

白果内酯对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用及机制研究*

刘杰¹ 张娣² 鲁毅¹ 张雪¹ 许多¹

(1. 东部战区空军医院药学部, 江苏 南京 210002; 2. 南京市第一医院药学部, 江苏 南京 210012)

【摘要】 目的 探讨白果内酯对心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响和机制。方法 将大鼠心肌细胞 H9C2 分为 3 组, 即对照组、缺氧/复氧组、白果内酯组。对照组在常规孵箱培养, 缺氧/复氧组利用常规和缺氧孵箱交替培养, 白果内酯组在缺氧/复氧培养的基础上应用 20 $\mu\text{mol/L}$ 白果内酯。利用试剂盒检测细胞活性、氧化应激及炎症反应指标, 流式细胞仪和 TUNEL 检测细胞凋亡水平, Western blot 检测凋亡相关蛋白和钙离子通道蛋白含量, 免疫荧光技术检测细胞中钙离子浓度。结果 与对照组相比, 缺氧/复氧组细胞活性降低, 氧化应激和炎症损伤加重, 凋亡增加, 钙离子通道蛋白 Cav1.2 和胞内钙离子含量增加 ($P < 0.05$); 与缺氧/复氧组相比, 白果内酯组细胞活性增强, 氧化应激和炎症损伤减轻, 凋亡减少, 钙离子通道蛋白 Cav1.2 和胞内钙离子含量减少 ($P < 0.05$)。结论 白果内酯可能通过降低钙离子通道蛋白 Cav1.2 和胞内钙离子含量减少凋亡, 从而发挥对大鼠心肌细胞 H9C2 缺氧/复氧损伤的保护作用。

【关键词】 白果内酯; 大鼠心肌细胞 H9C2; 缺氧/复氧损伤; 凋亡; 钙离子通道蛋白 Cav1.2; 细胞内钙离子浓度

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 07. 009

The effect and mechanism of bilobalide on cardiomyocytes hypoxia/reoxygenation injury

LIU Jie¹, ZHANG Di², LU Yi¹, ZHANG Xue¹, XU Duo¹

(1. Department of Pharmacy, Air Force Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China;

2. Department of Pharmacy, The First Hospital of Nanjing, Nanjing 210012, China)

【Abstract】 **Objective** To examine the effect and mechanism of bilobalide on cardiomyocytes hypoxia/reoxygenation injury. **Methods** The cells were divided into control group, hypoxia/reoxygenation group and bilobalide group. Cells in the control group were cultured in conventional incubator, and cells in the hypoxia/reoxygenation group were cultured in hypoxia incubator and conventional incubator alternatively. Cells in the bilobalide group were treated with 20 $\mu\text{mol/L}$ bilobalide after incubation in the hypoxia/reoxygenation. The cell activity and content of oxidative stress and inflammatory response indicators were examined by related test kits. The flow cytometry and polynucleotide chain break detection technology were used to detect cell apoptosis. Western blotting was used to detect the levels of apoptosis related proteins and calcium channel protein. Immunofluorescence technology was used to detect intracellular calcium concentration. **Results** Compared with the control group, the hypoxia/reoxygenation group showed a decrease in cell activity and an increase in oxidative stress, inflammatory damage, cell apoptosis, calcium channel protein Cav1.2 level and intracellular calcium concentration ($P < 0.05$). Compared with the hypoxia/reoxygenation group, the bilobalide group showed an increase in the cell activity and decrease in oxidative stress, inflammatory damage, cell apoptosis, calcium channel protein Cav1.2 level and intracellular calcium concentration ($P < 0.05$). **Conclusion** Bilobalide may reduce cell apoptosis by reducing calcium channel protein Cav1.2 level and intracellular calcium concentration, thereby exerting a protective effect on rat cardiomyocytes H9C2 hypoxia/reoxygenation injury.

【Key words】 Bilobalide; Rat cardiomyocytes H9C2; Hypoxia/reoxygenation injury; Apoptosis; Calcium ion channel protein Cav1.2; Intracellular calcium concentration

基金项目: 南京药学会-常州四药医院药学科研基金资助项目(2019YX002)

通信作者: 许多, E-mail: 603537532@qq.com

引用本文: 刘杰, 张娣, 鲁毅, 等. 白果内酯对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用及机制研究[J]. 西部医学, 2025, 37(7): 988-992, 998. DOI: 10.

3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 07. 009

我国急性心肌梗死致残致死率逐年增加,而心肌缺血再灌注损伤(Ischemia reperfusion injury, IRI)常导致复灌后的致死性心律失常,是急性心肌梗死治疗的重点和难点^[1]。心肌 IRI 的主要发生机制是心肌细胞能量代谢障碍、过度氧自由基和炎症反应损伤及钙超载诱导的细胞凋亡^[2]。目前的药物治疗主要是通过清除自由基、抗炎和稳定心肌细胞膜缓解细胞 IRI,但目前治疗效果不尽如人意^[3]。白果内酯是从植物银杏中萃取出的一种倍半萜物质,临床上广泛用于治疗改善脑循环、脑组织能量代谢、保护中枢神经系统^[4-6]。也有研究表明,白果内酯对于脑组织和骨骼肌组织 IRI 有明确保护作用^[7]。本研究利用常规和缺氧孵箱交替培养大鼠 H9C2 心肌细胞建立心肌细胞 IRI 模型,并探究白果内酯对缺氧/复氧损伤心肌细胞的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 白果内酯购自阿拉丁试剂公司;大鼠心肌细胞 H9C2 购自合肥万物生物科技有限公司;细胞培养基、胎牛血清和磷酸盐缓冲液(Phosphate buffered saline, PBS)等常规细胞培养试剂购自美国 Hyclone 公司;细胞计数试剂盒(Cell counting kit-8, CCK-8)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒、过氧化氢酶(Catalase, CAT)检测试剂盒、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)检测试剂盒、白细胞介素(Interleukin, IL)6 检测试剂盒购自南京博丽金生物科技有限公司;膜联蛋白 Annexin V、碘化丙锭(Propyl iodide, PI)、转移酶介导的缺口末端标记(Transferase-mediated nick-end labeling, TUNEL)购自南京博浩德生物公司;anti-C-CASP3、anti-Bax、anti-Bcl-2 和 anti-GAPDH 抗体和二抗购自美国 CST 公司,anti-Cav1.2 抗体购自美国 Alomone labs 公司;Hoechst33342 染料和 Fluo-4M 染料购自碧云天生物公司。

1.2 仪器设备 常规细胞孵箱和缺氧孵箱、酶标仪、流式细胞仪、荧光显微镜、电泳仪及发光仪等。

1.3 实验方法

1.3.1 造模、分组和给药 利用常规和缺氧孵箱交替培养大鼠心肌细胞 H9C2,建立缺氧/复氧损伤模型;利用缺氧孵箱(氧浓度为 1%)培养细胞 4 h 后将细胞放入常规孵箱(氧浓度为 21%)继续培养 4 h,以此方法建立 IRI 细胞模型。利用随机数字法将 H9C2 大鼠心肌细胞随机分为对照组、缺氧/复氧组和白果内酯组,对照组在常规细胞孵箱中常规培养,缺氧/复氧组如上述方法造模,白果内酯组在缺氧孵箱培养细胞 4 h 后,将培养基更换为含有 20 $\mu\text{mol/L}$ 白果内酯

的培养基^[4-7],随后放入常规孵箱继续培养 4 h。

1.3.2 细胞活性检测 将培养在 96 孔板中的细胞更换 100 μL 培养基,并按照说明书加入 10 μL 的 CCK-8 反应液(避免产生气泡)后继续常规孵箱培养 24 h,并设置 3 个复孔,随后利用酶标仪在 450 nm 处检测各孔吸光度^[7-9]。

1.3.3 氧化应激及炎症因子检测 将试剂盒中的试剂混合均匀,避免产生气泡,每个指标每个样品设置 3 个复孔,加入稀释好的标准品 50 μL ,待测样品 50 μL ,混合后立即加入 50 μL 生物素标记的抗体,盖上盖板并充分震荡,室温孵育 4 h,去除每个孔中的残留液体,洗涤 3 遍,再在孔中加入 80 μL 亲和链霉素,震荡均匀室温孵育 10 min,洗涤 3 遍后加入 50 μL 终止液,在 450 nm 波长处测定吸光度。

1.3.4 流式细胞仪检测细胞凋亡 取培养细胞洗涤后利用胰蛋白酶消化脱片,室温离心后弃上清,洗涤细胞 3 次,继续离心,取 2×10^6 在离心管中细胞重悬,随后加入染料 Annexin V 和 PI,维持避光孵育 15 min,制备流式管和细胞过滤膜,染色完毕后加入 PBS 重悬,室温离心后弃上清,加入 10 μL 的 PBS 重悬,利用 200 目细胞过滤膜过滤,调试流式细胞仪参数,上机检测,其中 Q1 和 Q3 象限中表示的是发生凋亡的细胞占比(早期凋亡和晚期凋亡)。首先检测对照组细胞发生凋亡的比例,并以此作为基准“1”;随后检测另外两组细胞凋亡比例,再和对照组的凋亡这个基准进行对比^[7-10]。

1.3.5 TUNEL 检测细胞凋亡 取玻片上培养的细胞,利用二甲苯洗涤 2 次,利用梯度乙醇浸洗,随后 PBS 洗涤 3 次,利用细胞通透液反应 10 min, PBS 漂洗后加入 TUNEL 反应液,室温避光反应 30 min,随后加入荧光标记反应液, PBS 洗涤后封片,利用荧光显微镜观察^[7-10]。

1.3.6 蛋白表达检测 蛋白样品制备:蛋白裂解液裂解细胞后加入上样缓冲液,煮沸获取蛋白样品;电泳:在电泳槽中加入 SDS 电泳缓冲液,在孔中加入上述蛋白样品 20 μL ,维持电压 80 V,10 min 后更改电压为 100 V,维持 2 h;转膜:取出电泳槽中的胶,利用“三明治”法进行转膜,维持 100 V 转膜 1 h;封闭与杂交:利用 PBS 清洗上述膜,利用蛋白液进行封闭,清洗后将膜裁剪后加入一抗进行室温孵育 2 h 清洗后加入二抗,室温孵育 1 h,清洗干净后发光检测^[11]。各抗体稀释情况如下:anti-C-CASP3 抗体 1:500、anti-Bax 抗体 1:1 000、anti-Bcl-2 抗体 1:1 000、anti-Cav1.2 抗体 1:1 000、anti-GAPDH 抗体 1:1 000^[7-10]。

1.3.7 细胞内钙离子浓度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 检测 Ca^{2+} 荧光

探针负载:取上述细胞清洗后加入终浓度为 4 μM 的 Fluo-4M 工作液,避光,室温孵育 30 min,孵育后利用 PBS 反复清洗细胞 3 遍彻底去除细胞外未负载的荧光染料,加入孵育缓冲液反应 20 min。Ca²⁺ 荧光强度测定:直接取上述细胞置于激光共聚焦显微镜下,激光激发荧光染料的荧光并观测记录^[11]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本间比较采用独立样本 *t* 检验,3 个样本比较采用方差分析,

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白果内酯对大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用 与对照组相比,缺氧/复氧组细胞活力、SOD 和 CAT 降低,MPO 和 IL-6 升高($P < 0.05$);与缺氧/复氧组相比,白果内酯组细胞活力、SOD 和 CAT 升高,MPO 和 IL-6 降低($P < 0.05$),但未恢复到对照组水平($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 白果内酯对心肌缺氧/复氧损伤细胞活性、氧化应激和炎症损伤的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of bilobalide on cell activity, oxidative stress, and inflammatory damage in rat cardiomyocytes hypoxia/reoxygenation injury

组别	细胞活力(%)	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)	MPO(U/mg)	IL-6(U/mg)
对照组	1.00±0.03	234.54±14.32	82.35±6.78	25.34±4.57	15.47±3.21
缺氧/复氧组	0.25±0.04 ^①	112.35±11.57 ^①	20.56±3.74 ^①	86.24±9.65 ^①	76.24±6.11 ^①
白果内酯组	0.65±0.02 ^{①②}	168.47±9.56 ^{①②}	45.65±4.67 ^{①②}	56.45±4.55 ^{①②}	43.34±5.33 ^{①②}

注:与对照组相比,① $P < 0.05$;与缺氧/复氧组相比,② $P < 0.05$ 。 $n = 3$ 。

2.2 流式细胞仪检测白果内酯对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响 与对照组相比,缺氧/复氧组大鼠心肌细胞凋亡增加($P < 0.05$);与缺氧/复氧组

相比,白果内酯组大鼠心肌细胞凋亡减少($P < 0.05$),但未恢复到对照组水平($P < 0.05$)。见图 1。

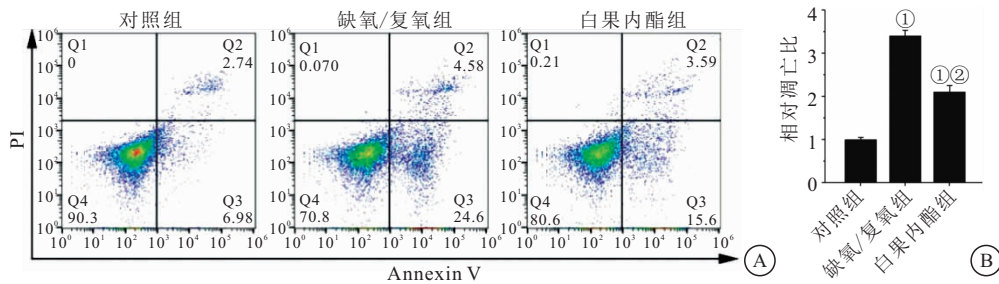


图 1 流式细胞仪检测大鼠心肌细胞凋亡

Figure 1 Flow cytometry detection of rat cardiomyocytes apoptosis

注:A.流式细胞仪检测大鼠心肌细胞凋亡示意图;B.各组凋亡情况统计图。与对照组相比,① $P < 0.05$;与缺氧/复氧组相比,② $P < 0.05$ 。 $n = 3$ 。

2.3 TUNEL 检测白果内酯对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响 与流式细胞仪检测相似,与对照组相比,缺氧/复氧组 TUNEL 染色阳性大鼠心肌细胞增加;与缺氧/复氧组相比,白果内酯组 TUNEL 染色阳性大鼠心肌细胞减少,但未恢复到对照组水平。见图 2。

2.4 白果内酯对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞凋亡相关蛋白表达的影响 与对照组相比,缺氧/复氧组大鼠心肌细胞 C-CASP3 和 Bax 蛋白表达增加,而 Bcl-2 表达减少($P < 0.05$);与缺氧/复氧组相比,白果内酯组大鼠心肌细胞 C-CASP3 和 Bax 蛋白表达减少,而 Bcl-2 表达增加($P < 0.05$),但未恢复到对照组水平($P < 0.05$)。见图 3。

2.5 白果内酯对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞钙离子通道蛋白 Cav1.2 表达的影响 与对照组相比,缺氧/复氧组大鼠心肌细胞钙离子通道蛋白 Cav1.2 表

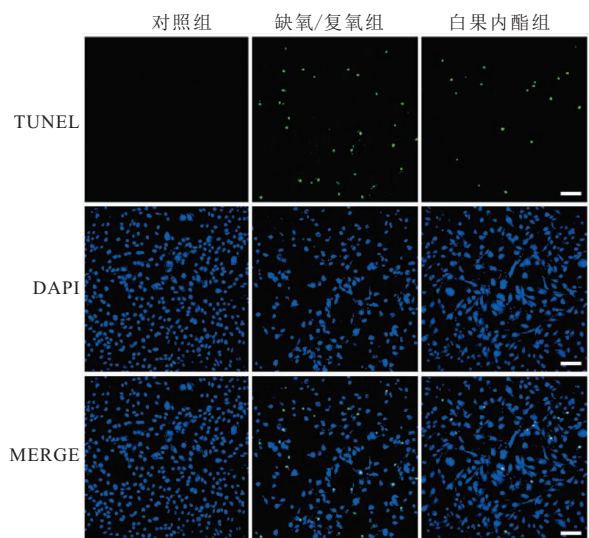


图 2 TUNEL 染色检测大鼠心肌细胞凋亡(40×)

Figure 2 TUNEL staining for detecting apoptosis of rat cardiomyocytes

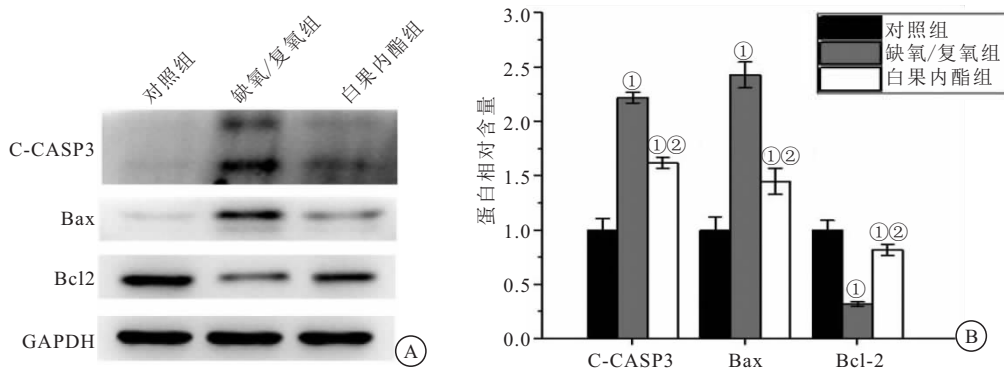


图 3 Western blot 检测细胞中 C-CASP3、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达量

Figure 3 Western blot detection of protein levels of C-CASP3, Bax and Bcl-2 levels of apoptosis related proteins

注: A. 凋亡相关蛋白表达灰度图; B. 凋亡相关蛋白相对含量统计图。与对照组相比, ① $P < 0.05$; 与缺氧/复氧组相比, ② $P < 0.05$ 。n=3。

达增加($P < 0.05$); 与缺氧/复氧组相比, 白果内酯组大鼠心肌细胞 Cav1.2 表达减少($P < 0.05$), 但未恢复

到对照组水平($P < 0.05$)。见图 4。

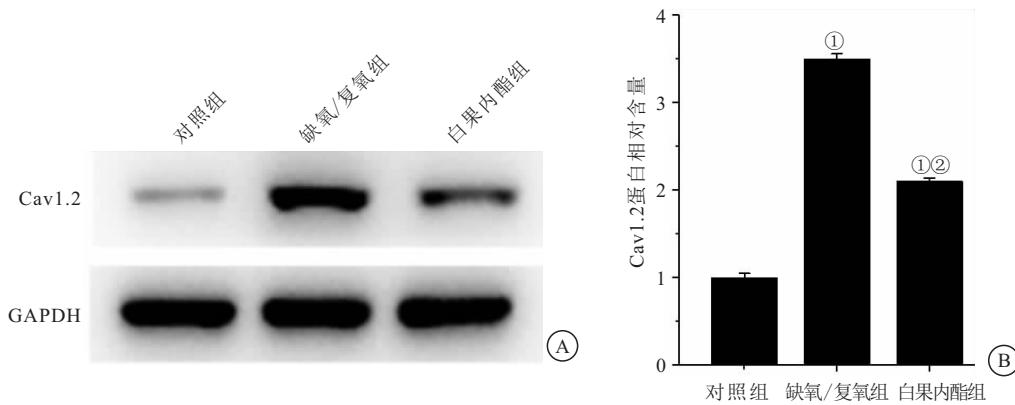


图 4 Western blot 检测细胞中 Cav1.2 蛋白表达量

Figure 4 Western blot detection of Cav1.2 protein expression

注: A. 钙离子通道蛋白 Cav1.2 表达灰度图; B. Cav1.2 蛋白相对含量统计图。与对照组相比, ① $P < 0.05$; 与缺氧/复氧组相比, ② $P < 0.05$ 。n=3。

2.6 白果内酯对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 与对照组相比, 缺氧/复氧组大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 增加; 与缺氧/复氧组相比, 白果内酯组大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 减少, 但未恢复到对照组水平。见图 5。

3 讨论

IRI 的体外模型建立一般是利用耗氧剂连二亚硫酸钠或缺氧孵箱, 耗氧剂是阻断细胞呼吸链, 且存在细胞毒性, 不能很好的模拟细胞缺氧状态; 而缺氧孵箱能够最大限度的模拟细胞缺氧状态, 且干扰细胞正常状态^[9]。故本实验采用缺氧和常规孵箱交替培养细胞的方法建立细胞缺氧/复氧损伤模型。

心肌细胞在发生缺氧/复氧损伤时会产生大量的氧自由基和炎症因子, 为应对氧化应激等刺激, 细胞反馈产生抗氧化酶, 但超过代偿能力后则导致细胞出现凋亡等不可逆性损伤, 故 SOD、CAT 等抗氧化指标降低, MPO、IL-6 等炎症因子升高, 并以此能够反映细胞损伤程度^[12-15]。本研究发现, 缺氧/复氧组大鼠心肌细胞活力、SOD 和 CAT 降低, 而 MPO 和 IL-6 升高, 白果内酯组大鼠心肌细胞活力、SOD 和 CAT 升高, 而 MPO 和 IL-6 降低, 故白果内酯能够对抗缺氧/复氧损伤导致的大鼠心肌细胞活性降低、氧化应激和炎症损伤, 而发挥其保护作用。

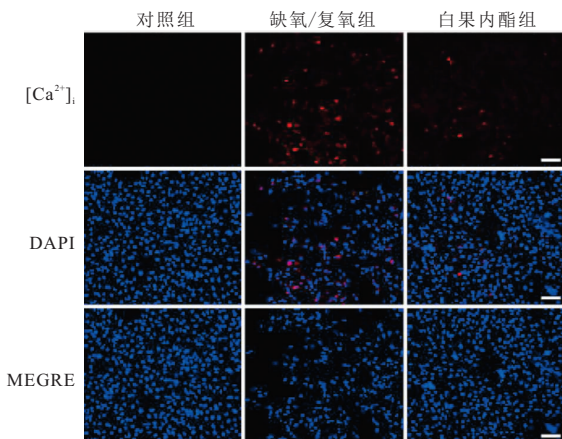


图 5 白果内酯对缺氧/复氧后大鼠心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 (40×)

Figure 5 Effect of bilobalide on $[Ca^{2+}]_i$ in rat cardiomyocytes after hypoxia/reoxygenation

细胞凋亡在心肌 IRI 中扮演重要角色,多项研究均已证实,减少细胞凋亡能够有效保护 IRI 后的心肌,恢复心肌功能^[16-18]。本研究通过流式细胞仪和 TUNEL 染色等实验手段证实了白果内酯能够有效减少缺氧/复氧损伤后大鼠心肌细胞凋亡。心肌细胞在缺氧/复氧损伤后发生凋亡的机制较多,本研究还证实了白果内酯降低大鼠心肌细胞促凋亡蛋白 C-CASP3 和 Bax、增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平。

细胞内游离钙是一种普遍存在的第二信使,负责控制许多细胞过程,包括信号传递、心肌收缩、基因转录和细胞凋亡等^[19-20]。多项实验研究已经证明,心肌细胞的钙稳态在心脏多种生理和病理中起着至关重要的作用,而钙超载是在心肌 IRI 中诱发心肌细胞凋亡发生的关键机制^[19-20]。有研究表明,有两种主要机制参与心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的维持,一种机制需要钙从细胞外空间流入,另一种机制涉及钙从细胞内储存物(如内质网)释放^[21]。电压敏感的钙通道是心肌细胞内钙稳态的关键调节因子,其在心肌细胞对外部刺激的细胞反应中发挥着基本作用,包括机械力和激素信号等^[22]。此外电压敏感的钙通道还能介导钙从心肌细胞内质网中的内储存中释放^[23]。而 Cav1.2 是心肌细胞电压敏感钙通道的核心蛋白,在调节心肌细胞内钙稳态中发挥关键作用^[24]。本研究通过心肌细胞 Cav1.2 含量检测发现,当心肌细胞发生缺氧/复氧损伤时 Cav1.2 含量增加,而白果内酯干预后 Cav1.2 含量又降低;在心肌细胞内钙离子浓度检测实验中也得到了类似的结论。

本实验不足之处在于,分组中未能设置白果内酯作用于正常细胞这一分组,使得未能排除白果内酯对正常细胞潜在的作用可能,且未能设置白果内酯浓度梯度对心肌细胞缺氧/复氧损伤保护作用的实验,在后续的实验中将进一步完善分组设置。

4 结论

白果内酯可通过抑制大鼠心肌细胞凋亡而对其心肌缺氧/复氧造成的氧化应激和炎症损伤具有保护作用,其机制可能与白果内酯抑制心肌细胞内 C-CASP3 和 Bax 蛋白、增加 Bcl-2 蛋白表达水平以及抑制 Cav1.2 蛋白表达和 $[Ca^{2+}]_i$ 水平有关。

【参考文献】

[1] LIU Y, ZHANG J, ZHANG D J, *et al.* Research progress on the role of pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3271.
[2] RICO C F, KONATE K, JOSSE E, *et al.* Therapeutic peptides to treat myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Card-*

iovasc Med, 2022, 9: 792885.
[3] LI Y Q, GAO Y, LI G P. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 967115.
[4] EISVAND F, RAZAVIB M, HOSSEINZADEH H. The effects of *Ginkgo biloba* on metabolic syndrome: a review[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1798-1811.
[5] LIU Q, JIN Z Q, XU Z L, *et al.* Antioxidant effects of ginkgolides and bilobalide against cerebral ischemia injury by activating the Akt/Nrf2 pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(2): 441-452.
[6] FENG Z L, SUN Q, CHEN W, *et al.* The neuroprotective mechanisms of ginkgolides and bilobalide in cerebral ischemic injury: a literature review[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 57.
[7] LI Y, JIANG J L, TONG L C, *et al.* Bilobalide protects against ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammatory responses via the MAPK/NF- κ B pathways in rats [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 449.
[8] 任华, 马明, 王超, 等. MiR-30a 在胃肠道间质瘤中的表达及其调控细胞增殖、侵袭和凋亡的机制 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(33): 16-21.
[9] 李颖, 孙中洋, 闫浩, 等. 白果内酯对大鼠骨骼肌细胞缺血再灌注损伤的作用 [J]. *中华创伤杂志*, 2020, 36(7): 659-663.
[10] SUN Z Y, WANG H, WANG Y X, *et al.* MiR-103-3p targets the m⁶ A methyltransferase METTL14 to inhibit osteoblastic bone formation [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(2): e13298.
[11] SUN Z Y, LI Y, ZHOU H, *et al.* Simulated microgravity reduces intracellular-free calcium concentration by inhibiting calcium channels in primary mouse osteoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4009-4020.
[12] 吴娟, 张晓萌, 常盼, 等. Irisin 对 H9C2 心肌细胞缺氧复氧损伤后的保护作用 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(30): 7-11.
[13] 李源, 夏中元. N-乙酰半胱氨酸改善高脂高糖联合缺氧/复氧致 H9C2 心肌细胞损伤的实验研究 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(6): 4-7, 181.
[14] 李晓艳, 莫立稳, 程莹, 等. 白果内酯调控细胞因子信号转导抑制因子 2 抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞中炎症与纤维化成分的表达 [J]. *河北医学*, 2022, 28(12): 2007-2012.
[15] 靳晓华, 王东锋, 谢晋, 等. 白果内酯对 $A\beta_{1-40}$ 诱导的 AD 模型大鼠胆碱能神经递质、氧化应激及炎症的影响 [J]. *中药材*, 2019, 42(11): 2692-2695.
[16] YE J X, WANG R Y, WANG M, *et al.* Hydroxysafflor yellow A ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing calcium overload and apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6643615.
[17] QIAN W, WANG Z L, XU T D, *et al.* Anti-apoptotic effects and mechanisms of salvianolic acid A on cardiomyocytes in ischemia-reperfusion injury [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(3): 223-231.
[18] MASLOVL N, POPOV S V, MUKHOMEDZIANOV A V, *et al.* Reperfusion cardiac injury: receptors and the signaling mechanisms [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(5): 63-79.

- 2017, 27(21):4833-4836.
- [7] TORNAI D, VITALIS Z, JONAS A, *et al.* Increased sTREM-1 levels identify cirrhotic patients with bacterial infection and predict their 90-day mortality[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(5): 101579.
- [8] VERMA R, SATAPATHY S K, BILAL M. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 36.
- [9] TABRIZI Z A, KHOSROJERDI A, ASLANI S, *et al.* Multifacets of neutrophil extracellular trap in infectious diseases; moving beyond immunity [J]. *Microb Pathog*, 2021, 158: 105066.
- [10] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9):664-677.
- [11] 宋春荣, 席奇, 刘永刚, 等. 当归芍药散加味联合甘遂臌胀贴对血瘀水停证乙型肝炎肝硬化腹水患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2023, 45(9):3155-3158.
- [12] 张冬娟, 林光灿, 黄丽芳. 福建省 2004—2020 年不同免疫策略时期乙型肝炎病毒流行病学及免疫效果评价[J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, 27(11):1354-1359.
- [13] JACK J K. Managing ascites in patients with cirrhosis [J]. *JAAPA*, 2023, 36(11): 1-5.
- [14] 江巍, 陈瑞, 刘先姜. 真武汤联合穴位敷贴治疗原发性肝癌合并腹水的效果[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(5):57-60.
- [15] ANGELI P. A step forward in the choice of fluid for early resuscitation of critically ill patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4): 858-859.
- [16] ZHOU D, YANG H B, ZENG L, *et al.* Calculated inflammatory markers derived from complete blood count results, along with routine laboratory and clinical data, predict treatment failure of acute peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2179856.
- [17] 杨丽秋, 陈雪英, 陈艳, 等. 可溶性髓系细胞触发受体-1、降钙素原、脑钠肽联合检测对老年患者重症肺炎预后的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(6):82-87.
- [18] TANG Q Y, HE M X, ZHANG S D, *et al.* The diagnostic value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in post-traumatic bacterial endophthalmitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(5): 4.
- [19] 祝丽娜, 刘晓华, 董征, 等. 肺部超声评分联合血清 sFlt-1、sIL-2R、sTREM-1 对肺部感染儿童病情严重程度的评估价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(21):3356-3360.
- [20] DATTA I K, BHUIYAN T M. Significance of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis in decompensated chronic liver disease[J]. *Mymensingh Med J*, 2023, 32(4): 1163-1168.
- [21] 张素梅, 景富春, 姜晓倩, 等. 血清 PCT、SAA 及 IL-6 联合检测对肝硬化腹水合并腹腔感染的诊断和预后评估价值[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(12):45-48, 63.
- [22] 张军红, 席树强, 任贵军, 等. 肝硬化腹水患者合并细菌感染病原菌与 PCT 和 NEU 研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(19):2957-2961.
- [23] HE Y F, LIU J, CHEN Y T, *et al.* Neutrophil extracellular traps in *Candida albicans* infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 913028.
- [24] 宋雅伟, 明亚男, 李志奇. 联合 NEU%、IL-6、IL-10 检测在白血病肺部感染患者中的诊断价值[J]. *航空航天医学杂志*, 2024, 35(6):685-687.
- [25] 朱婷, 董青利. 血清降钙素原、血清淀粉样蛋白 A 及白细胞介素-6 水平对肝硬化合并腹水感染的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9(8):89-92.

(收稿日期:2024-10-09;修回日期:2025-05-20;编辑:刘灵敏)

(上接第 992 页)

- [19] WANG R Y, WANG M, ZHOU J H, *et al.* Calenduloside E suppresses calcium overload by promoting the interaction between L-type calcium channels and Bcl2-associated athanogene 3 to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 173-186.
- [20] JIANG H L, XING J G, FANG J S, *et al.* Tiliain protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury through the inhibition of the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent apoptotic and inflammatory signaling pathways[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5939715.
- [21] 刘磊, 曾彬, 廖小婷. 三碘甲腺氨酸对缺氧/复氧致乳小鼠心肌细胞钙离子通道异常的影响及其信号通路机制[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(29):11-15.
- [22] 颜素娟, 程晓曙, 李菊香, 等. 低剂量双酚 A 对雌性大鼠心肌细胞钙火花的影响及其机制[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(33): 21-24.
- [23] LI P P, QIN D X, CHEN T G, *et al.* Dysregulated Rbfox2 produces aberrant splicing of Cav1.2 calcium channel in diabetes-induced cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 168.
- [24] FENDER H, WALTER K, KIPERA K, *et al.* Calcium handling remodeling underlies impaired sympathetic stress response in ventricular myocardium from *Cacna1c* haploinsufficient rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9795.

(收稿日期:2024-05-06;修回日期:2025-05-29;编辑:刘灵敏)