

本文引用: 苑 萌, 董慧文, 刘佳丽, 冯学辉, 韩宝华, 韩树池, 张志斌, 卢 晶. 麻黄水提物减轻脂多糖诱导急性肺损伤的作用及机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(12): 2185-2190.

麻黄水提物减轻脂多糖诱导急性肺损伤的作用及机制研究

苑 萌, 董慧文, 刘佳丽, 冯学辉, 韩宝华, 韩树池*, 张志斌, 卢 晶

河北北方学院附属第一医院急诊科, 河北 张家口 075000

〔摘要〕 目的 研究麻黄水提物通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)/硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/Nod 样受体蛋白 3(Nod like receptor protein 3, NLRP3)通路减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的作用及机制。方法 雄性SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、麻黄水提物(400 mg/kg)组、三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO, 110 mg/kg)组、麻黄水提物(400 mg/kg)+ TMAO(110 mg/kg)组,灌胃给药 10 d 后采用腹腔注射 LPS(5 mg/kg)的方法建立 LPS 诱导 ALI 模型。造模后 6 h,检测肺组织病理改变,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中炎症细胞分类,血清及 BALF 中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量,肺组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、总抗氧化力(total antioxidant capacity, T-AOC)含量、ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平。结果 模型对照组大鼠出现肺组织内炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚的病理改变,BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量,血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 含量,肺组织中 MDA 含量、ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平均高于正常对照组($P<0.05$);肺组织中 T-AOC 含量低于正常对照组($P<0.05$)。麻黄水提物组大鼠肺组织的病理改变较模型对照组改善,BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量,血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 含量,肺组织中 MDA 含量、ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平均低于模型对照组($P<0.05$);肺组织中 T-AOC 含量高于模型对照组($P<0.05$)。麻黄水提物+TMAO 组大鼠肺组织的病理改变较麻黄水提物组加重,BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量,血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 含量,肺组织中 MDA 含量、ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平均高于麻黄水提物组($P<0.05$);肺组织中 T-AOC 含量低于麻黄水提物组($P<0.05$)。结论 麻黄水提物可减轻 LPS 诱导 ALI,并抑制炎症反应和氧化应激反应,其可能的分子机制与抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 通路有关。

〔关键词〕 急性肺损伤;麻黄水提物;活性氧;硫氧还蛋白相互作用蛋白;Nod 样受体蛋白 3

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.12.007

Effects and mechanism of ephedra aqueous extract on alleviating lipopolysaccharide-induced acute lung injury

YUAN Meng, DONG Huiwen, LIU Jiali, FENG Xuehui, HAN Baohua, HAN Shuchi*, ZHANG Zhibin, LU Jing

Department of Emergency, The First Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the effects and mechanism of ephedra aqueous extract on alleviating lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI) by the reactive oxygen species (ROS) / thioredoxin-interacting protein (TXNIP) / Nod like receptor protein 3 (NLRP3) pathways. **Methods** Male SD rats were randomized into normal control, model, ephedra aqueous extract (400 mg/kg), trimethylamine N-oxide (TMAO, 110 mg/kg), and ephedra aqueous extract (400 mg/kg) + TMAO (110 mg/kg) groups. After 10 d of

〔收稿日期〕2023-05-26

〔基金项目〕河北省卫生健康委员会科研基金项目(20231403)。

〔第一作者〕苑 萌,男,主治医师,研究方向:急诊医学。

〔通信作者〕* 韩树池,男,主任医师,E-mail: zjkshansuchi@sina.cn。

gavage, LPS-induced ALI model was established by intraperitoneal injection of LPS (5 mg/kg). Six hours after modeling, pathological changes in lung tissue, classification of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), the content of interleukin (IL)-1 β , IL-18, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and BALF, and the content of malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (T-AOC), ROS activity, and the expression levels of TXNIP and NLRP3 in lung tissue were determined. **Results** The model control group rats showed pathological changes including infiltration of inflammatory cells in lung tissue, thickening of alveolar septa, and the number of neutrophils, lymphocytes, and eosinophils in BALF, the content of IL-1 β , IL-18, TNF- α in serum and BALF, and the content of MDA, ROS activity, and the expression levels of TXNIP and NLRP3 in lung tissue were higher than those in the normal control group ($P<0.05$), while the T-AOC content in lung tissue was lower than that in the normal control group ($P<0.05$). The pathological changes in the lung tissue of ephedra aqueous extract group were significantly improved compared with the model control group. The number of neutrophils, lymphocytes, eosinophils in BALF, the content of IL-1 β , IL-18, TNF- α in serum and BALF, and the content of MDA, ROS activity, and the expression levels of TXNIP and NLRP3 in lung tissue were lower than those in the model control group ($P<0.05$), while the T-AOC content in lung tissue was higher than that in the model control group ($P<0.05$). The pathological changes in the lung tissue of the ephedra aqueous extract + TMAO group were more severe than those in the ephedra aqueous extract group, the number of neutrophils, lymphocytes, eosinophils in BALF, the content of IL-1 β , IL-18, TNF- α in serum and BALF, and the content of MDA, ROS activity, and the expression levels of TXNIP and NLRP3 in lung tissue were higher than those in the ephedra aqueous extract group ($P<0.05$), while the T-AOC content in lung tissue was lower than that in the ephedra aqueous extract group ($P<0.05$). **Conclusion** Ephedra aqueous extract can alleviate LPS-induced ALI and inhibit inflammatory and oxidative stress responses, and its possible mechanism is related to the inhibition of the ROS/TXNIP/NLRP3 pathways.

[**Keywords**] acute lung injury; ephedra aqueous extract; reactive oxygen species; thioredoxin interacting protein; Nod like receptor protein 3

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是在严重感染、休克、创伤等非心源性疾病过程中由肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成的弥漫性肺间质及肺泡水肿,临床上以进行性低氧血症和呼吸窘迫为主要表现,具有病死率高、救治难度大的特点^[1-2]。相关的分子生物学研究显示,活性氧(reactive oxygen species, ROS)/硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/Nod 样受体蛋白 3(Nod like receptor protein 3, NLRP3)通路介导的炎症反应、氧化应激反应在多种 ALI 模型中与肺损伤加重有关^[3-4]。麻黄是具有抗炎、清除自由基、免疫调节等活性的药物,相关的动物实验证实麻黄水提物对药物性肾损伤、药物性肝损伤具有保护作用,并且其脏器保护作用与抑制炎症反应及氧化应激有关^[5-6]。为深入认识麻黄水提物在 ALI 中的治疗价值,本文以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导 ALI 大鼠为对象,研究麻黄水提物通过 ROS/TXNIP/NLRP3 通路减轻 ALI 的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 SD 雄性大鼠购于北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号为[SCXK(京)2016-

0011], 8 周龄,体质量 240~260 g,共 72 只。饲养条件:12 h 昼夜交替,自由饮食、饮水,温度 25 ℃,相对湿度 50%。实验过程遵循 3R 原则。动物实验在河北北方学院实验动物中心开展,使用许可:SYXK(冀)2019-004。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:HBNV202307012098)。

1.2 药品及试剂

LPS(批号:82857-67-8)购自美国 Sigma 公司;麻黄水提物由医院药剂科制备;ROS/NLRP3 激动剂三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)(批号:1184-78-7)购自美国 MCE 公司;白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的酶联免疫吸附检测试剂盒(批号:SP12250)购自武汉赛培生物科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)、总抗氧化力(total antioxidant capacity, T-AOC)及 ROS 检测试剂盒(批号分别为 SP30131、SP15821、SP13358)购自武汉赛培生物科技有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(批号:G1120)购自北京索莱宝科技有限公司;TXNIP、NLRP3 特异性一抗(批号:ab263899)及 β -actin 特异性一抗(批号:ab8226)购自美国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物分组、给药及脂多糖诱导肺损伤 实验动物分为正常对照组、模型组、麻黄水提取物、TMAO组、麻黄水提取物+TMAO组,每组8只。每组均在造模前进行灌胃给药,方法如下:正常对照组、模型组给予1 mL/100 g生理盐水灌胃,每日1次,连续10 d;麻黄水提取物参照文献[5-6],将400 mg/kg麻黄水提取物溶于1 mL/100 g生理盐水中灌胃,每日1次,连续10 d;TMAO组参照文献[4],将100 mg/kg TMAO溶于1 mL/100 g生理盐水中灌胃,每日1次,连续10 d;麻黄水提取物+TMAO组将400 mg/kg麻黄水提取物和100 mg/kg TMAO溶于1 mL/100 g生理盐水中灌胃,每日1次,连续10 d。末次给药后24 h,除正常对照组外,其余各组均参照文献[7]进行LPS诱导ALI造模,方法如下:腹腔注射0.5 mL LPS溶液、剂量5 mg/kg,复制LPS诱导ALI模型,正常对照组大鼠腹腔注射等量生理盐水。

1.3.2 标本取材及保存 造模后6 h,采用断头法处死大鼠,于断头处留取外周血8 mL,3 000×g离心5 min,分离血清并在-80 ℃储存。剪开大鼠胸部皮肤暴露胸腔,分离并结扎右侧支气管,从左侧主支气管注入磷酸盐缓冲液,观察到肺部膨隆后抽回液体,重复操作3次,合并3次回抽的缓冲液,250×g离心10 min,分离上清作为肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),放入-80 ℃储存。取右侧肺组织,生理盐水清洗后,一部分在4%多聚甲醛中固定、制作石蜡切片,另一部分在液氮中冷冻后放入-80 ℃储存。

1.3.3 肺组织病理改变的检测 取肺组织的石蜡切片,按照HE染色试剂盒的说明书进行染色操作,封片后在显微镜下观察肺组织病理改变。

1.3.4 细胞因子含量的检测 取血清样本和BALF样本,按照酶联免疫吸附检测试剂盒进行操作,检测IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的含量。

1.3.5 氧化应激指标及ROS活力的检测 取液氮冷冻的肺组织约30 mg,加入生理盐水200 μ L,研磨后将组织研磨液在4 ℃以12 000×g离心10 min,取上清并按照试剂盒的说明书进行操作,检测MDA、T-AOC的含量及ROS的活力。

1.3.6 蛋白表达的检测 取液氮冷冻的肺组织约30 mg,加入200 μ L裂解液,匀浆提取组织蛋白并检测浓度,将含有30 μ g蛋白的样本加入聚丙烯酰胺凝胶中进行Western blot实验。电泳分离不同分子量的蛋白后电转移至硝酸纤维素膜,用5%脱脂牛奶室温封闭硝酸纤维素膜1 h,用TXNIP一抗(1:600稀释)、NLRP3一抗(1:400稀释)、TXNIP一抗(1:250稀释)、 β -actin一抗(1:5 000稀释)4 ℃孵育硝酸纤维素膜过夜。次日,用辣根过氧化物酶二抗(1:2 000稀释)室温孵育硝酸纤维素膜1 h,最后在凝胶成像系统(上海天能公司)内显影得到蛋白条带,计算蛋白条带的灰度值,以 β -actin为内参,计算TXNIP、NLRP3的蛋白表达水平。

1.3.7 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计学处理,实验数据均为计量资料,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 麻黄水提取物及TMAO对LPS诱导ALI大鼠肺组织病理改变的影响

正常对照组大鼠肺组织形态正常、结构清晰,未见明显炎症细胞浸润;模型组和TMAO组大鼠均出现肺组织内炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚的病理改变;麻黄水提取物组大鼠肺组织内炎症细胞浸润减少、肺泡间隔增厚改善;麻黄水提取物+TMAO组大鼠肺组织内炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚的病理改变较麻黄水提取物组加重。详见图1。

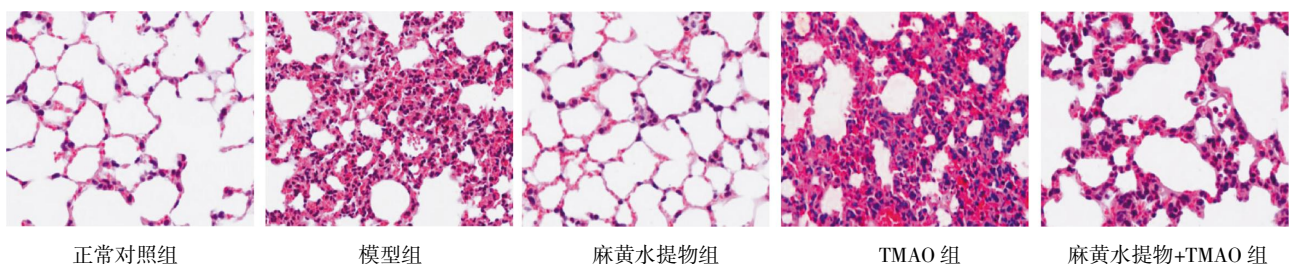


图1 各组大鼠肺组织的HE染色($\times 400$)

2.2 麻黄水提取物及 TMAO 对 LPS 诱导 ALI 大鼠 BALF 中炎症细胞分类的影响

模型组大鼠 BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量均高于正常对照组 ($P<0.05$); 麻黄水提取物组大鼠 BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量均低于模型组 ($P<0.05$); TMAO 组大鼠 BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量均高于模型组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 麻黄水提取物+TMAO 组大鼠 BALF 中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的数量均高于麻黄水提取物组、低于 TMAO 组 ($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠 BALF 中炎症细胞分类的比较 ($\times 10^6/L$)

组别	n	中性粒细胞	淋巴细胞	嗜酸性粒细胞
正常对照组	8	1.44±0.16	2.28±0.22	0.27±0.03
模型组	8	5.52±0.49*	7.58±0.69*	3.48±0.42*
麻黄水提取物组	8	2.63±0.24 [#]	3.94±0.34 [#]	1.24±0.15 [#]
TMAO 组	8	5.69±0.54	7.83±0.74	3.71±0.49
麻黄水提取物+TMAO 组	8	4.20±0.32 ^{##}	5.62±0.49 ^{##}	2.52±0.29 ^{##}

注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, [#] $P<0.05$; 与麻黄水提取物组比较, ^{##} $P<0.05$; 与 TMAO 组比较, [§] $P<0.05$ 。

2.3 麻黄水提取物及 TMAO 对 LPS 诱导 ALI 大鼠血清及 BALF 中炎症细胞因子的影响

模型组大鼠血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的含量比例均高于正常对照组 ($P<0.05$); 麻黄水提取物组大鼠血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的含量均低于模型组 ($P<0.05$); TMAO 组大鼠血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的含量均高于模型组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 麻黄水提取物+TMAO 组大鼠血清及 BALF 中 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的含量均高于麻黄水提取物组、低于 TMAO 组 ($P<0.05$)。详见表 2。

2.4 麻黄水提取物及 TMAO 对 LPS 诱导 ALI 大鼠肺组织中氧化应激水平的影响

模型组大鼠肺组织中 MDA 的含量高于对照

组, T-AOC 的含量低于正常对照组 ($P<0.05$); 麻黄水提取物组大鼠肺组织中 MDA 的含量均低于模型组、T-AOC 的含量高于模型组 ($P<0.05$); TMAO 组大鼠肺组织中 MDA 的含量高于模型组、T-AOC 的含量低于模型组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 麻黄水提取物+TMAO 组大鼠肺组织中 MDA 的含量高于麻黄水提取物组、低于 TMAO 组, T-AOC 的含量低于麻黄水提取物组、高于 TMAO 组 ($P<0.05$)。详见表 3。

2.5 麻黄水提取物及 TMAO 对 LPS 诱导 ALI 大鼠肺组织中 ROS/TXNIP/NLRP3 通路的影响

模型组大鼠肺组织中 ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平均高于正常对照组 ($P<0.05$); 麻黄水提取物组大鼠肺组织中 ROS 活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平均低于模型组 ($P<0.05$); TMAO 组大鼠肺组织中 ROS 的活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平高于模型组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 麻黄水提取物+TMAO 组大鼠肺组织中 ROS 的活力及 TXNIP、NLRP3 的表达水平高于麻黄水提取物组、低于 TMAO 组 ($P<0.05$)。详见图 2 和表 4。

3 讨论

ALI 是临床常见的呼吸系统危重症, 系有非心源性因素引起的急性呼吸窘迫, 表现为顽固性低氧血症, 严重者可发展为多器官功能障碍, 甚至死亡。从分子生物学机制分析, 该病是失控性炎症反应引起的急性肺组织病理损伤, 其特征为炎症细胞在肺内大量浸润、炎症介质过度释放, 同时伴有 ROS 大量产生、氧化应激反应激活^[8-9]。因此, 针对 ALI 的炎症反应和氧化应激反应进行抗炎及抗氧化治疗, 对减轻肺损伤、降低死亡率具有积极意义。

麻黄是麻黄属植物草麻黄、中麻黄、木贼麻黄的干燥草质茎, 其水提取物具有抑制炎症反应、清除氧自由基、调节免疫应答等作用^[10-11], 用于药物性肝损伤

表 2 各组大鼠血清及 BALF 中炎症细胞因子含量的比较

组别	n	血清/(ng/mL)			BALF/(pg/mL)		
		IL-1 β	IL-18	TNF- α	IL-1 β	IL-18	TNF- α
正常对照组	8	13.57±1.25	5.85±0.46	11.93±1.34	20.21±1.85	8.59±0.78	34.58±2.95
模型组	8	73.57±6.58*	41.36±3.85*	82.93±7.75*	117.66±12.52*	86.52±7.62*	209.18±17.68*
麻黄水提取物组	8	30.12±3.23 [#]	11.32±1.44 [#]	34.42±4.12 [#]	45.31±4.23 [#]	27.22±2.42 [#]	71.42±6.79 [#]
TMAO 组	8	78.62±6.77	44.09±4.71	86.57±8.12	124.03±13.26	90.14±8.23	217.68±20.32
麻黄水提取物+TMAO 组	8	61.32±6.27 ^{##}	29.32±3.24 ^{##}	63.85±6.23 ^{##}	89.39±8.38 ^{##}	71.32±7.64 ^{##}	152.32±13.47 ^{##}

注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, [#] $P<0.05$; 与麻黄水提取物组比较, ^{##} $P<0.05$; 与 TMAO 组比较, [§] $P<0.05$ 。

表3 各组大鼠肺组织中氧化应激水平的比较

组别	n	MDA/(nmol/mg)	T-AOC/(U/mg)
正常对照组	8	1.08±0.11	9.91±0.82
模型组	8	6.24±0.62*	3.26±0.31*
麻黄水提取物组	8	2.76±0.24 [#]	7.82±0.68 [#]
TMAO组	8	6.51±0.76	3.11±0.36
麻黄水提取物+TMAO组	8	4.95±0.44 ^{##}	4.15±0.38 ^{##}

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与麻黄水提取物组比较,^{##} $P<0.05$;与TMAO组比较,^{##} $P<0.05$ 。

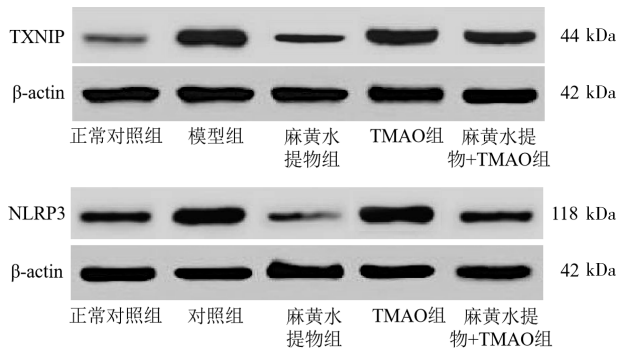


图2 各组大鼠肺组织中TXNIP、NLRP3的蛋白表达

表4 各组大鼠肺组织中ROS活力及TXNIP、NLRP3表达水平的比较

组别	n	ROS/(U/mg)	TXNIP	NLRP3
正常对照组	8	1.08±0.10	0.31±0.03	0.45±0.04
模型组	8	8.77±0.79*	0.92±0.08*	1.06±0.11*
麻黄水提取物组	8	2.94±0.26 [#]	0.40±0.03 [#]	0.32±0.03 [#]
TMAO组	8	9.01±0.94	0.95±0.10	1.12±0.12
麻黄水提取物+TMAO组	8	6.67±0.62 ^{##}	0.73±0.06 ^{##}	0.58±0.05 ^{##}

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与麻黄水提取物组比较,^{##} $P<0.05$;与TMAO组比较,^{##} $P<0.05$ 。

及肾损伤动物模型的治疗,起到脏器保护作用,并减轻炎症反应和氧化应激反应^[5-6]。LPS诱导ALI是研究ALI常用的动物模型^[12-13],本研究在LPS诱导ALI大鼠中观察麻黄水提取物减轻ALI的治疗效果。结果显示:腹腔注射LPS后模型大鼠出现了肺组织内炎症细胞浸润、肺泡间隔增厚的病理改变,符合ALI特征,表明造模成功;经麻黄水提取物干预后,肺组织的病理改变明显减轻,提示麻黄水提取物对LPS诱导ALI具有一定保护作用。

麻黄水提取物的肾脏保护和肝脏保护作用与抑制炎症反应和氧化应激反应有关。ALI发生及进展过程中炎症反应激活的特征是中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞在肺内浸润增多,多种炎症细胞因子如(IL-1 β 、IL-18、TNF- α)释放增加。因此,检测炎症细胞数目及炎症细胞因子含量

能够反映ALI进程中炎症反应的程度^[14-15]。氧化应激反应激活的特征是ROS生成增多,引起脂质损伤并生成产物MDA,同时消耗多种抗氧化物并引起T-AOC降低,检测ROA及MDA、T-AOC能够反映ALI进程中氧化应激的程度^[16-17]。本研究中,LPS诱导ALI大鼠的BALF中炎症细胞数量、血清及BALF中炎症细胞因子含量、肺组织中ROS及MDA含量均增加,而T-AOC含量降低,符合炎症反应及氧化应激反应激活的ALI特征。经麻黄水提取物干预后,炎症细胞数量、炎症细胞因子及ROS、MDA含量降低,T-AOC含量增加,提示麻黄水提取物用于LPS诱导ALI的治疗对炎症反应和氧化应激反应具有抑制作用。

多项研究表明,ROS/TXNIP/NLRP3在肺炎、ALI、脓毒症等模型中与炎症反应、氧化应激反应的调控密切相关^[18-19]。ROS不仅具有氧化活性,能直接介导氧化应激,导致组织的氧化损伤,还可促进TXNIP的表达,TXNIP能激活NLRP3炎症小体并引起下游多种炎症因子的成熟和释放,进而介导炎症反应的级联放大激活。本研究中,模型组大鼠肺组织中TXNIP、NLRP3的表达均增加;经麻黄水提取物干预后,肺组织中TXNIP、NLRP3的表达均能降低。TMAO是ROS激活剂,本研究单独使用TMAO干预后进行LPS诱导ALI造模,与模型组比较,TMAO组各项指标差异不显著,提示模型组大鼠体内ROS/TXNIP/NLRP3通路已处于充分激活状态,加用TMAO并不会进一步激活该通路,这一结果与国内王亚静在重症肺炎大鼠中的研究结果接近^[4];而与仅接受麻黄水提取物干预的大鼠比较,经麻黄水提取物与TMAO联合干预后大鼠的肺损伤明显加重,炎症反应及氧化应激反应也发生激活,提示麻黄水提取物干预减轻LPS诱导ALI的作用与抑制ROS/TXNIP/NLRP3通路有关。

综上所述,麻黄水提取物能减轻LPS诱导ALI、抑制肺部炎症反应和氧化应激,其机制可能与抑制ROS/TXNIP/NLRP3通路有关。麻黄水提取物的生物学作用多样且复杂,是否还通过其他分子通路发挥减轻ALI的作用尚不清楚,故而后续进一步探索其他信号通路在麻黄水提取物减轻ALI中的作用,有助于更全面地认识该药物的治疗价值及机制。

参考文献

- [1] AURIEMMA C L, ZHUO H J, DELUCCHI K, et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(6): 1222-1231.
- [2] ZHENG Y X, WANG J P, LING Z Y, et al. A diagnostic model for sepsis-induced acute lung injury using a consensus machine learning approach and its therapeutic implications[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 620.
- [3] LENG MA BONDA W, FOURNET M, ZHAI R Y, et al. Receptor for advanced glycation end-products promotes activation of alveolar macrophages through the NLRP3 inflammasome/TXNIP axis in acute lung injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11659.
- [4] 王亚静, 张静, 宋卫卫, 等. 大黄素通过调控 ROS/TXNIP/NLRP3 轴介导的细胞焦亡途径减轻重症肺炎大鼠肺损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1240-1245.
- [5] 王雪, 赵婉, 刘佳丽, 等. 麻黄水提取物对顺铂致大鼠肝损伤的影响[J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(3): 269-272.
- [6] 王雪, 刘海洋, 刘佳丽, 等. 麻黄水提取物对顺铂所致大鼠肾损伤的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(1): 1-3, 9.
- [7] 陈加宝, 刘华. 2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷可减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(7): 1101-1106.
- [8] CHEN Y, LIN P C, NAN W G, et al. Inhibition of protein kinase C α attenuates lipopolysaccharide-triggered acute lung injury by alleviating the hyperinflammatory response and oxidative stress[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(3): 132.
- [9] XUE Y, ZHANG Y, CHEN L, et al. Citrulline protects against LPS-induced acute lung injury by inhibiting ROS/NLRP3-dependent pyroptosis and apoptosis via the Nrf2 signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 24(4):632.
- [10] SEIF M, DEABES M, EL-ASKARY A, et al. Ephedra sinica mitigates hepatic oxidative stress and inflammation via suppressing the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in fipronil-treated rats[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021, 28(44): 62943-62958.
- [11] ZHANG B B, ZENG M N, ZHANG Q Q, et al. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance[J]. *Molecular Immunology*, 2022, 152: 14-26.
- [12] ZHANG Y H, WANG G Z, ZHANG D X, et al. Resveratrol ameliorates LPS-induced acute lung injury mouse model via induction of tristetraprolin[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2023, 26(4): 838-847.
- [13] ZHU W W, WANG M X, JIN L M, et al. Licochalcone A protects against LPS-induced inflammation and acute lung injury by directly binding with myeloid differentiation factor 2 (MD2)[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2023, 180(8): 1114-1131.
- [14] LI Y, FENG G. TLR4 inhibitor alleviates sepsis-induced organ failure by inhibiting platelet mtROS production, autophagy, and GPIIb/IIIa expression[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2022, 54(3):155-162.
- [15] XIA Y, CAO Y, SUN Y, et al. Calycosin alleviates sepsis-induced acute lung injury via the inhibition of mitochondrial ROS-mediated inflammasome activation[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 19(12): 690549.
- [16] ZHAN P, LU X, LI Z, et al. Mitoquinone alleviates bleomycin-induced acute lung injury via inhibiting mitochondrial ROS-dependent pulmonary epithelial ferroptosis[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 113(Pt A): 109359.
- [17] SOLTANIEH A, AVIZEH R, VARZI H N, et al. Antioxidant effect of montelukast on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in dogs[J]. *Journal of Babol University of Medical Sciences*, 2021, 23(1): 229-235.
- [18] XUE Y, ZHANG Y Q, CHEN L, et al. Citrulline protects against LPS-induced acute lung injury by inhibiting ROS/NLRP3-dependent pyroptosis and apoptosis via the Nrf2 signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 24(4): 632.
- [19] LIU X Q, LIN Z F, YIN X L. Pellino2 accelerate inflammation and pyroptosis via the ubiquitination and activation of NLRP3 inflammation in model of pediatric pneumonia[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 110: 108993.

(本文编辑 苏维)