

# 马齿苋提取物对脓毒症肝损伤的治疗机制研究

王 洁,李苗苗,齐雅囡,周 田,许雅倩,刘 成\*

蚌埠医科大学第一附属医院,蚌埠 233000

**摘要:**基于网络药理学和实验验证探究马齿苋提取物 (Portulacae Herba extract, PHE) 对脓毒症肝损伤 (sepsis-induced liver injury, SILI) 的治疗机制。通过使用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 分析马齿苋的化学成分。利用网络药理学筛选 PHE 发挥治疗作用的关键成分及靶点。分子对接和分子动力学模拟,在分子层面进一步阐明关键成分与靶点结合的稳定性。随后建立正常组、脓毒症肝损伤模型组、PHE 高、中、低剂量给药组、地塞米松给药组,通过检测大鼠肝脏的病理损伤、肝功能指标、炎症因子的表达及相关通路蛋白的表达验证 PHE 的治疗作用及机制。UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析得到 34 个化合物,网络药理学分析获得肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT1)、IL-1 $\beta$ 、白蛋白 (albumin, ALB) 5 个核心作用靶点及槲皮素、木犀草素、山柰酚、花生四烯酸、 $\beta$ -谷甾醇 5 个主要化学成分。相关通路富集于磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-AKT、丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路。动物实验结果证明,与模型组相比,PHE 中、低剂量组均能有效减轻 SILI 的病理损伤及肝功能指标 ( $P < 0.05$ ),且高剂量组效果最为显著 ( $P < 0.001$ )。PHE 中、低剂量组同样显著减少了肝脏组织炎症因子的表达 ( $P < 0.05$ ),高剂量组效果最为显著 ( $P < 0.001$ )。同时 PHE 抑制了 p38 MAPK、PI3K、AKT 的磷酸化。本研究揭示了 PHE 对 SILI 具有治疗作用,其可能通过多靶点,抑制 PI3K/AKT、MAPK 通路的磷酸化发挥治疗作用。

**关键词:**马齿苋提取物;脓毒症肝损伤;网络药理学;PI3K/AKT;MAPK

中图分类号:R932

文献标志码:A

文章编号:1001-6880(2026)8-1743-14

DOI:10.16333/j.1001-6880.2026.8.013

CSTR:32307.14.1001-6880.2026.8.013

## Mechanism of Portulacae Herba extract in treating sepsis-induced liver injury

WANG Jie, LI Miao-miao, QI Ya-nan, ZHOU Tian, XU Ya-qian, LIU Cheng\*

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China

**Abstract:** This study aims to investigate the therapeutic mechanism of Portulacae Herba extract (PHE) on sepsis-induced liver injury (SILI) based on network pharmacology and experimental verification. The chemical components of PHE were analyzed by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS). Network pharmacology was used to screen the key components and targets of PHE for therapeutic effects. Molecular docking and molecular dynamics simulation were conducted to further clarify the stability of the binding between key components and targets at the molecular level. Subsequently, normal group, SILI group, PHE high-dose, medium-dose, and low-dose groups, and dexamethasone group were established. The therapeutic effect and mechanism of PHE were verified by detecting the pathological damage of rat liver, liver function indicators, expression of inflammatory factors, and expression of related pathway proteins. UPLC-Q-TOF-MS/MS analysis identified 34 compounds, and network pharmacology analysis obtained 5 core targets including tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), serine/threonine kinase 1 (AKT1), IL-1 $\beta$  and albumin (ALB), as well as five main chemical components including quercetin, luteolin, kaempferol, arachidonic acid, and  $\beta$ -sitosterol. The related pathways were enriched in the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways. The animal experiment results showed that compared with the SILI group, the PHE medium-dose and low-dose groups could effectively alleviate the pathological damage and liver function indicators of SILI ( $P < 0.05$ ), and the high-

收稿日期:2025-07-30 接受日期:2026-01-19

基金项目:安徽省中医药学会中医药科研项目(2024ZYXHI56);安徽省高等学校自然科学类科学研究项目(2023AH051996);蚌埠医学院自然科学项目(2022byzd039)

\* 通信作者 E-mail:51232@bbmc.edu.cn

dose group had the most significant effect ( $P < 0.001$ ). The medium-dose and low-dose PHE groups also significantly reduced the expression of inflammatory factors in liver tissue ( $P < 0.05$ ), and the high-dose group had the most significant effect ( $P < 0.001$ ). At the same time, PHE inhibited the phosphorylation of p38 MAPK, PI3K, and AKT. This study revealed that PHE has a therapeutic effect on SILI, which may be achieved through multiple targets and inhibition of the phosphorylation of the PI3K/AKT and MAPK pathways.

**Key words:** Portulacae Herba extract; sepsis-induced liver injury; network pharmacology; PI3K/AKT; MAPK

脓毒症是一种严重的临床综合征,常见于严重创伤、感染及大型手术后,其特征是全身炎症反应失调,伴随着多种炎性介质的合成与释放,进而诱导细胞因子风暴,最终导致全身多个器官功能障碍<sup>[1]</sup>。据全球统计数据,脓毒症每年导致约 530 万患者死亡,占全部死亡人数的 19.7%,并且在 ICU 死亡人数中占比超过 50%<sup>[2]</sup>。肝脏作为维持免疫稳态和代谢平衡的关键器官,在脓毒症中常遭受严重损伤,成为该病症的常见且严重并发症。肝功能受损的严重程度对脓毒症患者的预后有着直接影响<sup>[3,4]</sup>。然而,目前针对脓毒症肝损伤的有效治疗手段仍然匮乏,因此,开发新的治疗方法成为该领域研究的重点之一。

马齿苋属马齿苋科,广泛分布于世界各地,不仅具有多种药理作用,也是一种常见的可食用植物。马齿苋富含多种成分:黄酮类化合物、生物碱、脂肪酸、萜类化合物、多糖、维生素、甾醇等。具有清热解毒、凉血止血功效。现代研究证明马齿苋具有抗炎、抗氧化、抗癌等功效,其在保肝作用效果尤其突出<sup>[5]</sup>。多项研究证明,马齿苋提取物通过增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力,提高抗氧化水平;改善 CCl<sub>4</sub> 引起的脂肪变性、淋巴细胞浸润等病理现象从而发挥对脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的脓毒症小鼠和 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤小鼠的保护作用<sup>[6,7]</sup>。而马齿苋提取物对脓毒症诱导肝损伤的治疗机制仍不明确。

因此,本研究旨在通过网络药理学、分子对接及分子动力学模拟技术,深入探讨马齿苋提取物治疗脓毒症肝损伤的具体机制。同时,结合体内实验进行验证,以期为后续马齿苋的临床应用提供坚实的理论基础和实验依据。这一研究不仅有助于揭示马齿苋提取物治疗脓毒症肝损伤的潜在机制,还可能为开发新的治疗手段提供重要线索。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

60 只 SPF 级 SD 雄性大鼠,8 周龄,体质量 200

~220 g,购自杭州子源实验动物有限公司(中国浙江省杭州市,许可号:SCK(浙)2019-0004)。将所有大鼠饲养在的特定无病原体环境中,环境温度 20 ~ 25 °C,相对湿度 45% ~ 65%,并在单独的笼子中饲养,自由饮水及进食。研究中应用的动物和方案得到了安徽省蚌埠医科大学第一附属医院实验动物伦理委员会的批准(伦动科批字[2023]第 500 号)。

### 1.2 药物与试剂

马齿苋药材购于安徽省蚌埠市北京同仁堂中药房,并经蚌埠医科大学第二附属医院中医科副主任医师徐玉禄鉴定为马齿苋科植物马齿苋(*Portulaca oleracea* L.)的干燥茎叶,符合《中华人民共和国药典》2020 版规定。

地塞米松磷酸钠注射液(批号:H41020055,河南国药医药集团有限公司);甲醇、乙腈、甲酸(色谱级,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);二甲苯、无水乙醇(批号:1330-20-7、64-17-5,中国国药集团化学试剂有限公司);白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒(批号:WK0228J04441、WK0722F42875、WK03LR4P5268,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphorylated phosphatidylinositol 3 kinase, p-PI3K)抗体、磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphorylated serine/threonine kinase, p-AKT)抗体、磷酸化 P38 丝裂原激活蛋白激酶(phosphorylated P38 mitogen-activated protein kinase, p-P38 MAPK)抗体(批号:3K58315、0F33380、3B49437,江苏亲科生物研究中心有限公司);GAPDH 抗体、PI3K 抗体、AKT 抗体、P38 MAPK 抗体(批号:00614925、10025781、00164019、00147952,武汉三鹰生物技术有限公司)。

### 1.3 仪器

Acquity UPLC-I-Class 超高效液相色谱串联高分辨质谱仪;SB-800DTD 超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司);Vortex-2Genie 涡旋混合器(美国 Scientific Industries 公司);BX53 型生物荧光显微镜(日本奥林巴斯株式会社)。

## 1.4 方法

### 1.4.1 药物制备

取马齿苋 300 g 浸泡于 1 L 水中,浸泡 30 min,煮沸后过滤,收集滤液。再次加入 1 L 水,煮沸后过滤,收集两次滤液,将滤液浓缩至质量浓度为 1 g/mL 的药液。

### 1.4.2 UPLC/Q-TOF-MS/MS 分析

取马齿苋样品 0.3 g,精密称定,置于 15 mL 离心管内,加入 10 mL 75% 乙醇水溶液,超声 10 min,摇匀定容。取溶液适量,5 000 r/min 离心 3 min 后,取上清液 1 mL 装入进样瓶中。采用 Waters BEH C<sub>18</sub> (1.7  $\mu$ m, 2.1 mm  $\times$  50 mm) 色谱柱进行色谱分离,流速:0.5 mL/min。流动相 A 为 0.1% 甲酸水,流动相 B 为 0.1% 甲酸-乙腈。

具体参数设置如下:高分辨质谱数据采集采用 Xevo G2-S QTOF MS 高分辨离子淌度质谱仪,采用电喷雾电离源 (ESI),扫描模式为 MSE,在正、负离子模式下分别进行样品分析。亮氨酸脑啡肽作为实时校正参比化合物,离子源温度为 110  $^{\circ}$ C;脱溶剂气为高纯氮气,脱溶剂温度为 400  $^{\circ}$ C,氮气流量为 800 L/h,锥孔电压设置为 40 V;毛细管电压在正、负离子模式下分别为 2 000 V (ESI+) 及 1 500 V (ESI-);碰撞能区间设置为 20 ~ 40 V;TOF 质量扫描范围设置为 50 ~ 1 200 Da。数据采集采用一致性高分辨质谱策略,对所有峰进行无偏分析。将所得数据与 UNIFI 中药数据库进行比对,所匹配成分结构以其相应碎片经 MassFragment<sup>TM</sup> 确证。并结合现有相关文献报道的裂解规律辅助鉴定。

### 1.4.3 网络药理学分析

#### 1.4.3.1 马齿苋提取物作用于脓毒症肝损伤潜在靶点获取

通过 TCMSP 数据库 (<https://tcmispw.com/tcm-sp.php>),以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  且类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  为条件,检索分析获得的马齿苋成分及其靶点,未检索到的成分通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库检索作为补充靶点。

#### 1.4.3.2 脓毒症肝损伤疾病靶点及交集靶点筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库检索“sepsis”“liver injury”,得到脓毒症及肝损伤相关靶点。以相同关键词检索 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/info/index.html>),获得 GSE232753 数据集,该数据集共有 8 个健康者样本,20 个脓毒症患者样本。GSE120652 数据集选取其中 3 例肝损伤患者样本,3 例健康者样本。采用 GEO 在线分析差异基因 ( $P < 0.05$  和  $|\log_2 FC| > 1$ ),并使用微生信在线网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化。最后将上述得到的所有靶点导入至 Venny 平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>),获得马齿苋与脓毒症肝损伤的交集靶点。

交集基因蛋白互作网络分析

将潜在作用靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络,互作评分设置为大于 0.9,生物种类设为“Homo sapiens”。将保存的 TSV 文件导入 Cytoscape3.10.2 软件中,对该网络进行拓扑分析,并按照度值 (degree) 大小排序,筛选关键靶点信息。

#### 1.4.3.3 交集基因蛋白互作网络分析

使用 Metscape 数据库 (<https://metascape.org/gp/>) 对交集基因进行 GO 和 KEGG 富集分析 ( $P < 0.05$ )。并使用微生信在线网站进行可视化。

#### 1.4.3.4 GO 功能和 KEGG 通路分析

使用 Metscape 数据库 (<https://metascape.org/gp/>) 对交集基因进行 GO 和 KEGG 富集分析 ( $P < 0.05$ )。并使用微生信在线网站进行可视化。

#### 1.4.3.5 成分-靶点-疾病 PPI 网络分析

构建药物成分、作用靶点、疾病及属性 Excel 文件,将成分文件及属性文件先后导入 Cytoscape 软件建立成分-靶点-疾病网络,揭示药物活性成分在发挥治疗作用的过程中与疾病和靶点的关系,并依据度值分析发挥主要活性成分。

### 1.4.4 分子对接

从 PubChem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得配体结构文件。利用 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获得受体蛋白文件。对受体蛋白进行去水、去配体、加氢、平衡电荷等修饰后,设置对接次数等参数后利用 AutoDock 对受体蛋白与配体进行分子对接,对接结果使用 Pymol 进行可视化处理,可视化包括 3D 结构突出了关键相互作用,例如活性组分和靶蛋白之间的氢键等作用<sup>[8]</sup>。

### 1.4.5 分子动力学模拟

为了进一步分析蛋白和小分子的结合作用,使用 Gromacs 2019.6 程序对复合物进行 100 ns 的分子动力学模拟。对靶点蛋白文件进行拓扑处理后,利用 TIPSP 水模型和相关力场,设定模拟温度为 300 K,将对接体系能量减至最小,以避免原子间的碰撞<sup>[9]</sup>。将体系内所有分子加热到 300 K,最后对

体系进行 100 ns 的 MD 模拟,对体系每 20 ps 保存一次内部构象,使用内嵌程序和 Pymol 对结果进行可视化。

#### 1.4.6 动物实验

##### 1.4.6.1 动物造模分组及处理

将 60 只大鼠术前禁食 8 h,自由饮水,随后随机选取 50 只大鼠进行盲肠结扎穿刺手术。在手术过程中,用 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,并在整个手术过程中保持麻醉。随后,沿腹部切开 1 cm 的切口,在麻醉条件下暴露盲肠。暴露后,在大约 75% 的盲肠上使用 4-0 丝线结扎,以确保内部内容物均匀分布,并使用 21 号针进行穿刺<sup>[10]</sup>。随后将动物随机分为 6 组:正常组、脓毒症肝损伤模型组、马齿苋提取物高剂量、马齿苋提取物中剂量、马齿苋提取物低剂量组、地塞米松组,每组 10 只。按照人与大鼠等效剂量换算,高、中、低剂量分别设置为 1.5、0.8、0.4 g/kg,胃内给药,每天 1 次,持续 7 d。地塞米松组给予每天 1 次 1 mg/kg 地塞米松腹腔注射<sup>[11]</sup>。第 7 d 给药后 2 h,腹腔麻醉取腹主动脉血,室温静置后 3 500 r/min 离心 20 min 后取上清液。麻醉取血后立即取出每组大鼠肝脏左叶组织,并使用 4% 多聚甲醛固定肝脏组织。

##### 1.4.6.2 检测大鼠肝功能指标及病理损伤

使用全自动生化分析仪检测血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)含量。将 4% 多聚甲醛固定 24 h 后的肝脏组织包埋到石蜡中。采用 HE 染色检测肝组织形态变化。

##### 1.4.6.3 ELISA 检测大鼠肝脏组织炎症因子的表达

根据试剂盒说明进行操作检测肝脏组织中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平。

##### 1.4.6.4 Western blot 检测大鼠肝脏组织相关蛋白的表达

用 RIPA 缓冲溶液裂解肝脏组织,离心后使用 BCA 试剂盒测量蛋白质浓度。随后,使 10% 凝胶对蛋白质进行 SDS-PAGE 处理,并将其转移到聚偏二氟乙烯膜上。用 5% 脱脂牛奶封闭膜,后洗膜 5 min  $\times$  3 次。随后,将浸泡过的 PVDF 膜与抗体孵育过夜。第 2 d,室温振荡,TBST 清洗后与二抗抗孵育 2 h。最后,使用化学发光底物观察特定条带,使用 ChemiDoc MP Imaging System 成像,使用 Gel-Pro32 软件对结果进行灰度分析。

##### 1.4.7 统计分析

使用 GraphPad Prism 9 进行统计分析,数据使用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。使用单因素方差分析检查多组间数据之间的差异,组间比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

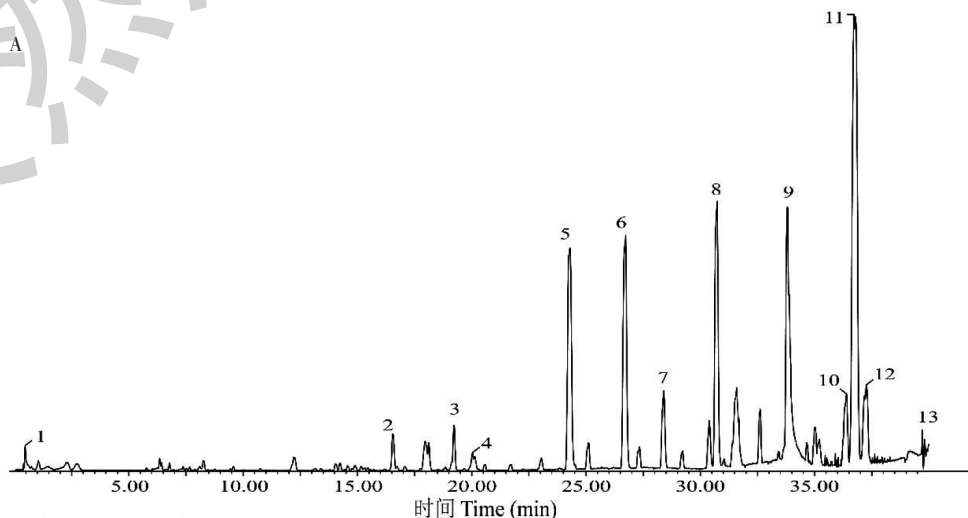
### 2.1 马齿苋提取物成分分析

使用 UPLC/Q-TOF-MS/MS 分析在正、负离子模式下鉴定马齿苋提取物的化学成分(见图 1),共鉴定得到 34 个化合物,其中黄酮类 8 个,三萜类 4 个,甾体类 2 个,酚酸类 7 个,脂肪酸类 6 个,生物碱类 4 个,有机酸类 1 个,其他类 2 个(见表 1)。

### 2.2 网络药理学分析结果

#### 2.2.1 马齿苋提取物对脓毒症肝损伤的作用靶点

将检索得到的靶点进行合并去重后,获得的 222 个对应靶点。通过 OMIM 数据库和 GeneCards 数据库,获得脓毒症靶点 4 181 个、肝损伤靶点



续图 1(Continued Fig.1)

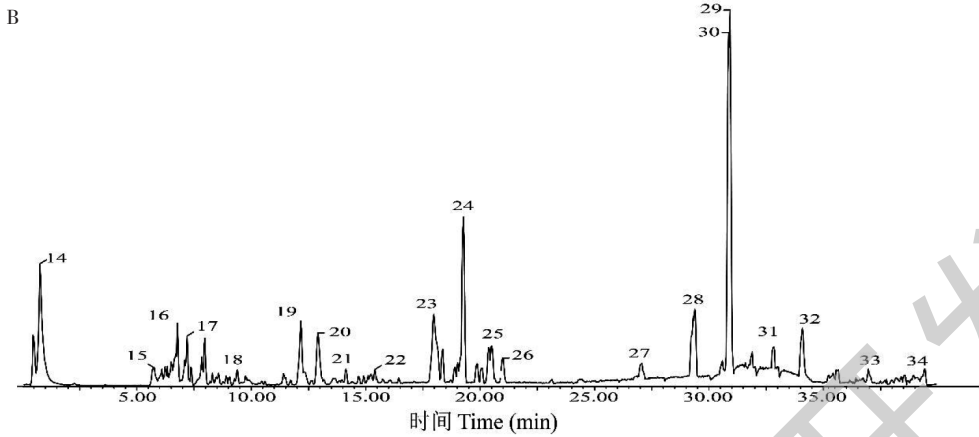


图 1 马齿苋提取物在正 (A)、负 (B) 离子模式下的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram of Portulacae Herba extract under positive (A) and negative (B) ion modes

表 1 马齿苋提取物成分鉴定

Table 1 Identification of constituents form Portulacae Herba extract

| 序号<br>No. | $t_R$<br>(min) | 实测值<br>Measured value<br>( $m/z$ ) | 误差<br>Error<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 离子模式<br>Ion mode | 分子式<br>Molecular<br>formula | 二级碎片信息<br>Fragment ion<br>(MS/MS)                     | 化合物<br>Compound                     |
|-----------|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1         | 0.47           | 381.082                            | -2.6                                | $[M + NH_4]^+$   | $C_9H_8O_2$                 | 164.047 3, 119.230 4, 93.423 4, 380.081 2             | 香豆酸<br>Coumalic acid                |
| 2         | 16.55          | 415.216 8                          | -0.4                                | $[M + H]^+$      | $C_{10}H_{13}N_5O_4$        | 267.096 8, 136.243 6, 410.521 7                       | 腺苷<br>Adenosine                     |
| 3         | 19.22          | 520.345 5                          | -0.4                                | $[M + H]^+$      | $C_{18}H_{30}O_2$           | 277.421 3, 79.365 7, 520.134 6                        | 亚麻酸<br>Linolenic acid               |
| 4         | 20.04          | 496.341 4                          | 1.3                                 | $[M + Na]^+$     | $C_{33}H_{36}N_4O_6$        | 584.262 3, 283.145 3, 490.365 7                       | 胆红素<br>Bilirubin                    |
| 5         | 24.29          | 313.276                            | -0.2                                | $[M + Na]^+$     | $C_{29}H_{30}O$             | 397.423 5, 357.036 1, 310.627 4, 471.031 4            | $\beta$ -谷甾醇<br>$\beta$ -sitosterol |
| 6         | 26.73          | 341.307 4                          | -1.9                                | $[M + H]^+$      | $C_{29}H_{48}O$             | 410.307 4, 271.124 0, 340.371 4, 229.3025             | 豆甾醇-4-烯-3-酮<br>Sitostenone          |
| 7         | 28.4           | 338.345 5                          | 0.6                                 | $[M + H]^+$      | $C_{26}H_{28}O_{14}$        | 271.034 6, 431.531 2, 333.028 6, 339.543 5            | 芹菜苷<br>Apiin                        |
| 8         | 30.73          | 797.522 7                          | -1.5                                | $[M + H]^+$      | $C_{18}H_{36}O_2$           | 283.301 2, 300.365 4, 654.321 5, 239.652 5            | 硬脂酸<br>Stearic acid                 |
| 9         | 33.8           | 663.459 7                          | -0.6                                | $[M + H]^+$      | $C_5H_5N_5$                 | 135.054 5, 119.463 8, 663.258 7, 554.306 7, 648.032 8 | 腺嘌呤<br>Adenine                      |
| 10        | 36.39          | 887.569 4                          | -1.2                                | $[M + H]^+$      | $C_{30}H_{48}O_3$           | 457.412 5, 411.463 8, 887.562 3, 749.356 4            | 齐墩果酸<br>Oleanic acid                |
| 11        | 36.72          | 871.580 6                          | -0.9                                | $[M + H]^+$      | $C_{15}H_{10}O_8$           | 317.345 8, 179.563 1, 255.145 8, 151.032 5            | 杨梅素<br>Myricetin                    |
| 12        | 37.26          | 871.574 5                          | -1.3                                | $[M + H]^+$      | $C_8H_{11}NO_2$             | 153.078 9, 119.321 6, 870.259 4, 455.367 4            | 多巴胺<br>Dopamine                     |
| 13        | 39.7           | 173.080 6                          | 1.6                                 | $[M + HCOO]^+$   | $C_5H_{10}O_5$              | 268.265 7, 173.096 8, 131.286 7, 98.364 2             | 戊糖<br>Pentose                       |
| 14        | 0.76           | 191.020 5                          | 2.9                                 | $[M + H]^-$      | $C_6H_8O_7$                 | 192.072 1, 111.430 2, 129.543 6, 191.045 3            | 柠檬酸<br>Citric acid                  |
| 15        | 5.77           | 355.069 2                          | 0.1                                 | $[M + H]^-$      | $C_9H_8O_4$                 | 180.035 4, 135.548 7, 355.253 1, 223.564 2            | 咖啡酸<br>Caffeic acid                 |
| 16        | 6.77           | 387.166 7                          | 0.2                                 | $[M + H]^-$      | $C_{30}H_{35}NO_{16}$       | 387.256 4, 412.521 4, 179.256 4, 227.365 4            | 马齿苋酰胺 C<br>Oleracein C              |

续表 1 (Continued Tab. 1)

| 序号<br>No. | $t_R$<br>(min) | 实测值<br>Measured value<br>( $m/z$ ) | 误差<br>Error<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 离子模式<br>Ion mode | 分子式<br>Molecular<br>formula | 二级碎片信息<br>Fragment ion<br>(MS/MS)                     | 化合物<br>Compound                |
|-----------|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 17        | 7.19           | 387.166 7                          | -0.4                                | $[M+H]^+$        | $C_{31}H_{37}NO_{17}$       | 387.165 4、390.356 4、451.236 4、198.245 7               | 马齿苋酰胺 D<br>Oleracein D         |
| 18        | 9.4            | 340.213 6                          | -1.1                                | $[M+H]^+$        | $C_{25}H_{27}NO_{12}$       | 340.132 5、366.941 2、254.365 4、423.056 4               | 马齿苋酰胺 B<br>Oleracein B         |
| 19        | 12.16          | 327.219 1                          | 1.1                                 | $[M+HCOO]^+$     | $C_{17}H_{34}O_2$           | 270.225 9、211.365 8、327.156 3、225.165 2               | 十七烷酸<br>Heptadecanoic acid     |
| 20        | 12.91          | 329.234 7                          | -0.6                                | $[M+H]^+$        | $C_{16}H_{32}O_2$           | 256.240 2、329.635 4、283.421 3、239.654 1               | 棕榈酸<br>Palmitic acid           |
| 21        | 14.13          | 307.191 9                          | -2.2                                | $[M+H]^+$        | $C_{11}H_{12}O_5$           | 223.074 5、179.352 1、307.256 4、311.258 4               | 芥子酸<br>Sinapic acid            |
| 22        | 15.4           | 575.304 7                          | -1.1                                | $[M+H]^+$        | $C_{24}H_{25}NO_{11}$       | 575.367 5、486.230 1、362.159 3、118.302 1               | 马齿苋酰胺 A<br>Oleracein A         |
| 23        | 17.98          | 293.213 2                          | 2.8                                 | $[M+H]^+$        | $C_{28}H_{34}O_{15}$        | 286.325 1、293.651 4、179.468 1、301.354 2               | 橙皮苷<br>Hesperetin 7-rutinoside |
| 24        | 19.27          | 559.313 2                          | -0.4                                | $[M+H]^+$        | $C_{20}H_{32}O_2$           | 304.240 1、259.236 5、559.362 1、490.256 1               | 花生四烯酸<br>Arachidonic acid      |
| 25        | 20.51          | 555.284 2                          | -0.4                                | $[M+H]^+$        | $C_{30}H_{48}O_3$           | 456.360 3、411.254 1、554.963 7、189.365 7               | 白桦酸<br>Betulinic acid          |
| 26        | 20.98          | 483.277 2                          | 0.5                                 | $[M+H]^+$        | $C_{30}H_{46}O_4$           | 469.365 1、483.267 2、471.365 2、502.031 4               | 甘草次酸<br>Glycyrrhetic acid      |
| 27        | 27.07          | 835.524 8                          | -0.8                                | $[M+H]^+$        | $C_{15}H_{10}O_6$           | 285.041 2、259.365 4、835.514 2、556.321 4               | 山柰酚<br>Kaempferol              |
| 28        | 29.38          | 981.580 1                          | -1.8                                | $[M+H]^+$        | $C_{15}H_{10}O_7$           | 303.624 5、301.165 4、<br>151.368 4、586.395 4、981.365 2 | 槲皮素<br>Quercetin               |
| 29        | 30.85          | 819.528 9                          | -1.2                                | $[M+H]^+$        | $C_{15}H_{10}O_5$           | 269.052 1、456.352 1、819.512 8、135.302 1               | 染料木素<br>Genistein              |
| 30        | 30.92          | 819.528 9                          | -0.9                                | $[M+H]^+$        | $C_8H_{11}NO_3$             | 168.075 4、489.362 1、135.625 1、819.326 5               | 去甲肾上腺素<br>Norepinephrine       |
| 31        | 32.82          | 797.542 5                          | 0.6                                 | $[M+H]^+$        | $C_{30}H_{50}O$             | 426.736 1、408.365 4、797.215 4、502.364 5               | 羽扇豆醇<br>Lupeol                 |
| 32        | 34.08          | 581.528 2                          | -0.8                                | $[M+H]^+$        | $C_9H_{16}O_4$              | 187.326 5、143.523 1、480.236 5、580.265 4               | 壬二酸<br>Azelaic acid            |
| 33        | 36.96          | 869.562 7                          | 1.2                                 | $[M+H]^+$        | $C_{15}H_{10}O_6$           | 285.124 6、155.845 3、465.328 4、869.562 1               | 木犀草素<br>Luteolin               |
| 34        | 39.76          | 197.810 8                          | 0.4                                 | $[M+H]^+$        | $C_{27}H_{30}O_{16}$        | 301.285 6、179.056 1、197.853 6、151.653 1               | 芦丁<br>Rutin                    |

3 274 个。在 GEO 数据库, GSE120652 数据集通过 GEO2R 鉴定出 867 个差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 显著上调, 375 个 DEGs 显著下调。GSE232753 数据集通过 GEO2R 中鉴定出 2 290 个 DEGs 显著上调, 2 540 个 DEGs 显著下调 ( $P < 0.05$ ) (见图 2)。将上述得到的所有基因导入 Venny, 获得 144 个交集靶点 (见图 3), 这 144 个基因被认为是马齿苋提取物作用于脓毒症肝损伤的潜在靶点。

2.2.2 交集靶点的蛋白互作网络分析

将得到的 144 个交集靶点导入至 STRING 数据

库, 获得靶点 TSV 文件, 进一步导入 Cytoscape 软件中, 去除游离节点后构建靶点 PPI 网络图。该 PPI 网络中共有 144 个节点、3 465 条边。每个节点代表 1 个蛋白, 边线代表蛋白之间的作用关系, 边数越多代表两者之间关系越密切。依据度值大小对靶点进行调整排列, 节点越大, 颜色越红则代表度值越大。后对该网络进行拓扑值分析, 按照度值大小对靶点进行排列后得到度值最大的 5 个关键靶点包括: TNF、IL-6、AKT1、IL-1 $\beta$ 、白蛋白 (albumin, ALB) (见图 4)。

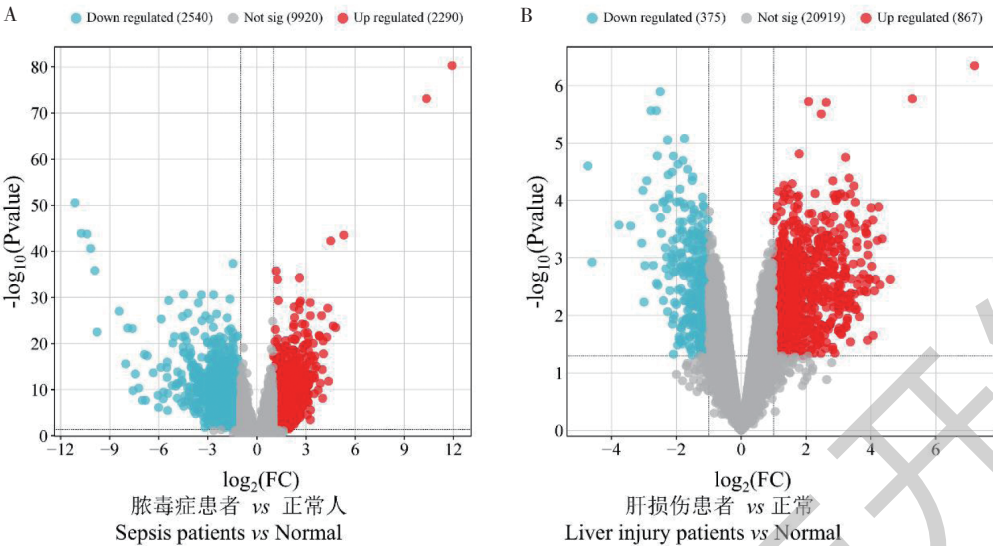


图2 脓毒症(A)及肝损伤患者(B)与正常人群相比差异基因表达  
Fig.2 DEGs in sepsis(A) and liver injury(B) patients compared to normal

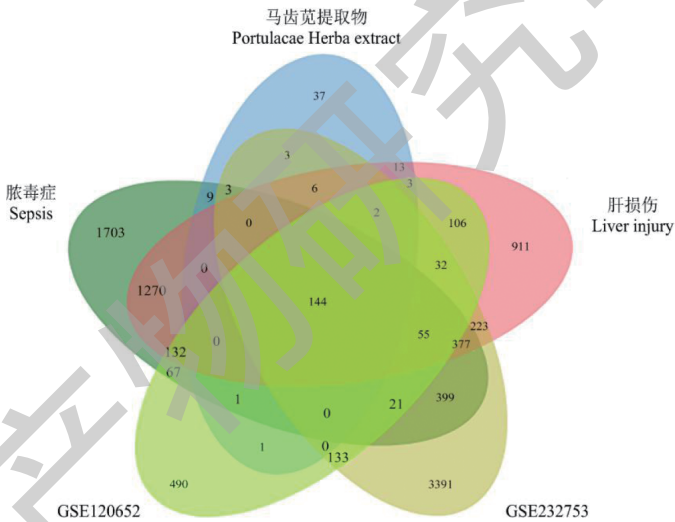


图3 交集靶点韦恩图  
Fig.3 Venn diagram of intersecting targets

2.2.3 交集靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将 144 个交集靶点导入 Metascape 数据库进行 GO 功能富集分析,并按富集分数大小进行排列,筛选出富集分数值最大的 10 项生物过程 (biological process, BP) 条目。主要有肌肉合成、药物反应、细胞缺氧等。富集分数值最大的 10 项细胞组分 (cell component, CC) 条目,主要有细胞膜组分、酶复合物、蛋白复合物等。富集分数值最大的 10 项分子功能 (molecular function, MF) 主要有蛋白酶结合、蛋白结合等 (见图 5A)。将 KEGG 通路富集分析的结果

按照  $P$  值大小对富集得到的通路进行排列,得到前 20 条通路,主要包括:PI3K-AKT、MAPK、TNF 信号通路等 (见图 5B)。因此,马齿苋提取物发挥对脓毒症的治疗作用可能是通过调控多种通路影响不同的生物过程和功能。

2.2.4 成分-靶点-疾病作用网络分析

将筛选得到的成分及疾病靶点建立的属性文件导入 Cytoscape 软件后进行度值分析,其中度值最高的前 5 个化学成分分别是:槲皮素 (degree:114),木犀草素 (degree:47),山柰酚 (degree:43),花生四烯酸 (degree:26), $\beta$ -谷甾醇 (degree:21) (见图 6)。



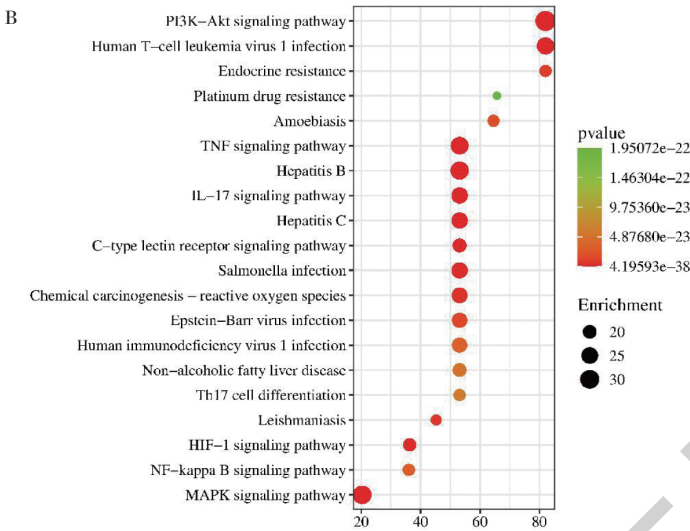


图 5 交集靶点 GO(A) 及 KEGG(B) 富集分析

Fig. 5 GO(A) and KEGG(B) enrichment analysis of intersection targets

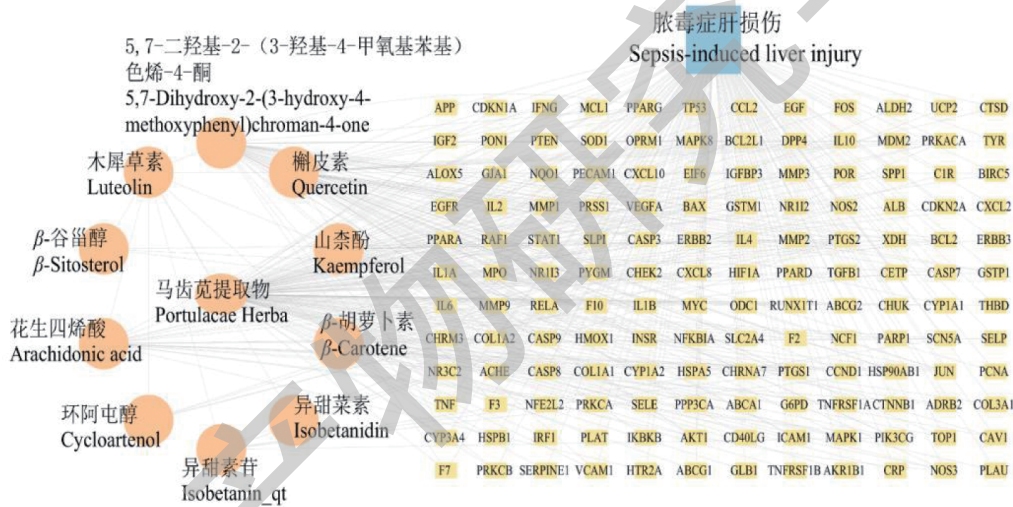


图 6 “成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 6 “Component-target-disease” network diagram

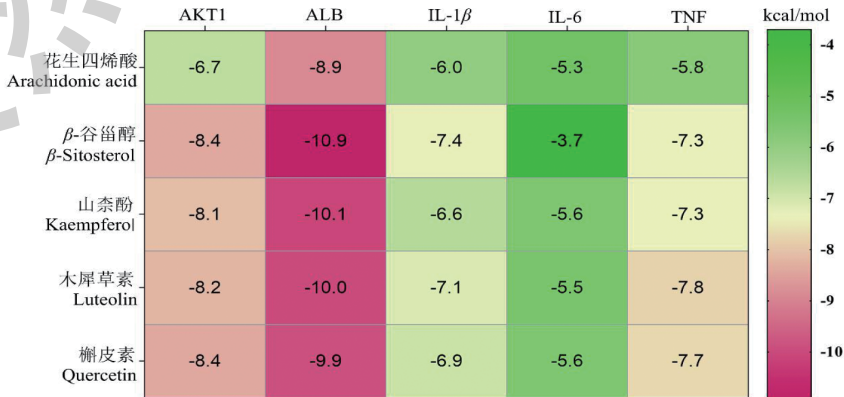


图 7 分子对接结合能热图

Fig. 7 Heat map of molecular docking binding energy

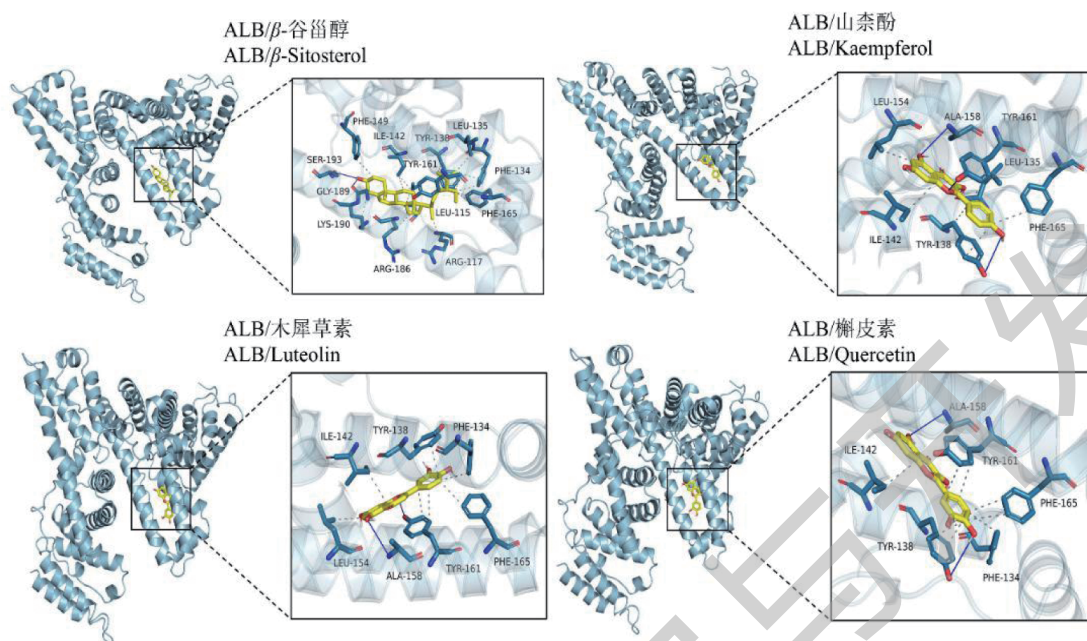


图8 分子对接结构可视化

Fig. 8 Visualization of molecular docking structures

## 2.4 分子动力学模拟

对结合能最小复合物  $\beta$ -谷甾醇/ALB 进行分子动力学模拟。在 100 ns 时间内可以发现,蛋白质的回旋半径(radius of gyration, Rg)数值在模拟过程均较稳定,体系在计算过程中较为紧密,ALB 结合配体后结构无明显变化。均方根偏差值(root mean square deviation, RMSD)随着模拟进行趋于稳定,在 60 ns 后稳定在 0.60 ~ 0.70 nm 左右,证实了系统得到了很好的平衡。同时分析了在模拟过程中直接形成的氢键数目变化,氢键形成得越多,受体与配体结合的越紧密。蛋白与小分子在稳定后形成了 2 ~ 4 个稳定的氢键,稳定了蛋白和小分子的结合。

随后采用 MM-PBSA 方法对体系进行自由能的计算和分解,以深入了解蛋白质-小分子相互作用的力学基础。发现小分子和蛋白相互作用过程中,范德华力是最主要的能量,静电相互作用和非极性溶剂化能对小分子和蛋白的结合也是有利的,虽然溶剂化能对蛋白和小分子的结合起到了阻碍作用,但是高的范德华力抵消了这种阻碍。对总结合能进行分解,计算出其中对结合能贡献最大的前 10 个氨基酸(见图 9)。

## 2.5 动物实验

### 2.5.1 马齿苋提取物对脓毒症大鼠肝功能指标及病理损伤的影响

HE 染色显示正常组大鼠肝脏组织中细胞形态

完整,边界清晰,肝细胞索呈放射状,排列规律且整齐,细胞核清晰可见,无炎症细胞浸润。脓毒症肝损伤模型组大鼠肝脏组织表现出明显的炎症细胞浸润及部分肝细胞变性(见图 10)。与模型组相比,马齿苋提取物高、中、低剂量给药组以及地塞米松给药组肝组织中的炎性细胞浸润均减少,肝细胞变性缓解。测定大鼠肝功能指标结果显示,与正常组相比,模型组的 ALT、AST 指标均显著升高( $P < 0.001$ )。与模型组相比,马齿苋提取物给药组有效降低了 ALT、AST( $P < 0.01$ ),其中高剂量组降低效果最为显著( $P < 0.001$ )(见图 11)。

### 2.5.2 马齿苋提取物对脓毒症大鼠肝脏炎症因子表达的影响

ELISA 测定大鼠肝脏组织中炎症因子表达,结果显示,与正常组相比,脓毒症肝损伤模型组的炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )表达均显著升高( $P < 0.001$ ),与模型组相比,马齿苋提取物给药组均减轻了肝脏组织中的炎症因子的表达,其中高剂量给药组降低效果最显著( $P < 0.001$ )(见图 12)。

### 2.5.3 马齿苋提取物对脓毒症大鼠肝脏 PI3K、AKT、P38 蛋白表达的影响

上述实验结果显示马齿苋提取物高剂量组改善肝功能,减轻肝脏炎症因子的效果最明显,因此我们推测其治疗效果可能呈现剂量相关性。因此我们选

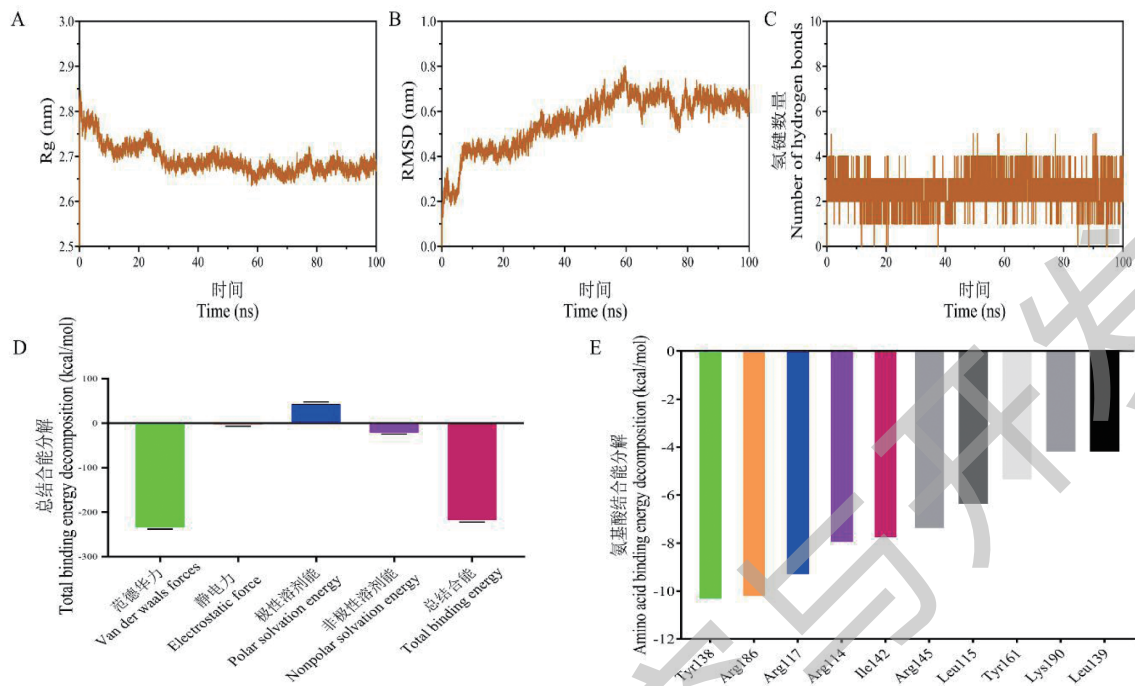


图9  $\beta$ -谷甾醇/ALB 复合物分子动力学模拟

Fig. 9 Molecular dynamics simulation of  $\beta$ -sitosterol/ALB

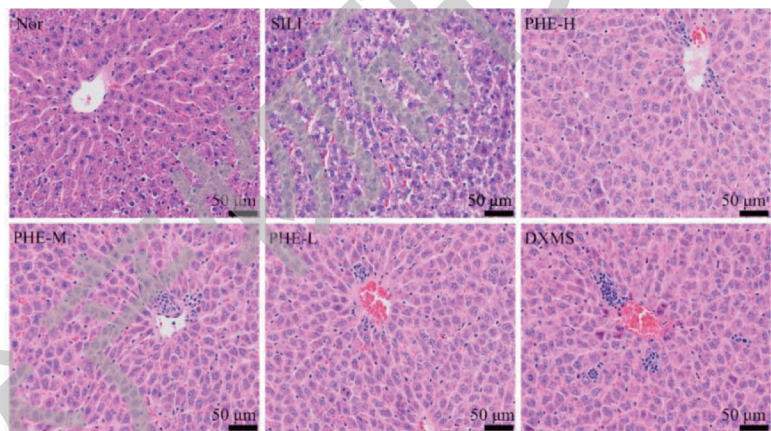


图10 齿苋提取物对脓毒症大鼠肝脏病理损伤影响(HE,  $\times 200$ )

Fig. 10 Effect of Portulacae Herba extract on liver pathologic damage in sepsis rats (HE,  $\times 200$ )

注:Nor 表示正常组;SIL1 表示脓毒症肝损伤组;PHE-H、PHE-M、PHE-L 分别表示马齿苋提取物高、中、低剂量组;DXMS 表示地塞米松组,下同。Note:Nor represents the normal group;SIL1 represents the sepsis-induced liver injury group;PHE-H,PHE-M,PHE-L represent the high-dose, medium-dose, low-dose Portulacae Herba extract groups, respectively;DXMS represents the dexamethasone group, the same below.

取高剂量组大鼠进行检测相关蛋白表达。与正常组相比,脓毒症肝损伤模型组肝脏组织中 p-PI3K、p-AKT 和 p-P38 表达明显增加( $P<0.001$ ),而马齿苋提取物高剂量组的治疗有效地减轻了这一现象(见图 13)。

3 讨论与结论

目前,脓毒症仍是 ICU 患者主要死亡原因之

一。肝脏在脓毒症免疫平衡中起着重要的调节作用。肝脏功能损伤的严重程度往往对脓毒症患者的预后产生重要的影响。马齿苋作为一种常见的天然产物,具有极高的药用及食用价值,是常见的药食同源性植物。多项研究表明其具有显著的抗炎、抗氧化、保肝等作用<sup>[12]</sup>。

本研究首先利用 UPLC/Q-TOF-MS/MS 分析了

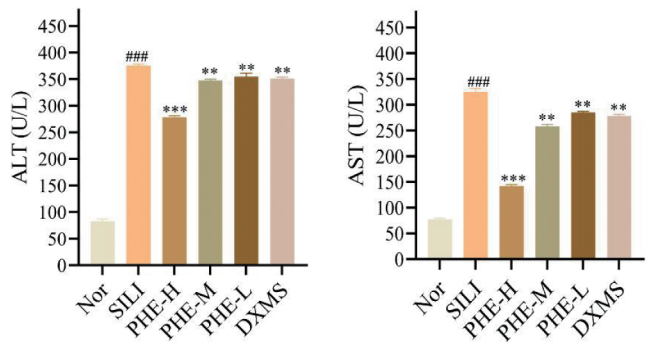


图 11 马齿苋提取物对脓毒症大鼠肝功能影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 11 Effect of Portulacae Herba extract on liver function in sepsis rats( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

注:与 Nor 组相比,### $P < 0.001$ ;与 SILI 组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ,下同。Note:Compared with Nor group,### $P < 0.001$ ; compared with SILI group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ,the same below.

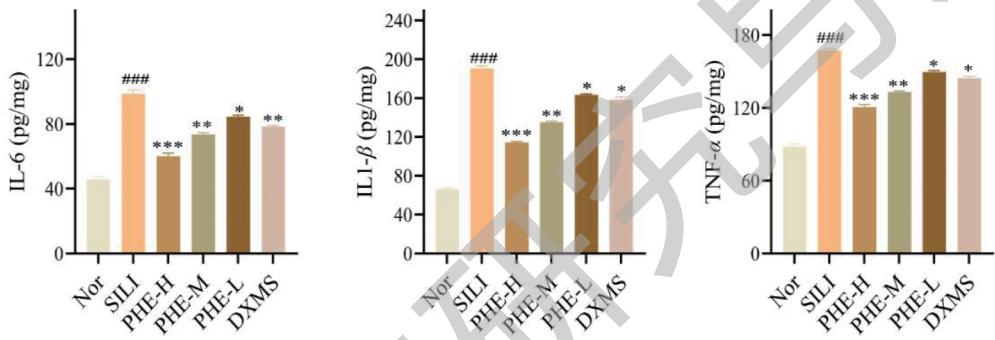


图 12 马齿苋提取物对脓毒症大鼠肝脏炎症因子表达影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 12 Effect of Portulacae Herba extract on the expression of inflammatory factors in liver in sepsis rats( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

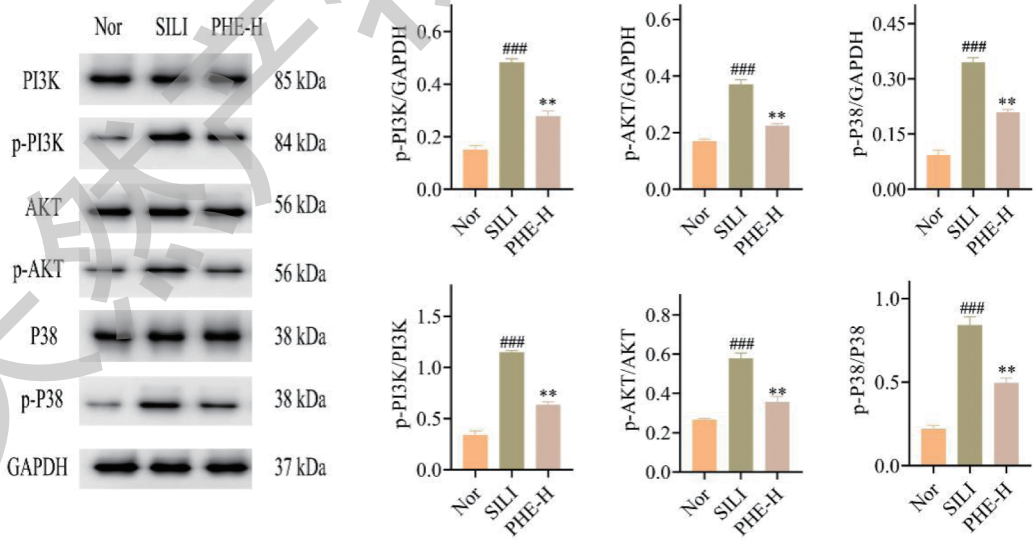


图 13 齿苋提取物对脓毒症大鼠肝脏中 PI3K/AKT、MAPK 通路相关蛋白的表达影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 13 Effect of Portulacae Herba extract on the expression of proteins related to PI3K/AKT and MAPK pathways in the liver of sepsis rats( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

马齿苋提取物的成分,并通过网络药理学分析得到马齿苋提取物治疗脓毒症肝损伤主要的5个活性成分:槲皮素、木犀草素、山柰酚、花生四烯酸、 $\beta$ -谷甾醇。槲皮素是一种类黄酮化合物,具有一系列生物活性,包括调节氧化应激、抗炎作用和抗感染特性。槲皮素可以减少肝脏中脂多糖诱导的氧化应激和炎症反应,改善组织损伤,保护肝脏<sup>[13]</sup>。它还可以减少IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的释放,从而改善炎症反应<sup>[14]</sup>。木犀草素是一种四羟基类黄酮,具有多种生物活性,包括抗菌、抗炎和抗氧化应激反应。木犀草素通过抑制高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)的产生和释放以及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的激活来减少脂多糖诱导的炎症和肝细胞损伤<sup>[15]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇是一种存在于各种植物中的植物甾醇,已有实验研究证明 $\beta$ -谷甾醇可以减轻肝脏氧化应激,并缓解肝脏器官功能障碍<sup>[16]</sup>。山柰酚是一种多羟基黄酮类化合物,有实验证明山柰酚可通过上调磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)来改善肝细胞炎症反应和氧化应激损伤<sup>[17]</sup>。分子对接结果证明马齿苋提取物核心成分与炎症因子靶点均可自发产生紧密结合,但从理论上讲,小分子也可作为抑制剂,通过空间位阻或变构效应来阻断这些蛋白质-蛋白质相互作用。分子对接技术也可应用于活性小分子与特定炎症靶点结合的研究,进而寻找发现先导化合物,为靶向炎症因子小分子抑制剂的设计与开发提供了全新的化学结构参考。

盲肠结扎穿刺是目前公认最接近临床的脓毒症动物模型。其通过模拟腹腔多微生物感染引发全身炎症反应和多器官功能障碍。其中肝脏作为核心代谢和免疫器官是最易受累的器官之一。脓毒症肝损伤发生的过程涉及多种细胞和炎症因子。炎症反应期间,机体产生大量炎症因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-6等,导致过度炎症反应的发生<sup>[18,19]</sup>。其次,TNF- $\alpha$ 作为巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,是脓毒症的启动因子,可直接损伤肝细胞,同时还会反过来刺激库普弗细胞和肝细胞产生IL-6等细胞因子,引起级联反应,导致炎症瀑布效应。其中巨噬细胞在炎症反应的调节中起关键作用<sup>[20,21]</sup>。就可能的炎症机制而言,大量研究强调MAPK和PI3K/AKT信号通路的激活在调节促炎细胞因子和介质的分泌中起重要作用<sup>[22]</sup>。PI3K/AKT通路通过募集和激活先天免疫细胞(如巨噬细胞)在炎症反应的调节中起着至关重要的作用。

PI3K是PI3K-AKT通路的关键因子,可被大量炎症因子激活,诱导促炎细胞因子的分泌,并促进炎症细胞募集到肝脏<sup>[23,24]</sup>。已有研究证明MAPK是调节炎症反应的重要信号,p38 MAPK在促进促炎介质的表达中发挥了重要作用,如IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ <sup>[25,26]</sup>。因此,抑制MAPK的激活减少促炎细胞因子的产生并阻碍细胞凋亡对于治疗脓毒症肝损伤具有重要作用。此外,MAPK通路的另一信号途径蛋白质细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),在炎症反应和免疫应答过程中也发挥了重要作用。已有研究证实,抑制ERK信号通路的活化可有效减少TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等促炎因子的释放,从而减轻脓毒症导致的器官损伤<sup>[27]</sup>。马齿苋提取物是否也通过ERK通路发挥对脓毒症肝损伤的治疗作用仍有待进一步验证。在本研究中,检测了p38 MAPK、PI3K、AKT蛋白的磷酸化。结果表明,马齿苋提取物降低了肝脏组织中p38 MAPK、PI3K、AKT的磷酸化并抑制IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 表达。这些结果表明,马齿苋提取物治疗脓毒症肝损伤可能通过抑制p38 MAPK、PI3K、AKT的磷酸化降低炎症因子的表达发挥作用。

综上所述,本研究通过UPLC/Q-TOF-MS/MS分析了马齿苋提取物的具体成分,并通过网络药理学筛选获得了马齿苋提取物发挥作用的主要成分及靶点,实验证明了马齿苋提取物有效缓解了脓毒症肝损伤,降低了肝功能指标。并且通过调控PI3K/AKT、MAPK通路减少炎症因子的表达,从而发挥对脓毒症肝损伤的治疗作用。本研究仍有不足之处,这里只证实了马齿苋提取物对脓毒症肝损伤的保护作用并未探究对其他脏器的影响,其次本文只探讨了PI3K-AKT和P38/MAPK这两个信号通路,马齿苋提取物是否还通过其他通路发挥作用仍需进一步研究。

**数据可用性声明:** 本篇论文的关联数据可在ScienceDB数据库(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.nprd.00381>)中访问获取。

## 参考文献

- 1 Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9:56.
- 2 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis

- for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395:200-211.
- 3 Sun J, Zhang JX, Wang XF, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24:614.
- 4 Xu XQ, Yang TY, An JP, et al. Liver injury in sepsis: manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1575554.
- 5 Kong XL, Peng MF, Li CH, et al. Analysis of ancient and modern clinical applications and modern research of fresh *Portulacae Herba* [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志)*, 2024, 39:5566-5571.
- 6 Jalali J, Ghasemzadeh Rahbardo M. Ameliorative effects of *Portulaca oleracea* L. (purslane) on the metabolic syndrome: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 299:115672.
- 7 Zhou L, Song XL, Lv JP, et al. Hepatoprotective effect of *Portulacae Herba* on carbon tetrachloride induced acute liver injury in mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2020, 26:35-43.
- 8 Yang C, Chen EA, Zhang YK. Protein-ligand docking in the machine-learning era [J]. *Molecules*, 2022, 27:4568.
- 9 Khan MI, Pathania S, Al-Rabia MW, et al. MolDy: molecular dynamics simulation made easy [J]. *Bioinformatics*, 2024, 40:btac313.
- 10 Drechsler S, Osuchowski M. Cecal ligation and puncture [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2321:1-8.
- 11 Li JH, Chen YY, Zhang S, et al. Purslane (*Portulaca oleracea* L.) polysaccharide attenuates carbon tetrachloride-induced acute liver injury by modulating the gut microbiota in mice [J]. *Genomics*, 2025, 117:110983.
- 12 Wang J, Yuan MJ, Zhang H. Advances in chemical constituents and pharmacological effects of *Portulaca oleracea* L. [J]. *Chin Wild Plant Resour (中国野生植物资源)*, 2023, 42:74-82.
- 13 Zhao XT, Wang J, Deng Y, et al. Quercetin as a protective agent for liver diseases: a comprehensive descriptive review of the molecular mechanism [J]. *Phytother Res*, 2021, 35:4727-4747.
- 14 Zhang DM, Yang Q, Liu M. Research progress on mechanism of quercetin in prevention and treatment of acute liver injury [J]. *Drugs Clin (现代药物与临床)*, 2023, 38:3166-3173.
- 15 Jiang YL, Li WY, Feng S, et al. Research progress on structural modification and biological activity of luteolin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2023, 54:6889-6902.
- 16 Zhang ZH, Yang HX, Jin Q, et al. Luteolin attenuates hepatic injury in septic mice by regulating P2X7R-based HMGB1 release [J]. *Food Funct*, 2021, 12:10714-10727.
- 17 Chen ZJ, Wu AC, Jin HM, et al.  $\beta$ -Sitosterol attenuates liver injury in a rat model of chronic alcohol intake [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43:1197-1206.
- 18 Lee CY, Yoon S, Moon JO. Kaempferol suppresses carbon tetrachloride-induced liver damage in rats via the MAPKs/NF- $\kappa$ B and AMPK/Nrf2 signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:6900.
- 19 Guo YJ, Guo WX, Chen HM, et al. Mechanisms of sepsis-induced acute liver injury: a comprehensive review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1504223.
- 20 Moura FA, Siqueira AIAN. Gut-liver axis in sepsis-associated liver injury: epidemiology, challenges and clinical practice [J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31:99987.
- 21 Ou X, Zhou JY, Sun R, et al. Mechanism of emodin in the treatment of sepsis-associated acute kidney injury based on data mining and experimental verification [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2023, 35:1422-1430.
- 22 Shi R, Wang JG, Zhang Z, et al. ASGR1 promotes liver injury in sepsis by modulating monocyte-to-macrophage differentiation via NF- $\kappa$ B/ATF5 pathway [J]. *Life Sci*, 2023, 315:121339.
- 23 Deng LY, Yu QL, Kuang G, et al. Luteolin modulates liver macrophage subtype polarization and play protective role in sepsis induced acute hepatic injury [J]. *Inflamm Res*, 2025, 74:59.
- 24 Jiang L, Yang DD, Zhang ZY, et al. Elucidating the role of *Rhodiola rosea* L. in sepsis-induced acute lung injury via network pharmacology: emphasis on inflammatory response, oxidative stress, and the PI3K-AKT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62:272-284.
- 25 Tian J, Li YN, Mao X, et al. Effects of the PI3K/Akt/HO-1 pathway on autophagy in a sepsis-induced acute lung injury mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124:111063.
- 26 Cai YW, Zhao DH, Pan Y, et al. Gallic acid attenuates sepsis-induced liver injury through C/EBP $\beta$ -dependent MAPK signaling pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68:e2400123.
- 27 Han LP, Liu ZF, Deng WL, et al. Therapeutic effects and mechanisms of *Portulaca oleracea* L. polysaccharide on lung injury in sepsis rats [J]. *J Guizhou Univ Tradit Chin Med (贵州中医药大学学报)*, 2025, 47:48-56.