatory responses in the heart[J]. *Circulation*, 2024, 150(1): 49-61.
- [5] ZOULIKHA M, XIAO Q Q, BOAFO G F, et al. Pulmonary delivery of siRNA against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 2022, 12(2): 600-620.
- [6] ZIACA M, EXADAKTYLOS A. Exploring the lung-gut direction of the gut-lung axis in patients with ARDS[J]. *Critical Care*, 2024, 28(1): 179.
- [7] XU F, ZHOU F C. Inhibition of microRNA-92a ameliorates lipopolysaccharide-induced endothelial barrier dysfunction by targeting ITGA5 through the PI3K/Akt signaling pathway in human pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 78: 106060.
- [8] KUBRA K T, BARABUTIS N. P53 in endothelial function and unfolded protein response regulation[J]. *Cell Biology International*, 2022, 46(12): 2257-2261.
- [9] LIM E Y, LEE S Y, SHIN H S, et al. Reactive oxygen species and strategies for antioxidant intervention in acute respiratory distress syndrome[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(11): 2016.
- [10] KASOTAKIS G, STANFIELD B, HAINES K, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) after trauma: improving incidence, but increasing mortality[J]. *Journal of Critical Care*, 2021, 64: 213-218.
- [11] ROSENBERGER C M, WICK K D, ZHUO H J, et al. Early plasma angiotensin-2 is prognostic for ARDS and mortality among critically ill patients with sepsis[J]. *Critical Care*, 2023, 27(1): 234.
- [12] CHEN K Q, WANG S Z, LEI H B, et al. Ophiopogonin D: review of pharmacological activity[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1401627.
- [13] ZHANG T, GUO Z G, CHENG X H, et al. Protective properties of Ophiopogonin D in DSS-induced colitis: insights into microbiota modulation[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(5): 3553-3570.
- [14] GREWAL R, REUTZEL M, DILBERGER B, et al. Purified oleocanthal and ligstroside protect against mitochondrial dysfunction in models of early Alzheimer's disease and brain ageing[J]. *Experimental Neurology*, 2020, 328: 113248.
- [15] LI Y M, SHEN C Y, JIANG J G. Sedative and hypnotic effects of the saponins from a traditional edible plant *Liriope spicata* Lour. in PCPA-induced insomnia mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 327: 118049.
- [16] KURUNDKAR A R, KURUNDKAR D, RANGARAJAN S, et al. The matricellular protein CCN1 enhances TGF- β 1/SMAD3-dependent profibrotic signaling in fibroblasts and contributes to fibrogenic responses to lung injury[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2016, 30(6): 2135-2150.
- [17] ZHOU C, ZOU Y F, ZHANG Y Y, et al. Involvement of CCN1 protein and TLR2/4 signaling pathways in intestinal epithelial cells response to listeria monocytogenes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2739.
- [18] MOROOKA N, FUTAKI S, SATO N R, et al. Polydom is an extracellular matrix protein involved in lymphatic vessel remodeling[J]. *Circulation Research*, 2017, 120(8): 1276-1288.
- [19] WON J H, CHOI J S, JUN J I. CCN1 interacts with integrins to regulate intestinal stem cell proliferation and differentiation[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3117.
- [20] HU F F, LIN Y Y, ZUO Y D, et al. CCN1 induces adipogenic differentiation of fibro/adipogenic progenitors in a chronic kidney disease model[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 520(2): 385-391.
- [21] CUI M Z, HAO F, AN D, et al. The matricellular protein Ccn1 is a key mediator of smooth muscle cell migration and neointimal formation[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2016, 36(suppl_1): 553.
- [22] 邸师红, 马倩, 代超, 等. 重症监护病房脓毒血症患者病原学分布及死亡高危因素分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(3): 141-145.
- [23] DI S H, MA Q, DAI C, et al. Etiology distribution and risk factors of death in patients with severe sepsis in intensive care unit[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(3): 141-145.
- [23] XU T, ZHANG W L, ZHANG Y W, et al. Ophiopogonin D inhibited tumour growth and metastasis of anaplastic thyroid cancer by modulating JUN/RGS4 signalling[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2024, 28(16): e70014.

收稿日期: 2024-09-27

修回日期: 2024-12-18