

## · 实验研究 ·

## 基于 cGAS-STING 通路探讨知母皂苷元对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤保护作用

汪洋, 张辉, 伍冬冬, 王静, 吴秋歌

郑州大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450052

**摘要:** **目的** 研究知母皂苷元对脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用。**方法** 将昆明小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松 (0.5 mg/kg) 组、知母皂苷元 (50、100、200 mg/kg) 组。知母皂苷元 50、100、200 mg/kg 组小鼠 ig 相应剂量知母皂苷元溶液, 地塞米松组小鼠 ip 地塞米松磷酸钠注射液, 对照组和模型组小鼠 ig 等体积生理盐水, 1 次/d, 连续 7 d。末次给药 1 h 后, 其余各组小鼠除对照组外均 ip 10 mg/kg LPS 溶液复制小鼠急性肺损伤模型。6 h 后取各组小鼠左肺组织, 计算肺湿/干质量比 (W/D); 采用苏木精-伊红 (HE) 染色法观察肺组织病理形态学变化; 采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 水平; 采用 Western blotting 法检测肺组织中鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cGAS)、干扰素基因刺激因子 (STING) 的蛋白表达。**结果** 与模型组相比, 知母皂苷元组小鼠左肺 W/D 值、血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平、肺组织中 cGAS 和 STING 的蛋白表达均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 肺组织病理学损伤均有所改善。**结论** 知母皂苷元可能通过抑制 cGAS-STING 通路, 减少炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的分泌, 从而保护 LPS 诱导的急性肺损伤。**关键词:** 知母皂苷元; 急性肺损伤; 环鸟苷酸合成酶; 干扰素基因刺激因子; 肺湿/干质量比; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 白细胞介素-6

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)09-2113-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.001

## Protective effect of sarsasapogenin on LPS-induced acute lung injury in mice based on cGAS-STING signaling pathway

WANG Yang, ZHANG Hui, WU Dong-dong, WANG Jing, WU Qiu-ge

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**Abstract: Objective** To study the protective effect of sarsasapogenin on LPS-induced acute lung injury in mice. **Methods** KM mice were randomly divided into control group, model group, dexamethasone (0.5 mg/kg) group, and sarsasapogenin (50, 100, 200 mg/kg) group. Mice in the 50, 100, and 200 mg/kg group were ig administered with the corresponding dose of the sarsasapogenin solution, the mice in the dexamethasone group were ig administered with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, and the control group and model group were ig administered with equal volume of normal saline once daily for 7 d. After the last administration of 1 h, mice in the other groups except the control group were treated with 10 mg/kg LPS solution to replicate the acute lung injury model of mice. After 6 h, the left lung tissues of each group were collected and the lung wet/dry mass ratio (W/D) was calculated. HE staining was used to observe the pathological changes of lung tissue. The serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were detected by ELISA. Western blotting method was used to detect the protein expressions of cGAS and STING in lung tissue. **Results** Compared with model group, the left lung W/D ratio, serum IL-6 and TNF- $\alpha$  levels, and the protein expressions of cGAS and STING in lung tissue were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the lung histopathological injuries were improved. **Conclusion** Sarsasapogenin may

收稿日期: 2023-03-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82100093); 郑州大学第一附属医院青年创新基金资助项目 (YNQN2017050); 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ202102166)

作者简介: 汪洋, 研究方向为呼吸内科学。E-mail: yangwangmd@163.com

protect LPS-induced acute lung injury by inhibiting the cGAS-STING pathway and then reducing the secretion of inflammatory factors TNF- $\alpha$  and IL-6.

**Key words:** sarsasapogenin; acute lung injury; cGAS; STING; W/D; TNF- $\alpha$ ; IL-6

急性肺损伤是由诸多致病因素导致肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤进而引发的急性低氧性呼吸功能不全,致病因素包括感染、胶原血管病、药物作用、误吸、休克、急性嗜酸性粒细胞性肺炎、免疫介导的肺出血和血管炎以及放射性肺炎等<sup>[1]</sup>。早期临床表现为急性进行性加重的呼吸困难、呼吸窘迫、难治性低氧血症和非心源性肺水肿,进一步发展至严重阶段被称为急性呼吸窘迫综合征,可导致呼吸衰竭和死亡。急性肺损伤的发病机制复杂,比较公认的是肺内炎症因子大量释放与激活使肺内炎症反应失控<sup>[2]</sup>。目前临床上尚无急性肺损伤的特效治疗手段,常规治疗主要是通过肺保护性通气策略、气道压力释放通气(APRV)、高频振荡通气(HFOV)、体外膜肺氧合(ECMO)和药物干预如糖皮质激素、 $\beta_2$ 受体激动剂、他汀类药物、骨髓间充质干细胞等限制其发展,减少肺内皮和上皮屏障的炎症<sup>[3-4]</sup>。另外,一些中药和天然活性成分通过抗炎和抗氧化应激作用在防治急性肺损伤中疗效显著<sup>[5-8]</sup>,且因天然活性成分药效明确、不良反应低,具有较好的临床应用前景。知母皂苷元是从中药知母中分离得到的有效成分,研究表明知母皂苷元具有抗肿瘤、抗阿尔茨海默病、抗凝血、降血糖、调血脂、抗炎等多种药理活性<sup>[9]</sup>。钟艳梅等<sup>[10]</sup>发现知母皂苷元可通过下调核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)-诱导型一氧化氮合酶(iNOS)-一氧化氮(NO)通路抑制脂多糖(LPS)诱导的RAW264.7细胞中炎症因子的释放发挥保护作用。鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路的激活在免疫炎症应答中的作用受到广泛关注。

本研究基于cGAS-STING通路探讨知母皂苷元对脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用,为防治急性肺损伤药物的研究提供新的靶点和思路。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF级昆明小鼠60只(雌性,6周龄,体质量18~22g,西安交通大学医学部实验动物中心),许可证号SCXK(陕)2020-001。分笼饲养,自由饮食饮水,适应性喂养1周后开展实验,动物实验经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(批准号

2020-KY-125)。

### 1.2 材料与仪器

**1.2.1 药物与试剂** 知母皂苷元(质量分数>98%,成都普瑞法公司,批号BP1257);LPS(美国Sigma公司,批号JP0284);地塞米松磷酸钠注射液(辰欣药业公司,规格1 mL:5 mg,批号1112136114);小鼠白细胞介素-6(IL-6)ELISA试剂盒(批号E-EL-M0044)、小鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )ELISA试剂盒(批号E-EL-M0049)、BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号E-BC-K318-M)、SDS-PAGE凝胶试剂盒(批号E-IR-R305)均购于武汉伊莱瑞特生物公司;兔抗小鼠cGAS抗体(批号ab252416)、兔抗小鼠STING抗体(批号ab189430)均购于美国Abcam公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗(批号A21020)购于武汉亚科因公司。

**1.2.2 仪器** ME54E型电子分析天平(瑞士梅特勒托利多公司);DHG-9146A电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏公司);BX53 OLYMPUS显微镜(日本奥林巴斯公司);MY-10电动组织研磨器(上海净信公司);M1324R台式高速冷冻离心机(深圳市瑞沃德公司);Infinite200多功能酶标仪(瑞士帝肯公司);通用型电泳仪(美国伯乐公司);Amersham Imager 600凝胶成像分析仪(美国通用电气公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组、给药与造模

60只昆明小鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组及知母皂苷元50、100、200 mg/kg组。知母皂苷元50、100、200 mg/kg组小鼠ig给予相应剂量的知母皂苷元溶液,地塞米松组小鼠ip地塞米松磷酸钠注射液0.5 mg/kg,对照组和模型组ig等体积生理盐水,1次/d,连续7 d。末次给药1 h后,其余各组小鼠除对照组外均ip 10 mg/kg LPS溶液复制小鼠急性肺损伤模型<sup>[11]</sup>。

### 2.2 肺组织湿/干质量比(W/D)测定

造模后6 h取各组小鼠左肺组织,除去血渍后滤纸吸干,精密称量,即为湿质量;恒温干燥箱中放置24 h(80℃),烘干后称量,即为干质量,计算各组小鼠肺组织W/D。

**2.3 苏木精-伊红(HE)染色法观察肺组织病理学** 造模后6 h取各组小鼠的肺组织,4%多聚甲醛

固定,脱水、浸蜡、包埋、切片,脱蜡后进行 HE 染色,利用光学显微镜观察肺组织病理形态学变化。

#### 2.4 血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 水平测定

造模后 6 h 摘小鼠眼球取全血,3 500 r/min 离心 10 min (4  $^{\circ}$ C),分离上清,严格按照试剂盒说明书检测小鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平。

#### 2.5 肺组织中 cGAS、STING 的蛋白表达测定

造模后 6 h 取各组小鼠的肺组织,加入蛋白裂解液机械研磨,BCA 法进行蛋白定量。样品置于 95  $^{\circ}$ C 水浴锅煮沸 10 min,12 000 r/min 离心 10 min (4  $^{\circ}$ C),取上清上样后依次进行 SDS-PAGE 电泳、转膜、1 脱脂牛奶封闭,再分别加入 cGAS、STING、 $\beta$ -actin 一抗 (1:1 000),4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。洗膜后加入二抗 (1:10 000),室温孵育 1 h,洗膜后加入 ECL 发光液显色,利用凝胶成像系统中成像,采用 Image J 软件进行灰度分析。以目的蛋白与  $\beta$ -actin 的灰度值表示目的蛋白的相对表达量。

#### 2.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计处理,所有数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析进行组间比较,采用 LSD 法进行两两比较。

### 3 结果

#### 3.1 知母皂苷元对小鼠肺组织 W/D 的影响

与模型组相比,地塞米松组及知母皂苷元 200 mg/kg 组小鼠肺组织 W/D 显著降低 ( $P < 0.05$ );知母皂苷元 50、100 mg/kg 组小鼠肺组织 W/D 呈降低趋势,差异无统计学意义,见表 1。

表 1 知母皂苷元对小鼠肺组织 W/D 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 1 Effects of sarsasapogenin on lung W/D in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	W/D
对照	—	3.87 $\pm$ 0.21
模型	—	4.49 $\pm$ 0.30*
地塞米松	0.5	3.97 $\pm$ 0.12#
知母皂苷元	50	4.24 $\pm$ 0.25
	100	4.20 $\pm$ 0.13
	200	4.05 $\pm$ 0.19#

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs model group

#### 3.2 知母皂苷元对小鼠肺组织病理学的影响

对照组小鼠肺组织结构清晰完整,肺泡壁无水肿、增厚、液体渗出等炎症表现,未见炎症细胞浸润。模型组小鼠肺泡壁明显增厚,有水肿、出血及少许液体渗出现象,且有大量炎症细胞浸润。地塞

米松组和知母皂苷元各剂量组小鼠肺泡水肿、出血、渗出程度较模型组较轻,损伤情况均有所改善,见图 1。

#### 3.3 知母皂苷元对小鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的影响

与模型组相比,地塞米松组和知母皂苷元各剂量组小鼠血清中的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ),且呈剂量相关性,见表 2。

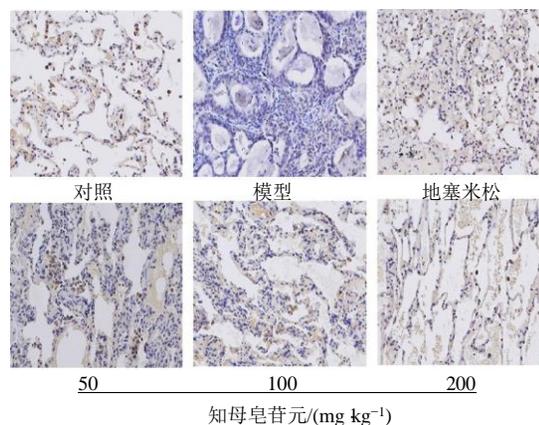


图 1 知母皂苷元对小鼠肺组织病理学的影响 ( $\times 200$ )

Fig. 1 Effects of sarsasapogenin on histopathological changes of lung in mice ( $\times 200$ )

表 2 知母皂苷元对小鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of sarsasapogenin on the serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng mL <sup>-1</sup> )
对照	—	0.36 $\pm$ 0.16	2.36 $\pm$ 0.54
模型	—	1.18 $\pm$ 0.23*	6.22 $\pm$ 0.89*
地塞米松	0.5	0.45 $\pm$ 0.15#	2.88 $\pm$ 0.51#
知母皂苷元	50	0.85 $\pm$ 0.20#	4.22 $\pm$ 0.64#
	100	0.61 $\pm$ 0.11#	3.09 $\pm$ 0.60#
	200	0.44 $\pm$ 0.14#	2.85 $\pm$ 0.20#

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs model group

#### 3.4 知母皂苷元对小鼠肺组织中 cGAS、STING 蛋白表达的影响

与模型组相比,地塞米松组小鼠肺组织中 cGAS、STING 的蛋白表达均有降低趋势,但差异无统计学意义;知母皂苷元各剂量组小鼠肺组织中 STING 的蛋白表达均显著降低,知母皂苷元 100、200 mg/kg 组小鼠肺组织中 cGAS 的蛋白表达显著降低 ( $P < 0.05$ ),下降趋势呈剂量相关性,结果见图 2、表 3。

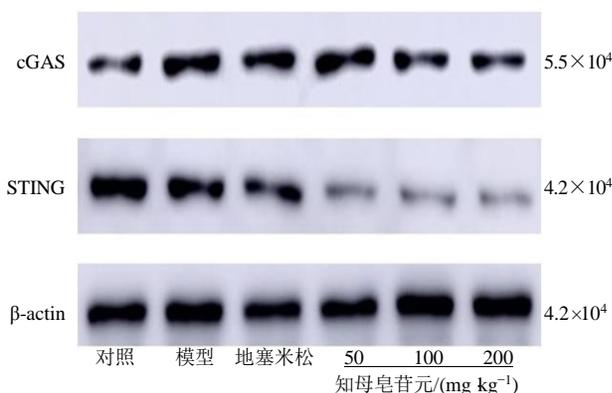


图 2 知母皂苷元对小鼠肺组织中 cGAS、STING 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effect of sarsasapogenin on the protein expression of cGAS and STING in the lung tissue of mice

表 3 知母皂苷元对小鼠血清中肺组织中 cGAS、STING 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effects of sarsasapogenin on the protein expression of cGAS and STING in the lung tissue of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(mg kg <sup>-1</sup> )	cGAS 相对表达量	STING 相对表达量
对照	—	0.44 ± 0.06	0.79 ± 0.14
模型	—	0.70 ± 0.05*	0.90 ± 0.11
地塞米松	0.5	0.62 ± 0.03	0.77 ± 0.07
知母皂苷元	50	0.71 ± 0.06	0.49 ± 0.07 <sup>#</sup>
	100	0.48 ± 0.06 <sup>#</sup>	0.41 ± 0.03 <sup>#</sup>
	200	0.42 ± 0.04 <sup>#</sup>	0.37 ± 0.03 <sup>#</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs model group

#### 4 讨论

急性肺损伤是临床常见的急危重症, 其病因极其复杂, 一般分为肺内因素和肺外因素 2 类, 包括直接和间接导致肺损伤的疾病。急性肺损伤的发病机制极其复杂, 目前认可度较高的发病机制是过度的炎症反应, 促炎因子 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、白细胞介素-8 (IL-8) 和白细胞介素-18 (IL-18) 是临床上可能预测急性肺损伤发病率和死亡率的生物标志物<sup>[1]</sup>。其中, IL-6 是 IL 家族的核心成员, 能够调节细胞生长分化、急性期反应、免疫应答和造血功能的作用。促炎因子 TNF- $\alpha$  能直接杀伤肿瘤细胞, 也能通过结合多种活性物质对组织造成间接损伤<sup>[12]</sup>, 因此本研究选取 IL-6 和 TNF- $\alpha$  作为评估急性肺损伤的检测指标。

急性肺损伤实验动物模型多采用 LPS 诱导, 该模型主要用于模拟临床中革兰阴性菌和感染性休克所致的肺损伤<sup>[13]</sup>。LPS 是革兰阴性菌细胞外壁的

组成成分, 注射 LPS 会损伤机体毛细血管内皮细胞, 造成血管壁通透性增加、细胞间质水肿, 引起机体急性肺损伤, 从而增加了炎症细胞因子的释放, 诱发瀑布样级联反应, 表现为全身炎症反应综合征<sup>[14]</sup>。本研究采用 ip LPS 复制急性肺损伤小鼠模型, 模型组小鼠注射 LPS 后肺组织 W/D 显著升高, TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著增加, 肺组织有明显病理损伤, 表明急性肺损伤小鼠模型建立成功。

cGAS-STING 通路介导细胞凋亡、自噬过程, 参与多种疾病的发生发展, 阻断 cGAS-STING 通路可抑制炎症反应、减轻组织损伤, 激活 cGAS-STING 通路可发挥促炎、抗病毒、抗肿瘤等多种生物学效应<sup>[15]</sup>。本研究发现急性肺损伤小鼠血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平显著升高, 肺组织中 cGAS、STING 的蛋白表达显著升高, 提示急性肺损伤小鼠的炎症反应可能与激活 cGAS-STING 通路有关。经知母皂苷元预处理后, 急性肺损伤小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著降低, 肺组织中 cGAS、STING 的蛋白表达亦显著降低, 表明知母皂苷元可通过抑制 cGAS 和 STING, 减少促炎因子的释放, 最终减轻 LPS 诱导的急性肺损伤。研究表明, cGAS 通过识别、结合细胞质内的双链 DNA 进而激活 STING, 在高尔基体上招募并激活 TANK 结合激酶 1 (TBK-1), 从而直接激活 NF- $\kappa$ B 通路, 诱导炎症因子的产生。TBK-1 也可招募并磷酸化下游干扰素调节因子 3 (IRF3), 促进干扰素相关基因的表达, 增加 I 型干扰素的合成, 从而增强机体免疫<sup>[16]</sup>。本研究中知母皂苷元可能通过激活 cGAS-STING 通路, 进而激活 NF- $\kappa$ B 通路, 促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的产生, 也可能通过磷酸化 IRF3, 促进干扰素的合成。但 cGAS-STING 的调控机制较复杂, 具体机制还需进一步探讨。

一些单味中药、中药复方及天然活性成分如酚类、黄酮类、萜类、皂苷类、生物碱类等具有显著的防治急性肺损伤作用, 其作用机制与抑制炎症反应、减轻氧化应激、调节机体免疫等相关<sup>[17]</sup>。研究表明, 皂苷类成分如甘草酸<sup>[18]</sup>、人参皂苷<sup>[19]</sup>、远志皂苷元<sup>[20]</sup>、柴胡皂苷<sup>[21]</sup>可通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR)、NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1)、NOD 样蛋白 3 (NLRP3) 通路发挥抗炎抗氧化作用从而对 LPS 诱导的急性肺损伤发挥保护作用。本研究建立了 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠模型, 发现知母皂苷

元可通过抑制 cGAS-STING 通路,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,进而改善肺组织病理损伤,对急性肺损伤模型小鼠具有一定保护作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Butt Y, Kurdowska A, Allen T C. Acute lung injury: A clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.
- [2] 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.
- [3] Mowery N T, Terzian W T H, Nelson A C. Acute lung injury [J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(5): 100777.
- [4] 陈艳, 董良, 朱昭琼. 急性肺损伤治疗措施的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 157-161.
- [5] 李开瑞, 宋岚, 刘洁. 中药防治急性肺损伤实验研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2019, 15(6): 175-177.
- [6] 王秀枝, 王迪, 迟戈夫, 等. 改善急性肺损伤的中药有效成分研究进展 [J]. *中国药房*, 2016, 27(34): 4868-4872.
- [7] 范文京, 任娟宁, 战秀俊, 等. 桔梗汤及其活性成分治疗急性肺损伤的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1230-1239.
- [8] 樊黎丽, 孟泳, 赵润杨, 等. 姜黄素抑制 HMGB1-NF- $\kappa$ B 信号通路减轻脂多糖诱导新生大鼠急性肺损伤实验研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(11): 2224-2230.
- [9] 刘艳平. 知母皂苷元成分的药理活性及作用机制研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(1): 24-29.
- [10] 钟艳梅, 陈坚平, 陈淑玲, 等. 知母皂苷通过调节 NF- $\kappa$ B-iNOS-NO 信号通路抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞功能 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(2): 198-202.
- [11] 张敏, 许成辰, 徐婷贞, 等. 基于 Nrf2/Keap1/p62 信号通路探讨百合固金汤对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15): 77-82.
- [12] Wang H T, Fang Y Q, Bao X C, *et al.* Expression changes of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in the rat lung of decompression sickness induced by fast buoyancy ascent escape [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2015, 42(1): 23-31.
- [13] 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.
- [14] 叶晓燕, 刘涛. 急性肺损伤体内外实验模型研究进展 [J]. *职业与健康*, 2020, 36(2): 269-274.
- [15] 张旭飞, 吴秀文, 任建安. cGAS-STING 通路的调控机制及其相关药物研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(3): 303-308.
- [16] Marinho F V, Benmerzoug S, Oliveira S C, *et al.* The emerging roles of STING in bacterial infections [J]. *Trends Microbiol*, 2017, 25(11): 906-918.
- [17] 郭子雨, 刘燕, 董惠娟, 等. 天然药物活性成分防治急性肺损伤作用研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 233-240.
- [18] Qu L, Chen C, He W, *et al.* Glycyrrhizic acid ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2042-2055.
- [19] Yang J, Li S, Wang L, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>3</sub> attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 850.
- [20] 吕红明. 远志皂苷元对急性肺损伤的作用及机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [21] Du Z A, Sun M N, Hu Z S. Saikosaponin a ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 193-198.

[责任编辑 高源]