·实验研究·

槲皮素激活 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路减轻川崎病大鼠心肌损伤

王高尚，宁宏洁，王　琰，芮明艳
郑州市第七人民医院 心内科，河南 郑州　450000

摘　要：目的　基于 AMP 活化蛋白激酶（AMPK）/雷帕霉素哺乳靶蛋白（mTOR）/核转录因子-κB（NF-κB）信号通路探究槲皮素对川崎病大鼠冠状动脉炎症及心肌损伤的影响。**方法**　将幼鼠随机分为对照组、模型组、槲皮素（14、28、56 mg/kg）组、槲皮素＋Compound C 组。检测幼鼠心功能、血清心肌损伤和炎性相关因子水平；观察幼鼠心肌组织病理损伤和细胞凋亡变化；检测幼鼠心肌组织凋亡以及 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路相关蛋白表达。**结果**　与模型组比较，槲皮素组幼鼠心肌组织冠状动脉内膜损伤以及炎性细胞浸润和线粒体结构损伤减轻，左室射血分数（LVEF）、左室缩短分数（LVFS）、B 细胞淋巴瘤-2 基因（Bcl-2）、p-AMPK/AMPK 蛋白表达显著增加，肌酸激酶同工酶（CK-MB）、肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）、白细胞介素（IL）-6、IL-8、IL-18、心肌细胞凋亡率、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bax）、活化型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cleaved Caspase-3）、p-mTOR/mTOR、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达显著下降（$P<0.05$）；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组幼鼠心肌组织冠状动脉内膜损伤和线粒体结构损伤加重，心肌细胞出现核固缩，炎性细胞浸润增加，LVEF、LVFS、Bcl-2、p-AMPK/AMPK 蛋白表达显著下降，CK-MB、CK、LDH、IL-6、IL-8、IL-18、心肌细胞凋亡率、Bax、cleaved Caspase-3、p-mTOR/mTOR、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达显著增加（$P<0.05$）。**结论**　槲皮素通过调控 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路，减轻川崎病大鼠冠状动脉炎症，改善心肌损伤。

关键词：槲皮素；川崎病；心肌损伤；AMP 活化蛋白激酶；雷帕霉素哺乳靶蛋白；核转录因子-κB
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2026)10 - 2753 - 08
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.10.001

Quercetin alleviates myocardial injury in Kawasaki disease rats by activating AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway

WANG Gaoshang, NING Hongjie, WANG Yan, RUI Mingyan
Department of Cardiology, The 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective　To explore the effects of quercetin on coronary artery inflammation and myocardial damage in Kawasaki disease rats based on the AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway. **Methods**　Mice were randomly divided into control group, model group, quercetin (14, 28, 56 mg/kg) groups, and the quercetin + Compound C group. The cardiac function, serum levels of myocardial injury and inflammatory-related factors of mice were detected, the pathological damage of myocardial tissue and the changes of cell apoptosis in the mice were observed, the apoptosis of myocardial tissue and the expression of related proteins in the AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway were detected. **Results**　Compared with model group, the coronary artery intimal injury, inflammatory cell infiltration and mitochondrial structure damage in the myocardial tissue of mice in the quercetin group were alleviated, while the LVEF, LVFS, Bcl-2, and p-AMPK/AMPK protein expression were significantly increased. CK-MB, CK, LDH, IL-6, IL-8, IL-18, myocardial cell apoptosis rate, Bax, cleaved Caspase-3, p-mTOR/mTOR, and p-NF-κB p65/NF-κB p65 protein expression were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with quercetin 56 mg/kg group, the myocardial tissue of mice in the quercetin + Compound C group showed aggravated coronary artery intimal injury and mitochondrial structure damage, with nuclear pyknosis in myocardial cells, increased inflammatory cell infiltration, and significant decreases in LVEF, LVFS, Bcl-2, and p-AMPK/AMPK protein expression. CK-MB, CK, LDH, IL-6, IL-8, IL-18, myocardial cell apoptosis rate, Bax, cleaved Caspase-3, p-mTOR/mTOR, and p-NF-κB p65/NF-

收稿日期：2026-06-24
基金项目：河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LH-GJ20210752）
作者简介：王高尚，主治医师，硕士，研究方向为心血管内科。E-mail: wgsgao@163.com

κB p65 protein expression were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin reduces coronary artery inflammation and improves myocardial damage in Kawasaki disease rats by regulating the AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway.

Key words: quercetin; Kawasaki disease; myocardial damage; AMPK; mTOR; NF-κB

川崎病是一种以全身性血管炎为主要特征的急性发热性疾病，最好累及冠状动脉，好发于 5 岁以下儿童，其临床表现为持续发热和皮肤黏膜改变等症状[1-2]。其病因可能与遗传易感性、免疫异常及感染因素相关[3]。川崎病最严重的并发症为冠状动脉瘤，若未及时治疗，可能引发心肌梗死或猝死，进而影响患者生存质量[4-5]。因此，亟需探索川崎病发病机制并研制有效药物用于改善患者预后。槲皮素是广泛存在于果蔬及多种药用植物中的天然多羟基黄酮类化合物，其在预防慢性疾病、延缓衰老以及增强机体防御能力方面展现出显著潜力[6]。已有研究表明，槲皮素通过抑制炎症反应和心肌细胞凋亡，减轻心肌损伤，对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌起到保护作用[7]。近年来，槲皮素在川崎病中的作用逐渐受到关注。屈改茹[8]发现，槲皮素通过抑制核转录因子-κB（NF-κB）通路减少血管平滑肌细胞与单核细胞黏附；吴新月[9]报道，槲皮素可减轻肿瘤坏死因子-α（TNF-α）诱导的川崎病心肌细胞铁死亡。然而，上述研究多聚焦于单一机制，AMP 活化蛋白激酶（AMPK）、雷帕霉素哺乳靶蛋白（mTOR）、NF-κB 是调控能量代谢、炎症反应与细胞生长的关键信号枢纽，在代谢性疾病、肿瘤发生及免疫调节中发挥重要作用。有研究表明，激活 AMPK/mTOR 信号通路，能够抑制炎症反应，从而减轻川崎病小鼠冠状动脉损伤[10]。本研究通过构建川崎病幼鼠模型，基于 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路，探究槲皮素对川崎病幼鼠冠状动脉炎症及心肌损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

幼年 SPF 级雄性 SD 大鼠（4 周龄，体质量 90～100 g）购自杭州子源实验动物科技有限公司，其动物生产许可证号 SCXK（浙）2024-0004。所有幼鼠均饲养于严格控制的 SPF 级环境中，使用通风笼具且每小时换气 9 次，采用 12 h 明暗交替光照模式，适宜的温度和湿度，进行不少于 1 周适应性饲养。本实验严格遵守《实验动物管理条例》并获得郑州市第七人民医院伦理委员会批准（批号 KY2025-009-01）。

1.2 主要试剂与仪器

槲皮素（货号 YT1418，质量分数≥99%）购自伊塔生物科技公司；AMPK 抑制剂 Compound C（货号 JKMK1912B）购自经科化学科技公司；干酪乳酸杆菌（货号 ZIKER0225）购自子科生物科技公司；大鼠白细胞介素（IL）-6、IL-18、IL-8 ELISA 试剂盒（货号 XK-E3880、XK-E12803、XK-E12870）购自晅科生物科技公司；苏木精－伊红（HE）染色和 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒（货号 AC11547-4、AT2190-50T）购自吉至生化科技公司；抗体 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因（Bcl-2）相关 X 蛋白（Bax）、活化型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cleaved-Caspase-3）、p-AMPK、AMPK、p-mTOR、mTOR、p-NF-κB p65、NF-κB p65、Bcl-2（货号 14796、9664、2535、2532、5536、2983、3033、8242、3498）购自 Cell Signaling Technology 公司。Vevo® 2100 小动物超声成像系统（加拿大 FUJIFILM VisualSonics 公司）；BS-240Vet 全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）；EnVision 酶标仪（英国 Revvity）购自瑞孚迪生物医学公司；Echo Revolve 倒置荧光显微镜（美国 Echo Revolve 公司）。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制备及分组干预 按照文献方法[11]构建川崎病幼鼠模型。干酪乳酸杆菌接种于肉汤培养基，37 ℃厌氧培养 48 h。通过离心收集菌体沉淀，随后使用 40 g/L 十二烷基硫酸钠溶液裂解细胞壁过夜。离心后洗涤沉淀，去除残留裂解剂，以 250 μg/mL RNA 酶重悬沉淀，37 ℃孵育 4 h，离心后重复 3 次。同样方法使用 DNA 酶处理，接着使用胰蛋白酶（250 μg/mL）孵育后离心。经酶处理的沉淀以磷酸盐缓冲液重悬，冰浴条件下超声破碎 2 h，离心后收集上清液即干酪乳酸杆菌胞壁成分，通过比色法测定浓度，调整至 1 mg/mL，用于后续模型制备。幼年雄性 SD 大鼠 ip 0.5 mL 干酪乳酸杆菌胞壁成分（单次给药），持续 14 d。川崎病模型成功以冠脉组织 HE 染色见血管周围炎性细胞浸润作为判定标准。采用小动物超声成像系统检测幼鼠心功能，若发现左室射血分数（LVEF）、左室缩短分数（LVFS）低于正常幼鼠，则提示川崎病幼鼠出现心

肌损伤[12]。

将建模成功的幼鼠随机分为模型组、槲皮素（14、28、56 mg/kg）组[13]、槲皮素＋AMPK 抑制剂 Compound C 组，每组 15 只。另外随机选取等量正常幼鼠为对照组，对照组和模型组均通过给予等体积生理盐水进行干预。槲皮素各剂量组幼鼠经过 ig 给予 14、28、56 mg/kg 槲皮素处理。槲皮素＋Compound C 组幼鼠 ig 给予 56 mg/kg 槲皮素，同时经过 ip Compound C 处理[14]，14 mg/kg，1 次/d，共干预 14 d。

1.3.2　幼鼠心功能检测　药物干预周期结束 24 h 后，使用异氟烷吸入对实验幼鼠进行麻醉，并置于仰卧位。采用小动物超声成像系统对幼鼠心脏左心室进行扫描，MS-400 高频探头（30 MHz），于胸骨旁左室短轴切面获取 M 型超声图像，持续记录至少 3 个完整心动周期，通过分析软件对采集影像进行处理，得到心功能指标 LVEF 和 LVFS 变化。

1.3.3　幼鼠血清心肌损伤相关因子检测　在完成超声检测后，立即对大鼠进行腹主动脉穿刺采血。将收集的血液样本置于预冷离心机中离心，缓慢吸取上清液即血清。将部分血清通过全自动生化分析仪进行检测，分析心肌损伤相关指标肌酸激酶同工酶（CK-MB）、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶（LDH）水平。

1.3.4　幼鼠血清炎性相关因子检测　取 1.3.3 项下血清进行相关实验。首先通过 ELISA 说明书梯度稀释标准品，将 96 孔板分成标准孔（标准孔溶液）、样本孔（待测血清）、对照孔（双蒸水），每孔各加入 100 μL。然后继续加入酶标记溶液 50 μL，使用专用封板膜密封，37 ℃恒温孵育，避光条件下加入显色剂静置 20 min。加入终止液终止反应。利用酶标仪 450 nm 波长读取吸光度（*A*）值，建立标准曲线，计算炎性相关因子 IL-6、IL-8、IL-18 水平。

1.3.5　观察幼鼠心肌组织病理变化　腹主动脉取血完成后，随机选取 5 只幼鼠并收集心脏组织，经使用磷酸盐缓冲液进行清洗，使用 4%预冷多聚甲醛进行低温固定 24 h。随后使用梯度乙醇脱水 3 次，二甲苯透明处理 2 次，并将心肌组织浸蜡包埋。使用切片机将组织块制备成切片备用。取部分切片进行脱蜡与水化，切片浸入苏木精染液，接着使用伊红染液进行复染，继续脱水、透明化。使用中性树胶封片并置于烘箱中烘干，光学显微镜下观察幼鼠心肌组织病理变化。

1.3.6　观察幼鼠心肌组织细胞凋亡变化　取 1.3.5 项下心肌组织切片置于二甲苯充分脱蜡，梯度乙醇逐步复水，滴加蛋白酶 K 消化 20 min，磷酸盐缓冲液清洗，按照试剂盒说明书配制 TUNEL 反应混合液，并覆盖于切片表面，置于避光湿盒中室温孵育 1 h。反应终止后复染，通过荧光显微镜观察，TUNEL 阳性细胞显示绿色荧光。使用 Image J 软件随机选取 5 个视野计数绿色荧光核（凋亡细胞）与蓝色荧光（总细胞），计算细胞凋亡率。

1.3.7　观察幼鼠心肌组织超微结构变化　剩余幼鼠中随机选取 5 只收集心脏组织，使用 3%戊二醛于 4 ℃灌注固定，1%四氧化锇继续固定，依次通过梯度丙酮进行脱水，以环氧树脂 Epon812 进行过夜渗透，并置于 60 ℃烘箱 48 h。然后通过超薄切片机将包埋块制成超薄切片，通过醋酸铀和枸橼酸铅染色，用透射电子显微镜下观察心肌组织超微结构变化。

1.3.8　幼鼠心肌组织凋亡以及 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路相关蛋白表达　取剩余 5 只幼鼠心脏组织，置于预冷离心管中，加入裂解缓冲液，充分匀浆后离心，提取总蛋白。测定蛋白浓度后，加入上样缓冲液高温变性。配制 10%聚丙烯酰胺凝胶，将等量蛋白样本上样，在恒定电压下进行电泳。采用半干法，将凝胶中蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上。随后，使用 5%牛血清白蛋白室温封闭 2 h。将膜与稀释（1∶2 000）的一抗 Bax、cleaved Caspase-3、p-AMPK、AMPK、p-mTOR、mTOR、p-NF-κB p65、NF-κB p65、Bcl-2 孵育过夜（4 ℃）。接着二抗（1∶3 000），室温孵育 2 h，通过化学发光法显影。使用 Image 软件对蛋白条带灰度值进行分析，以目标蛋白与内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）比值作为相对表达量。

1.4　统计学方法与处理

采用 GraphPad Prism 9 统计软件进行数据分析各组间采用单因素方差分析，进一步采用 *LSD-t* 检验进行事后两两比较，设定检验水准 $\alpha=0.05$ 作为统计显著性阈值。

2　结果

2.1　槲皮素对幼鼠心功能的影响

各组超声心动图变化见图 1。与模型组比较，槲皮素各剂量组幼鼠 LVEF、LVFS 显著升高（$P<0.05$），且呈剂量相关性；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组幼鼠 LVEF、LVFS 显

著降低（$P<0.05$），见表 1。

2.2 槲皮素对幼鼠血清 CK-MB、CK、LDH 水平的影响

与模型组相比，槲皮素各剂量组幼鼠血清 CK-MB、CK、LDH 水平显著降低（$P<0.05$），且呈剂量相关性；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组幼鼠血清 CK-MB、CK、LDH 水平显著升高（$P<0.05$），见表 2。

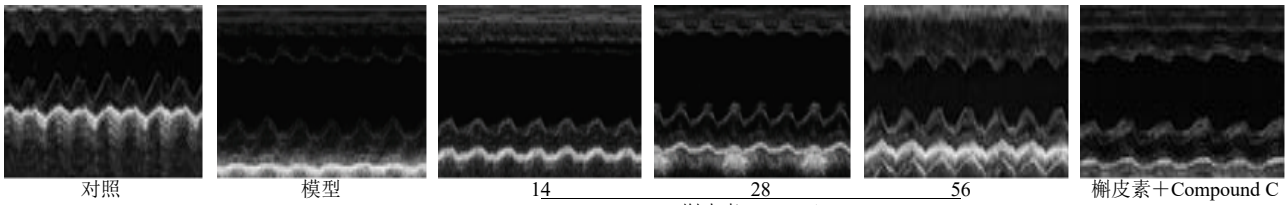


图 1 代表性 M 型超声心动图变化

Fig. 1 Representative M-mode echocardiographic changes

表 1 幼鼠 LVEF、LVFS 比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

Table 1 Comparison of LVEF and LVFS in rats ($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	LVEF/%	LVFS/%
对照	—	72.84±8.52	43.96±4.73
模型	—	28.27±3.15*	18.82±2.27*
槲皮素	14	36.63±4.24#	23.51±3.46#
	28	49.58±6.96#@	30.73±3.54#@
	56	64.16±7.43#@&	36.28±3.89#@&
槲皮素＋Compound C	56＋14	41.39±5.01^	25.19±3.68^

与对照组比较：*$P<0.05$；与模型组比较：#$P<0.05$；与槲皮素 14 mg·kg⁻¹ 组比较：@$P<0.05$；与槲皮素 28 mg·kg⁻¹ 组比较：&$P<0.05$；与槲皮素 56 mg·kg⁻¹ 组比较：^$P<0.05$。

*$P < 0.05$ *vs* control group; #$P < 0.05$ *vs* model group; @$P < 0.05$ *vs* quercetin 14 mg·kg⁻¹ group; &$P < 0.05$ *vs* quercetin 28 mg·kg⁻¹ group; ^$P < 0.05$ *vs* quercetin 56 mg·kg⁻¹ group.

表 2 幼鼠血清 CK-MB、CK、LDH 比较（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

Table 2 Comparison of serum CK-MB, CK, and LDH levels in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	CK-MB/(U·mL⁻¹)	CK/(U·mL⁻¹)	LDH/(U·mL⁻¹)
对照	—	68.26±8.43	27.95±4.86	218.43±30.28
模型	—	185.94±24.91*	118.37±13.65*	736.76±86.93*
槲皮素	14	143.39±18.56#	99.51±12.78#	593.64±65.85#
	28	109.72±15.63#@	74.12±8.54#@	484.97±55.42#@
	56	81.45±13.97#@&	41.63±5.06#@&	305.66±41.79#@&
槲皮素＋Compound C	56＋14	134.76±21.82^	86.98±11.35^	527.81±62.54^

与对照组比较：*$P<0.05$；与模型组比较：#$P<0.05$；与槲皮素 14 mg·kg⁻¹ 组比较：@$P<0.05$；与槲皮素 28 mg·kg⁻¹ 组比较：&$P<0.05$；与槲皮素 56 mg·kg⁻¹ 组比较：^$P<0.05$。

*$P < 0.05$ *vs* control group; #$P < 0.05$ *vs* model group; @$P < 0.05$ *vs* quercetin 14 mg·kg⁻¹ group; &$P < 0.05$ *vs* quercetin 28 mg·kg⁻¹ group; ^$P < 0.05$ *vs* quercetin 56 mg·kg⁻¹ group.

2.3 槲皮素对幼鼠血清 IL-6、IL-8、IL-18 水平的影响

与模型组相比，槲皮素各剂量组幼鼠血清 IL-6、IL-8、IL-18 水平显著降低（$P<0.05$），且呈剂量相关性；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组幼鼠血清 IL-6、IL-8、IL-18 水平显著升高（$P<0.05$），见表 3。

2.4 槲皮素对幼鼠心肌组织病理变化的影响

对照组幼鼠心肌纤维整齐排列，结构完整；模型组幼鼠心肌组织结构损伤，排列紊乱，出现炎性细胞浸润；槲皮素各剂量组心肌组织损伤减轻，肌纤维断裂和炎性细胞浸润减少；槲皮素＋Compound C 组心肌组织损伤加重，肌纤维断裂和炎性浸润增加，见图 2。

表 3　幼鼠血清 IL-6、IL-8、IL-18 比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 15$）

Table 3　Comparison of serum IL-6, IL-8, and IL-18 levels in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

组别	剂量/(mg·kg^{-1})	IL-6/(pg·mL^{-1})	IL-8/(pg·mL^{-1})	IL-18/(ng·mL^{-1})
对照	—	96.81±12.53	63.82±7.76	25.13±4.28
模型	—	249.38±35.84*	189.07±26.38*	127.37±13.92*
槲皮素	14	203.62±24.21$^{\#}$	145.75±18.24$^{\#}$	108.49±11.56$^{\#}$
	28	158.25±18.49$^{\#@}$	112.69±15.72$^{\#@}$	61.58±8.25$^{\#@}$
	56	115.49±14.67$^{\#@\&}$	76.58±8.59$^{\#@\&}$	39.26±5.31$^{\#@\&}$
槲皮素＋Compound C	56＋14	184.76±21.96$^{\wedge}$	124.63±14.63$^{\wedge}$	92.81±10.67$^{\wedge}$

与对照组比较：$^{*}P<0.05$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$；与槲皮素 14 mg·kg^{-1} 组比较：$^{@}P<0.05$；与槲皮素 28 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\&}P<0.05$；与槲皮素 56 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\wedge}P<0.05$。

$^{*}P < 0.05$ *vs* control group; $^{\#}P < 0.05$ *vs* model group; $^{@}P < 0.05$ *vs* quercetin 14 mg·kg^{-1} group; $^{\&}P < 0.05$ *vs* quercetin 28 mg·kg^{-1} group; $^{\wedge}P < 0.05$ *vs* quercetin 56 mg·kg^{-1} group.

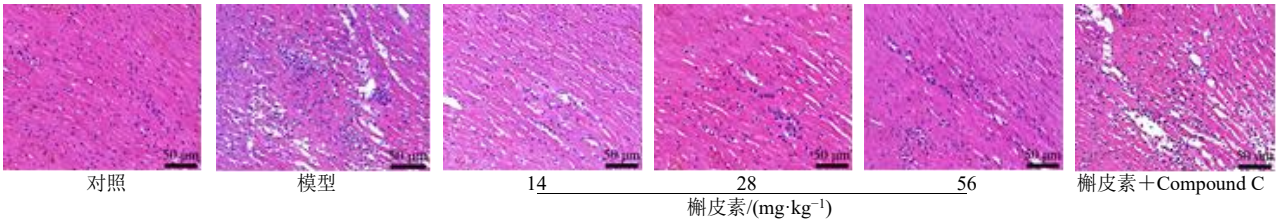


图 2　心肌组织病理损伤变化（HE，×200）

Fig. 2　Changes in myocardial tissue pathological damage (HE, ×200)

2.5　槲皮素对幼鼠心肌组织细胞凋亡的影响

与模型组相比，槲皮素各剂量组幼鼠心肌细胞凋亡率，Bax、cleaved Caspase-3 蛋白相对表达量显著降低，Bcl-2 显著升高（$P<0.05$），且呈剂量相关性；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组幼鼠心肌细胞凋亡率，Bax、cleaved Caspase-3 蛋白相对表达量显著升高，Bcl-2 蛋白相对表达量显著降低（$P<0.05$），见图 3、4，表 4。

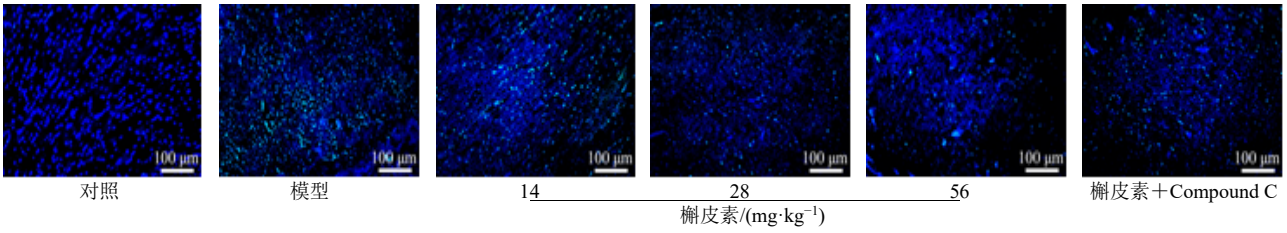


图 3　心肌组织细胞凋亡变化（TUNEL，×100）

Fig. 3　Changes in myocardial tissue cell apoptosis (TUNEL, ×100)

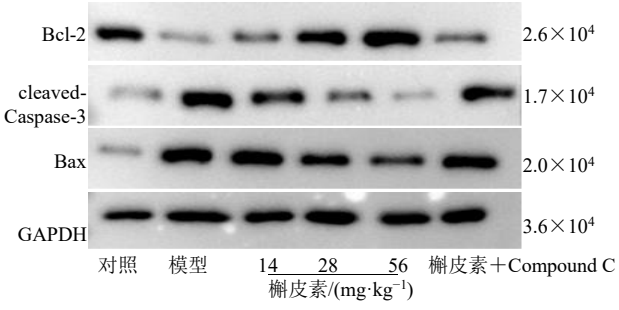


图 4　心肌组织凋亡相关蛋白表达

Fig. 4　Expression of apoptosis-related proteins in myocardial tissue

2.6　槲皮素对幼鼠心肌组织超微结构的影响

对照组幼鼠心肌细胞线粒体呈卵圆形，膜结构完整，平行层状排列；模型组幼鼠心肌细胞线粒体肿胀，嵴溶解断裂，空泡化；槲皮素各剂量组幼鼠心肌细胞线粒体结构逐渐恢复正常；槲皮素＋Compound C 组幼鼠心肌细胞线粒体结构损伤显著加重，见图 5。

2.7　槲皮素对幼鼠心肌组织 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路相关蛋白表达影响

与模型组相比，槲皮素各剂量组幼鼠心肌组织 p-AMPK/AMPK 蛋白表达显著增加，p-mTOR/ mTOR、

表 4 幼鼠心肌细胞凋亡率以及凋亡相关蛋白表达比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 5$）

Table 4 Comparison of apoptosis rate of cardiac muscle cells in mice and expression of apoptosis-related proteins ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg^{-1})	心肌细胞凋亡率/%	蛋白相对表达量		
			Bcl-2	cleaved Caspase-3	Bax
对照	—	1.05±0.19	1.09±0.15	0.28±0.05	0.36±0.04
模型	—	33.87±4.53*	0.34±0.04*	0.95±0.13*	1.03±0.12*
槲皮素	14	27.26±2.11$^{\#}$	0.52±0.07$^{\#}$	0.81±0.09$^{\#}$	0.89±0.11$^{\#}$
	28	20.41±1.87$^{\#@}$	0.71±0.08$^{\#@}$	0.59±0.06$^{\#@}$	0.64±0.08$^{\#@}$
	56	14.92±0.65$^{\#@\&}$	0.93±0.11$^{\#@\&}$	0.42±0.07$^{\#@\&}$	0.48±0.05$^{\#@\&}$
槲皮素＋Compound C	56＋14	24.68±2.46$^{\wedge}$	0.57±0.06$^{\wedge}$	0.76±0.09$^{\wedge}$	0.82±0.09$^{\wedge}$

与对照组比较：$^{*}P$＜0.05；与模型组比较：$^{\#}P$＜0.05；与槲皮素 14 mg·kg^{-1} 组比较：$^{@}P$＜0.05；与槲皮素 28 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\&}P$＜0.05；与槲皮素 56 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\wedge}P$＜0.05。

$^{*}P < 0.05$ *vs* control group; $^{\#}P < 0.05$ *vs* model group; $^{@}P < 0.05$ *vs* quercetin 14 mg·kg^{-1} group; $^{\&}P < 0.05$ *vs* quercetin 28 mg·kg^{-1} group; $^{\wedge}P < 0.05$ *vs* quercetin 56 mg·kg^{-1} group.

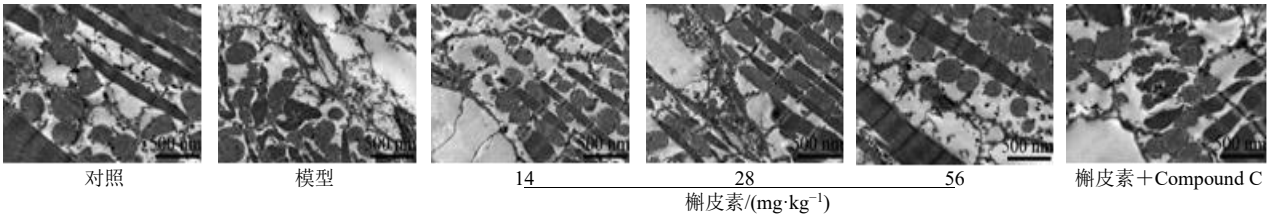


图 5 心肌组织超微结构变化（×20 000）

Fig. 5 Ultrastructural changes of myocardial tissue (×20 000)

p-NF-κB p65/NF-κB p65 显著减少（P＜0.05），且呈剂量相关性；与槲皮素 56 mg/kg 组比较，槲皮素＋Compound C 组 p-AMPK/AMPK 蛋白表达显著减少，p-mTOR/mTOR、p-NF-κB p65/NF-κB p65 显著增加（P＜0.05），见图 6、表 5。

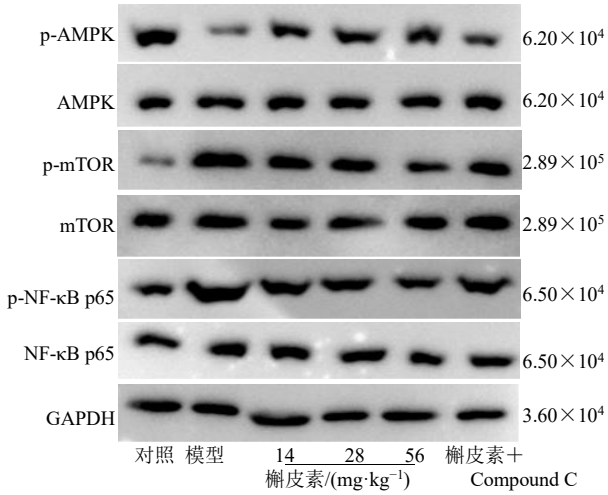


图 6 幼鼠心肌组织 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路相关蛋白表达变化

Fig. 6 Changes in the expression of proteins related to the AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway in the myocardial tissue of mice

3 讨论

川崎病是全球范围内儿童获得性心脏病的主要原因，其发病率呈现显著增长趋势，已成为威胁儿童心血管健康的重要公共卫生问题[15]。目前临床采用阿司匹林和静脉注射免疫球蛋白进行治疗，但存在明显缺陷，可能引发胃肠道不良反应或出现治疗抵抗，影响预后[16-17]。基于现有疗法局限性，需要探索新型治疗策略用于治疗川崎病。

槲皮素作为一种黄酮醇类化合物，因其具有抗炎、抗凋亡以及心血管保护等药理活性近年来受到医学界的高度关注[18-19]。Guan 等[20]研究表明，槲皮素能够抑制脂多糖诱导的心肌细胞凋亡、炎症，减轻脂多糖诱导的心肌损伤。吴柳等[21]研究发现，槲皮素通过降低脓毒症小鼠心肌组织炎症和氧化应激反应，进而缓解心肌损伤。以上研究结果均说明槲皮素在心肌损伤中展现出显著的心脏保护作用。本研究结果显示，模型幼鼠心肌组织和细胞线粒体结构病理损伤严重，心肌细胞凋亡增加，LVEF、LVFS 降低。经槲皮素治疗后，幼鼠心肌组织病理损伤减轻，心肌细胞凋亡减少，LVEF、LVFS 升高，提示槲皮素能够减轻川崎病幼鼠心肌损伤，改善心功能。在心血管疾病诊疗过程中，CK-MB、CK、LDH

表 5　幼鼠心肌组织 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路相关蛋白表达比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 5$）

Table 5　Comparison of expression of AMPK/mTOR/NF-κB signaling pathway-related proteins in mice cardiac tissue ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	剂量/(mg·kg^{-1})	蛋白相对表达量		
		p-AMPK/AMPK	p-mTOR/mTOR	p-NF-κB p65/NF-κB p65
对照	—	0.86±0.11	0.33±0.05	0.31±0.07
模型	—	0.21±0.04*	0.92±0.13*	0.89±0.14*
槲皮素	14	0.39±0.06$^{\#}$	0.76±0.08$^{\#}$	0.72±0.09$^{\#}$
	28	0.54±0.08$^{\#@}$	0.58±0.06$^{\#@}$	0.51±0.05$^{\#@}$
	56	0.72±0.09$^{\#@\&}$	0.43±0.05$^{\#@\&}$	0.36±0.04$^{\#@\&}$
槲皮素＋Compound C	56＋14	0.43±0.05$^{\wedge}$	0.71±0.08$^{\wedge}$	0.69±0.07$^{\wedge}$

与对照组比较：$^{*}P$＜0.05；与模型组比较：$^{\#}P$＜0.05；与槲皮素 14 mg·kg^{-1} 组比较：$^{@}P$＜0.05；与槲皮素 28 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\&}P$＜0.05；与槲皮素 56 mg·kg^{-1} 组比较：$^{\wedge}P$＜0.05。

$^{*}P$ < 0.05 *vs* control group; $^{\#}P$ < 0.05 *vs* model group; $^{@}P$ < 0.05 *vs* quercetin 14 mg·kg^{-1} group; $^{\&}P$ < 0.05 *vs* quercetin 28 mg·kg^{-1} group; $^{\wedge}P$ < 0.05 *vs* quercetin 56 mg·kg^{-1} group.

作为心肌损伤标志物，对心肌损伤、病情评估及预后判断具有关键作用。本研究结果显示模型幼鼠血清中 CK-MB、CK、LDH 水平升高，与许莉莉等[22]研究结果一致。通过不同剂量槲皮素处理后，幼鼠心肌损伤标志物水平显著降低，且呈剂量相关性，说明槲皮素对川崎病引起的心肌损伤具有显著改善作用。在川崎病病理进程中，免疫细胞异常活化分泌大量炎症介质，进而导致全身性血管炎性病变，最终造成心肌损伤。本研究结果显示，模型幼鼠血清 IL-6、IL-8、IL-18 水平升高，与刘亚楠等[23]研究结果一致。通过槲皮素处理后，幼鼠血清促炎因子水平被显著抑制。这些研究结果表明槲皮素能够抑制川崎病幼鼠炎症反应，减轻心肌损伤，发挥保护心肌组织的作用。

AMPK 作为细胞内重要的能量感受器，通过磷酸化作用调控下游靶蛋白，参与调控线粒体功能及炎症反应。mTOR 是细胞生长核心调控因子，受 AMPK 调控，参与蛋白质合成、脂质代谢等过程[24]。NF-κB 位于 mTOR 下游，作为炎症反应关键转录因子，在慢性炎症等病理过程中起着重要作用。Ding 等[25]研究表明，激活 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路，能够通过抑制人脐静脉内皮细胞炎症和细胞凋亡，进而延缓川崎病引起的冠状动脉病变进展。Wu 等[26]研究发现，激活 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路，能够下调炎症和趋化细胞因子水平，减少细胞凋亡，显著抑制川崎病病理进展。以上研究结果说明 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路在川崎病病理进程中具有重要意义。本研究结果显示，模型幼鼠心肌组织 p-AMPK/AMPK 表达减少，p-mTOR/mTOR、p-NF-κB p65/NF-κB p65 表达增加。经过槲皮素治疗后，能够增加 p-AMPK/AMPK 表达，减少 p-mTOR/mTOR、p-NF-κB p65/NF-κB p65 表达，减轻心肌损伤，并改善心功能。而模型组经过槲皮素＋Compound C 处理时发现，槲皮素对幼鼠心肌保护作用被显著抑制，提示槲皮素发挥保护心肌作用可能与调控 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路密切相关。

综上所述，槲皮素通过调控 AMPK/mTOR/NF-κB 信号通路，减轻川崎病大鼠冠状动脉炎症，改善心肌损伤，为治疗川崎病提供新的见解。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: An update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75.

[2] Sapountzi E, Kotanidou E P, Tsinopoulou V R, *et al*. Kawasaki disease: An update on genetics and pathophysiology [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2024, 28(9): 373-383.

[3] Aggarwal R, Pilania R K, Sharma S, *et al*. Kawasaki disease and the environment: An enigmatic interplay [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1259094.

[4] Rivas M N, Kocatürk B, Franklin B S, *et al*. Platelets in Kawasaki disease: Mediators of vascular inflammation [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(8): 459-472.

[5] Seki M, Minami T. Kawasaki disease: Pathology, risks, and management [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2022, 18: 407-416.

[6] Deepika, Maurya P K. Health benefits of quercetin in age-related diseases [J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2498.

[7] 陶真茂, 杨振, 郭春峰, 等. 槲皮素通过抑制 TLR4/NLRP3 信号通路挽救缺血再灌注诱发的大鼠心肌细胞凋亡的研究 [J]. 解剖学研究, 2023, 45(4): 307-313.

[8] 屈改茹. 槲皮素抑制 NF-κB 通路改善川崎病单核细胞与血管平滑肌细胞黏附 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2025.

[9] 吴新月. TNF-α 诱导川崎病心肌细胞铁死亡及槲皮素对其保护作用的研究 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2025.

[10] 齐双辉, 肖锋, 魏兵, 等. 人参皂苷 Rb_1 对川崎病小鼠冠状动脉损伤的作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 1034-1040.

[11] 熊凤梅, 刘瑞萍, 郭焕利, 等. 白藜芦醇通过抑制细胞凋亡和自噬减轻川崎病诱发的心肌损伤 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2021, 46(10): 1102-1108.

[12] 通力嘎, 张青山, 吴春霞. miR-409-3p 对川崎病幼鼠心肌损伤的调控作用及机制 [J]. 现代免疫学, 2024, 44(2): 126-133.

[13] 张珊, 高志辉, 王秋红, 等. 槲皮素基于 PI3K/AKT/GSK-3β/β-Catenin 通路改善 Dox 诱导小鼠心肌损伤的机制 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(23): 366-372.

[14] 岳丽晓, 李登云, 张晶晶, 等. 基于 AMPK/mTOR 自噬通路研究甘草酸二铵对柯萨奇病毒 B3 病毒性心肌炎小鼠的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3895-3902.

[15] Jone P N, Tremoulet A, Choueiter N, *et al*. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2024, 150: e481-e500.

[16] Broderick C, Kobayashi S, Suto M, *et al*. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 1(1): CD014884.

[17] Marriaga-Núñez B, Arellano-Valdez A, Paz J P A, *et al*. Immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2023, 80(4): 260-264.

[18] Zhang W W, Zheng Y, Yan F, *et al*. Research progress of quercetin in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1203713.

[19] 贾静, 刘增娟, 朱臻宇, 等. 槲皮素抗阿霉素诱导心肌毒性的网络多靶标研究 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4364-4371.

[20] Guan F, Du H S, Li J K, *et al*. Quercetin alleviates LPS-stimulated myocardial injury through regulating ALOX5/PI3K/AKT pathway in sepsis [J]. *Cardiovasc Toxico*l, 2024, 24(10): 1116-1124.

[21] 吴柳, 蒋永艳, 刘微, 等. 槲皮素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 238-243.

[22] 许莉莉, 朱丽娟. 中性粒细胞表面 CD64 表达结合心肌酶学诊断小儿川崎病并心肌损伤的临床研究 [J].中国妇幼健康研究, 2022, 33(8): 53-58.

[23] 刘亚楠, 夏敏, 胡韶华, 等. 淋巴细胞亚群、炎症因子和氨基末端 B 型钠尿肽原联合检测诊断川崎病 [J]. 检验医学, 2023, 38(6): 532-537.

[24] Cheng Y, Yan M C, He S Y, *et al*. Baicalin alleviates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis and autophagy and modulates the AMPK/mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18321.

[25] Ding Y J, Peng Y M, Wu H L, *et al*. The protective roles of liraglutide on Kawasaki disease via AMPK/ mTOR/NF-κB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 110028.

[26] Wu H L, Wang Y J, Tan P P, *et al*. Ferulic acid suppresses the inflammation and apoptosis in Kawasaki disease through activating the AMPK/mTOR/NF-κB pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1420602.

[责任编辑 高源]