DOI:10.16016/j.2097-0927.202204188

# 老鹳草素对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的影响及机制研究

王 静,李 雪,朱庆林,王文婷,李宛蓉,江仁义,黄蒙蒙,郜静欣,尹陈晨 234000 安徽 宿州,安徽省宿州市宿州学院生物与食品工程学院

[摘要] **目的** 研究老鹳草素(*geraniin*)对脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的小鼠急性肺损伤(acute lung injury,ALI)的保护作用机制。**方法** 48 只 BALB/c 小鼠(雌性,4 周龄,18~22g)随机分为空白组(control 组)、LPS 组、地塞米松组(Dex 组,2 mg/kg)、老鹳草素低剂量组(LD 组,10 mg/kg)、老鹳草素中剂量组(MD 组,20 mg/kg)、老鹳草素高剂量组(HD 组,40 mg/kg),每组 8 只。空白组和 LPS 组灌胃生理盐水,地塞米松组灌胃地塞米松,老鹳草素各剂量组灌胃相应剂量的药物,生理盐水与各个受试药物均每日 1 次,连续 3 d。末次给药 1 h 后,除空白组外的其余各组均鼻内滴注 LPS(4 mg/kg)构建急性肺损伤模型。造模 6 h 后,检测各组小鼠肺湿干(wet-to-dry,W/D)质量比。采用 HE 染色法观察肺组织的病理学改变,测定血液及肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中炎性细胞数;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清及 BALF 中白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)含量;采用免疫组织化学法检测磷酸化核因子-κBp65(p-NF-κBp65)的表达。**结果** 与空白组相比,LPS 组小鼠肺泡结构破坏、炎性细胞浸润,血清及 BALF 中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量、肺 W/D 比值、BALF 中巨噬细胞数目及中性粒细胞数目、肺组织中 p-NF-κBp65 的相对表达量均显著升高($P<0.01$)。与 LPS 组比较,各给药组中的肺组织病理状态明显得到改善;血清及 BALF 中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量、肺 W/D 比值、BALF 中巨噬细胞数目及中性粒细胞数目、肺组织中 p-NF-κBp65 的相对表达量均显著降低($P<0.05$)。**结论** 老鹳草素对小鼠急性肺损伤具有保护作用,其作用机制可能与其抑制 p-NF-κBp65 表达、从而减少炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 分泌有关。

[关键词] 老鹳草素;急性肺损伤;LPS;p-NF-κBp65

[中图法分类号] R285.5; R392.32; R563 [文献标志码] A

# Effect of *geraninn* on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice

WANG Jing, LI Xue, ZHU Qinglin, WANG Wenting, LI Wanrong, JIANG Renyi, HUANG Mengmeng, GAO Jingxin, YIN Chenchen School of Biological and Food Engineering, Suzhou University, Suzhou, Anhui Province, 234000, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the protective mechanism of *geraninn* on acute lung injury (ALI) induced by lipopolysaccharide (LPS) in mice. **Methods** Forty-eight BALB/c mice (female, 4 weeks old, 18~22 g) were randomly divided into 6 groups ($n=8$): the blank group(control group), the LPS group, the dexamethasone group (Dex group, 2mg/kg), the *geraninn* low dose group (LD group, 10 mg/kg), the *geraninn* medium dose group (MD gruop, 20 mg/kg) and the *geraninn* high dose group (HD group, 40 mg/kg). The mice in blank group and LPS group were fed with normal saline, the mice in the Dex group were fed with dexamethasone and the mice in *geraniin* groups were given corresponding dose of drugs. Normal saline and all tested drugs were given once a day for 3 d. In 1 h later after the last administration, the acute lung injury model was established by using intranasal drip of LPS (4 mg/kg) in all groups except the blank group. In 6 h

[基金项目] 安徽省创新训练项目(S202010379065);安徽省自然科学基金青年项目(2208085QH261);宿州学院科研平台开放课题(2020ykf19)

[通信作者] 王 静,E-mail:919706556@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

after modeling, the wet-to-dry (W/D) weight ratio of the lung tissues of mice in each group was collected. The pathological changes of lung tissue were observed by HE staining, and the number of inflammatory cells in broncho alveolar lavage fluid (BALF) and blood was measured; The levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β and tumor necrosis factor α (TNF-α) in plasma and BALF were detected by ELISA. The amount of p-NF-κBp65 was detected by immunohistochemical method. **Results** Compared with the blank group, the alveolar structure in LPS group was destroyed, inflammatory cell infiltrated, and the contents of IL-6, IL-1β and TNF-α in serum and BALF in the LPS group increased; The W/D weight ratio of the lung tissues, the number of macrophages and neutrophils in BALF and serum, the relative expression of p-NF-κBp65 in lung tissue also increased($P<0.01$). Compared with the LPS group, pathological state of the lung tissues improved obviously among the groups (except the blank group); The contents of IL-6, IL-1β, TNF-α in the serum and BALF, the W/D ratio of the lung tissues, the numbers of macrophages and neutrophils in BALF and the relative expression of p-NF-κBp65 of the lung tissue decreased evidently ($P<0.05$). **Conclusion** *Geraninn* has a protective effect on acute lung injury in mice, and its mechanism may be related to the effect that *geraninn* leads to repression of p-NF-κB p65 and reduces the expression of inflammatory factors (IL-6, IL-1β and TNF-α).

[**Key words**] *geraninn*; acute lung injury; LPS; p-NF-κBp65

Supported by the Innovation Training Program of Anhui Province (s202010379065), the Natural Science Foundation for Young Scholars of Anhui Province (2208085QH261) and the Research Platform Opening Project of Suzhou University (2020ykf19). Corresponding author: WANG Jing, E-mail: 919706556@qq.com

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种由多种诱因引起的急性肺炎症性疾病,重症可发展成急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory sistress syndrome, ARDS)而致死[1]。其临床症状发展迅速,可致多器官功能障碍。目前临床上主要有控制感染、机械通气、抗氧化治疗、糖皮质激素治疗等几种治疗方法。但以上治疗方法存在疗效不确切和副作用大等问题[2],因此需要寻找新型的有效治疗 ALI 的药物。

急性肺损伤的病因较为复杂,炎症级联反应、中性粒细胞的粘附及肺水肿与其发生发展密切相关[3]。炎症反应在 ALI 的病理过程中起着重要作用,其可通过信号转导途径激活炎症细胞,释放大量炎性细胞因子,如 TNF-α、IL-1β 及 IL-6。脂多糖又名内毒素(lipopolysaccharide, LPS),它是革兰阴性菌外膜的重要组成成分,常用于构建急性肺损伤模型,是包括急性肺损伤在内的各种炎症性疾病最常见的致病因素之一[4-5]。

老鹳草素(*geraniin*)是睡莲花、老鹳草、叶下珠等植物的主要活性成分,属于 β-D-吡喃葡萄糖,是一种黄色的结晶状的多酚类物质,它的化学式为 $C_{41}H_{28}O_{27}$,相对分子质量为 952.64,易溶于水、甲醇、乙醇等极性大的溶剂[6]。其具有多种生物活性如抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗菌等[7-8]。然而其对 LPS 诱导的 ALI 小鼠的作用报道较少。因此,本研究采用 LPS 诱导小鼠 ALI 模型,探讨老鹳草素的保护作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 本实验采用雌性 4 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠 48 只(合格证:20051128-2),体质量 18~22 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。动物饲养及实验方案均严格按照宿州学院动物伦理委员会动物实验规范执行。

1.1.2 药物与试剂 老鹳草素(纯度≥98%)购自上海源叶生物科技有限公司;LPS 购自上海源叶生物科技有限公司;IL-6、IL-1β、TNF-α 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自中国武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;苏木精、伊红、瑞氏染色液均购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.1.3 仪器 瑞士 infinite 多功能酶标仪;Rotina 380R 高速冷冻离心机;CX23 型生物显微镜;Milli-Q Synthesis 型超纯水系统。

### 1.2 方法

1.2.1 急性肺损伤模型的复制 将 48 只小鼠随机分为 6 组($n=8$):空白组(control 组,给予生理盐水)、LPS 组(给予生理盐水)、地塞米松组(Dex 组,2 mg/kg)、老鹳草素低剂量组(LD 组,10 mg/kg)、老鹳草素中剂量组(MD 组,20 mg/kg)、老鹳草素高剂量组(HD 组,

40 mg/kg)。造模前,空白组和 LPS 组每日灌胃生理盐水,地塞米松组及老鹳草素各剂量组小鼠按 0.1 mL/10 g 灌胃相应药物,每日 1 次,连续 3 d。第 3 天给药 1 h 后,除 control 组外,其余各组小鼠均于鼻内单次滴注 LPS 4 mg/kg 建立急性肺损伤模型[9]。

1.2.2 肺损伤指标检测

1.2.2.1 细胞分类计数 造模 6 h 后用异氟烷(35 mg/kg)麻醉小鼠,从眼眶内眦取血 0.5 mL,滴于载玻片上,涂片,用瑞氏染液染色,光学显微镜下计数巨噬细胞、中性粒细胞数量;剩余血液收集于 1.5 mL EP 管,于 4 ℃,4 500 r/min 离心 15 min,收集上清液,于-80 ℃冰箱保存;血液采集完毕后处死小鼠,分离气管,收集肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)[9]。于 4 ℃,2 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,离心所得细胞沉淀重悬后取 10 μL 用于细胞涂片,晾干后用瑞氏染液染色,光学显微镜下计数巨噬细胞、中性粒细胞数量[10]。

1.2.2.2 肺湿干(wet-to-dry,W/D)质量比测定 实验结束时,用异氟烷(35 mg/kg)麻醉小鼠,打开小鼠胸腔,取小鼠右肺。分离气管和食管,取右肺叶,立即测量湿质量。随后,将肺在 60 ℃下干燥 72 h 以去除所有水分,然后称量干燥的肺并计算肺的 W/D 质量比[11]。

1.2.2.3 肺 HE 染色 肺固定于 4%福尔马林溶液中,石蜡包埋,切成 4 μm 切片,置于玻片上进行 HE 染色[12]。

1.2.2.4 细胞因子测定 取血清及 BALF 上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书,分别加入各个试剂,根据标准曲线与光密度值[$D$(450)]计算各组上清液中炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平。

1.2.2.5 免疫组化检测小鼠肺组织 p-NF-κBp65 的表达 肺组织用 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片。二甲苯和脱水乙醇中脱蜡,柠檬酸钠缓冲液中微波处理,PBS 洗涤。内源性过氧化物酶活性被 3%过氧化氢阻断 20 min。每个样品用 5%山羊血清封闭 20 min 后,用 p-NF-κBp65 (1∶200)抗体处理,置于 4 ℃过夜。次日每个样品用 PBS 洗涤 3 次,山羊抗兔 IgG 二抗处理 20 min,再用 PBS 洗涤 3 次,用 3-3'二氨基联苯胺(DAB)染色,然后用苏木精染色。脱水、干燥后用中性胶固定并用显微镜观察。

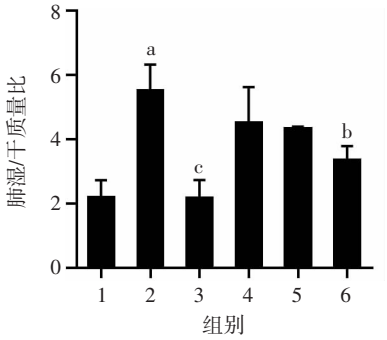
1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示。使用 SPSS 22.0 统计学软件分析。采用 Student's $t$ 检验对两组之间的差异进行显著性评估,并使用单向方差分析(ANOVA)对两组以上的差异进行评估。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 老鹳草素对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠肺 W/D 的影响

肺水肿程度可通过肺 W/D 质量比来评估。如图 1 所示,LPS 组 W/D 质量比明显高于 control 组,提示 LPS 诱导小鼠发生肺水肿($P<0.01$)。与 LPS 组相比,LD 组、MD 组的 W/D 并没有明显降低,但 Dex 组及 HD 组的 W/D 质量比明显降低($P<0.05$)。




1:空白组;2:LPS 组;3:Dex 组;4:LD 组;5:MD 组;6:HD 组 a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 组比较;c:$P<0.01$,与 LPS 组比较

**图 1 老鹳草素对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠肺组织 W/D 质量比的影响** ($n=8,\bar{x}\pm s$)

2.2 老鹳草素对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠肺组织病理学变化的影响

Control 组肺泡结构完整,无明显病理改变(图 2);而在 LPS 组中,炎性细胞浸润严重,肺泡间隔增厚,肺泡腔变小,肺泡水肿、充血;在 Dex 组和 LD、MD、HD 组,炎性细胞浸润减轻,不同剂量的老鹳草素减轻了肺损伤,炎性细胞浸润程度降低,这些结果均说明老鹳草素对 LPS 诱导的肺损伤有保护作用。

2.3 老鹳草素对小鼠血液中巨噬细胞和中性粒细胞的数量的影响

与 control 组相比,LPS 组中的巨噬细胞和中性粒细胞数量明显上升($P<0.01$);与 LPS 组相比,Dex 组和 LD、MD、HD 组显著降低急性肺损伤小鼠血液中巨噬细胞和中性粒细胞数量(图 3)。

2.4 老鹳草素对小鼠 BALF 中巨噬细胞和中性粒细胞的数量的影响

如图 4 所示,与 control 组相比,LPS 组中的巨噬细胞和中性粒细胞数量明显上升($P<0.01$);与 LPS 组相比,Dex 组和 LD、MD、HD 组小鼠 BALF 中巨噬细胞和中性粒细胞数量均显著降低($P<0.01$)。

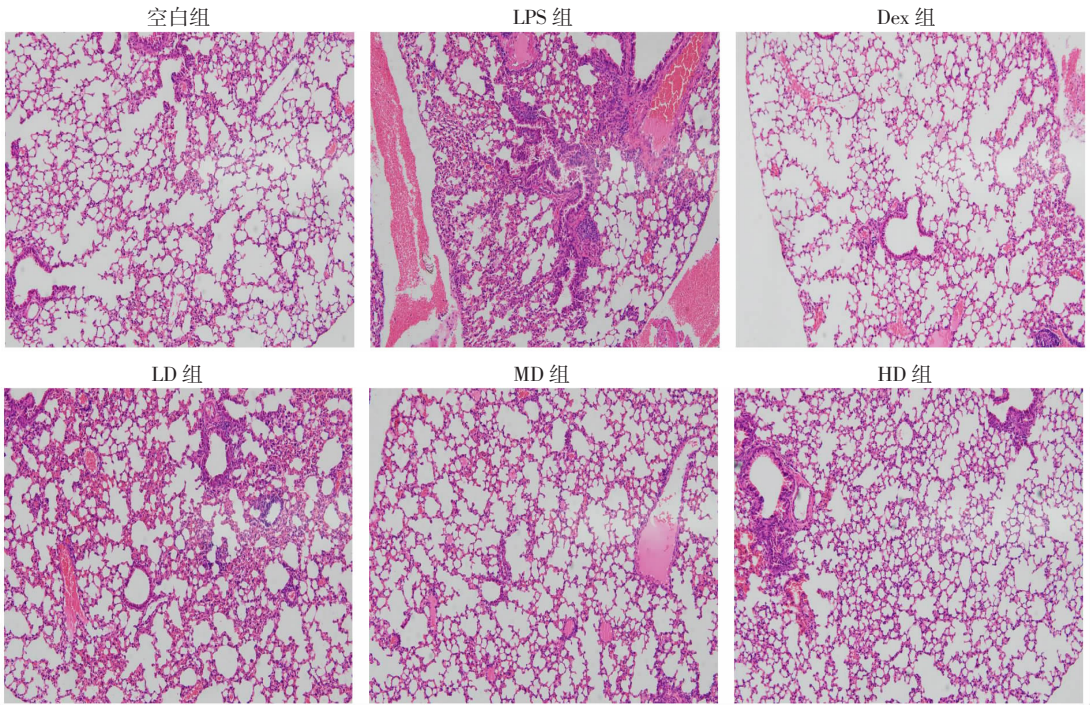
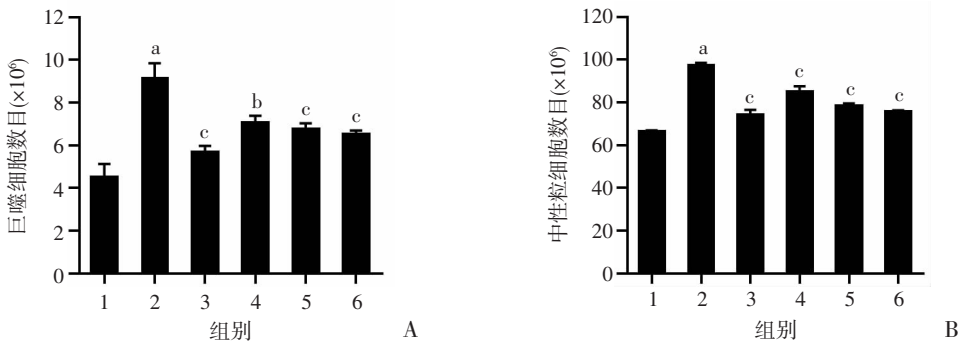
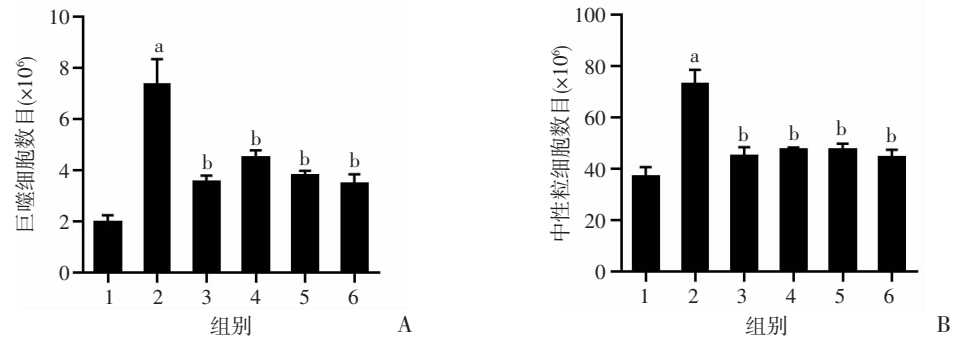



**图 2 HE 染色观察老鹳草素对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠肺组织病理形态的影响** (×100)




1:空白组;2:LPS 组;3:地塞米松组;4:LD 组;5:MD 组;6:HD 组 a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 组比较;c:$P<0.01$,与 LPS 组比较

**图 3 老鹳草素对 LPS 诱导急性损伤小鼠血液中巨噬细胞(A)和中性粒细胞(B)数目的影响** ($\bar{x}\pm s$,$n=8$)




1:空白组;2:LPS 组;3:地塞米松组;4:LD 组;5:MD 组;6:HD 组 a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.01$,与 LPS 组比较

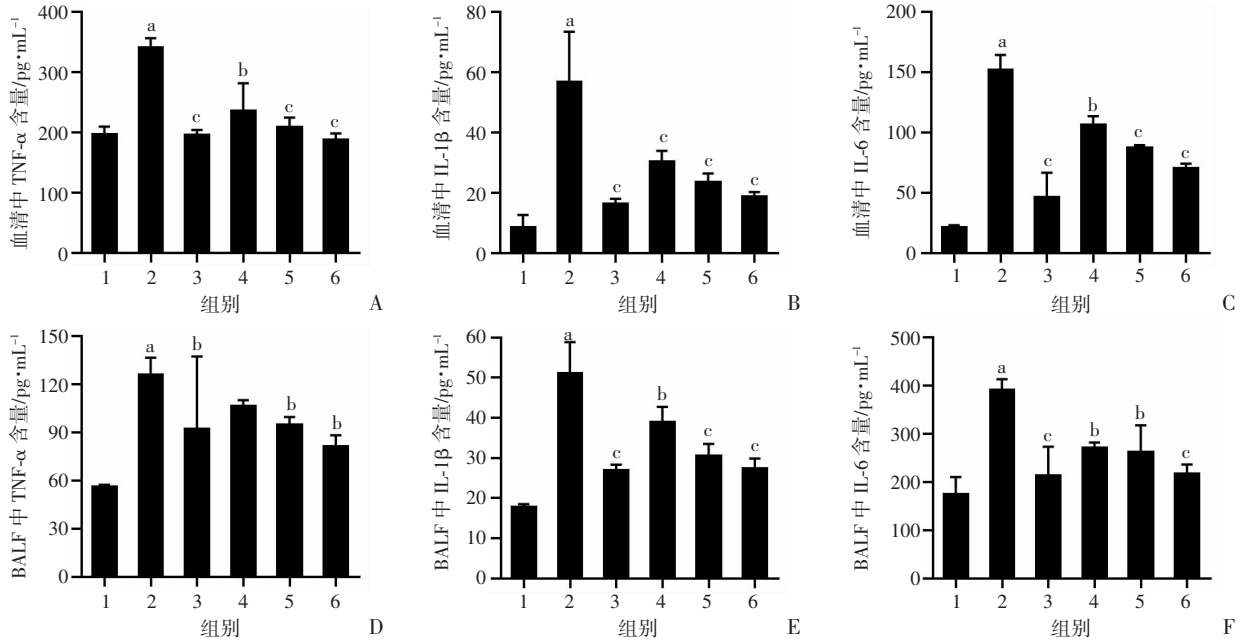
**图 4 老鹳草素对 LPS 诱导急性损伤小鼠 BALF 中巨噬细胞(A)和中性粒细胞(B)数目的影响** ($\bar{x}\pm s$,$n=8$)

### 2.5　老鹳草素对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠血清及 BALF 中 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的影响

血清及 BALF 中促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的水平是反映肺组织炎症程度的重要指标。如图 5 所示,与 control 组相比,LPS 组血清及 BALF 中 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的含量显著增加($P<0.01$);给予老鹳草素预处理后,与 LPS 比较,Dex 组和 LD、MD、HD 组小鼠血清及 BALF TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的含量明显降低($P<0.05$)。

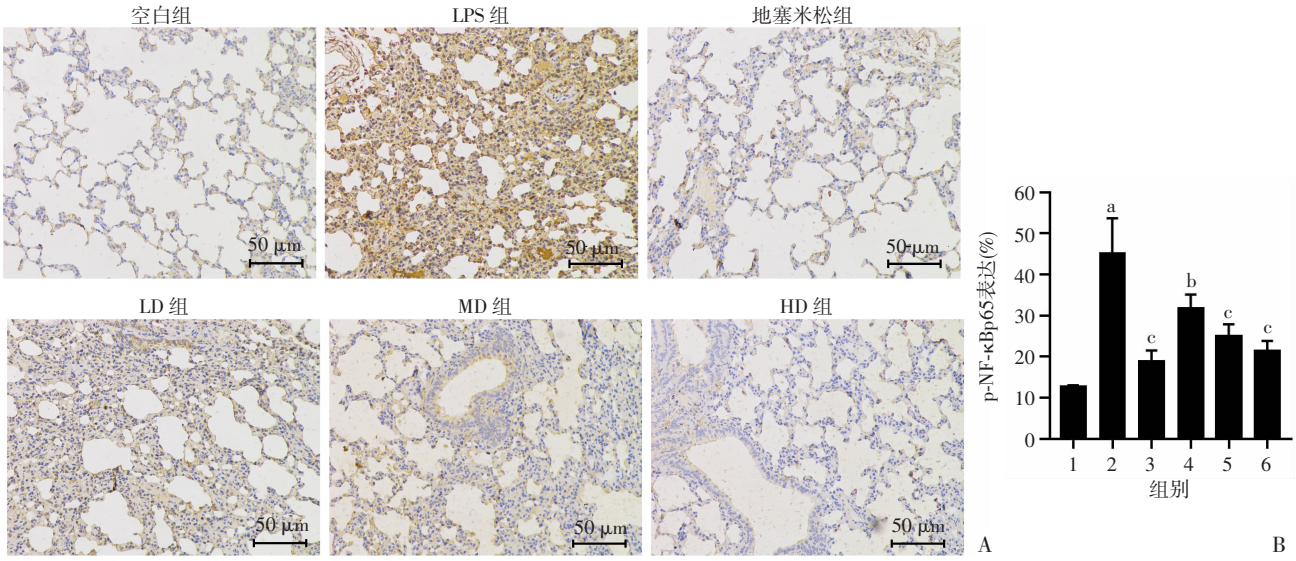
### 2.6　老鹳草素对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠肺组织 p-NF-κBp65 的影响

如图 6 所示,与 control 组比较,LPS 组中的肺组织 p-NF-κBp65 表达显著增加($P<0.01$);与 LPS 组比较,Dex 组和 LD、MD、HD 组小鼠肺组织中 p-NF-κBp65 表达显著降低($P<0.05$)。




1:空白组;2:LPS 组;3:地塞米松组;4:LD 组;5:MD 组;6:HD 组　a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 组比较;c:$P<0.01$,与 LPS 组比较

**图 5　老鹳草素对 LPS 诱导急性损伤小鼠血清及 BALF 中 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 含量的影响**　($\bar{x}\pm s, n=8$)




A:HE 染色观察各组小鼠肺组织 p-NF-κBp65 免疫组化染色;B:p-NF-κBp65 免疫组化染色定量分析　1:空白组;2:LPS 组;3:地塞米松组;4:LD 组;5:MD 组;6:HD 组　a:$P<0.01$,与空白组比较;b:$P<0.05$,与 LPS 组比较;c:$P<0.01$,与 LPS 组比较

**图 6　免疫组化法检测老鹳草素对急性肺损伤小鼠肺组织 p-NF-κBp65 表达的影响**　($\bar{x}\pm s, n=8$)

## 3 讨论

ALI 是一种严重的呼吸疾病,其引起的机体炎症反应会进一步损伤肺组织,其发生率和病死率均较高。而革兰阴性菌感染是 ALI 最常见的也是最重要的致病因素之一[13-14]。LPS 是建立 ALI 动物模型常用的诱导剂[15-16]。LPS 可通过激活中性粒细胞,诱导机体大量炎症因子生成,并释放炎性介质触发炎症反应[17]。目前 ALI 的临床疗效并不显著,需寻找治疗 ALI 的有效药物。有研究报道,老鹳草素具有抗炎、抗病毒、抗骨质疏松等作用[6]。但关于老鹳草素对于 ALI 的作用及作用机制的研究鲜少报道。本文通过鼻滴 LPS 构建急性肺损伤小鼠模型研究老鹳草素对于 ALI 作用。

由小鼠肺组织的 HE 染色结果显示空白组小鼠肺组织结构正常,未见明显的病理改变,但 LPS 组小鼠肺组织出现了明显的损伤和炎症表现,肺泡腔内有大量炎性细胞浸润,肺泡结构完整性被破坏,部分肺泡出现塌陷,而老鹳草素组和 Dex 组小鼠上述症状明显减轻。老鹳草素预处理还可抑制 LPS 导致的小鼠肺湿干质量比的增加,肺湿干质量比客观上反映了毛细管通透性的相对程度,是衡量肺水肿的重要指标[18-19]。由上述结果可知,老鹳草素可通过降低肺微血管通透性,改善肺微循环,减轻 LPS 导致的肺水肿,而对肺组织起到一定的保护作用。

ALI 早期症状主要表现为炎症反应,各种炎症因子促进 ALI 的发展[20-21]。ALI 发生时肺泡巨噬细胞和上皮细胞分泌大量的 IL-1β,IL-1β 促进中性粒细胞和巨噬细胞向血管及肺泡中募集,进而损伤血管内皮细胞及肺泡上皮细胞,导致肺泡毛细血管通透性增加,致肺水肿,其是炎症诱导的重要中介物[22]。IL-1β 通过下游细胞因子 TNF-α 及 IL-6 发挥作用;TNF-α 是重要的启动因子,引发“瀑布效应”[23];IL-6 是一种具有中枢调节作用的多功能生长因子,单核巨噬细胞是其主要来源,能促进炎症发展,影响巨噬细胞的生长和分化,在炎症方面发挥关键作用。血清及 BALF 中 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的含量均能反映炎症的严重程度。本研究结果显示,LPS 组血液及 BALF 中巨噬细胞及中性粒细胞数目明显增加,血清及 BALF 中炎症因子 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的含量明显增加,而 Dex 及老鹳草素的预处理能显著降低血液及 BALF 中巨噬细胞及中性粒细胞数目,并能显著降低血清及 BALF 中炎症因子 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 的含量,说明老鹳草素有良好的抗炎活性,对 LPS 诱导的促炎性细胞因子的释放有明显的抑制作用。

NF-κB 即核转录因子,也是促进急性肺损伤发展的一个重要的调控蛋白,可参与调节机体的各种反应。NF-κB 能通过调控机体分泌多种促炎因子,包括 TNF-α、IL-1β、IL-10、IL-6 等,来破坏肺泡毛细血管的完整性,诱导大批的单核-巨噬细胞、中性粒细胞聚集于肺部,加重炎症的发生,导致肺水肿。本实验结果显示:与 control 组比较,LPS 组 NF-κB 表达水平明显升高;与 LPS 组比较,老鹳草素的预处理能明显降低 p-NF-κBp65 的表达,这与炎症因子、肺组织的病理学变化结果相一致,说明老鹳草素可通过调控 p-NF-κBp65 蛋白的表达减少巨噬细胞、中性粒细胞的聚集,减少炎性细胞因子的释放、改善肺组织损伤。

**参考文献:**


[1] BELLANI G, PHAM T, LAFFEY J, *et al*. Incidence of acute respiratory distress syndrome: reply[J]. JAMA, 2016, 316(3): 347. DOI: 10.1001/jama.2016.6471.

[2] BAO H, GAO F Y, XIE G G, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits apoptosis of pulmonary endothelial cells during acute lung injury through suppressing miR-4262[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(2): 759-767. DOI: 10.1159/000430393.

[3] JIA H P, SODHI C P, YAMAGUCHI Y, *et al*. Pulmonary epithelial TLR4 activation leads to lung injury in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Immunol, 2016, 197(3): 859-871. DOI: 10.4049/jimmunol.1600618.

[4] ROCCO P R M, NIEMAN G F. ARDS: what experimental models have taught us[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 806-810. DOI: 10.1007/s00134-016-4268-9.

[5] JIANG K F, GUO S, YANG C, *et al*. Barbaloin protects against lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by inhibiting the ROS-mediated PI3K/AKT/NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64: 140-150. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.08.023.

[6] 李倩, 买吾拉江·阿不都热衣木, 徐芳, 等. 老鹳草素药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2016.08.034.
LI Q, ABUDUREYIMU M W L J, XU F, *et al*. Research progress in pharmaceutical activities of *geraniin*[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2016, 23(8): 125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2016.08.034.

[7] KANG K A, LEE I K, ZHANG R, *et al*. Radio protective effect of *geraniin via* the inhibition of apoptosis triggered by γ-radiation-induced oxidative stress[J]. Cell Biol Toxicol, 2011, 27(2): 83-94. DOI: 10.1007/s10565-010-9172-4.

[8] LI J Y, HUANG H, FENG M Q, *et al*. *In vitro* and *in vivo* anti-hepatitis B virus activities of a plant extract from *Geranium carolinianum* L[J]. Antiviral Res, 2008, 79(2): 114-120. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.03.001.

[9] 曹志敏, 唐明美, 文强, 等. 内毒素所致急性肺损伤动物模型的研究进展[J]. 实验动物科学, 2017, 34(1): 62-65, 70. DOI:1006-6179(2017)01-0062-04.
CAO Z M, TANG M M, WEN Q, *et al*. Research progress of endotoxin-induced ALI models[J]. Lab Animal Sci, 2017, 34(1): 62-65, 70. DOI:1006-6179(2017)01-0062-04.

[10] 刘畅, 程晓丹, 孙家安, 等. 绿原酸通过调控 miR-223/NLRP3 轴减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(3): 280-288. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.240248.
LIU C, CHENG X D, SUN J A, *et al*. Mechanism of chlorogenic acid reducing lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by regulating miR-223/NLRP3 axis[J]. J Central South Univ Med Sci, 2022, 47(3): 280-288. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.240248.

[11] 秦臻, 汪勃, 谭赵霞, 等. 姜黄素抑制 TLR4/HMGB1 通路保护脂多糖诱导急性肺损伤的作用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 685-688. DOI:10.7507/1007-4848.202002050.
QIN Z, WANG B, TAN Z X, *et al*. Curcumin inhibits toll-like receptor 4/high mobility group box 1 pathway to protect lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 27(6): 685-688. DOI:10.7507/1007-4848.202002050.

[12] 邱建磊. 谷氨酰胺对机械通气肺损伤的保护作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2018.
QIU J L. Theprotective effect and mechanisms of glutamine on ventilator-induced lung injury[D]. Jinan: Shandong University, 2018.

[13] BRACKETT D J, LERNER M R, LACQUEMENT M A, *et al*. A synthetic lipopolysaccharide-binding peptide based on the neutrophil-derived protein CAP37 prevents endotoxin-induced responses in conscious rats[J]. Infect Immun, 1997, 65(7): 2803-2811. DOI: 10.1128/iai.65.7.2803-2811.1997.

[14] WANG J, LIU Y T, XIAO L, *et al*. Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF-kB pathway[J]. Inflammation, 2014, 37(6): 2085-2090. DOI: 10.1007/s10753-014-9942-x.

[15] BAYSTON K F, COHEN J. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxaemia[J]. J Med Microbiol, 1990, 31(2): 73-83. DOI: 10.1099/00222615-31-2-73.

[16] MENDEN H, WELAK S, COSSETTE S, *et al*. Lipopolysaccharide (LPS)-mediated angiopoietin-2-dependent autocrine angiogenesis is regulated by NADPH oxidase 2 (Nox2) in human pulmonary microvascular endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2015, 290(9): 5449-5461. DOI: 10.1074/jbc.M114.600692.

[17] RAHMAN I, SKWARSKA E, MACNEE W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1997, 52(6): 565-568. DOI: 10.1136/thx.52.6.565.

[18] DUANY L, LEAROYD J, MELITON A Y, *et al*. Inhibition of Pyk2 blocks lung inflammation and injury in a mouse model of acute lung injury[J]. Respir Res, 2012, 13(1): 4. DOI: 10.1186/1465-9921-13-4.

[19] WANG J, MA C H, WANG S M. Effects of acteoside on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury via regulation of NF-κB pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 285(2): 128-135. DOI: 10.1016/j.taap.2015.04.004.

[20] LI Y C, YEH C H, YANG M L, *et al*. Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NFκB pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 383608. DOI: 10.1155/2012/383608.

[21] DOLINAY T, KIM Y S, HOWRYLAK J, *et al*. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(11): 1225-1234. DOI: 10.1164/rccm.201201-0003OC.

[22] YOSHINARI D, TAKEYOSHI I, KOIBUCHI Y, *et al*. Effects of a dual inhibitor of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Crit Care Med, 2001, 29(3): 628-634. DOI: 10.1097/00003246-200103000-00029.

[23] SUSANTITAPHONG P, PERIANAYAGAM M C, TIGHIOUART H, *et al*. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 123(1/2): 67-73. DOI: 10.1159/000351684.

(收稿:2022-04-25;修回:2022-05-18)
(编辑 栾 嘉)