



炎症信号通路在急性肺损伤中的作用及中医药干预研究进展

林斌¹, 李金鹏², 陈红¹, 魏晓涛³

(1. 福建医科大学附属福清市医院, 福建 福清 350300; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730010;

3. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730010)

摘要:急性肺损伤(acute lung injury, ALI)作为急性呼吸窘迫综合征的最严重表现之一,肺部过度炎症是其最常见特征之一。过度的炎症反应将会进一步加重肺部组织损伤,在ALI的病理生理中起着关键的有害作用。既往研究表明,炎症相关信号通路(如丝裂原活化蛋白激酶[MAPK]、核转录因子E2相关因子2[Nrf2]、Toll样受体4[TLR4]、核转录因子- κ B[NF- κ B]、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3[NLRP3]、蛋白酪氨酸激酶[JAK]/信号转导与转录激活子[STAT])在ALI炎症反应中发挥着重要的调节作用,同时中医药防治ALI具有个体化、治未病、作用靶点多、途径广、不良反应小、安全性高、耐受性好等特点和优势。通过中医药调控上述炎症信号通路可改善基础疾病、减轻急性肺部炎症反应、急性肺部组织损伤。通过查阅国内外最新研究报道,总结了上述炎症信号通路在急性肺损伤中的最新研究进展及中医药干预炎症信号通路最新研究成果,旨在为后续临床应用中医药防治急性肺损伤及急性肺损伤相关的深入研究提供参考和依据。

关键词:急性肺损伤;炎症反应;信号通路;作用机制;中医药

中图分类号:R256.1

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)11-0081-05

The Role of Inflammatory Signaling Pathway in Acute Lung Injury and the Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention

LIN Bin¹, LI Jinpeng², CHEN Hong¹, WEI Xiaotao³

(1. Fuqing Municipal Hospital, Fujian Medical University, Fuqing 350300, Fujian, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730010, Gansu, China;

3. Gansu University of Chinese Medicine Clinical College, Lanzhou 730010, Gansu, China)

Abstract: Acute lung injury (ALI) is one of the most serious manifestations of acute respiratory distress syndrome, and excessive lung inflammation is one of its most common features. Excessive inflammatory response will further aggravate lung tissue damage and play a key harmful role in the pathophysiology of ALI. Previous studies have shown that inflammation-related signaling pathways [such as mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear transcription factor E2-related factor 2 (Nrf2), Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), NOD-like receptor hot protein domain-related protein 3 (NLRP3), protein tyrosine kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT)] play an important regulatory role in ALI inflammatory response. At the same time, the prevention and treatment of ALI by traditional Chinese medicine has the characteristics and advantages of individualization, preventive treatment of disease, multiple targets, wide approaches, small side effects, high safety and good tolerance. The regulation of the above inflammatory signaling pathways by traditional Chinese medicine can improve basic diseases, reduce acute lung inflammation and acute lung tissue damage. This article summarizes the latest research progress of the above inflammatory signaling pathways in acute lung injury and the latest research results of traditional Chinese medicine intervention in inflammatory signaling pathways by consulting the latest research reports at home and abroad, aiming to provide reference and basis for the subsequent clinical application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of acute lung injury and acute lung injury.

Keywords: acute lung injury; inflammatory response; signal pathway; mechanism of action; traditional Chinese medicine

基金项目:福建省卫生健康科研项目医学创项目(82004436)

作者简介:林斌(1984-),男,福建福清人,主治医师,学士,研究方向:急诊内科疾病诊治。

通讯作者:李金鹏(1984-),男,天津人,副主任医师,硕士,研究方向:急诊内科疾病诊治。E-mail: yison094765@163.com。

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)作为一种以高渗性肺水肿和肺泡液增多为特征的临床综合征^[1],是急性呼吸窘迫综合征的最严重表现,以肺部过度炎症、血管通透性异常增加为主要特征,其特点是炎症反应严重、组织损伤严重,在世界范围内经常导致多器官衰竭和高病死率^[2]。虽然目前针对ALI



已经开发了多种治疗策略,但临床上可用的治疗方法仍然有限,主要是支持治疗,如营养支持、机械通气、病因治疗等一系列综合治疗,ALI 患者的病死率仍然很高^[3]。尽管近年来医疗卫生水平有所提高,但目前尚无针对 ALI 的具体有效的治疗方法。因此,探寻新的、更高效的治疗策略,对于 ALI 的防治具有非常重要的应用。

感染或组织损伤引起的炎症反应是抵御病原体入侵人体的第一道防线。虽然炎症反应在体内是一种防御系统,但过度的炎症反应会导致严重的组织损伤^[4]。炎症在 ALI 的发病中起着关键作用,过多的炎症细胞迁移并释放大量促炎和细胞毒介质,促进血管通透性广泛增加和上皮损伤,导致间质和肺泡水肿和透明膜发育^[5],过度的炎症过程在急性肺损伤的病理生理中起着关键的有害作用,抑制炎症反应可降低 ALI 损伤的严重程度^[6]。既往研究证实,炎症相关信号通路[如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、Toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、蛋白酪氨酸激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)]参与急性肺部炎症反应调节,是防治 ALI 的重要作用靶点,具有深入研究价值。同时,ALI 根据其不同阶段临床表现可归属至中医学“肺热证”“喘证”“结胸证”范畴,中医药在“整体观念”“辨证论治”指导下防治急性肺损伤具有不良反应少、安全性高、耐受性好、作用靶点多、停药后复发率低、疗效确切等特点和优势。基于此,本文查阅了大量国内外急性肺损伤相关的最新研究报道,总结了上述信号通路在急性肺损伤炎症反应中的作用及中医药干预研究最新成果,为后续临床应用中医药治疗急性肺损伤及急性肺损伤相关的深入研究提供参考和依据。

1 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是 ALI 中经典的促炎信号通路,包括氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)和 P38 等^[7],它可以通过增强炎症细胞的招募和促炎细胞因子的释放来促进炎症反应。有研究报道 JNK、ERK 和 P38 参与调控核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)的活化,Nrf2 是主要的抗氧化信号分子^[8]。激活的 Nrf2 可以增加抗氧化酶超氧化物歧化酶 2(SOD2)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)的表达,清除多余的活性氧(ROS),减轻氧化应激损伤^[9-10]。综上所述,MAPK 和 Nrf2 对于调节炎症反应和氧化应激至关重要,许多研究表明抑制 MAPK 激活或激活 Nrf2 可以改善 ALI^[11-12]。

HONG 等^[13]研究表明,次大风子素可降低小鼠肺水肿、支气管肺泡灌洗液蛋白含量、炎症细胞浸润和细胞因子分泌,阻断 LPS 诱导的肺损伤中 TLR4、NF- κ B 和 ERK 的磷酸化,抑制脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞氧化应激和炎症反应,从而通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路减轻 LPS 诱导 ALI 的氧化应激和炎症反应,是一种很有前景的新型 ALI 治疗候选药物。ZHANG 等^[14]研究发现, β -石竹烯通过抑制 MAPK 信号通路,降低白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,抑制 TAK1 磷酸化和增强 MKP-1 相关表达,最终达到减轻脂多糖诱导的急性肺损伤,发挥 ALI 防治作用。LI 等^[15]实验表明,宣肺败毒汤抑制 MAPK 通路,减轻了 LPS 引起的肺组织的组织病理学变化、肺

泡通透性、纤维化和细胞凋亡,减少血清和支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,抑制促炎性巨噬细胞极化,进而达到减轻 ALI 小鼠急性肺损伤的作用。侯雯倩等实验发现^[16],中药方剂麻杏石甘汤可明显改善模型小鼠肺部炎症细胞浸润,降低 LPS 诱导的急性肺损伤模型小鼠中肺组织的丙二醛(MDA)的含量,抑制血清中 IL-1 β 、IL-6 以及 TNF- α 等细胞炎症因子的表达,下调肺组织 p38、MAPK、JNK、ERK1/2 蛋白的表达,具有多种途径有效预防急性肺损伤的作用。

2 Nrf2 信号通路

Nrf2 作为抗炎信号通路中一个重要的转录因子,在抑制炎症反应中起着至关重要的作用,是抗炎反应的基本途径^[17]。研究^[18]表明,Nrf2 敲除小鼠比野生型小鼠表现出更严重的炎症和组织损伤症状。同时大量研究表明,Nrf2 诱导的炎症缓解与抑制 NF- κ B 通路及下游促炎细胞因子有关,激活 Nrf2 对 LPS 诱导的炎症反应具有保护作用^[19]。在肺组织中,LPS 可诱导巨噬细胞和中性粒细胞分泌炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和活性氧(ROS)^[20]。Nrf2 被 ROS 激活并转位酶到核到 AREs,启动一系列氧化应激相关基因的转录,包括血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H 脱氢酶醌 1(NQO1)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)^[21]。

研究^[22]证实,阿魏酸通过激活 Nrf2/HO-1 通路和抑制铁调亡缓解脓毒症急性肺损伤中的肺泡上皮屏障功能障碍。有研究^[23]表明,银杏内酯 C 通过显著激活以 Nrf2 为基础的细胞保护系统,抑制 NF- κ B 诱导的炎症损伤和细胞凋亡,来缓解百草枯中毒急性肺损伤。漏芦是具有清热解毒的功效,治疗炎症性疾病的常用蒙药,ZHEN 等研究^[24]发现,漏芦乙醇提取物抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白(TLR4、髓样分化因子(MyD88)、磷酸化 κ B 抑制蛋白(p-I κ B)、p-p65)和 MAPK 信号通路相关蛋白(p-p38、p-JNK、p-ERK)的表达水平,通过 Nrf2/HO-1 信号通路降低促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平,缓解炎症反应,改善 LPS 介导的急性肺损伤。LI^[25]研究发现,人参环氧炔醇在 ALI 小鼠体、内外通过选择性抑制 Nrf2 信号通路减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤铁调亡,显著改善肺病理改变,降低肺水肿、炎症反应程度,是一种很有前景的新型 ALI 治疗候选药物。

3 TLR4 信号通路

toll 样受体(TLRs)在感染早期的即时宿主反应以及先天免疫和适应性免疫的关联中起着至关重要的作用。在哺乳动物中发现 TLR 家族有 11 个成员。TLRs 识别配体可募集髓样分化因子 88(MyD88),随后激活核因子- κ B(NF κ B)。通过 MyD88-NF κ B 信号通路,感知感染的存在,触发各种炎症因子的产生和分泌。同时,TLR 是一种跨膜转导受体,可将 LPS 信号从细胞外传递到细胞内。TLR4 可直接与 LPS 结合,激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,引起各种炎症介质的合成和释放,最终引发并放大炎症反应^[26]。阻断 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路可减弱 LPS 诱导的 ALI。

WANG 等^[27]实验证实,中药麦冬主要活性成分鲁斯可皂苷元呈剂量依赖性地抑制肺组织中 NF- κ B p65 的磷酸化以及 TLR4、MyD88 的表达,降低 IL-6、IL-1 β 的水平,显著减轻 PM 颗粒诱导的肺部病理损伤、肺水肿、血管渗漏和肺组织中



的VE-钙粘蛋白表达。总之,鲁斯可皂苷元可能通过抑制TLR4/MyD88信号传导有效减轻PM颗粒诱导的ALI。HU等^[28]实验发现,可以抑制脂多糖激活的巨噬细胞中一氧化氮(NO)的产生,并在小鼠中通过下调TLR4介导的MyD88/MAPK信号通路对LPS诱导的急性肺损伤具有保护作用。ZHANG等^[29]实验表明,清瘟止咳方可通过下调TLR4、p-IKK α / β 、p-I κ B α 、p-NF- κ B、NLRP3的过表达,降低LPS诱导的促炎因子IL-6、TNF- α 、MCP-1、IL-1 β 、IL-18和IFN- γ 的过度表达,抑制TLR4/NF- κ B信号通路,进而减轻LPS所致急性肺损伤,到达防治目的。此外有研究证实^[30],藿香正气液预处理后可显著减少血清和支气管肺泡灌洗液中炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 γ -干扰素(IFN- γ)的异常积累,缓解肺水肿,下调肺组织TLR4、CD14、MyD88的表达来发挥抗炎作用,在防治ALI中具有广阔前景。

4 NF- κ B信号通路

核因子- κ B(NF- κ B)是介导细胞生长、分化、凋亡和炎症的关键转录因子。在潜伏状态下,NF- κ B被其在细胞质中的 κ B抑制剂(I κ B)蛋白所隔离^[31]。炎症反应可触发I κ B磷酸化,导致NF- κ B释放和核转位,并激活相关细胞因子和黏附分子^[32]。TLR4被激活时,导致TLR4同二聚通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和蛋白激酶B(Akt或PKB)触发促炎信号^[33-34]。Akt激酶作用于NF- κ B信号通路,诱导IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子的大量产生^[35],促进ALI的进展。阻断NF- κ B信号通路可减弱LPS诱导的ALI,为诸多药物治疗ALI提供作用靶点。

崔淦等^[36]实验表明,三七总皂苷可通过抑制NF- κ B转录活性,促进I κ B α 的表达,降低IL-6和TNF- α 水平,抑制炎症反应,改善LPS诱导小鼠急性肺损伤,发挥改善ALI的作用。ZHOU等^[37]研究发现,中药提取物黄精多糖同样可抑制LPS诱导的TLR4/MAPK/NF- κ B激活,抑制巨噬细胞M1表型极化,促进M2表型极化,从而起到抗炎作用,进而缓解急性肺损伤。SONG等^[38]实验证实,紫薇酮通过抑制p-NF- κ B表达,抑制NF- κ B通路,缓解肺组织病理学变化、肺水肿和MPO活性,增加支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞和巨噬细胞的百分比,抑制促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平和M1表型指数CD16、CD32表达,增强抗炎细胞因子IL-10、TGF- β 和M2表型指数CD206和精氨酸-1(Arg1)的表达,并最终到了改善脓毒症诱导的ALI。ZHU等^[39]研究发现,宣肺败毒方通过抑制ALI诱导的p-IKK、p-NF- κ B p65和iNOS蛋白的增加,抑制LPS诱导的NF- κ B通路激活,以达到减轻LPS诱导的急性肺损伤的作用。

5 NLRP3信号通路

不断发展的遗传和药理学证据表明,由NOD样受体(NLR)家族组成的多蛋白复合物NLRP3炎症小体在ALI激活后驱动急性肺部炎症反应中起着关键作用。NLRP3炎症小体可被微生物或危险诱发物质等病原体激活,导致IL-1 β 和IL-18成熟,并进一步级联激活炎症反应。ZHANG等报道^[40],桑椹皮通过抑制肺NLRP3炎症小体激活,有效抑制脂多糖诱导的肺组织损伤。正常生理水平的ROS在细胞稳态中起重要作用,但ALI下过多的ROS生成促进炎症激活,有助于ALI的发病^[41]。线粒体是ROS的主要来源,线粒体功能与细胞内氧

化还原状态密切相关。最近的研究表明,功能失调的线粒体产生ROS,这是NLRP3炎症小体激活所需的ROS的主要来源^[42]。NLRP3的激活涉及两个信号级联,第一个是通过TLR4/NF- κ B通路启动IL-1 β 和IL-18转录^[43]。事实上,NF- κ B已被证明可以增加NLRP3的转录并促进炎症小体的形成^[44]。第二个信号是NLRP3结合受损DNA激活caspase-1,将IL-1 β 和IL-18前体肽裂解为成熟蛋白^[45]。

ZHONG等^[46]研究发现,茭白提取物Physalin B预处理后,NF- κ B和NLRP3通路通过激活的PI3K/Akt通路受到抑制。血液、支气管肺泡灌洗液和肺组织中促炎因子TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的水平及其mRNA水平降低。这表明,茭白提取物Physalin B通过激活PI3K/Akt通路抑制NF- κ B和NLRP3信号通路,从而改善脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠的炎症反应。WANG等^[47]研究表明,半夏可通过逆转Bip/ATF4/CHOP介导的内质网应激,抑制内质网应激介导的NLRP3炎症小体,降低炎症因子IL-6、IL-1 β 含量,最终达到减轻脂多糖诱导的急性肺损伤的治疗作用。XUAN等^[20]研究发现,白花前胡叶中的香豆素可下调了BALB/C小鼠肺组织中的IL-1 β 、ASC、caspase-1和NLRP3蛋白表达,降低p65、I κ B α 和IKK的磷酸化,降低TNF- α 、IL-6水平,改善炎症反应,达到通过调节NF- κ B、NLRP3炎症小体发挥对LPS诱导的急性肺损伤的保护作用。CAI等^[48]研究证实,葛根素可通过下调TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 和IL-6等炎症因子表达,减轻LPS诱导的ALI炎症反应,并通过调节NLRP3炎症小体诱导的细胞焦亡改善急性肺损伤,并最终达到减轻ALI的作用。

6 JAK-SATA信号通路

JAK/STAT信号通路是一个细胞内信号网络,参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等重要生物学过程^[49],它被认为是细胞活动最重要的通信节点之一。JAK/STAT信号通路的持续激活与许多免疫和炎症疾病有关。超过70种细胞因子依赖于JAK/STAT信号通路^[49]。JAK/STAT信号通路是典型的糖蛋白130(Gp130)下游信号通路,可能参与Gp130对LPS诱导的肺炎症和凋亡的调控。既往研究表明^[50],IL-6信号换能器Gp130通过JAK1/STAT3信号通路调控炎症反应和细胞凋亡,从而减轻脂多糖诱导的肺损伤,提示Gp130可能是ALI的潜在治疗靶点。

LI等^[51]实验证实,五味子素通过抑制A549细胞中p-JAK2和p-STAT3的表达水平,逆转了LPS诱导上调的IL-1 β 、IL-18和IL-6水平,改善了LPS诱导的异常细胞凋亡,并在体外和体内ALI期间,显著抑制NLRP3炎症小体的激活,抑制了体内外炎症反应,最终通过抑制JAK-STATs信号通路达到了改善脂多糖诱导的急性肺损伤。SHAIKH等^[52]实验表明,姜黄素在体内干预促进了IL-17A诱导的ALI的消退并减轻了肺损伤,抑制p-STAT-1、STAT-3、p-JAK-1/2、p-JNK的磷酸化和mRNA表达,在ALI期间发挥强大的抗炎作用。YANG等^[53]实验发现,凉膈散可通过下调p-STAT3、STAT3的蛋白水平,抑制STAT3转录活性,上调miR21,抑制小鼠巨噬细胞RAW264.7中LPS刺激的IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的产生,进而达到抑制LPS诱导的ALI。王国全等^[54]研究发现,清瘟败毒饮可降低肺组织JAK2、STAT3、p-JAK2、p-



STAT3 和 p-p38 蛋白表达,抑制 JAK-STATs 信号通路,减轻肺组织炎性浸润现状,降低炎症反应,发挥防治脓毒症急性肺损伤大鼠的作用。

7 总结与展望

综上所述,MAPK、Nrf2、TLR4、NF- κ B、NLRP3、JAK/STAT 信号通路在以肺部过度炎症为典型特征的急性肺损伤中发挥着关键作用,上述信号通路在对急性肺损伤中相互错综复杂,但其都有着一个共同点就是抑制肺部过度炎症、减轻肺部炎症反应、改善肺损伤。同时,诸多类型药物均可通过干预 MAPK、Nrf2、TLR4、NF- κ B、NLRP3、JAK/STAT 信号通路中的一个或多个防治急性肺损伤。但是,目前对于急性肺损伤研究中仍存在一定问题,例如缺乏高质量、大样本、大跨度、前瞻性的循证医学研究,中医药“君臣佐使”配伍治疗急性肺损伤具有个体化、治未病、作用靶点多、途径广等特点,更是为相关循证医学研究带来较大难度和较多的工作量,因此在后续研究中应向这些方面投入更多;急性肺损伤根据其不同阶段临床表现可归属至中医学“肺热证”“喘证”“结胸证”范畴,中医药在“整体观念、辨证论治”指导下防治急性肺损伤具有不良反应少、安全性高、耐受性好、作用靶点多、停药后复发率低、疗效确切等特点和优势,但当前国内关于急性肺损伤的研究中,中医药类研究相对较少,后续研究中应当加大对中医药防治急性肺损伤的研究,研制出更多疗效确切的药物,推动中医药事业发展。

参考文献

- [1] YANG J, DO UMEHARA H C, ZHANG Q, et al. miR-221-5p-Mediated Downregulation of JNK2 Aggravates Acute Lung Injury[J]. Front Immunol, 2021(12):700933.
- [2] HUANG X T, LIU W, ZHOU Y, et al. Galectin-1 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via AMPK-Nrf2 pathway in mice[J]. Free Radic Biol Med, 2020(146):222-233.
- [3] NELIN L D, JIN Y, CHEN B, et al. Cyclooxygenase-2 deficiency attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation, apoptosis, and acute lung injury in adult mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2022, 322(2):126-135.
- [4] LANYU Z, FEILONG H. Emerging role of extracellular vesicles in lung injury and inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2019(113):108748.
- [5] MOWERY N T, TERZIAN W T H, NELSON A C. Acute lung injury[J]. Curr Probl Surg, 2020, 57(5):100777.
- [6] MARTIN A K. Predicting the Price of the Pump: Examining the Incidence and Predictive Factors of Acute Kidney Injury Following Off-Pump Lung Transplantation[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2022, 36(1):100-102.
- [7] LI D, REN W, JIANG Z, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5):4399-4409.
- [8] XIAO C, XU C, HE N, et al. Atractylenolide II prevents radiation damage via MAPKp38/Nrf2 signaling pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2020(177):114007.
- [9] YANG W, TAO K, ZHANG P, et al. Maresin 1 protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting macrophage pyroptosis and inflammatory response[J]. Biochem Pharmacol, 2022(195):114863.
- [10] YU J, WANG W N, MATEI N, et al. Ezetimibe Attenuates Oxidative Stress and Neuroinflammation via the AMPK/Nrf2/TXNIP Pathway after MCAO in Rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020(2020):4717258.
- [11] YE C, XU B, YANG J, et al. Mucin1 relieves acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. Eur J Histochem, 2021, 65(4):1-4.
- [12] LI Y, CHEN X, ZHANG H, et al. 4-Octyl Itaconate Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation[J]. Drug Des Devel Ther, 2020(14):5547-5558.
- [13] HONG H, LOU S, ZHENG F, et al. Hydnocarpin D attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MAPK/NF- κ B and Keap1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Phytomedicine, 2022(101):154143.
- [14] ZHANG Y, ZHANG H, LI Y, et al. β -Caryophyllene attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibition of the MAPK signalling pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(10):1319-1329.
- [15] LI Z, PAN H, YANG J, et al. Xuanfei Baidu formula alleviates impaired mitochondrial dynamics and activated NLRP3 inflammasome by repressing NF- κ B and MAPK pathways in LPS-induced ALI and inflammation models[J]. Phytomedicine, 2023(108):154545.
- [16] 侯雯倩, 刘东玲, 海洋, 等. 麻杏石甘汤通过调节 MAPK/NF- κ B 通路缓解 LPS 致急性肺损伤的炎症反应[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3):1-7.
- [17] KIM J, CHA Y N, SURH Y J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders[J]. Mutat Res, 2010, 690(1/2):12-23.
- [18] THIMMULAPPA R K, LEE H, RANGASAMY T, et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis[J]. J Clin Invest, 2006, 116(4):984-995.
- [19] WANG W, ZHANG S, YANG F, et al. Diosmetin alleviates acute kidney injury by promoting the TUG1/Nrf2/HO-1 pathway in sepsis rats[J]. Int Immunopharmacol, 2020(88):106965.
- [20] XUAN T Q, GONG G, DU H, et al. Protective effect of pteryxin on LPS-induced acute lung injury via modulating MAPK/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. J Ethnopharmacol, 2022(286):114924.
- [21] LEE W, LEE C H, 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.
- [22] TANG X, LIU J, YAO S, et al. Ferulic acid alleviates alveolar epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting ferroptosis[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):2286-2294.
- [23] ZHANG R, ZHAO C, GONG X, et al. Ginkgolide C Alleviates Acute Lung Injury Caused by Paraquat Poisoning via Regulating the Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022(2022):7832983.
- [24] ZHEN D, LIU C, HUANG T, et al. Ethanol extracts of Rhaponticum uniflorum (L.) DC inflorescence ameliorate LPS-mediated acute



- lung injury by alleviating inflammatory responses via the Nrf2/HO - 1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022 (296) : 115497.
- [25] LI J, LU K, SUN F, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS - induced acute lung injury in mice by Keap1 - Nrf2/HO - 1 pathway [J]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1) : 96.
- [26] HE W, QU T, YU Q, et al. LPS induces IL - 8 expression through TLR4, MyD88, NF - kappaB and MAPK pathways in human dental pulp stem cells [J]. *Int Endod J*, 2013, 46 (2) : 128 - 136.
- [27] WANG Y W, WU Y H, ZHANG J Z, et al. Ruscogenin attenuates particulate matter - induced acute lung injury in mice via protecting pulmonary endothelial barrier and inhibiting TLR4 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42 (5) : 726 - 734.
- [28] HU Y, REN J, WANG L, et al. Protective effects of total alkaloids from *Dendrobium crepidatum* against LPS - induced acute lung injury in mice and its chemical components [J]. *Phytochemistry*, 2018 (149) : 12 - 23.
- [29] ZHANG C, WANG X, WANG C, et al. Qingwenzhike Prescription Alleviates Acute Lung Injury Induced by LPS via Inhibiting TLR4/NF - kappaB Pathway and NLRP3 Inflammasome Activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021 (12) : 790072.
- [30] TANG R, ZHANG J, ZHANG R, et al. Huoxiang Zhengqi Oral Liquid Attenuates LPS - Induced Acute Lung Injury by Modulating Short - Chain Fatty Acid Levels and TLR4/NF - kappaB p65 Pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2023 (202) : 6183551.
- [31] WILLIAMS L M, GILMORE T D. Looking Down on NF - kappaB [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40 (15) : 104 - 120.
- [32] SIES H, BERNDT C, JONES D P. Oxidative Stress [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017 (86) : 715 - 748.
- [33] PARK S H, KIM N D, JUNG J K, et al. Myeloid differentiation 2 as a therapeutic target of inflammatory disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133 (3) : 291 - 298.
- [34] JIANG Z, GEORGE P, DU X, et al. CD14 is required for MyD88 - independent LPS signaling [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6 (6) : 565 - 70.
- [35] NIE Y, WANG Z, CHAI G, et al. Dehydrocostus Lactone Suppresses LPS - induced Acute Lung Injury and Macrophage Activation through NF - kappaB Signaling Pathway Mediated by p38 MAPK and Akt [J]. *Molecules*, 2019, 24 (8) : 1510.
- [36] 崔焱, 李琦, 舒方方, 等. 三七总皂苷通过抑制 NF - kappaB 转录活性改善 LPS 诱导小鼠急性肺损伤的研究 [J]. *药学报*, 2022, 57 (12) : 3587 - 3595.
- [37] ZHOU W, HONG J, LIU T, et al. Polygonatum Polysaccharide Regulates Macrophage Polarization and Improves LPS - Induced Acute Lung Injury through TLR4 - MAPK/NF - kappaB Pathway [J]. *Can Respir J*, 2022 (2022) : 2686992.
- [38] Song Y, Wu Q, Jiang H, et al. The Effect of Shionone on Sepsis - Induced Acute Lung Injury by the ECM1/STAT5/NF - kappaB Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021 (12) : 764247.
- [39] ZHU Y, LUO L, ZHANG M, et al. Xuanfei Baidu Formula attenuates LPS - induced acute lung injury by inhibiting the NF - kappaB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023 (301) : 115833.
- [40] TIANZHU Z, SHIHAI Y, JUAN D. The effects of morin on lipopolysaccharide - induced acute lung injury by suppressing the lung NLRP3 inflammasome [J]. *Inflammation*, 2014, 37 (6) : 1976 - 1983.
- [41] KELLNER M, NOONEPALLE S, LU Q, et al. ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017 (967) : 105 - 137.
- [42] LIU X, LI M, CHEN Z, et al. Mitochondrial calpain - 1 activates NLRP3 inflammasome by cleaving ATP5A1 and inducing mitochondrial ROS in CVB3 - induced myocarditis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117 (1) : 40.
- [43] HE Y, HARA H, NÚEZ G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41 (12) : 1012 - 1021.
- [44] SHAO A, WU H, HONG Y, et al. Hydrogen - Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage - Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF - kappaB Pathway and NLRP3 Inflammasome [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (5) : 3462 - 3476.
- [45] FRANCHI L, MUOZ PLANILLO R, NÚEZ G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (4) : 325 - 332.
- [46] ZHONG R, XIA T, WANG Y, et al. Physalin B ameliorates inflammatory responses in lipopolysaccharide - induced acute lung injury mice by inhibiting NF - kappaB and NLRP3 via the activation of the PI3K/Akt pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022 (284) : 114777.
- [47] WANG N N, ZHANG X X, SHEN P, et al. Pinelliae rhizoma alleviated acute lung injury induced by lipopolysaccharide via suppressing endoplasmic reticulum stress - mediated NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2022 (13) : 883865.
- [48] CAI D, ZHAO Y, YU F. Puerarin ameliorates acute lung injury by modulating NLRP3 inflammasome - induced pyroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1) : 368.
- [49] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020 (80) : 106210.
- [50] XU F, WANG S, WANG Y, et al. Inhibition of gp130 alleviates LPS - induced lung injury by attenuating apoptosis and inflammation through JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72 (3) : 493 - 507.
- [51] LI W, HUANG Q, YU J, et al. Schisandrin improves lipopolysaccharide - induced acute lung injury by inhibiting the inflammatory response in vivo and in vitro [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46 (7) : 14141.
- [52] SHAIKH S B, BHAT S G, BHANDARY Y P. Curcumin attenuates IL - 17A mediated pulmonary SMAD dependent and non - dependent mechanism during acute lung injury in vivo [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47 (7) : 5643 - 5649.
- [53] YANG H, LU Z, HUO C, et al. Liang - Ge - San, a Classic Traditional Chinese Medicine Formula, Attenuates Lipopolysaccharide - Induced Acute Lung Injury Through Up - Regulating miR - 21 [J]. *Front Pharmacol*, 2019 (10) : 1332.
- [54] 王国全, 李莎, 余林中, 等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKKalpha/NF - kappaB 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34 (3) : 2 - 5.