

木犀草素防治急性肺损伤的药理作用研究进展

张文, 姚晓燕, 周文慧, 夏坤, 王翰洲, 王敏, 李光熙*

中国中医科学院广安门医院 呼吸科, 北京 100053

摘要: 急性肺损伤是一种急性炎症性肺部疾病, 严重者可发生急性呼吸衰竭。临床治疗急性肺损伤主要控制炎症反应和改善临床症状。木犀草素是一种天然的黄酮类化合物, 具有多种生物学作用, 可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、抑制细胞凋亡、改善肺上皮离子转运功能发挥防治急性肺损伤的作用。总结了木犀草素防治急性肺损伤的药理作用研究进展, 为木犀草素的临床应用提供参考。

关键词: 木犀草素; 急性肺损伤; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 离子转运功能

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)09 - 2448 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.042

Research progress on pharmacological effects of luteolin in prevention and treatment of acute lung injury

ZHANG Wen, YAO Xiaoyan, ZHOU Wenhui, XIA Kun, WANG Hanzhou, WANG Min, LI Guangxi

Department of Respiration, Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China

Abstract: Acute lung injury is an acute inflammatory lung disease, and severe cases can lead to acute respiratory failure. The clinical treatment of acute lung injury mainly controls inflammatory response and improves clinical symptoms. Luteolin is a natural flavonoid compound with multiple biological functions. Luteolin can prevent and treat acute lung injury by reducing inflammation, oxidative stress, cell apoptosis, and improving the ion transport function of lung epithelium. This article summarizes the pharmacological research progress of luteolin in prevention and treatment of acute lung injury, providing reference for the clinical application of luteolin.

Key words: luteolin; acute lung injury; inflammation; oxidative stress response; cell apoptosis; ion transport function

急性肺损伤是一种急性炎症性肺部疾病, 是多种因素导致肺微血管内皮细胞、肺泡上皮细胞损伤, 引发弥漫性间质性肺水肿的临床症状, 其发病原因包括脓毒症、肺炎、胃和口咽内容物吸入、重大创伤、中毒等, 严重者可发生急性呼吸衰竭, 临床特征包括难治性低氧血症、急性呼吸窘迫、双侧肺浸润^[1]。尽管临床治疗急性肺损伤的方法较多, 在控制炎症反应和改善临床症状方面做了较大努力, 但急性肺损伤的发病率和致死率仍较高。木犀草素是一种天然的黄酮类化合物, 存在于水果、蔬菜和植物药中, 具有抗炎、抗过敏、抗氧化、抗癌、雌激素调节等多种生物学作用, 富含木犀草素的中药已被用于治疗高血压、炎症性病变、中枢神经系统疾病、癌症等各种疾病^[2-3]。近年来木犀草素在防

治急性肺损伤的疗效受到广大学者的关注, 有望成为急性肺损伤的候选药物。木犀草素可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、抑制细胞凋亡、改善肺上皮离子转运功能发挥防治急性肺损伤的作用。本文总结了木犀草素防治急性肺损伤的药理作用研究进展, 为木犀草素的临床应用提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 抑制蛋白激酶 B/核因子- κ B (Akt/NF- κ B) 信号通路激活

NF- κ B 活化参与调节与急性炎症反应有关的多个早期基因的表达, 调控肺中诱导型 NO 合成酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的表达, 刺激 Akt 可促进 NF- κ B 活化^[4]。Li 等^[5]使用木犀草素干预脂

收稿日期: 2024-06-26

基金项目: 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目 (HLCMHPP20230; HLCMHPP2023092)

作者简介: 张文 (1983—), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为中医内科呼吸方向。E-mail: 13501013479@163.com

*通信作者: 李光熙 (1972—), 男, 主任医师, 硕士, 研究方向为中医呼吸方向。E-mail: lgx0410@163.com

多糖诱发的急性肺损伤小鼠, 18、35、70 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织病理学改变, 减轻肺通透性和水肿, 降低肺泡灌洗液中 IL-6、TNF- α 水平, 下调肺组织中 COX-2、iNOS 表达, 结果显示木犀草素可通过抑制 Akt/NF- κ B 信号通路激活降低肺组织炎症反应。戴丽等^[6]使用木犀草素治疗脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠, 25、50、100 mg/kg 木犀草素以浓度相关性降低气道吸气阻力、气道呼气阻力和提高动态顺应性, 降低肺泡灌洗液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和肺部水肿、肺出血、炎症细胞浸润等病理改变, 降低磷酸化核因子- κ B 抑制因子 α (IkB α) 表达, 促进 IkB- α 表达, 结果证实木犀草素通过抑制 NF- κ B 的激活以降低肺组织的炎症损伤。

1.2 抑制核因子 κ B 抑制物激酶 β (IKK β) 磷酸化

IKK β 属于 NF- κ B 信号通路主要激酶, IKK β 磷酸化后可促使形成 p-IkB, 继而诱导多种炎症因子分泌, 加重急性肺损伤^[7]。凌云飞等^[8]使用木犀草素治疗体外循环引起的急性肺损伤大鼠, 10 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织中 IL-6、TNF- α 水平和病理损伤评分, 下调肺组织中 p65 表达, 提高 IKK β 表达, 结果证实木犀草素可抑制 IKK β 磷酸化进程以阻止 NF- κ B 信号通路的激活, 以降低急性肺损伤的炎症反应。孙力超等^[9]使用木犀草素治疗脓毒症引起的小鼠急性肺损伤, 20、40、80 mg/kg 木犀草素可显著减轻肺组织中水肿、炎症细胞浸润、间隔增厚等病理改变, 降低肺水肿和蛋白渗漏, 抑制肺组织中髓过氧化物酶 (MPO) 活性和中性粒细胞数量, 降低肺泡灌洗液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2) 水平, 下调肺组织中 COX-2、iNOS 蛋白表达, 结果表明木犀草素可通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 发挥抗炎活性。

1.3 抑制 Tol 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 信号通路激活

急性肺损伤可促使 TLR4 与衔接分子结合, 促使 NF- κ B 激活, 继而诱发大量炎症因子的分泌, 加重肺组织炎症损伤^[10]。邹国涛等^[11]使用木犀草素治疗脂多糖诱导的急性肺损伤幼鼠, 20、40 mg/kg 木犀草素能降低肺泡灌洗液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平和 W/D 值, 显著降低肺组织的病理学改变, 下调肺组织中 TLR4、NF- κ B p65 蛋白和基因的表达, 结果提示木犀草素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活以降低肺组织的炎症反应。曹嵘^[12]使用木犀草素治疗外转流后急性肺损伤小鼠, 40 mg/kg 木

犀草素可显著降低上清液 IL-6、TNF- α 水平和细胞中基因表达, 下调肺组织中转化生长因子- β 激活激酶 1 (TAK1)、IKK β 、p65 的表达, 结果证实木犀草素可通过抑制 NF- κ B 信号通路激活降低肺组织炎症反应。Guo 等^[13]使用木犀草素治疗内毒素诱发的急性肺损伤小鼠, 18、35、70 mg/kg 木犀草素可改善肺组织动脉血气, 降低肺组织病理学改变, 减轻 MPO 的活性和中性粒细胞浸润, 提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH) 水平, 降低丙二醛 (MDA) 水平, 降低细胞黏附因子-1 (ICAM-1)、TNF- α 表达, 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、NF- κ B 磷酸化, 结果表明木犀草素通过抑制 MAPK、NF- κ B 信号通路活化降低肺组织炎症反应。

1.4 减轻中性粒细胞活化

细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路和 p38 MAPK 可引起急性肺损伤呼吸爆发和中性粒细胞趋化作用, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 通路通过促进中性粒细胞活化加重肺组织炎症反应^[14]。Lee 等^[15]使用木犀草素治疗脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠, 18、35、70 mg/kg 木犀草素可降低肺组织血管渗漏、白细胞浸润, 抑制化学趋化因子诱导的中性粒细胞趋化作用和呼吸爆发, 抑制 p38 MAPK、有丝分裂原活化蛋白激酶 (MEK)、ERK、Akt 磷酸化, 结果表明木犀草素可通过抑制 MEK/ERK、PI3K/Akt 信号通路以减轻中性粒细胞活化, 发挥抗炎活性。

1.5 抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达

转录因子 HIF-1 α 是缺氧的关键介质, 可诱导冷诱导 RNA 结合蛋白 (CIRP) 表达, 激发 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体激活, 进而加重肺组织炎性损伤^[16]。Zhang 等^[17]使用木犀草素治疗脓毒症引起的肺损伤新生小鼠, 10 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织损伤, 降低肺细胞凋亡, 抑制 CIRP 形成, 下调巨噬细胞中 HIF-1 α 、NLRP3 的表达, 结果证实木犀草素可通过抑制 HIF-1 α 表达以阻止 NLRP3 炎症小体形成, 降低肺组织炎性损伤。

1.6 抑制高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的表达

HMGB1 是 MAPK 信号通路重要促炎介质, 可介导 iNOS/NO、COX-2 等多种炎症介质的释放, 加重急性肺组织的炎症损伤^[18]。Park 等^[19]使用木犀草素干预脂多糖建立的急性肺损伤中 RAW264.7 细胞和急性肺损伤小鼠, 20 μ mol/L 木犀草素能抑制细胞中的促炎介质 HMGB1、iNOS/NO、COX-2、NF- κ B 的表达, 20 mg/kg 木犀草素可显著抑制大鼠血

清 iNOS、HMGB1 水平,进而显著减轻肺组织的病理改变,结果显示木犀草素以 HMGB1 为靶点减轻炎症反应,发挥急性肺损伤的保护作用。

1.7 上调调节性 T 细胞 (Treg) 细胞分化

Treg 属于免疫抑制细胞,可促使抗炎因子分泌,进而诱导巨噬细胞 M2 表型计极化,显著降低肺组织炎症损伤^[20]。Xie 等^[21]使用木犀草素干预盲肠结扎建立的急性肺损伤小鼠,0.2 mg/kg 木犀草素可降低肺泡壁增厚、肺泡出血、肺泡塌陷、炎症细胞浸润等肺损伤评分,降低支气管肺泡灌洗液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,减轻肺水肿程度和 W/D 比值,降低肺组织中 IL-17A、中性粒细胞和 NF- κ B p65 表达,上调肺组织中 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 比例、FOXP3 表达,减少肺中的 M1 巨噬细胞水平,结果证实木犀草素可通过上调 Treg 细胞分化促进 IL-10 水平,对控制肺部炎症具有积极意义。Celebi 等^[22]使用木犀草素干预脓毒症急性肺损伤大鼠,2、4 mg/kg 木犀草素可降低肺组织病理学改变,降低 TNF- α 基因表达,提高 IL-10 基因表达,提高 SOD、GSH 水平,降低 MDA 水平,表明木犀草素可通过促进 IL-10 表达发挥抗炎活性。1 项木犀草素治疗脓毒症急性肺损伤小鼠的实验中,20 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织炎症损伤,降低炎症细胞浸润,上调 Treg、IL-10 表达,消耗 Treg 可逆转木犀草素对肺损伤的保护作用,结果证实木犀草素可通过上调 Treg、IL-10 对急性肺损伤发挥保护作用^[23]。

2 降低氧化应激反应

2.1 调控氧化-抗氧化平衡

氧化应激产生的活性氧 (ROS) 在脓毒症急性肺损伤的重要作用,ROS 靶向细胞膜脂质层,导致细胞膜不饱和脂肪酸过氧化释放高细胞毒性产物,影响细胞完整性,SOD、GSH 等抗氧化物质可促使 ROS 清除,减轻肺组织氧化应激损伤^[24]。Rungsung 等^[25]使用木犀草素治疗脓毒症实验急性肺损伤小鼠,0.2 mg/kg 木犀草素可降低肺湿质量、肺水肿,降低肺泡灌洗液中支气管肺泡灌洗液蛋白质含量,降低肺匀浆和血清中细菌总数,降低肺组织和血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,下调 ICAM-1 基因、NF- κ B 蛋白、iNOS 基因的表达,提高 GSH、SOD 水平和降低 MDA 水平,结果表明木犀草素可通过调控氧化-抗氧化平衡降低肺组织氧化损伤。

2.2 上调 Akt/Nrf2 信号通路

Akt/Nrf2 线粒体的代谢和功能受 ROS 积累的

影响,ROS 可引起肺组织氧化损伤,Nrf2 介导抗氧化信号通路对预防氧化应激导致的细胞损伤至关重要,促进 Akt 磷酸化可促使 Nrf2 核定位,发挥抗氧化活性^[26]。Liu 等^[27]使用木犀草素治疗氯化汞诱导的急性肺损伤小鼠,100 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织病理学改变,抑制 MDA、MPO 水平,提高 GSH、SOD 水平,降低肺组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达,上调 B 淋巴细胞瘤-2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 比值和下调 Caspase-3 蛋白表达,抑制 NF- κ B 信号通路激活,提高血红素加氧酶-1 (HO-1)、磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶 1 (NQO1) 表达,结果表明木犀草素可通过上调 Akt/Nrf2 信号通路以减轻肺组织的氧化损伤。

Nrf2 可上调机体抗氧化能力,促进 ROS 清除,降低肺组织氧化损伤^[28]。储娜等^[29]使用木犀草素干预镉诱导的急性肺损伤肺上皮 Beas-2B 细胞,0.25、0.5、0.75 μ mol/L 木犀草素可降低肺上皮细胞凋亡,提高肺细胞活力、SOD 活性和 GSH 水平,降低 ROS、MDA 水平,上调 Nrf2、p-Akt 蛋白表达,表明木犀草素可上调 Nrf2 表达以降低肺组织氧化应激损伤。

2.3 抑制活性氧簇/硫氧还蛋白相互作用蛋白 (ROS/TXNIP) 信号通路

ROS/TXNIP 信号通路是参与急性肺损伤的关键通路,可激发 NLRP3 炎性小体的激活,引发氧化应激反应,加重肺组织损伤^[30]。翁珍丽等^[31]使用木犀草素治疗盲肠结扎建立的脓毒症急性肺损伤小鼠,80 mg/kg 木犀草素可显著降低小鼠的死亡率,改善呼吸行为,降低肺泡灌洗液中炎症细胞的数量,降低肺组织中 IL-6、TNF- α 表达,还能降低肺组织中 ROS、MDA、TXNIP 阳性表达,提高过氧化氢酶 (CAT)、SOD 蛋白的表达,下调肺组织中 TXNIP、NLRP3、衔接蛋白 (ASC)、Caspase-1 蛋白的表达,结果证实木犀草素可通过抑制 ROS/TXNIP 信号通路以减轻肺组织的氧化损伤。

3 抑制细胞凋亡

Caspase-11 活化可裂解 GSDMD 形成多肽,诱发下游活性分子,诱发细胞凋亡^[32]。张丹颖等^[33]使用木犀草素治疗脓毒症肺损伤小鼠,40 mg/kg 木犀草素可显著降低肺组织水肿、肺泡塌陷、肺泡壁增厚、炎症细胞浸润等病理学改变,降低灌洗液中 IL-17A、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和中性粒细胞、MPO 水平,提高 IL-10、Treg 水平,下调肺组织中 GSDMD、

Caspase-11、Caspase-1 表达, 结果提示木犀草素可通过调控 Caspase-11 相关性焦亡以降低急性肺组织损伤, 降低肺组织细胞凋亡。Zhang 等^[23]使用木犀草素干预脓毒症引起的小鼠急性肺损伤, 20 mg/kg 木犀草素能显著降低肺组织损伤, 缓解 Caspase-11 相关性细胞凋亡, 显著降低肺组织中 cleaved-caspase-11、cleaved-caspase-1、cleaved-GSDMD、IL-1 α 、IL-1 β 的表达, 提示木犀草素可通过调控 Caspase-11 相关性焦亡以降低细胞凋亡。

4 改善肺上皮离子转运功能

4.1 上调环磷酸鸟苷(cGMP)/PI3K 信号通路

cGMP 下游信号通路 PI3K 的激活可使肺泡液体清除相关的上皮钠离子通道(ENaC)活性增加, PI3K 下游信号级联与 Akt、血清和糖皮质激素调节激酶(SGK)等多种效应蛋白有关, 能通过抑制 Nedd4-2 泛素化来上调细胞 ENaC 的表达^[34]。Hou 等^[35]使用木犀草素治疗脂多糖建立的急性肺损伤小鼠, 20 mg/kg 木犀草素可提高小鼠的肺泡液体清除, 减轻肺组织病理学改变和 W/D 比值, 显著增加肺上皮中膜 ENaC 蛋白, 提高 α -、 β -、 γ -ENaC 基因的表达, 结果表明木犀草素可通过上调 cGMP/PI3K 信号通路以促进 ENaC 的表达, 显著减轻肺水肿。

4.2 修复 ENaC 功能

ENaC 能调节肺泡离子转运功能, 以维持肺泡液体平衡, 维持钠离子跨膜转运功能的重要机制, 急性肺损伤可导致 ENaC 活性降低, 造成肺组织损伤^[36]。刘宏飞等^[37]使用木犀草素治疗急性肺损伤小鼠, 20 mg/kg 木犀草素能显著抑制 H441 细胞的增殖, 降低肺组织和 H441 细胞中 γ -ENaC、 α -EaC 蛋白表达, 减轻肺组织水肿、增厚、塌陷等病理改变, 提高小鼠血清 cGMP 水平, 结果表明木犀草素可通过修复 ENaC 功能以改善肺上皮离子转运功能, 减轻肺组织损伤。

5 结语

目前急性肺损伤的治疗以保护肺通气功能和对症治疗为主, 尚缺乏特效的治疗药物, 而中药多靶点、多途径、低不良反应的优势在急性肺损伤治疗中逐渐受到广大医师的关注。木犀草素可通过降低炎症反应、降低氧化应激反应、降低细胞凋亡、改善肺上皮离子转运功能, 以减轻肺组织病理损伤, 通过多种机制发挥防治急性肺损伤的作用。目前木犀草素用于急性肺损伤的研究以动物和细胞实验为主, 尚未形成有效的临床数据研究, 其在人

体的确切疗效和作用机制有待临床考证, 缺乏高质量临床循证试验研究支持。目前市场尚未出现以木犀草素为主要成分的上市药物, 广大学者还需加大对木犀草素剂型的研究, 以期早日开展临床试验, 使更多的急性肺损伤患者获益。

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] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612.
- [3] Manzoor M F, Ahmad N, Ahmed Z, et al. Novel extraction techniques and pharmaceutical activities of luteolin and its derivatives [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(9): e12974.
- [4] Millar M W, Fazal F, Rahman A. Therapeutic targeting of NF- κ B in acute lung injury: A double-edged sword [J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3317.
- [5] Li Y C, Yeh C H, Yang M L, et al. Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NF- κ B pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 2012: 383608.
- [6] 戴丽, 端莉梅, 姚志清. 木犀草素对脂多糖诱导下小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制研究 [J]. *河北医药*, 2015, 37(3): 339-342.
- [7] Huang H J, Sugimoto S, Lai J, et al. Maintenance of IKK β activity is necessary to protect lung grafts from acute injury [J]. *Transplantation*, 2011, 91(6): 624-631.
- [8] 凌云飞, 李田歌, 曹嵘, 等. 木犀草素对体外循环导致急性肺损伤的保护作用及其机制研究 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(8): 1181-1187.
- [9] 孙力超, 陈旭, 姚尧, 等. 木犀草素对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(6): 717-723.
- [10] Yan J, Li J, Zhang L, et al. Nrf2 protects against acute lung injury and inflammation by modulating TLR4 and Akt signaling [J]. *Free Radical Bio Med*, 2018, 121: 78-85.
- [11] 邹国涛, 王英娟, 曾毅文, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路研究木犀草素对幼鼠急性肺损伤的作用机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(5): 661-666.
- [12] 曹嵘. 木犀草素对小鼠体外转流后急性肺损伤的保护机制探究 [D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [13] Guo M Y, Liao M F, Chen F L, et al. Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities of antioxidation and inhibition of MAPK and NF- κ B

- pathways in mice with endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(10): 2660-2666.
- [14] Long M E, Gong K Q, Eddy W E, *et al.* MEK1 regulates pulmonary macrophage inflammatory responses and resolution of acute lung injury [J]. *JCI insight*, 2019, 4(23): 2127-2133.
- [15] Lee R P, Li Y, Chen H Y, *et al.* Protective effects of luteolin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves inhibition of MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in neutrophils [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7): 831-838.
- [16] Huang J J, Xia J, Huang L L, *et al.* HIF-1 α promotes NLRP3 inflammasome activation in bleomycin-induced acute lung injury [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3424-3432.
- [17] Zhang Y Y, Zhang J, Ren Y F, *et al.* Luteolin suppresses sepsis-induced cold-inducible RNA-binding protein production and lung injury in neonatal mice [J]. *Shock*, 2021, 55(2): 268-273.
- [18] Qu L, Chen C, Chen Y Y, *et al.* High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in acute lung injury (ALI): A review [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1828.
- [19] Park E J, Kim Y M, Kim H J, *et al.* Luteolin activates ERK1/2-and Ca²⁺-dependent HO-1 induction that reduces LPS-induced HMGB1, iNOS/NO, and COX-2 expression in RAW264.7 cells and mitigates acute lung injury of endotoxin mice [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67: 445-453.
- [20] Guan T, Zhou X, Zhou W, *et al.* Regulatory T cell and macrophage crosstalk in acute lung injury: Future perspectives [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 9.
- [21] Xie K, Chai Y, Lin S, *et al.* Luteolin regulates the differentiation of regulatory T cells and activates IL-10-dependent macrophage polarization against acute lung injury [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8883962.
- [22] Celebi D, Aydin P, Cinar I, *et al.* Protective effect of luteolin on acute lung injury in a rat model of sepsis [J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(8): 579-585.
- [23] Zhang Z T, Zhang D Y, Xie K, *et al.* Luteolin activates Tregs to promote IL-10 expression and alleviating caspase-11-dependent pyroptosis in sepsis-induced lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107914.
- [24] Chow C W, Herrera Abreu M T, Suzuki T, *et al.* Oxidative stress and acute lung injury [J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2003, 29(4): 427-431.
- [25] Rungsung S, Singh T U, Rabha D J, *et al.* Luteolin attenuates acute lung injury in experimental mouse model of sepsis [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 333-343.
- [26] Reddy N M, Potteti H R, Vegiraju S, *et al.* PI3K-AKT signaling via Nrf2 protects against hyperoxia-induced acute lung injury, but promotes inflammation post-injury independent of Nrf2 in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129676.
- [27] Liu B Y, Yu H X, Baiyun R Q, *et al.* Protective effects of dietary luteolin against mercuric chloride-induced lung injury in mice: Involvement of AKT/Nrf2 and NF- κ B pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 113: 296-302.
- [28] 倪娟, 林远贵, 吴兰, 等. Nrf2 激活对新生大鼠高氧致肺损伤的保护作用 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2015, 46(3): 399-402.
- [29] 储娜, 张璇, 陈思远, 等. 木犀草素显著减轻镉诱导的肺上皮 Beas-2B 细胞的损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(5): 729-735.
- [30] Jiang L, Fei D, Gong R, *et al.* CORM-2 inhibits TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway in LPS-induced acute lung injury [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65: 905-915.
- [31] 翁珍丽, 杨勤, 方雪彬. 木犀草素通过 ROS/TXNIP 轴减轻脓毒症小鼠急性肺损伤的机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(13): 3265-3270.
- [32] Cheng K T, Xiong S, Ye Z, *et al.* Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11): 4124-4135.
- [33] 张丹颖. 木犀草素调控 caspase-11 依赖性焦亡在脓毒症肺损伤中的作用和机制探讨 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [34] Zhao Y R, Wang D, Liu Y, *et al.* The PI3K/Akt, p38MAPK, and JAK2/STAT3 signaling pathways mediate the protection of SO₂ against acute lung injury induced by limb ischemia/reperfusion in rats [J]. *J Physiol Sci*, 2016, 66: 229-239.
- [35] Hou Y P, Li J, Ding Y, *et al.* Luteolin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by activating alveolar epithelial sodium channels via cGMP/PI3K pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114654.
- [36] Vega M A, Chupin C, Massé C, *et al.* Impact of ENaC downregulation in transgenic mice on the outcomes of acute lung injury induced by bleomycin [J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(4): 1110-1119.
- [37] 刘宏飞, 候亚鹏, 金睿, 等. 木犀草素通过调节上皮钠通道影响肺上皮离子转运 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4): 402-408.