基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003908

蒲公英多糖对多器官功能障碍综合征大鼠肺肠损伤炎症反应及S100A8/A9表达的影响

李　涵，于文龙，杨兆丰，刘　燕，张　谦，王建辉，朱丽艳，左杰慧，杨秀红
（华北理工大学基础医学院，唐山　063210）

【摘　要】**目的：**观察蒲公英多糖（dandelion polysaccharide，DP）对大鼠多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）肺、小肠组织炎症反应及S100钙结合蛋白A8/A9（S100 calcium-binding protein A8/A9，S100A8/A9）表达的影响。**方法：**应用失血性休克及腹腔注射脂多糖“二次打击”的方法，构建大鼠MODS模型，分为假手术组、模型组、DP低剂量组、DP高剂量组。观察各组大鼠肺和小肠脏器系数及湿/干重比值；苏木精-伊红（hematoxylin-eosinstaining，HE）染色观察肺和小肠组织病理形态学改变；免疫组织化学染色观察肺和小肠组织白细胞介素（interleukin，IL）1β、IL-6、IL-10的表达；蛋白质免疫印迹法（Western blot）检测肺和小肠组织S100A8/A9蛋白表达变化。**结果：**与假手术组相比，模型组大鼠肺脏系数（5.849±0.824）、湿/干重比值（6.556±0.631）和小肠湿/干重比值（6.356±0.535）、湿重/长度比值（73.950±5.569）均上升。HE染色显示肺泡腔及肺间质可见大量炎细胞浸润，肺泡壁增厚；小肠绒毛崩解碎裂，可见炎细胞浸润及节段性集合淋巴滤泡增生。S100A8/A9主要表达于中性粒细胞和巨噬细胞，大鼠肺和小肠组织S100A8/A9、IL-1β、IL-6表达上调，IL-10表达下调。给予高剂量DP治疗后，大鼠肺脏系数（4.297±0.462）、湿/干重比值（5.313±0.495）和小肠湿/干重比值（5.398±0.388）、湿重/长度比值（59.417±2.891）均下降。肺和小肠组织病理损伤减轻，肺和小肠组织S100A8/A9、IL-1β、IL-6表达下调，IL-10表达上调。**结论：**DP可能通过抑制S100A8/A9的表达，减轻大鼠MODS肺和小肠组织损伤的炎症反应。

【关键词】蒲公英多糖；多器官功能障碍综合征；S100钙结合蛋白A8/A9；炎症因子
【中图分类号】R3　　【文献标志码】A

Effect of dandelion polysaccharide on inflammatory response and expression of S100 calcium binding protein A8/A9 in lung and intestinal injuries in rats with multiple organ dysfunction syndrome

Li Han，Yu Wenlong，Yang Zhaofeng，Liu Yan，Zhang Qian，Wang Jianhui，Zhu Liyan，Zuo Jiehui，Yang Xiuhong
（*College of Basic Medical Sciences，North China University of Science and Technology*）

【**Abstract**】***Objective***：To investigate the effect of dandelion polysaccharide（DP）on inflammatory response and the protein expression of S100 calcium binding protein A8/A9（S100A8/A9）in lung tissue and small intestinal tissue of rats with multiple organ dysfunction syndrome（MODS）. ***Methods***：The two-hit method of hemorrhagic shock and intraperitoneally injected lipopolysaccharide was used to establish a rat model of MODS，and the rats were divided into sham-operation group，model group，low-dose DP group，and high-dose DP group. The organ coefficient and wet/dry weight ratio of the lung and the small intestine were observed for each group of rats；HE staining was used to observe the pathomorphological changes of lung tissue and small intestinal tissue；immunohistochemical staining was used to measure the expression of interleukin-1β（IL-1β），interleukin-6（IL-6），and interleukin-10（IL-10）in lung tissue and small intestinal tissue；Western blot was used to measure the protein expression level of S100A8/A9 in lung tissue and small intestinal tissue. ***Results***：Compared with the sham-operation group，the model group had significant increases in the organ coefficient of the lung（5.849±0.824），the wet/dry weight ratio of the lung（6.556±0.631），the wet/dry weight ratio of the small intestine（6.356±0.535），and the wet weight/length ratio of the small intestine（73.950±5.569）. HE staining showed that that the model group had massive inflammatory cell infiltration in alveolar space and pulmonary interstitium，thickened alveolar wall，and disintegration and fragmentation of the villi of the small intestine，with inflammatory cell infiltration and proliferation of segmental aggregated lymphoid follicles. In the model group，S100A8/A9 was mainly expressed in neutrophils and macrophages，and there were increases in the expression of S100A8/A9，IL-1β，and IL-6 and a reduction in the expression of IL-10 in the lung tissue and small intestinal tissue of rats. After treatment

作者介绍：李　涵，Email：13589178031@163.com，
研究方向：多器官功能障碍综合征发病机制和防治。
通信作者：杨秀红，Email：yangxiuhong@ncst.edu.cn。
基金项目：河北省自然科学基金资助项目（编号：H2022209081）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250804.0928.004
（2025-08-04）

with high-dose DP, there were reductions in the organ coefficient of the lung (4.297 ± 0.462), the wet/dry weight ratio of the lung (5.313 ± 0.495), the wet/dry weight ratio of the small intestine (5.398 ± 0.388), and the wet weight/length ratio of the small intestine (59.417 ± 2.891). The high-dose group also had alleviation of pathological injury in the small intestine, with reductions in the expression of S100A8/A9, IL-1β, and IL-6 and an increase in the expression of IL-10 in lung tissue and small intestinal tissue. ***Conclusion***: DP may alleviate inflammatory response in lung and small intestinal injuries of rats with MODS by inhibiting the expression of S100A8/A9.

【Key words】dandelion polysaccharide; multiple organ dysfunction syndrome; S100 calcium binding protein A8/A9; inflammatory factor

多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）是指机体遭受严重感染、创伤、烧伤、休克或大手术等严重损伤后，短时间内同时或相继出现2个或2个以上的器官功能障碍的临床综合征。MODS常见于急性损伤后，通常在这些损伤发生后的24 h内显现[1]。全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）是MODS最重要的发病机制[2]。在炎症早期，过度激活的炎症反应和炎症因子的表达失调被认为是导致肺组织及小肠组织等多器官功能障碍的主要原因[3]。

MODS是脓毒症、严重创伤等危重症的终末阶段，核心病理特征为失控的全身炎症反应失调导致的器官损伤级联效应[4]。脓毒症引发的过度炎症反应中，内源性损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）如S100钙结合蛋白A8/A9（S100 calcium-binding protein A8/A9，S100A8/A9）的异常释放可激活Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）/核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB等促炎信号通路，加剧多器官功能衰竭[5]。S100A8/A9是钙结合蛋白家族的“警报”蛋白，主要由中性粒细胞和巨噬细胞表达和分泌[6]。研究发现，S100A8/A9表达水平与炎症和自身免疫性疾病密切相关，影响组织的损伤和炎症，包括肺缺血再灌注[7]、糖尿病肾病[8]等。

蒲公英多糖（dandelion polysaccharide，DP）是蒲公英根部提取出的一种多糖成分，主要由阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖等单糖组成[9]，其具有抗炎、抗氧化的作用[10]。有研究证实，DP可通过调控TLR4/NF-κB信号传导途径，明显改善LPS诱导的小鼠急性支气管炎模型中的气管组织炎症病理进程，减轻促炎细胞因子白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumour necrosis factor-α，TNF-α）的释放[11]。鉴于脓毒症与MODS共享“炎症风暴-器官损伤”核心病理机制，DP的抗炎特性对MODS的防治具有潜在的重要价值。

本实验采用“一次打击”失血性休克损伤后24 h腹腔注射脂多糖的方法，制备“二次打击”MODS大鼠模型，探讨不同浓度DP对大鼠肺组织和小肠组织S100A8/A9表达水平和炎症因子白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、IL-10的表达变化，分析DP对MODS肺组织和小肠组织损伤的保护作用机制，为MODS临床救治提供一定的试验依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备

SPF级6~8周雄性大鼠24只，体质量（300 ± 20）g，购于辽宁长生生物技术股份有限公司。动物许可证号：SCXK（京）2023-0004，饲养在华北理工大学动物实验中心屏障SPF级动物房。温度23 ℃~25 ℃，相对湿度45%~70%，昼夜交替，适应性喂养1周，研究方案经华北理工大学实验动物中心伦理审核（伦理编号：SQ2022195）。

应用失血性休克及腹腔注射脂多糖“二次打击”的方法，制备MODS大鼠模型。将大鼠称重后，按0.3 mg/100 g比例腹腔注射5%戊巴比妥钠麻醉，进行股动脉和股静脉插管，股动脉插管连接BL-420N生物信号采集系统监测血压变化。进行股动脉放血，放血量约为大鼠全身血量的30%，待大鼠平均动脉压下降至35~45 mmHg左右时停止放血，维持该血压状态30 min。后经股静脉回输血液和2倍生理盐水实施抢救，视为“一次打击”。术后24 h进行腹腔注射脂多糖20 mg/kg，作为“二次打击”。将24只SD大鼠随机分为4组，每组6只。①假手术组：“一次打击”时仅分离股动脉、股静脉，“二次打击”时腹腔注射等量生理盐水；②模型组：方法如前所述；③DP低剂量组：给予蒲公英多糖100 mg/kg连续灌胃7 d，其余操作同MODS模型组；④DP高剂量组：给予蒲公英多糖400 mg/kg连续灌胃7 d，其余操作同MODS模型组。“二次打击”12 h后，按前述方法腹腔注射5%的戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉取血处死。取右肺上叶及小肠末端10 cm（瑞士卷）放于4%多聚甲醛固定，常规石蜡包埋、切片。其余组织液氮速冻，转-80 ℃长期保存。

1.2 药品、试剂和仪器

蒲公英多糖（批号：CY20230722，厂家：陕西慈缘生物技术有限公司）；脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）[默克化工技术（上海）有限公司]；兔抗S100A8+S100A9抗体（RM1038，

Abcam）；PV-6000通用型免疫组化试剂盒（北京中杉金桥）；JY600HE电泳仪（北京君意东方电泳设备有限公司）；NE910正置显微镜（宁波永新光学股份有限公司）；TGL-22M型高速冷冻离心机（湖南平科科学仪器有限公司）；BCE124-1CCN电子天平[赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]；BL-420N生物信号采集系统（成都泰盟软件有限公司）。

1.3 主要试验方法

1.3.1 肺脏系数、肺湿/干重比值、小肠湿重/长度比值、小肠湿/干重比值 取各组大鼠肺组织，经生理盐水冲洗，称取双肺湿重、右肺副叶湿重、右肺副叶干重。称取双肺组织为湿重，之后将右肺副叶放入68 ℃烤箱48 h后，再次称量为干重。肺脏系数=双肺湿重（g）/大鼠体质量（kg），肺湿/干重比值=右肺副叶湿重（g）/右肺副叶干重（g）。取各组大鼠小肠组织，经生理盐水冲洗，称取小肠末端10 cm湿重、小肠末端10 cm干重。称取小肠末端10 cm湿重，之后将小肠末端10 cm放入68 ℃烤箱48 h后，再次称重为干重。小肠湿重/长度比值=小肠末端10 cm湿重（mg）/小肠末端10 cm长度（cm），小肠湿/干重比值=小肠末端10 cm湿重（g）/小肠末端10 cm干重（g）。

1.3.2 HE染色观察肺组织和小肠组织病理学形态改变 肺组织和小肠组织石蜡切片进行苏木素-伊红染色，中性树胶封片，显微镜下观察。根据文献方法对以下4个指标进行肺组织损伤评分[12]：肺泡内充血、肺间质水肿、间隙或血管壁炎性细胞浸润或聚集、肺泡间隔增厚或透明膜形成。0分代表无损伤，1分代表损伤范围25%以内，2分代表损伤范围在25%~50%，3分代表损伤范围50%~75%，4分代表损伤范围>75%，4项得分之和作为肺组织损伤病理评分。根据文献[13]的方法对小肠组织损伤进行评分，具体评分标准如下：0分代表小肠无病理性破坏；1分代表小肠绒毛顶端上皮下间隙增宽，并伴有毛细血管淤血；2分代表小肠绒毛顶端上皮下间隙扩展，伴有上皮层和固有层中度分离；3分代表小肠绒毛两侧上皮层与固有层大量分离，绒毛顶端部分破损；4分小肠绒毛破损，伴有固有层毛细血管暴露以及炎性细胞增多；5分固有层破坏，伴出血和溃疡形成，各项得分作为小肠组织损伤病理评分。

1.3.3 PAS染色观察小肠组织杯状细胞及隐窝数量改变 小肠组织石蜡切片进行PAS染色，中性树胶封片，显微镜下观察。根据文献[14]的方法：采集20倍物镜的镜下图像10张，使用Image J软件分析计算小肠组织中杯状细胞和隐窝的数量。

1.3.4 免疫组织化学染色法检测IL-1β、IL-6、IL-10的表达 取各组肺组织、小肠组织石蜡切片脱蜡至水，高压修复及封闭处理之后，一抗孵育（IL-1、IL-6、IL-10浓度均为1∶200），4 ℃过夜，免疫组织化学按北京中杉试剂盒说明书进行，二氨基联苯胺（diaminobenzidine，DAB）显色，苏木素染液复染，中性树脂封片。棕黄色为阳性表达，蓝色为细胞核。

1.3.5 蛋白质免疫印迹法（Western blot）检测S100A8/A9蛋白表达变化 提取各组肺组织、小肠组织总蛋白，BCA蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度，取35 μg蛋白电泳、电转，脱脂奶粉封闭。一抗（S100A8/A9浓度1∶1 000、GAPDH浓度1∶6 000）4 ℃冰箱过夜，二抗（浓度1∶5 000）37 ℃常温孵育1 h，ECL化学试剂发光显色，采用Image J图像分析软件分析吸光度值，以目的蛋白与GAPDH比值表示目的蛋白相对表达水平。

1.4 统计学方法

采用Graphpad prism 9.5软件分析，符合正态分布及方差齐的计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两两比较方差时采用LSD法；不符合正态分布和方差不齐的计量资料用中位数（四分位间距）[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示，采用多样本非参数检验。各组间采用单因素方差分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 DP对MODS肺组织和小肠脏器系数及湿/干重比值的影响

肺组织和小肠组织称量分析结果：模型组肺脏系数、肺湿/干重比值、小肠湿重/长度比值、小肠湿/干重比值较假手术组均明显升高，说明模型组肺组织和小肠组织出现明显的水肿现象；与模型组相比，DP低剂量组上述各项指标差异均无统计学意义，DP高剂量组上述各项指标均呈明显下降趋势，说明给予DP高剂量干预后，肺组织和小肠组织水肿现象明显改善，以上结果差异均有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2 DP对MODS肺组织和小肠组织病理损伤的影响

肺组织HE染色显示：假手术组肺泡结构清晰完整，未见明显病理破坏；与假手术组相比，模型组肺泡结构破坏，肺泡壁和肺泡间隔明显增厚，肺泡腔及肺间质内见大量红细胞及炎性细胞浸润；DP低剂量组肺泡结构破坏，与模型组相比未见改善；DP高剂量组肺组织损伤较模型组有明显改善，肺泡结构较正常，肺泡间隔未见明显增厚，肺泡腔及肺间质内

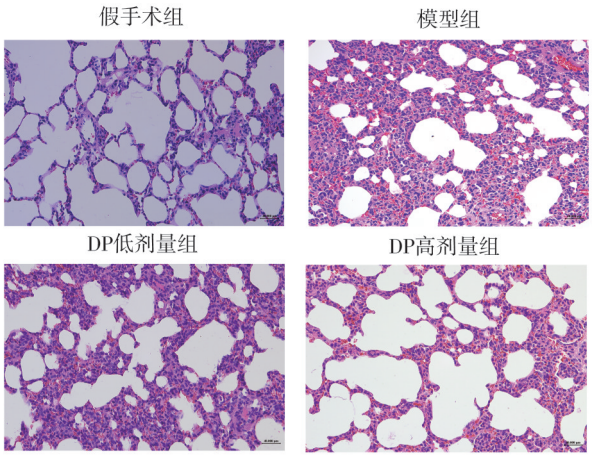
表1 各组脏器系数和湿干重比值（$\bar{x}\pm s$，n=6）

组别	肺脏系数（g/kg）	肺湿/干重比值（g/g）	小肠湿/干重比值（g/g）	小肠湿重/长度比值（mg/cm）
假手术组	4.029±0.498	5.129±0.334	4.810±0.687	57.067±8.824
模型组	5.849±0.824[a]	6.556±0.631[c]	6.356±0.535[e]	73.950±5.569[g]
DP低剂量组	5.219±1.139	5.911±1.204	6.044±0.494	66.250±7.020
DP高剂量组	4.297±0.462[b]	5.313±0.495[d]	5.398±0.388[f]	59.417±2.891[h]

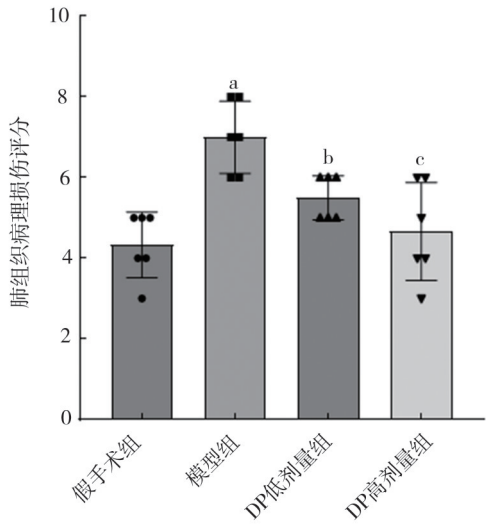
注：a，与假手术组比较，t=4.037，P=0.002；b，与模型组比较，t=3.445，P=0.008；c，与假手术组比较，t=3.329，P=0.010；d，与模型组比较，t=2.900，P=0.026；e，与假手术组比较，t=4.988，P<0.001；f，与模型组比较，t=3.091，P=0.017；g，与假手术组比较，t=4.532，P=0.001；h，与模型组比较，t=3.902，P=0.003

红细胞及炎性细胞浸润减少。见图1。

肺组织病理损伤评分结果显示：模型组肺组织病理损伤评分较假手术组明显升高；DP低剂量组及DP高剂量组肺组织病理损伤评分较模型组均呈现降低趋势，说明经过DP干预后，肺组织病理损伤有明显改善，以上结果差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图1。



A. 各组肺组织染色结果（HE染色，200×）



注：a，与假手术组比较，$t=5.137$，$P<0.001$；b，与模型组比较，$t=2.890$，$P=0.027$；c，与模型组比较，$t=4.495$，$P=0.001$

B. 各组肺组织病理损伤评分

图1　各组肺组织染色结果及病理损伤评分

小肠组织HE染色显示：假手术组小肠绒毛黏膜层连续性良好，未见明显病理破坏；与假手术组相比，模型组小肠绒毛顶端上皮细胞坏死脱落，黏膜层连续性中断，肌层可见节段性淋巴滤泡增生；DP低剂量组小肠绒毛顶端上皮下间隙增宽，与模型组相比未见改善；DP高剂量组小肠组织损伤较模型组和DP低剂量组均有改善，小肠绒毛黏膜层连续性良好，未见炎性细胞浸润（图2）。

小肠组织病理损伤评分显示：模型组小肠组织评分较假手术组呈升高趋势；DP低剂量组及DP高剂量组小肠组织评分较模型组均降低，说明经过DP干预，小肠组织病理损伤有明显改善，以上结果差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图3。

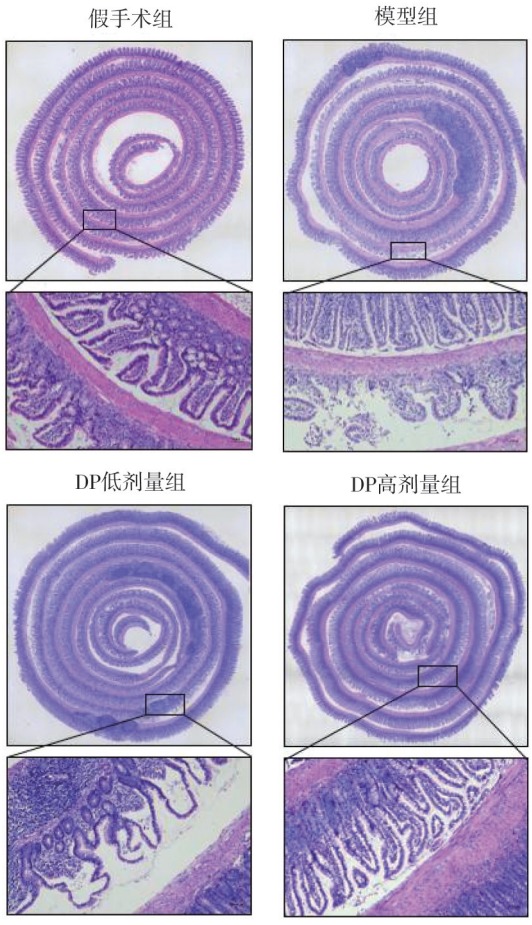
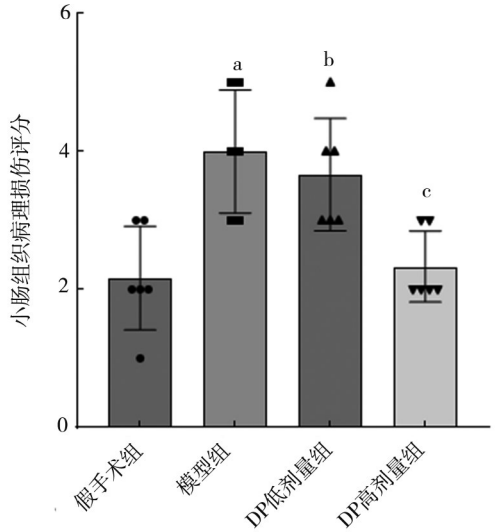


图2　各组小肠组织染色结果（HE染色，10×、100×）



注：a，与假手术组比较，$t=4.188$，$P=0.001$；b，与模型组比较，$t=0.761$，$P=0.838$；c，与模型组比较，$t=3.807$，$P=0.003$

图3　各组小肠组织病理损伤评分比较

小肠组织PAS染色显示：假手术组小肠绒毛结构正常，未见明显病理破坏及炎性细胞浸润现象；模型组小肠绒毛结构破坏，黏膜层连续性中断，顶端上皮细胞脱落坏死；DP低剂量组小肠绒毛呈“钝化”表现，顶端上皮下间隙明显增宽，

肌层间质内同样可见节段性集合淋巴滤泡增生现象；DP高剂量组小肠组织损伤较模型组和DP低剂量组均有明显改善，小肠绒毛排列整齐，隐窝结构无扩张，未见炎性细胞浸润及节段性集合淋巴滤泡增生现象。见图4。

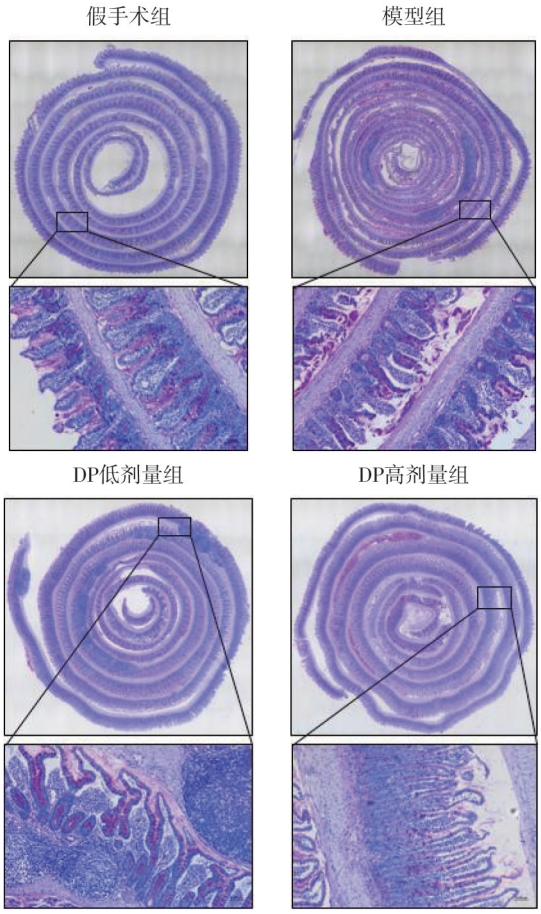


图4　各组小肠组织染色结果（PAS染色，10×、100×）

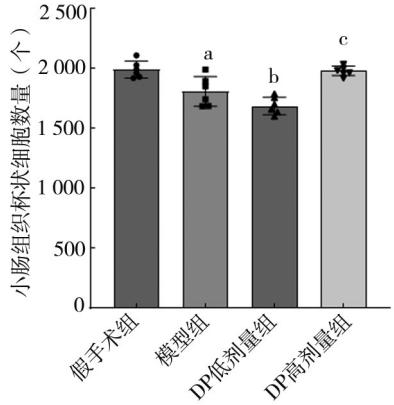
小肠组织杯状细胞及隐窝数量分析结果显示：模型组小肠杯状细胞及隐窝数量较假手术组均呈现降低趋势；DP低剂量组小肠杯状细胞及隐窝数量较模型组差异均无统计学意义；DP高剂量组小肠杯状细胞及隐窝数量较模型组均呈现升高趋势，说明DP对小肠组织损伤具有一定保护作用，以上结果差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图5A、B。

2.3　DP对MODS大鼠肺、小肠组织S100A8/A9表达的影响

Western blot检测大鼠肺组织和小肠组织S100A8/A9蛋白表达：模型组肺组织和小肠组织S100A8/A9表达较假手术组均呈现升高趋势；DP低剂量组肺组织和小肠组织S100A8/A9表达较模型组差异无统计学意义；DP高剂量组肺组织和小肠组织S100A8/A9表达较模型组均呈现降低趋势，以上结果差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图6。

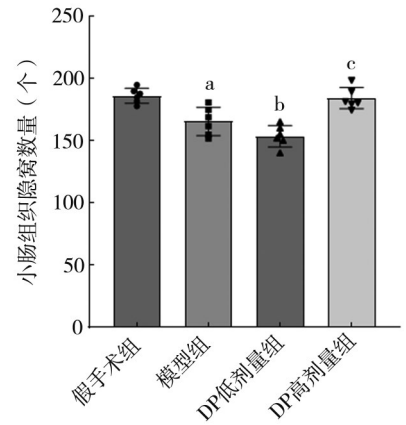
2.4　DP对MODS大鼠肺、小肠组织IL-1β、IL-6、IL-10表达影响

免疫组化结果显示：肺组织IL-1β主要分布于肺泡巨噬细胞和肺间质中性粒细胞，多表达于炎症或损伤修复部



注：a，与假手术组比较，$t=3.830$，$P=0.003$；b，与模型组比较，$t=2.569$，$P=0.054$；c，与模型组比较，$t=3.609$，$P=0.005$

A. 小肠组织杯状细胞数量分析

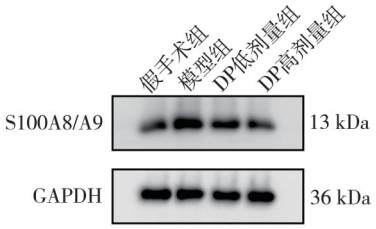


注：a，与假手术组比较，$t=4.038$，$P=0.002$；b，与模型组比较，$t=2.345$，$P=0.086$；c，与模型组比较，$t=3.680$，$P=0.004$

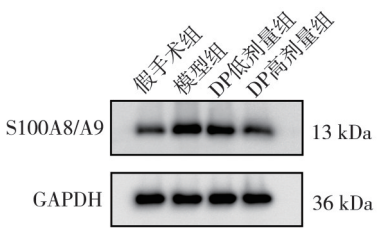
B. 小肠组织隐窝数量分析

图5　各组小肠组织杯状细胞、隐窝数量比较

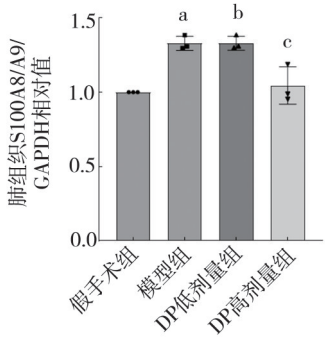
位；小肠组织IL-1β主要表达于基底部隐窝底部和绒毛损伤区域；模型组肺组织和小肠组织IL-1β表达较假手术组均呈现升高趋势。肺组织IL-6主要分布于肺泡巨噬细胞和血管内皮细胞，多表达于间质血管周围内皮细胞及损伤的肺泡上皮细胞；小肠组织IL-6主要表达于小肠黏膜固有层巨噬细胞和小肠隐窝底部；模型组肺组织和小肠组织IL-6表达较假手术组均呈现升高趋势。肺组织IL-10分布于肺泡巨噬细胞和血管内皮细胞，主要聚集于炎性病灶边缘部位；小肠组织IL-10主要分布于小肠黏膜上皮细胞和基底部隐窝细胞；模型组肺组织和小肠组织IL-10表达较假手术组均呈现降低趋势。DP低剂量组肺组织IL-1β、IL-6、IL-10表达未见明显改变，小肠组织IL-1β、IL-10表达未见明显改变，但IL-6表达水平呈现降低趋势；DP高剂量组肺组织和小肠组织IL-1β、IL-6表达均呈现降低趋势，IL-10表达呈现升高趋势，以上结果差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见图7~9。



A. 肺组织Western blot结果

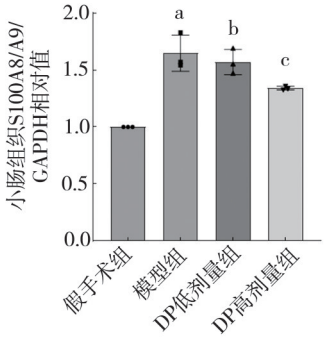


B. 小肠组织Western blot结果



注：a，与假手术组比较，t=5.676，P=0.001；b，与模型组比较，t=0.006，P=0.999；c，与模型组比较，t=4.895，P=0.004

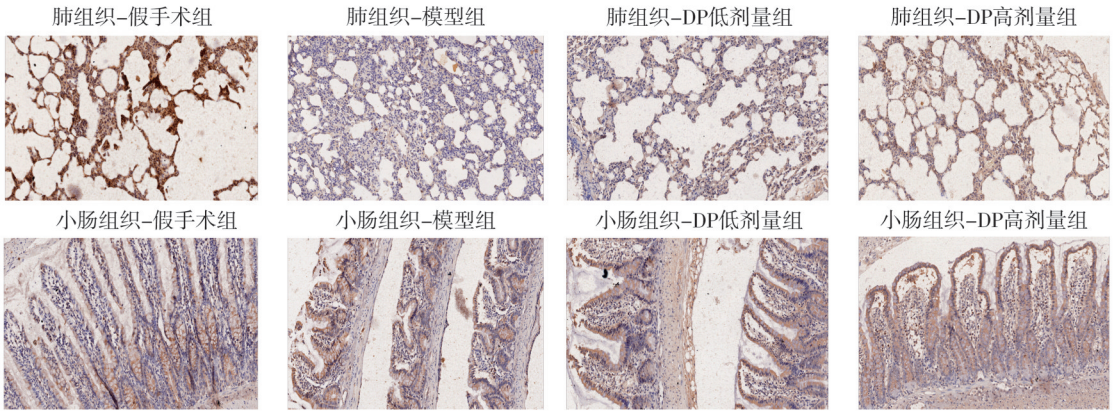
C. 肺组织Western blot半定量分析



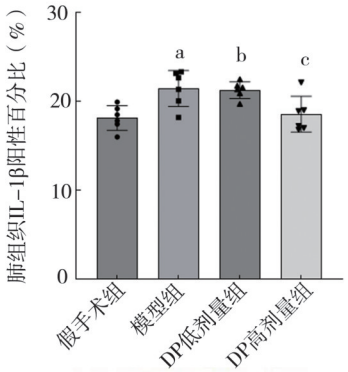
注：a，与假手术组比较，t=8.161，P<0.001；b，与模型组比较，t=0.971，P=0.737；c，与模型组比较，t=3.839，P=0.015

D. 小肠组织Western blot半定量分析

图6　各组大鼠肺组织和小肠组织S100A8/A9半定量分析结果

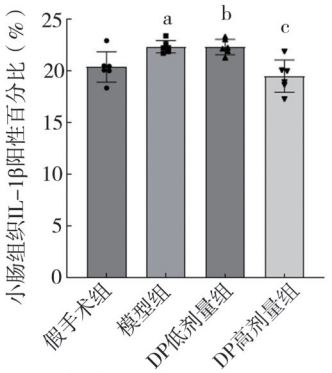


A. 肺组织和小肠组织IL-1β免疫组化图（200×）



注：a，与假手术组比较，t=3.472，P=0.007；b，与模型组比较，t=0.206，P=0.996；c，与模型组比较，t=3.036，P=0.019

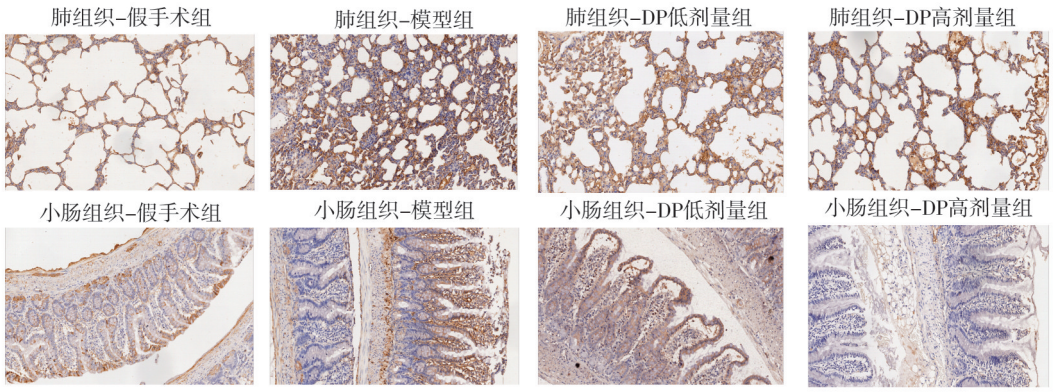
B. 肺组织IL-1β半定量分析



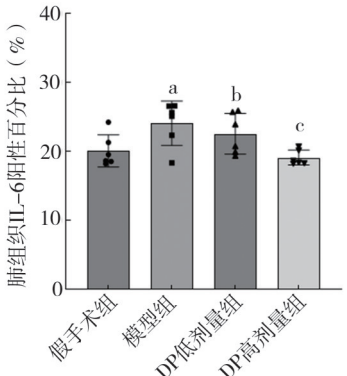
注：a，与假手术组比较，t=2.879，P=0.028；b，与模型组比较，t=0.061，P=0.999；c，与模型组比较，t=4.182，P=0.001

C. 小肠组织IL-1β半定量分析

图7　各组大鼠肺、小肠组织IL-1β免疫组化图及半定量分析结果

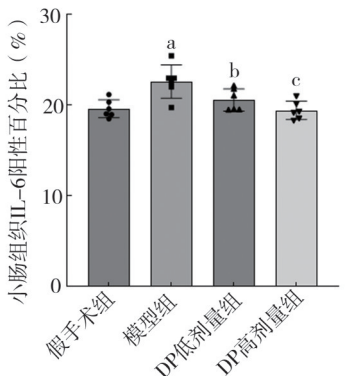


A. 肺组织和小肠组织IL-6免疫组化图（200×）



注：a，与假手术组比较，t=2.737，P=0.038；b，与模型组比较，t=1.046，P=0.669；c，与模型组比较，t=3.392，P=0.009

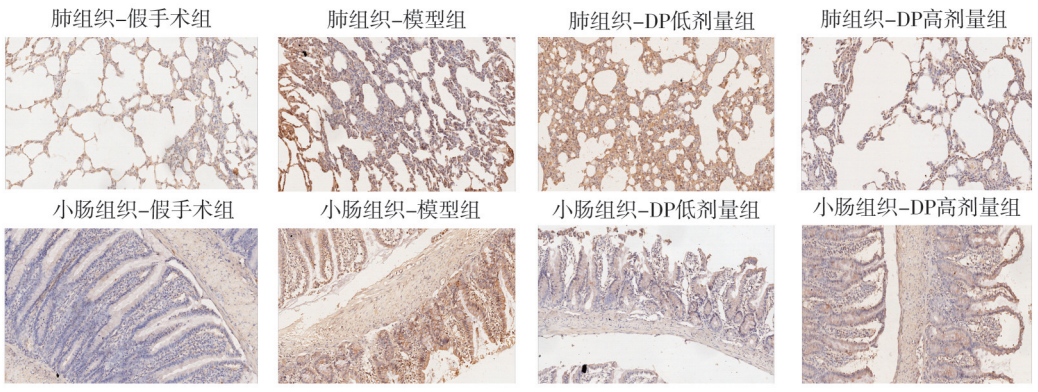
B. 肺组织IL-6半定量分析



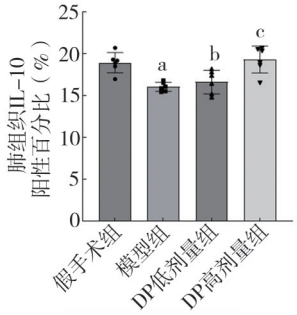
注：a，与假手术组比较，t=3.968，P=0.002；b，与模型组比较，t=2.696，P=0.041；c，与模型组比较，t=4.198，P=0.001

C. 小肠组织IL-6半定量分析

图8　各组大鼠肺、小肠组织IL-6免疫组化图及半定量分析结果

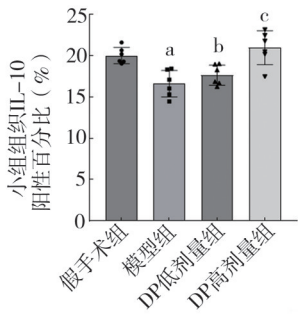


A. 肺组织和小肠组织IL-10免疫组化图（200×）



注：a，与假手术组比较，t=3.982，P=0.002；b，与模型组比较，t=0.787，P=0.825；c，与模型组比较，t=4.500，P<0.001

B. 肺组织IL-10半定量分析



注：a，与假手术组比较，t=3.897，P=0.003；b，与模型组比较，t=1.171，P=0.587；c，与模型组比较，t=4.965，P<0.001

C. 小肠组织IL-10半定量分析

图9　各组大鼠肺、小肠组织IL-10免疫组化图及半定量分析结果

3 讨 论

MODS是临床重症患者死亡的主要原因，其核心病理发病机制涉及SIRS调节失衡及多器官交互损伤机制[15]。在感染性和非感染性因素刺激下，机体免疫系统启动炎症级联反应，炎症动态平衡被打破，形成具有破坏力的免疫失衡状态，这种“瀑布式”级联反应可引发进行性加重的多器官功能损伤[16]。本研究采用“二次打击”的方法构建MODS大鼠模型，该方法成功模拟了临床MODS渐进性发展的病理特征，较其他建模方法更具有临床相关性。实验结果显示：模型组肺组织和小肠组织脏器系数及湿/干重比值较假手术组均升高；HE染色可见肺组织肺泡结构破坏并伴有炎性细胞浸润，小肠组织绒毛结构损伤伴上皮细胞脱落等典型病理改变；免疫组化检测肺组织和小肠组织中IL-1β、IL-6表达水平升高，而抗炎因子IL-10表达水平降低。上述实验结果表明，MODS大鼠模型具有明显的肺组织和小肠组织病理损伤特征。

蒲公英活性成分DP作为该药用植物的核心药效成分，具有复杂的化学结构和多种生物活性，尤其是在免疫调节、抗氧化及抗炎等方面表现突出[17]。临床前研究表明，DP对溃疡性结肠炎[18]、动脉粥样硬化[19]等炎症性疾病具有潜在的治疗价值，其通过双重机制增强机体免疫功能，一方面直接激活巨噬细胞、T淋巴细胞等免疫细胞[20]；另一方面通过调控TLR信号通路促进IL-2、IL-4等免疫调节因子分泌，从而强化特异性免疫应答[21]。抗炎作用研究显示[22]：在脂多糖诱导的巨噬细胞炎症模型中，DP明显降低NO、PGE2和炎症因子水平，且呈现剂量依赖性，同时下调促炎因子（如TNF-α、IL-1β、IL-6）的mRNA的表达，从而减轻炎症反应，这种效应与TLR/NF-kB信号通路调控密切相关。DP还可以通过调节肠道上皮细胞紧密连接蛋白（ZO-1、occludin）改善肠黏膜屏障功能，缓解溃疡性结肠炎的发生发展间接抑制肠道炎症[23]。本研究结果显示，高剂量DP可降低增加大鼠肺组织和小肠组织脏器系数及湿/干重比值，降低IL-1β、IL-6的表达水平，提高IL-10的表达水平，减轻肺组织和小肠病理损伤，表明DP能够减轻MODS大鼠肺组织和小肠组织的炎症反应，对肺和小肠损伤具有保护作用。

作为经典的DAMPs，S100A8/A9通常以异二聚体或四聚体的形式存在，在炎症反应调控中呈现独特的双向调节特性[24]。在急性炎症中，S100A8/A9通过招募中性粒细胞和单核巨噬细胞至损伤部位，促进其脱颗粒和活性氧的释放，加速炎症反应[25]。而在慢性反应中（如类风湿关节炎、炎症性肠病），S100A8/A9持续激活巨噬细胞，导致促炎因子（如IL-17、TNF-α）的过度分泌，形成炎症的恶性循环[26]。本研究发现，DP对MODS大鼠S100A8/A9蛋白表达具有抑制作用，同时炎症因子IL-1β、IL-6表达明显下降，而IL-10明显上调。有研究显示，经DP干预明显下调了PI3K/AKT/mTOR信号通路关键磷酸化蛋白水平，而该通路已被证实可通过激活转录因子（activator protein-1，AP-1）促进S100A8/A9基因表达，故推测DP可能通过抑制PI3K/AKTmTOR通路磷酸化，减少AP-1与S100A8启动子区域的结合，从而抑制其转录过程[27]。也有研究发现，DP诱导的激活核因子E2相关因子2核转位与S100A8/A9 mRNA表达呈负相关，Nrf2的激活可能是DP调控S100A8/A9的另一重要途径[28]。本研究结果显示，高剂量DP抑制S100A8/A9表达水平，减轻肺组织和小肠组织病理损伤，提示DP抑制S100A8/A9的表达可能通过上述炎症信号通路减轻MODS肺组织和小肠组织的炎症反应，但具体的机制还有待进一步验证。

综上，DP可能降低失血性休克联合脂多糖诱导的大鼠MODS肺组织和小肠组织炎症性损伤，其机制可能与下调S100 A8/A9，抑制炎症反应有关。本研究结果可为MODS的临床治疗与深入研究提供一定理论依据。

参 考 文 献

[1] Gourd NM, Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(12): 1564-1575.

[2] Li R, Ye JJ, Gan LB, et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2024, 50(4): 1313-1330.

[3] Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, et al. Sepsis: a roadmap for future research[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(5): 581-614.

[4] Tang F, Zhao XL, Xu LY, et al. Endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117180.

[5] Lv K, Song J, Wang J, et al. Pterostilbene alleviates dextran sodium sulfate(DSS)-induced intestinal barrier dysfunction involving suppression of a S100A8-TLR-4-NF-κB signaling cascade[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(33): 18489-18496.

[6] Pruenster M, Vogl T, Roth J, et al. S100A8/A9: From basic science to clinical application[J]. Pharmacol Ther, 2016, 167: 120-131.

[7] Nakata K, Okazaki M, Sakaue T, et al. Functional blockage of S100A8/A9 ameliorates ischemia-reperfusion injury in the lung[J]. Bioengineering (Basel), 2022, 9(11): 673.

[8] Du L, Chen YB, Shi JS, et al. Inhibition of S100A8/A9 ameliorates renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. Metabolism, 2023, 144: 155376.

[9] Li M, Zhang HN, Hu XY, et al. Isolation of a new polysaccharide from dandelion leaves and evaluation of its antioxidant, antibacterial, and anticancer activities[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7641.

[10] Li Z, Li XY, Shi PP, et al. Modulation of acute intestinal inflammation by dandelion polysaccharides: an in-depth analysis of antioxidative, anti-inflammatory effects and gut microbiota regulation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1429.

[11] Yang N, Li C, Tian G, et al. Organic acid component from *Taraxacum mongolicum* Hand. -Mazz alleviates inflammatory injury in lipopolysaccharide-induced acute tracheobronchitis of ICR mice through TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34: 92-100.

[12] Aziz M, Ode Y, Zhou M, et al. B-1a cells protect mice from sepsis-induced acute lung injury[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 26.

[13] Xu N, Zhang CP, Jing LL, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107136.

[14] Zhao T, Zhang Y, Nan LH, et al. Impact of structurally diverse polysaccharides on colonic mucin O-glycosylation and gut microbiota [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2023, 9(1): 97.

[15] Gibson BHY, Wollenman CC, Moore-Lotridge SN, et al. Plasmin drives burn-induced systemic inflammatory response syndrome[J]. JCI Insight, 2021, 6(23): e154439.

[16] Rybakova MG. Sepsis: from systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction[J]. Arkh Patol, 2021, 83(1): 67-72.

[17] Liu Y, Shi YJ, Zou JB, et al. Extraction, purification, structural features, biological activities, modifications, and applications from *Taraxacum mongolicum* polysaccharides: a review[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 259: 129193.

[18] Yan SK, Dong R. Integrated microbiome-metabolomics analysis reveals the potential mechanism of dandelion root polysaccharides to ameliorate ulcerative colitis[J]. Metabolites, 2024, 14(7): 351.

[19] Zhou SS, Wang Z, Hao YL, et al. Dandelion polysaccharides ameliorate high-fat-diet-induced atherosclerosis in mice through antioxidant and anti-inflammatory capabilities[J]. Nutrients, 2023, 15(19): 4120.

[20] Hu C, Kitts DD. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside from dandelion flower suppress iNOS and COX-2 in $RAW_{264.7}$ cells[J]. Mol Cell Biochem, 2004, 265(1/2): 107-113.

[21] Liang WF, Li HT, Zhou HY, et al. Effects of *Taraxacum* and *Astragalus* extracts combined with probiotic *Bacillus subtilis* and *Lactobacillus* on *Escherichia coli*-infected broiler chickens[J]. Poult Sci, 2021, 100(4): 101007.

[22] Lee W, Lee CH, Lee J, et al. Botanical formulation, TADIOS, alleviates lipopolysaccharide(LPS)-induced acute lung injury in mice *via* modulation of the Nrf2-HO-1 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113795.

[23] 兰 平, 张宗进, 何 真. 炎症性肠病的外科治疗进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(6): 775-781.

Lan P, Zhang ZJ, He Z. Progress in surgical treatment of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(6): 775-781.

[24] Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1298.

[25] Revenstorff J, Ludwig N, Hilger A, et al. Role of S100A8/A9 in platelet-neutrophil complex formation during acute inflammation[J]. Cells, 2022, 11(23): 3944.

[26] van Kooten NJT, Blom AB, Teunissen van Manen IJ, et al. S100A8/A9 drives monocytes towards M2-like macrophage differentiation and associates with M2-like macrophages in osteoarthritic synovium [J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(1): 332-343.

[27] Ren F, Li J, Yuan X, et al. Dandelion polysaccharides exert anticancer effect on Hepatocellular carcinoma by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway and enhancing immune response[J]. J Funct Foods, 2019, 55: 263-274.

[28] Ren YS, Zheng Y, Duan H, et al. Dandelion polyphenols protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice *via* activation of the Nrf-2/HO-1 pathway and inhibition of the JNK signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(2): 103-113.

（收稿：2025-04-18；修回：2025-05-27；录用：2025-06-24）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

李 涵, 于文龙, 杨兆丰, 等. 蒲公英多糖对多器官功能障碍综合征大鼠肺肠损伤炎症反应及S100A8/A9表达的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(10): 1399-1407.