

本文引用: 张冉阳, 欧阳倪冰, 王 鹏, 周芳亮, 高 强. 加减麦门冬汤对小鼠急性肺损伤及 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 795-802.

加减麦门冬汤对小鼠急性肺损伤及 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响

张冉阳, 欧阳倪冰, 王 鹏, 周芳亮, 高 强*
湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 **目的** 探讨加减麦门冬汤(以下简称“麦门冬汤”)对脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)的作用及机制。**方法** 42只 BALB/c 小鼠随机分为 6 组, 每组 7 只, LPS 诱导小鼠 ALI 造模, 即对照组、模型组(5 mg/kg)、地塞米松组(5 mg/kg)、麦门冬汤低剂量组(7.5 g/kg)、麦门冬汤中剂量组(15 g/kg)、麦门冬汤高剂量组(30 g/kg)。采用肺湿干比(W/D)对小鼠肺水肿程度进行评价, HE 染色观察小鼠肺组织病理变化; ELISA 法检测小鼠血清炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达水平; 比色法检测小鼠肺组织氧化应激相关指标丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)表达水平; Western blot 法检测肺组织 Toll 样受体 4(TLR4)/髓系分化因子 88(MyD88)/核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)通路 TLR4、MYD88、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠肺组织出血、水肿、炎症细胞浸润程度相对加重, 血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平显著升高($P<0.01$); 肺组织 NO、MDA 含量以及 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$), T-SOD 表达水平显著降低($P<0.01$)。与模型组比较, 地塞米松组及麦门冬汤中、高剂量组小鼠肺组织出血、水肿、炎症细胞浸润程度相对减轻, 血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平显著降低($P<0.01$); 肺组织 NO、MDA 含量以及 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达水平降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$), T-SOD 表达水平显著升高($P<0.01$)。与麦门冬汤低剂量组比较, 麦门冬汤中、高剂量组小鼠肺组织出血、水肿、炎症细胞浸润程度相对减轻, 麦门冬汤高剂量组血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平显著降低($P<0.01$); 麦门冬汤高剂量组肺组织 NO、MDA 表达水平及 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$), T-SOD 表达则显著升高($P<0.01$)。**结论** 麦门冬汤有较好的修复小鼠 ALI 的作用, 其机制可能与干预 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路相关蛋白表达从而减轻炎症反应相关。

〔关键词〕 急性肺损伤; 加减麦门冬汤; 脂多糖; 炎症; TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.003

Effects of modified Maimendong Decoction on acute lung injury in mice and the TLR4/MyD88/NF- κ B p65 signaling pathway

ZHANG Ranyang, OUYANG Nibing, WANG Peng, ZHOU Fangliang, GAO Qiang*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the effects and mechanisms of modified Maimendong Decoction (MMD) on lipopolysaccharide

〔收稿日期〕 2025-01-03

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(82104941); 中西医结合病原生物学湖南省重点实验室开放基金(2022KFJJ06); 湖南中医药大学 2023 年大学生创新创业训练计划(湘教通[2023]132 号)第 224 号; 湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(2020ZXYJH03, 2020ZXYJH73); 湖南中医药大学一流学科《基础医学》(NO:1); 湖南中医药大学重点培育学科基础医学学科(校行发规字[2023]2 号)资助。

〔通信作者〕 * 高 强, 男, 博士, 副教授, E-mail: 1210230756@qq.com.

(LPS)-induced acute lung injury (ALI) in mice. **Methods** Forty-two BALB/c mice were randomly divided into six groups with 7 mice in each group: control group, model group (LPS 5 mg/kg), dexamethasone group (5 mg/kg), and low- (7.5 g/kg), medium- (15 g/kg), and high-dose (30 g/kg) MMD groups. LPS was used to induce ALI in mice. The lung wet/dry (W/D) ratio was measured to assess pulmonary edema. HE staining was employed to observe histopathological changes in lung tissues. ELISA was used to detect serum levels of inflammatory cytokines, including interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Colorimetric assays were performed to evaluate oxidative stress-related indicators in lung tissues, such as expression levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and total superoxide dismutase (T-SOD). Western blot was conducted to determine the protein expression levels of TLR4, MyD88, NF- κ B p65, and p-NF- κ B p65 in the Toll-like receptor 4 (TLR4)/ myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear transcription factor- κ B p65 (NF- κ B p65) signaling pathway. **Results** Compared with the control group, the model group exhibited aggravated pulmonary hemorrhage, edema, and inflammatory cell infiltration. Serum levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α significantly elevated ($P<0.01$). Lung tissue levels of NO and MDA, as well as protein expression levels of TLR4, MyD88, and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 markedly increased ($P<0.01$), while T-SOD expression level decreased ($P<0.01$). In comparison to the model group, the dexamethasone group and the medium- and high-dose MMD groups showed relatively reduced pulmonary hemorrhage, edema, and inflammatory cell infiltration. Serum expression levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α were significantly lower ($P<0.01$), and lung tissue levels of NO and MDA, along with TLR4, MyD88, and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 protein expression levels, decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$), whereas T-SOD expression level elevated ($P<0.01$). Compared with the low-dose MMD group, the medium- and high-dose MMD groups demonstrated further attenuation of pulmonary hemorrhage, edema, and inflammation. The high-dose MMD group showed markedly reduced serum expression levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P<0.01$), as well as decreased lung tissue expression levels of NO, MDA, and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 proteins ($P<0.01$), accompanied by increased T-SOD expression levels ($P<0.01$). **Conclusion** MMD exhibits protective effects against ALI in mice, likely through modulating the TLR4/MyD88/NF- κ B p65 signaling pathway to attenuate inflammatory responses.

[**Keywords**] acute lung injury; modified Maimendong Decoction (MMD); lipopolysaccharide; inflammation; TLR4/MyD88/NF- κ B p65 signaling pathway

麦门冬汤是医圣张仲景所著《伤寒杂病论》杂病部分《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证第七》中的经典名方,具有滋阴清肺、化痰降气之功,用于气阴两虚、痰浊泛肺证,是中医“补土生金”的代表方^[1-2]。已有研究表明,麦门冬汤参与治疗肺炎、肺纤维化等疾病,可有效改善肺组织功能,调节机体免疫,减轻炎症反应^[3-5]。本研究为麦门冬汤减粳米、大枣两味,加玄参、百合、桔梗三味,麦冬、玄参为君;清热润肺、滋阴解毒;百合、半夏为臣,燥湿祛痰;人参、桔梗为佐,补脾益肺;甘草则调和为使。加减后的麦门冬汤在主治阴虚肺痿、修复肺损伤的基础上,加强了清热解毒、祛痰化痰的功能,能有效增强机体免疫,减轻肺部炎症反应,更侧重于治疗细菌、病毒等外感毒邪引起的肺损伤,修复肺功能^[6]。

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种炎

症性疾病,以肺泡-毛细血管膜丧失完整性和中性粒细胞跨上皮过度迁移为主要特征,可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。ALI/ARDS 的发生可由肺炎、败血症等多种因素引起,由于其防治效果差,ALI/ARDS 的临床发病率和死亡率极高^[7]。目前,临床治疗 ALI/ARDS 主要通过机械通气和类固醇激素,然而机械通气易对患者肺部造成物理损伤,类固醇激素的最佳剂量和持续时间需要进一步研究^[8-9]。ALI 的临床高发病率和死亡率使其成为近年来研究的热点,已有研究表明,在西药治疗 ALI 基础上,辅以宣白承气汤治疗,能显著改善患者的氧合状态,提高肺顺应性,改善患者预后^[10]。虽然中药在防治 ALI 中已取得了一定的效果,但麦门冬汤治疗 ALI 的具体作用机制尚不明确,有待进一步研究。本文通过建立脂

多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的ALI模型,探讨麦门冬汤干预ALI的治疗效果及作用机制,为临床治疗ALI提供新的中医药治疗方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级BALB/c小鼠42只,雄性,6~7周龄,体质量(20±2)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物出售许可证号:SCXK(湘)2019-0004,实验单位使用许可证号:SYXK(湘)2019-0009,饲养于湖南中医药大学动物实验中心SPF级屏障环境,温度(25±2)℃,湿度60%,12h光照/黑夜循环,自由摄食饮水。该实验通过湖南中医药大学伦理委员会批准,伦理审查批号:HNUCM21-2309-20。

1.1.2 主要药品 LPS(北京索莱宝科技有限公司,批号:L8880);地塞米松(dexamethasone, DEX)(上海基屹生物科技有限公司,批号:HY-14648);加减麦门冬汤中药饮品:麦冬30g、玄参10g、半夏10g、百合15g、人参10g、桔梗10g、甘草6g(购自湖南省中医药研究院中药房)。

1.1.3 主要试剂 Elabscience MS-小鼠白细胞介素(interleukin, IL)-1 β ELISA试剂盒、Elabscience MS-小鼠IL-6 ELISA试剂盒、Elabscience MS-小鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)比色法测试盒(TBA法)、一氧化氮(nitric oxide, NO)比色法测试盒(硝酸还原酶法)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)比色法测试盒(WST-1法)(批号:E-MSEL-M003、E-MSEL-M001、E-MSEL-M002、E-BC-K025-M、E-BC-K135-M、E-BC-K020-M,均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);Toll样受体4单克隆抗体(toll-like receptor 4, TLR4)、髓系分化因子88单克隆抗体(myeloid differential factor 88, MyD88)、核因子- κ B p65(nuclear factor- κ B p65, NF- κ B p65)多克隆抗体、磷酸化核因子- κ B p65(phospho-NF- κ B p65)多克隆抗体、GAPDH单克隆抗体(批号:66350-1-Ig、67969-1-Ig、10745-1-AP、82335-1-RR、600004-1-Ig,均购自武汉三鹰生物技术有限公司);辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗鼠IgG

(批号:E-AB-1001,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);RIPA裂解液(批号:CW2333s,康为世纪生物科技有限公司);蛋白酶抑制剂(批号:P6730,北京索莱宝科技公司)。

1.1.4 主要仪器 高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司,型号:KZ-FP);多功能酶标仪(美国Perkinelmer公司,型号:Enspire);水平摇床(北京六一仪器有限公司,型号:WD-9405B);电热恒温水槽(上海一恒科学仪器有限公司,型号:DK-8AD);小型垂直电泳槽、小型蛋白转印槽、高电流电泳仪、化学发光系统(美国Bio-Rad公司,型号:Mini-PROTEAN Tetra、Mini Trans-Blot、PowerPac HC、CheemiDoc XRS+);高速冷冻离心机(德国贺默公司,型号:Z32HK)。

1.2 方法

1.2.1 麦门冬汤制备 取药方中人参加入100mL超纯水于小碗中隔水蒸30min后滤过待用;其余饮片置于超纯水中浸泡30min,加1L水武火煮沸后文火煎煮30min,倒出药液,再加1L水武火煎煮30min,合并两次药液和人参煎液,加热浓缩至不同浓度的加减麦门冬汤水提液:1.5g/mL(麦门冬汤低剂量组)、3g/mL(麦门冬汤中剂量组)、6g/mL(麦门冬汤高剂量组),置于4℃冰箱储存。

1.2.2 动物分组、造模及给药 42只小鼠随机均分为6组,每组7只:设对照组、模型组、地塞米松组、麦门冬汤低剂量组、麦门冬汤中剂量组、麦门冬汤高剂量组。模型组小鼠按5mg/kg、体积0.1mL的LPS液进行滴鼻,建立小鼠ALI模型^[11],对照组滴同等剂量生理盐水。按照《药理实验方法学》^[12]中人和动物间接体表面积折算的等效剂量比值表,并参考其他治疗急性肺损伤实验^[13-14]和课题组前期预实验最佳结果来确定小鼠给药剂量。建模24h后,地塞米松组按5mg/kg灌胃DEX液0.1mL,麦门冬汤低、中、高剂量组按生药量分别为7.5、15、30g/kg等体积麦门冬汤药液灌胃0.1mL,每24小时灌胃一次,连续给药5d。末次给药后,断食不断水饲养12h,摘眼球取血于无菌EP管中,静置后,3000r/min离心15min(离心半径9.4cm)分离血清,过滤除菌,-20℃保存备用。取部分肺组织固定于4%多聚甲醛,其余肺组织冻存于-80℃冰箱备用。

1.2.3 肺湿/干重(wet/dry, W/D)比检测 小鼠麻醉后取左肺组织用 PBS 冲洗肺表面血液,滤纸吸干表面水分,称取肺湿重,肺组织置于烘箱 60 °C、48 h 烘干,记录肺干重,计算 W/D 比,评估给药前后肺组织炎症反应引起的肺肿胀情况。

1.2.4 HE 染色 取肺组织于 4%多聚甲醛固定,脱水透明、石蜡包埋、切片、脱蜡、HE 染色,置于通风橱晾干后,显微镜下观察拍照,评估给药后肺组织病理改变。

1.2.5 血清炎症因子测定 ELISA 法检测血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达水平,具体操作步骤按试剂盒说明书操作,分析给药后小鼠炎症反应改善情况。

1.2.6 肺组织氧化应激相关指标检测 用预冷的 PBS(0.01 mol/L, pH=7.4)冲洗组织,称重剪碎。加 PBS(按 1:9 的质量体积比)置 1.5 mL EP 管于组织研磨仪中,制成匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,分离出上清液,检测氧化应激相关因子 NO、MDA、T-SOD,具体步骤按试剂盒说明书操作。

1.2.7 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路相关指标检测 取出-80 °C冻存的肺组织 RIPA 裂解液裂解,提取总蛋白并定量,以 GAPDH 为内参,TLR4、MyD88、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、GAPDH 抗体稀释比例分别为:1:4 000、1:5 000、1:3 000、1:5 000、1:100 000,Western blot 法检测小鼠肺组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 的相对表达量,分析给药前后其蛋白表达变化。

1.3 统计学分析

试验中所有数据均采用 Graphpad Prism 10.1.2 软件处理,结果以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组样本间比较用独立样本 *t* 检验,多组样本比较选用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, $P<0.01$ 表示差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 麦门冬汤对 ALI 小鼠肺组织水肿的影响

与对照组比较,模型组小鼠肺组织 W/D 比显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组、麦门冬汤低剂量组、麦门冬汤中剂量组、麦门冬汤高剂量

组肺组织 W/D 比明显降低($P<0.01$);与地塞米松组比较,麦门冬汤低剂量组肺组织 W/D 比升高($P<0.05$);与麦门冬汤低剂量组比较,麦门冬汤高剂量组肺组织 W/D 比降低($P<0.05$)。综上,模型组小鼠肺组织出现水肿,麦门冬汤给药后水肿缓解。详见图 1。

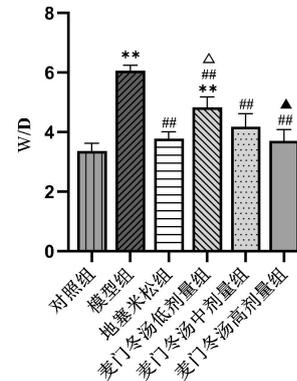


图 1 各组小鼠肺组织 W/D 比($\bar{x}\pm s, n=7$)

Fig.1 Wet/ dry ratio of lung tissues in each group of mice ($\bar{x}\pm s, n=7$)

注:与对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与地塞米松组比较,^ $P<0.05$;与麦门冬汤低剂量组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 麦门冬汤对 ALI 小鼠肺组织充血及其病理学的影响

对照组小鼠肺组织光滑且富有弹性,外观呈粉红色,包膜完整,无充血、水肿等(图 2A);而模型组肺组织出现明显充血、水肿,呈暗红色(图 2B);麦门冬汤低剂量组相对于模型组肺组织表面仍有充血,但出血灶有所减少(图 2D);地塞米松组、麦门冬汤中剂量组、麦门冬汤高剂量组治疗后,充血程度降低(图 2C、E、F)。可见麦门冬汤给药对肺组织充血水肿、炎细胞浸润有较好的缓解作用。

病理切片 HE 染色后,对照组小鼠肺组织清晰完整;与对照组比较,模型组肺组织出血、水肿、明显的炎症细胞浸润、肺泡壁增厚;与模型组比较,麦门冬汤低剂量组小鼠肺组织炎症细胞浸润、肺间质水肿程度有所减轻,但仍可见少量红细胞;地塞米松组、麦门冬汤中剂量组、麦门冬汤高剂量组给药治疗后,小鼠肺组织结构有一定程度的恢复、炎症细胞浸润明显减少、间质水肿减轻,表明麦门冬汤对肺组织损伤有较好的修复作用。详见图 3。

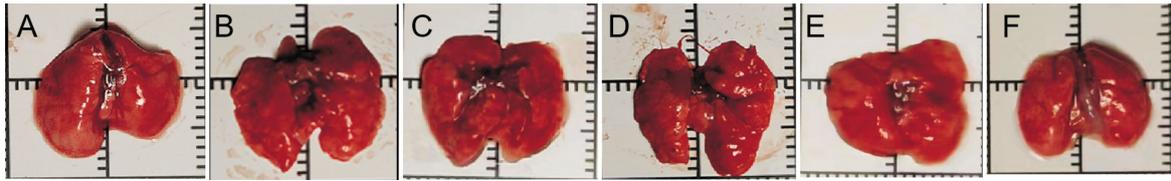


图 2 各组小鼠肺组织肉眼观

Fig.2 Gross observation of lung tissues in each group of mice

注:A.对照组;B.模型组;C.地塞米松组;D.麦门冬汤低剂量组;E.麦门冬汤中剂量组;F.麦门冬汤高剂量组。

2.3 麦门冬汤对 ALI 小鼠血清炎症因子的影响

与对照组比较,模型组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,麦门冬汤各剂量组、地塞米松组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.01$);与地塞米松组比较,麦门冬汤低剂量组和麦门冬汤中剂量组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量均

显著升高($P<0.01$),麦门冬汤高剂量组 IL-6 升高($P<0.05$);与麦门冬汤低剂量组比较,麦门冬汤中剂量组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 含量均显著降低($P<0.01$),麦门冬汤高剂量组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量均显著降低($P<0.01$);与麦门冬汤中剂量组比较,麦门冬汤高剂量组小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量均显著降低($P<0.01$)。详见图 4。

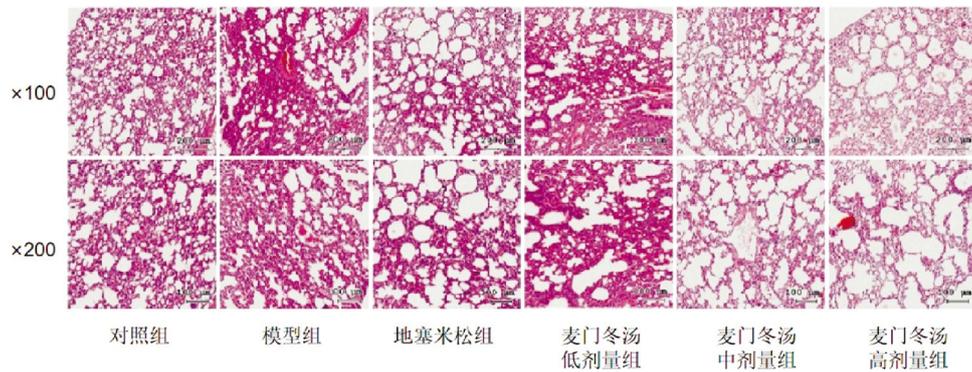


图 3 各组小鼠肺组织病理学改变(HE 染色)

Fig.3 Lung histopathological changes in each group of mice (HE staining)

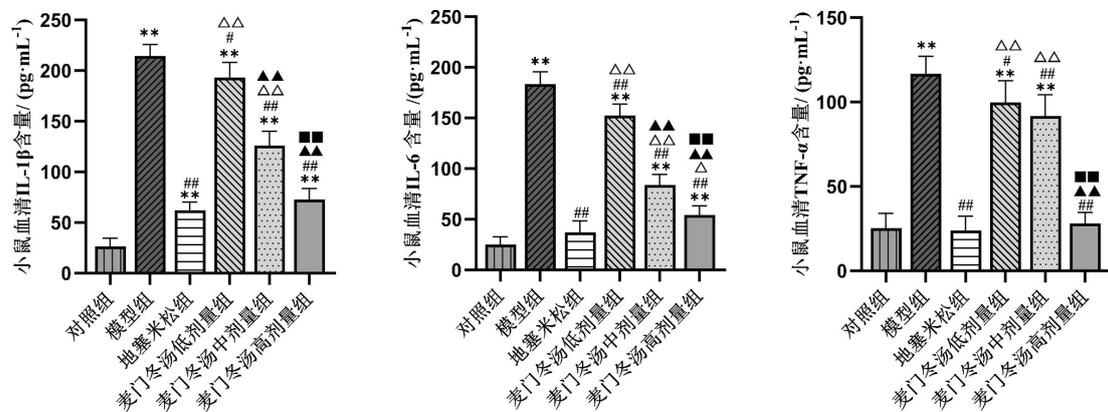


图 4 各组小鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量($\bar{x}\pm s, n=7$)

Fig.4 Serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in each group of mice ($\bar{x}\pm s, n=7$)

注:与对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, # $P<0.01$;与地塞米松组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与麦门冬汤低剂量组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$;与麦门冬汤中剂量组比较, $\blacksquare P<0.01$ 。

2.4 麦门冬汤对ALI小鼠肺组织氧化应激相关因子的影响

与对照组比较,模型组小鼠肺组织NO、MDA含量显著增高($P<0.01$),T-SOD含量显著降低($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组、麦门冬汤低剂量组、麦门冬汤中剂量组、麦门冬汤高剂量组NO、MDA含量显著降低($P<0.01$),T-SOD含量显著增高($P<0.01$);与地塞米松组比较,麦门冬汤低剂量组小鼠肺组织NO、MDA含量显著增高($P<0.01$),T-SOD含量显著降低($P<0.01$),麦门冬汤中剂量组MDA含量显著增高($P<0.01$);与麦门冬汤低剂量组比较,麦门冬汤高剂量组NO、MDA含量显著降低($P<0.01$),T-SOD含量显著增高($P<0.01$),麦门冬汤中剂量组T-SOD含量显著增高($P<0.01$);与麦门冬汤中剂量组比较,麦门冬汤高剂量组NO含量显著降低($P<0.01$)。详见图5。

2.5 麦门冬汤对ALI小鼠TLR4/MyD88/NF- κ B p65通路相关蛋白表达的影响

与对照组比较,模型组小鼠肺组织TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达显著升高($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组、麦门冬汤中剂量组和麦门冬汤高剂量组小鼠肺组织TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达水平呈降低趋势($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与地塞米松组比较,麦门冬汤低剂量组、麦门冬汤中剂量组小鼠肺组织p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达显著升高($P<0.01$),麦门冬汤低剂量组小鼠肺组织TLR4蛋白表达水平呈

升高趋势($P<0.05$);与麦门冬汤低剂量组比较,麦门冬汤高剂量组小鼠肺组织p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达水平呈降低趋势($P<0.01$);与麦门冬汤中剂量组比较,麦门冬汤高剂量组小鼠肺组织p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达水平呈降低趋势($P<0.01$)。详见图6。

3 讨论

ALI的本质是过度的炎症反应,肺泡-毛细血管屏障受损与炎症细胞募集使患者表现出肺泡水肿、低氧血症、呼吸衰竭等特征,该病临床死亡率高,迫切需要研发有效的治疗策略^[15]。LPS是细菌内毒素,细菌裂解大量释放可引起小鼠和人类产生过度的炎症反应,导致炎症细胞浸润、休克、多器官功能衰竭等症状,LPS诱导的小鼠ALI模型是研究ALI发病机制的常见模型之一^[16]。本文通过鼻腔滴注LPS诱导建立ALI小鼠模型,研究结果表明,模型组肺组织呈现出明显的病理损伤,伴有严重的炎症反应,氧化应激水平升高,肺组织内出现充血水肿,肺功能受损,提示病理模型建立成功。

麦门冬汤具有滋养肺胃、降逆下气的功效,是临床常用于治疗咳嗽肺痿的经典方剂。研究证实,麦门冬汤对改善肺功能、减轻炎症、降低氧化应激水平等有良好疗效^[17-19];麦门冬汤以麦冬、玄参为君,滋补肺阴、泻火解毒,针对细菌病毒等导致的外感毒邪引起的肺部损伤^[20]。本研究结果显示,麦门冬汤干预LPS诱导的ALI小鼠,与模型组比较,其肺组织肉眼

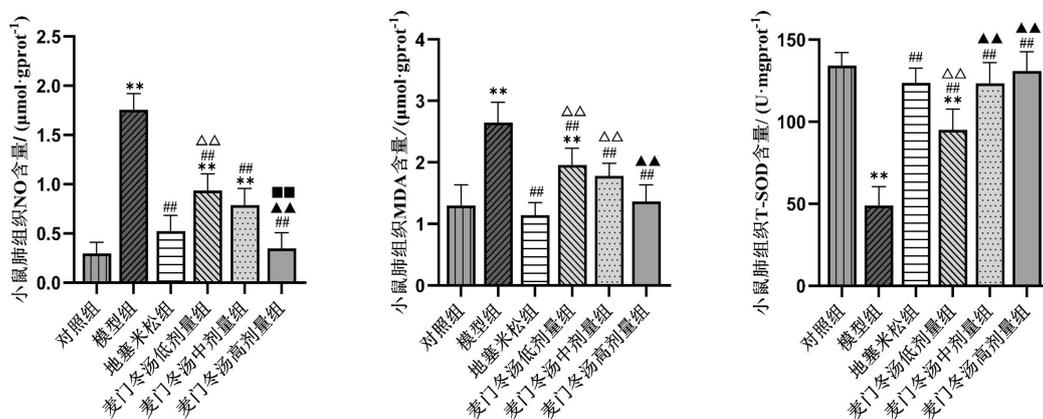


图5 各组小鼠肺组织NO、MDA、T-SOD含量($\bar{x} \pm s, n=7$)

Fig.5 Levels of NO, MDA and T-SOD in lung tissues in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n=7$)

注:与对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.01$;与地塞米松组比较,ΔΔ $P<0.01$;与麦门冬汤低剂量组比较,## $P<0.01$;与麦门冬汤中剂量组比较,▲▲ $P<0.01$ 。

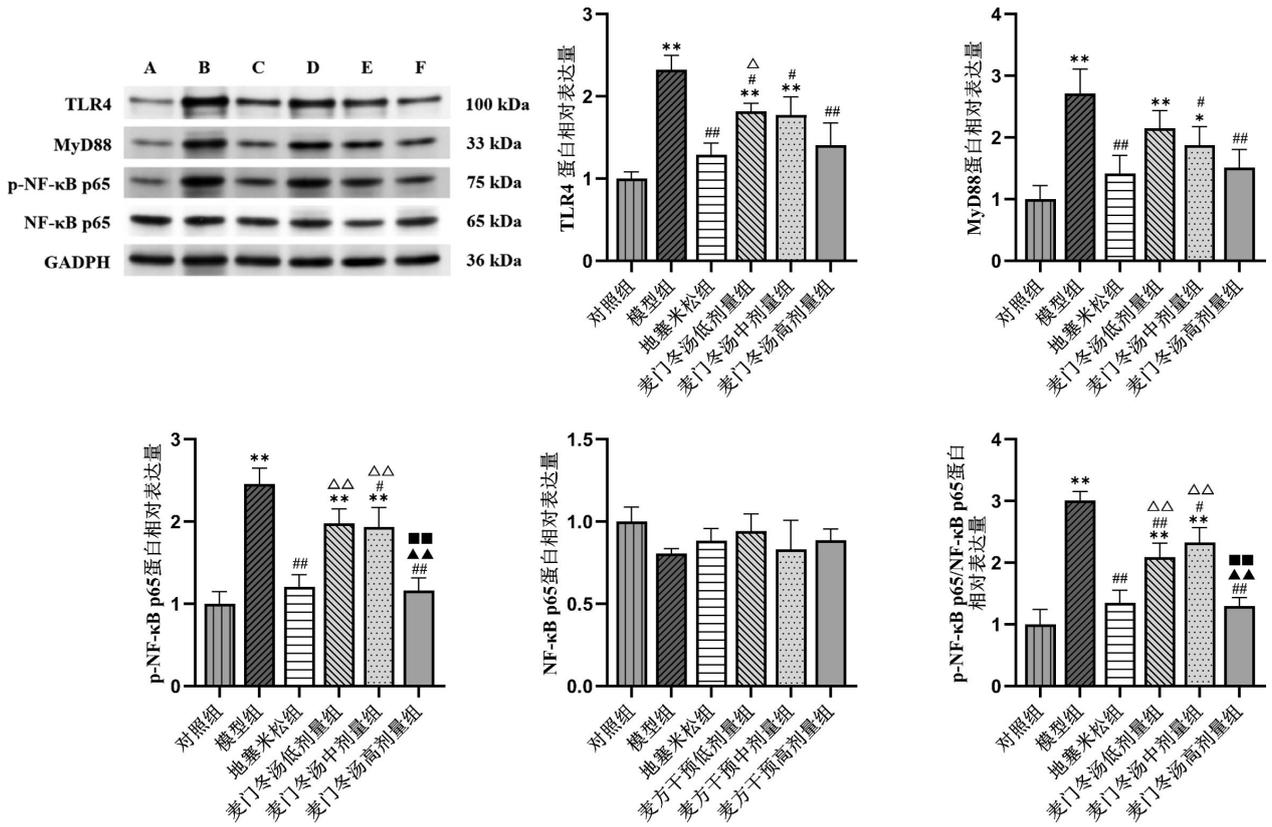


图6 各组小鼠肺组织TLR4/MyD88/NF-κB p65通路相关蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=7$)

Fig.6 Expression levels of TLR4/MyD88/NF-κB p65 pathway related proteins in lung tissues in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n=7$)

注:A.对照组;B.模型组;C.地塞米松组;D.麦门冬汤低剂量组;E.麦门冬汤中剂量组;F.麦门冬汤高剂量组。与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与地塞米松组比较,Δ $P<0.05$,ΔΔ $P<0.01$;与麦门冬汤低剂量组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与麦门冬汤中剂量组比较,■ $P<0.01$ 。

观充血程度降低,病理切片肺组织结构有一定程度的恢复且炎细胞浸润明显减少,肺W/D、血清中促炎因子IL-1β、IL-6和TNF-α水平、肺组织NO、MDA显著降低,肺组织T-SOD水平显著升高,表明麦门冬汤能够减轻机体炎症反应和降低氧化应激水平,缓解肺组织水肿和损伤,有改善肺功能的作用。

TLR4/MyD88/NF-κB通路是组织细胞调节炎症、氧化应激的关键信号通路之一,TLR4作为主要的LPS受体表达于细胞膜,被激活后能与MyD88蛋白分子结合,并进一步促进NF-κB信号分子家族成员NF-κB p65磷酸化,即生成p-NF-κB p65,从而促进NF-κB信号通路的活化与促炎因子的释放^[21-22]。本研究中,模型组小鼠肺组织TLR4、MyD88、p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白表达水平相比于对照组明显升高,麦门冬汤灌胃处理后,TLR4、MyD88、p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白表达水平显著降低,表明麦门冬汤可能是通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB通

路相关蛋白表达,来减轻LPS诱导的ALI。

综上所述,通过本次研究验证麦门冬汤可以减轻LPS诱导的ALI小鼠肺组织炎症反应和氧化应激水平,减少炎症因子的释放,缓解肺损伤其作用机制可能与下调TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的表达相关,这一结果为临床使用麦门冬汤治疗ALI提供了初步依据,麦门冬汤干预ALI的作用途径和靶点有待深入研究。

参考文献

- [1] 罗成,叶远航,柯佳.经典名方麦门冬汤的文献考证及现代临床应用[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(18):156-164.
- [2] 苏宇情,都芮,宋博涵,等.从一气周流探讨麦门冬汤证核心病机与组方思路[J].山东中医杂志,2024,43(11):1219-1222,1241.
- [3] 徐梦真,刘传国,巩丽丽,等.基于PD-1/PD-L1信号通路探讨麦门冬汤对特发性肺纤维化小鼠的影响[J].中成药,2024,46(2):437-443.

- [4] 陈晓玲, 李伯群, 李 愷, 等. 麦门冬汤加减对化疗期肺癌患者肿瘤标志物水平、免疫功能及生存质量的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(10): 118-121.
- [5] 赵跃恒, 常 珊, 史瑞玲, 等. 麦门冬汤对间质性肺炎小鼠 II 型肺泡上皮细胞自噬及肺水清除的作用机制研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(2): 116-123.
- [6] 张 蕾. 基于《仲景阴阳脉法》治疗新型冠状病毒感染后咳嗽的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(19): 62-66.
- [7] YANG J, HUANG X F, YU Q, et al. Extracellular vesicles derived from M2-like macrophages alleviate acute lung injury in a miR-709-mediated manner[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2024, 13(4): e12437.
- [8] LIU Y, ZHOU S J, XIANG D, et al. Friend or foe? The roles of antioxidants in acute lung injury[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1956.
- [9] LIU C, XIAO K, XIE L X. Advances in mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 951764.
- [10] 贾元萍, 李玉娟, 窦 丹, 等. 宣白承气汤联合西医常规疗法治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的系统评价[J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 130-137.
- [11] ZHAO L, ZHANG Z L, LI P, et al. Bakuchiol regulates TLR4/MyD88/NF- κ B and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways to protect against LPS-induced acute lung injury in vitro and in vivo[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2024, 397(5): 3301-3312.
- [12] 魏 伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 70-71.
- [13] 武士杰, 马 策, 徐智广, 等. 清瘟败毒饮通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制内毒素引起的小鼠急性肺损伤[J]. 河北中医药学报, 2024, 39(4): 8-12, 18.
- [14] 朱海滨, 方 静, 唐木兰, 等. 双氢杨梅树皮素对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 湖北农业科学, 2023, 62(5): 118-123.
- [15] ZHAO R M, WANG B X, WANG D S, et al. Oxyberberine prevented lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of mitophagy[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6675264.
- [16] NGUYEN N, XU S M, LAM T Y W, et al. ISM1 suppresses LPS-induced acute lung injury and post-injury lung fibrosis in mice[J]. *Molecular Medicine*, 2022, 28(1): 72.
- [17] 何 泉, 郭超峰. 麦门冬汤研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(2): 131-135.
- [18] 王远敏, 徐明兴, 罗 敏, 等. 基于网络药理学及实验验证初步探讨麦门冬汤治疗肺纤维化的作用机制[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2022, 24(10): 3932-3940.
- [19] 陈以文. 基于“方证相应”思想对两个小鼠肺纤维化模型的比较研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [20] 刘博宇, 陈玉龙, 蔡永敏. 麦门冬汤的药理作用和临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1520-1525.
- [21] QIN L J, LIU R R, JIA Z, et al. Multiple low-dose radiation ameliorates type-2 diabetes mellitus via gut microbiota modulation to activate TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2025, 25(1): 32.
- [22] SINGH S, SAHU K, SINGH C, et al. Lipopolysaccharide induced altered signaling pathways in various neurological disorders[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2022, 395(3): 285-294.

(本文编辑 苏 维)