

丹参酮 II_A 调控 NF- κ B 信号通路对急性呼吸衰竭大鼠炎症因子及细胞凋亡的影响

高月彩, 苏明, 刘荣格*

邢台医学院第二附属医院 呼吸内科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 评估丹参酮 II_A 对急性呼吸衰竭 (ARDS) 大鼠模型的保护作用, 并分析其通过核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路发挥抗炎、抗凋亡的分子机制。**方法** 采用脂多糖 (LPS) 诱导法建立 ARDS 大鼠模型。72 只 SPF 级大鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组以及丹参酮 II_A 低、中、高剂量 (5、10、20 mg/kg) 组, 每组各 12 只。比较各组大鼠肺组织湿/干质量比、肺组织病理评分、血清炎症因子水平 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β)、肺泡灌洗液 (BALF) 细胞计数与分类、肺组织中 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达 [磷酸化核因子 NF- κ B 抑制蛋白 α (pI κ B α)、p65、NF- κ B DNA 结合活性]、肺组织抗氧化指标 [超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)] 和肺组织细胞凋亡相关蛋白 [B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、活化半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3)] 表达。**结果** 与模型组相比, 地塞米松组和丹参酮 II_A 各剂量组肺组织湿/干质量比、病理评分、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平、BALF 总细胞数和中性粒细胞比例、p-I κ B α /I κ B α 、p65/ β -actin、NF- κ B DNA 结合活性、MDA 水平、Bax/Bcl-2 值和 cleaved Caspase-3 表达均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 而 SOD 活性显著升高 ($P < 0.05$)。**结论** 丹参酮 II_A 通过调控 NF- κ B 信号通路, 能发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用, 对 ARDS 大鼠模型具有保护效果。

关键词: 丹参酮 II_A; 急性呼吸衰竭; 核因子- κ B; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0037-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.006

Effect of tanshinone II_A regulation of NF- κ B signaling pathway on inflammatory factors and apoptosis in rats with acute respiratory failure

GAO Yuecai, SU Ming, LIU Rongge

Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To evaluate the protective effect of tanshinone II_A on acute respiratory failure (ARDS) rat model and analyze the molecular mechanism of its protective effect through the NF- κ B signaling pathway. **Methods** An ARDS rat model was established using lipopolysaccharide (LPS) induction. 72 SPF grade animals were randomly divided into control group, model group, dexamethasone group, and low, medium, and high (5, 10, and 20 mg/kg) dose groups of tanshinone II_A, with 12 rats in each group. The evaluation indicators include lung tissue wet/dry weight ratio, lung tissue pathological score, serum inflammatory factor levels (TNF- α , IL-6, IL-1 β), bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cell count and classification, expression of NF- κ B signaling pathway related proteins (p-I κ B α , p65, NF- κ B DNA binding activity), lung tissue antioxidant indicators (SOD, MDA), and lung tissue cell apoptosis related proteins (Bax, Bcl-2, cleaved Caspase-3). **Results** Compared with the model group, wet/dry weight ratio of lung tissue, pathological score, TNF- α , IL-6, IL-1 β , the total cell count and neutrophil ratio, p-I κ B α /I κ B α , p65/ β -actin, NF- κ B DNA binding activity, MDA, Bax/Bcl-2, and the expression of cleaved Caspase-3 in the dexamethasone group and the low, medium, and high dose groups of tanshinone II_A were decreased significantly ($P < 0.05$, 0.01), while SOD activity was increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone II_A exerts significant anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects by regulating the NF- κ B signaling pathway, and has a significant protective effect on ARDS rat models.

Key words: tanshinone II_A; acute respiratory failure; NF- κ B; oxidative stress; cell apoptosis

收稿日期: 2024-09-07

基金项目: 河北省中医药管理局项目 (2020559); 邢台市重点研发计划项目 (2023ZC136)

作者简介: 高月彩, 女, 本科, 副主任护师。E-mail: gaoyuecai1981@126.com

*通信作者: 刘荣格, 女, 主任医师。E-mail: 3865374033@qq.com

急性呼吸衰竭 (ARDS) 是一种以急性肺泡 - 毛细血管膜损伤和炎症反应为特征的临床综合征, 常导致严重的低氧血症和呼吸功能障碍。ARDS 的发病机制复杂, 涉及多种炎症介质和信号通路的激活, 其中核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路在调节炎症反应中起核心作用^[1-2]。NF- κ B 信号通路的异常激活可导致炎症因子的过量产生, 加剧肺组织损伤^[3-4]。因此, 寻找能够有效调控 NF- κ B 信号通路和减轻 ARDS 病情的治疗方法具有重要的临床意义。近年来, 中医药在治疗 ARDS 方面显示出独特的优势, 丹参酮 II_A 已被证实具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用, 而且对于 ARDS 炎症干预有一定效果^[5-6]。然而, 关于丹参酮 II_A 对 ARDS 的保护作用及其调控 NF- κ B 信号通路的分子机制, 目前尚缺乏系统的研究。本研究旨在深入探讨丹参酮 II_A 对 ARDS 大鼠模型的保护作用, 并详细分析其通过 NF- κ B 信号通路发挥抑制炎症和细胞凋亡的分子机制。

1 材料

1.1 实验动物

选择 72 只 8 周龄 SPF 级成年 SD 大鼠为实验对象, 体质量 (250±25) g, 雌雄随机, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2022-0010, 饲养于 22~25 °C、12 h 光照黑暗交替的安静环境, 允许大鼠自由饮水及摄食, 适应性饲养 1 周后进行实验。实验操作均遵循国际公认的实验动物福利和伦理指南, 并获邢台医学院第二附属医院伦理委员会批准, 批准号: (伦) 第 2023012 号。

1.2 试剂

脂多糖 (LPS, 大肠杆菌 O55 : B5, 货号 L2630, 美国 Sigma-Aldrich 公司); 丹参酮 II_A (质量分数 ≥ 98%, 货号 B20257, 上海原叶生物科技有限公司); 地塞米松磷酸钠注射液 (规格 1 mL : 1 mg, 货号 D1756, 美国辉瑞公司); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (批号 20230302、20220820、20221205, 广州瑞博奥生物科技有限公司); Western blotting 试剂盒 (批号 20230303, 美国赛默飞公司); 增强化学发光 (ECL) 试剂 (货号 E0010, 美国赛默飞公司); 二喹啉甲酸法 (BCA) 试剂盒 (货号 P0012, 上海碧云天科技有限公司); 蛋白提取试剂 (货号 P0013, 上海碧云天科技有限公司); 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性测定试剂盒 (货号 S0101, 南京建成科技有限公司); 丙二醛 (MDA) 试剂盒 (货号

A003, 南京建成科技有限公司); 磷酸化核因子 NF- κ B 抑制蛋白 α (pI κ B α)、p65、NF- κ B、 β -actin、B 淋巴瘤细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、活化半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved Caspase-3) 抗体 (货号 AF5851、AN371、RM1789、AF2811、80979-1-RR、2876、9661, 上海碧云天科技有限公司); 抗兔二抗 (货号 F200228, 美国 Fitzgerald 公司)。

1.3 仪器

LCMS-8040 型 HPLC-MS 系统 (日本岛津公司); ChemiDoc MP 凝胶成像系统 (美国伯乐生命医学产品公司); XS105 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); CM1950 冷冻切片机 (德国徕卡显微系统有限公司); BX53 病理显微镜 [奥林巴斯 (中国) 有限公司]; 5804R 离心机 (德国艾本德股份公司); HJ-40 恒温水浴 (海尔生物医疗股份有限公司)。

2 方法

2.1 ARDS 模型构建、分组及给药

将大鼠随机分为 6 组, 每组 12 只, 分别为对照组、模型组、地塞米松组及丹参酮 II_A 低、中、高剂量 (5、10、20 mg/kg) 组。其中对照组不作处理, 其他组采用 LPS 诱导法建立 ARDS 大鼠模型: 无菌条件下, 向大鼠气管内滴注 3 mg/kg 的 LPS, 滴注完成后, 立即将大鼠翻转确保药物能够均匀进入 2 侧肺部。建模后 6 h 内, 大鼠出现呼吸频率加快、精神不振、食欲下降以及腹泻等症状, 表明 ARDS 模型构建成功^[7]。造模后连续干预 7 d, 其中对照组和模型组 ig 等剂量生理盐水, 地塞米松组 ig 地塞米松磷酸钠注射液 2 mg/kg, 丹参酮 II_A 用药剂量根据人与大鼠用药换算公式计算所得, 丹参酮 II_A 低、中、高剂量组分别 ig 丹参酮 II_A 5、10、20 mg/kg。观察并记录各组大鼠的行为和生理反应, 记录呼吸频率、活动性等。

2.2 肺组织湿/干质量比

实验终末, 通过气管插管采集大鼠肺组织样本, 迅速称其质量 (湿质量) 后, 放入冷冻干燥机中干燥 48 h, 干燥后称质量 (干质量), 计算湿/干质量比。

2.3 肺组织病理评分

将采集的肺组织制成切片, 固定、脱水、石蜡包埋、切片 (4 μ m 厚) 进行苏木精 - 伊红 (HE) 染色, 通过光学显微镜观察肺泡结构的变化, 由 2 位病理学专家盲法评分。

2.4 血清炎症因子水平检测

收集血清样本, 离心 (3000 \times g, 10 min) 取上

清, 按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 酶标仪测定 450 nm 处吸光度 (A) 值。

2.5 肺泡灌洗液 (BALF) 细胞计数与分类分析

肺泡灌洗, 收集 BALF, 离心 ($3\ 000 \times g$, 10 min), 取上清进行细胞计数, 沉淀进行细胞分类。

2.6 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达检测

取各组肺组织样本, 迅速冷冻于液氮中, 储存于 $-80\ ^\circ\text{C}$, 使用蛋白提取试剂提取肺组织蛋白, 采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度, 将蛋白样本通过 SDS-PAGE 进行分离并将蛋白转移到 PVDF 膜上, 使用 5% 脱脂奶粉封闭膜 1 h, 随后加入 pI κ B α 、p65、NF- κ B DNA 结合活性相关抗体, $4\ ^\circ\text{C}$ 孵育过夜, 加入二抗孵育 2 h, 使用 ECL 试剂显色并使用凝胶成像系统记录结果。

2.7 抗氧化指标检测

采用 SOD 活性测定试剂盒按照说明书检测肺组织抗氧化指标 SOD 活性, 使用 MDA 试剂盒测定肺组织中的 MDA 水平。

2.8 细胞凋亡相关蛋白分析

取各组肺组织样本提取细胞凋亡相关蛋白, 参考 2.6 项下操作, Western blotting 法检测 Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3 表达。

2.9 统计学分析

所有研究数据输入统计软件 SPSS 25.0 进行描述性统计和推断性统计分析, 数据收集均由 2 名独立的实验员完成, 采用标准化的数据记录表, 多组间比较采用两因素 ANOVA, 所有统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 肺组织湿/干质量比

与对照组相比, 模型组大鼠肺组织湿/干质量比显著升高 ($P < 0.05$), 表明 LPS 成功诱导了肺水肿; 与模型组相比, 地塞米松组和丹参酮 II_A 各剂量组肺组织湿/干质量比均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 其中丹参酮 II_A 高剂量组降低最为显著 ($P < 0.01$), 见图 1。

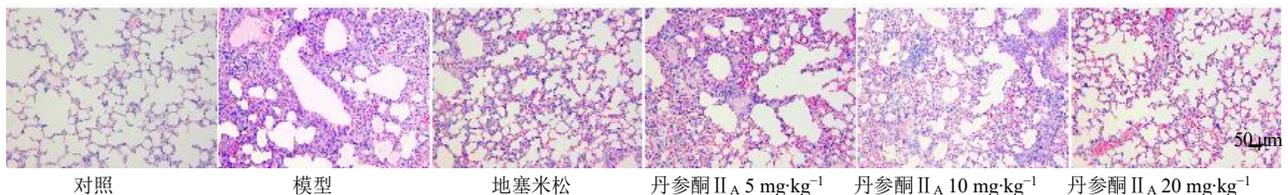
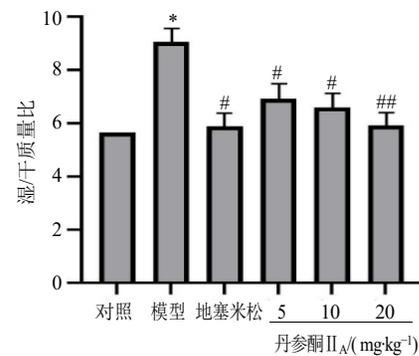


图 3 各组肺组织病理损伤 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 3 Pathological injury of lung tissue in each group ($\bar{x} \pm s$)

3.2 肺组织病理及评分比较

与对照组相比, 模型组大鼠肺组织病理损伤评分显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 地塞米松组和丹参酮 II_A 各剂量组病理评分均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 其中丹参酮 II_A 中、高剂量组的改善更为显著, 说明丹参酮 II_A 能有效减轻肺组织的病理损伤, 见图 2、3。

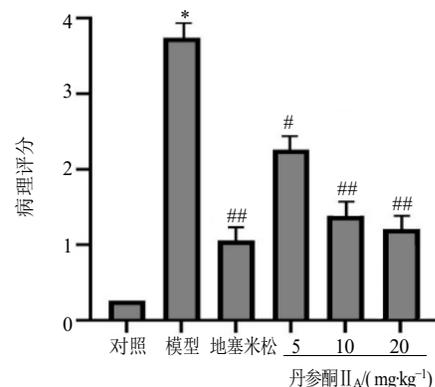


与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 1 各组肺组织湿/干质量比 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Fig. 1 Wet/dry weight ratio of lung tissue in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 2 各组肺组织病理损伤评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Fig. 2 Comparison on pathological injury score of lung tissue in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

3.3 血清炎症因子水平

与对照组相比, 模型组大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 地塞米松和丹参酮 II_A 各剂量组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均显著降低, 其中丹参酮 II_A 20 mg/kg 组降低最为显著 ($P < 0.05$ 、0.01), 表明丹参酮 II_A 具有明显的抗炎作用, 见表 1。

表 1 炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Comparison on inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	15.12 ± 2.05	21.36 ± 2.17	10.24 ± 1.59
模型	—	122.67 ± 10.43*	181.23 ± 15.76*	104.64 ± 8.21*
地塞米松	2	31.63 ± 5.21 [#]	45.29 ± 4.23 [#]	25.35 ± 3.56 [#]
丹参酮 II _A	5	50.51 ± 7.44 [#]	75.64 ± 8.58 [#]	45.32 ± 6.12 [#]
	10	38.27 ± 6.78 [#]	55.79 ± 7.91 [#]	35.68 ± 5.02 [#]
	20	32.33 ± 4.05 ^{##}	46.43 ± 6.42 ^{##}	26.95 ± 4.24 ^{##}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

表 2 BALF 细胞计数与分类 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 BALF cell count and classification ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	总细胞数($\times 10^6$ ·mL ⁻¹)	中性粒细胞/%
对照	—	0.64 ± 0.12	25.65 ± 7.09
模型	—	5.51 ± 0.08*	75.29 ± 8.36*
地塞米松	2	0.93 ± 0.11 [#]	28.23 ± 6.11 [#]
丹参酮 II _A	5	2.26 ± 0.09 [#]	52.18 ± 5.27 [#]
	10	1.17 ± 0.11 ^{##}	36.09 ± 3.81 ^{##}
	20	0.81 ± 0.10 ^{##}	29.17 ± 5.32 ^{##}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

3.5 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达

与对照组相比, 模型组 p-I κ B α /I κ B α 、p65/ β -actin 和 NF- κ B DNA 结合活性均显著升高 ($P < 0.05$), 表明 NF- κ B 信号通路激活; 与模型组相比, 地塞米松

3.4 BALF 细胞计数与分类

与对照组比较, 模型组大鼠 BALF 总细胞数和中性粒细胞比例显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 地塞米松和丹参酮 II_A 各剂量组 BALF 总细胞数和中性粒细胞比例均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 其中丹参酮 II_A 20 mg/kg 组的效果与地塞米松组相当, 说明丹参酮 II_A 能减少炎症细胞的浸润, 见表 2。

组和丹参酮 II_A 各剂量组 p-I κ B α /I κ B α 、p65/ β -actin 和 NF- κ B DNA 结合活性均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 显示出抑制 NF- κ B 信号通路的效果, 其中丹参酮 II_A 20 mg/kg 组接近正常水平, 结果见图 4 和表 3。

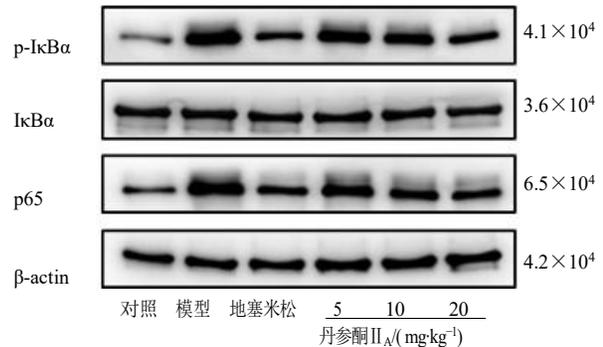


图 4 肺组织中 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达
Fig. 4 Expression of NF- κ B signaling pathway related proteins in lung tissue

表 3 肺组织中 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 3 Expression of NF- κ B signaling pathway related proteins in lung tissue ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	p-I κ B α /I κ B α	p65/ β -actin	NF- κ B DNA 结合活性
对照	—	0.64 ± 0.12	1.65 ± 0.09	1.01 ± 0.04
模型	—	5.51 ± 0.18*	5.29 ± 0.36*	4.23 ± 0.14*
地塞米松	2	1.33 ± 0.11 [#]	2.53 ± 0.11 [#]	1.73 ± 0.09 ^{##}
丹参酮 II _A	5	2.25 ± 0.22 [#]	4.18 ± 0.97 [#]	2.28 ± 0.11 [#]
	10	1.47 ± 0.11 [#]	3.09 ± 0.86 [#]	1.91 ± 0.02 [#]
	20	1.36 ± 0.10 ^{##}	2.23 ± 0.32 ^{##}	1.79 ± 0.10 ^{##}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group.

3.6 肺组织抗氧化指标

与对照组相比, 模型组 SOD 活性显著降低, MDA 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 地塞米松组和丹参酮 II_A 各剂量组 SOD 活性均显著升高, MDA 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 表明丹参酮 II_A 具有抗氧化作用, 见表 4。

表 4 抗氧化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)
Table 4 Comparison on antioxidant index ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照	—	35.21 ± 2.17	2.33 ± 0.11
模型	—	25.33 ± 1.42*	4.38 ± 0.08*
地塞米松	2	33.51 ± 0.97 [#]	2.46 ± 0.12 [#]
丹参酮 II _A	5	28.33 ± 1.19 [#]	3.74 ± 0.15 [#]
	10	30.05 ± 1.44 [#]	2.65 ± 0.16 [#]
	20	33.03 ± 1.01 ^{###}	2.49 ± 0.12 ^{###}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs model group.

3.7 肺组织细胞凋亡相关蛋白

与对照组相比, 模型组 Bax/Bcl-2 值和 cleaved Caspase-3 表达显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 地塞米松组和丹参酮 II_A 各剂量组 Bax/Bcl-2 值和 cleaved Caspase-3 表达显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 抗凋亡效果显著, 见图 5 和表 5。

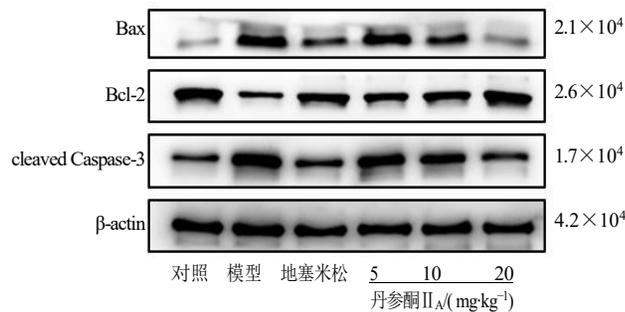


图 5 细胞凋亡相关蛋白比较

Fig. 5 Comparison on apoptosis related proteins

表 5 细胞凋亡相关蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Bax/Bcl-2	cleaved Caspase-3
对照	—	1.02 ± 0.05	1.01 ± 0.02
模型	—	2.09 ± 0.07*	3.11 ± 0.07*
地塞米松	2	1.27 ± 0.11 [#]	1.28 ± 0.10 [#]
丹参酮 II _A	5	1.60 ± 0.09 [#]	2.15 ± 0.03 [#]
	10	1.41 ± 0.10 [#]	1.46 ± 0.05 [#]
	20	1.29 ± 0.05 ^{###}	1.32 ± 0.11 ^{###}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs model group.

4 讨论

NF- κ B 信号通路在维持免疫稳态和调控多种基因表达中发挥着关键作用^[8]。在静息状态下, NF- κ B 的活性形式 p65/RelA 异二聚体与 I κ B 蛋白结合, 被隔离在细胞质中。当细胞受到炎症因子、应激、病原体等刺激时, I κ B 蛋白被磷酸化并通过泛素化途径降解, 释放 NF- κ B 进入细胞核, 激活大量炎症相关基因的表达。在 ARDS 中, 这种信号通路的激活失控, 导致炎症因子如 TNF- α 、IL-6 等的过量产生, 引起肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤, 加剧肺水肿和氧化应激。ARDS 的炎症反应中, NF- κ B 信号通路的激活是炎症级联反应的关键节点^[9-10]。

本研究发现, 大鼠造模后肺组织中 NF- κ B 信号通路相关蛋白表达显著上调, 这可能是由于 LPS 等内毒素的注入模拟了感染性休克, 触发了机体的炎症反应。这种激活不仅促进了炎症因子的释放, 还可能通过正反馈机制进一步加强 NF- κ B 的激活, 形成自我增强的炎症环路。本研究中, 丹参酮 II_A 显示出对 NF- κ B 信号通路的有效抑制, 这可能是其抗炎作用的主要机制之一。丹参酮 II_A 可能通过干预 I κ B 蛋白的磷酸化和降解过程, 减少 p65/RelA 的核内转移, 从而降低 NF- κ B 的 DNA 结合活性, 抑制炎症基因的表达。此外, 丹参酮 II_A 可能还通过影响 NF- κ B 信号通路的上游或下游分子, 如丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 等, 发挥其抗炎作用^[11-12]。本研究中丹参酮 II_A 的剂量相关性效应表明, 其抗炎作用可能与药物浓度有关, 低剂量可能仅部分抑制 NF- κ B 信号通路, 而高剂量则能更显著地抑制炎症反应。

ARDS 的病理过程中伴随着氧化应激反应, 导致肺组织的损伤^[13]。SOD 是机体重要的抗氧化酶, 能够清除超氧阴离子自由基, 而 MDA 是脂质过氧化的终产物, 其含量的增加反映了氧化应激的程度^[14-15]。本研究发现, 模型组大鼠造模后肺组织中 SOD 活性显著下降, MDA 水平显著上升, 说明 ARDS 模型中存在明显的氧化应激。丹参酮 II_A 能够显著提高 SOD 活性, 并降低 MDA 水平, 显示出抗氧化作用, 这说明其具有清除自由基、抑制脂质过氧化的能力。

ARDS 中细胞凋亡的增加可能与多种因素有关, 包括氧化应激、炎症因子的直接作用、以及细胞内信号通路的改变。Bax 和 Bcl-2 是调控细胞凋亡的 2 个关键蛋白, 它们通过调节线粒体膜的通透性来控制凋亡诱导因子的释放^[16]。Bax 的增加和

Bcl-2 的减少导致线粒体膜电位降低, 细胞色素 C 等凋亡诱导因子释放到细胞质中, 激活 Caspase 级联反应, 最终导致细胞凋亡^[17]。本研究中, 模型组大鼠肺组织中 Bax/Bcl-2 值的升高和 cleaved Caspase-3 表达的增加, 表明细胞凋亡途径被激活。丹参酮 II_A 能够降低 Bax/Bcl-2 值, 并减少 cleaved Caspase-3 的表达, 这表明其具有抗细胞凋亡作用。

相关研究指出, 丹参酮 II_A 可能通过调节 Bcl-2 家族蛋白^[18], 抑制 Caspase 级联反应^[19], 降低氧化损伤^[20], 抑制炎症反应^[21]等多种途径发挥其抗凋亡作用。这可能与丹参酮 II_A 等通过直接与细胞凋亡相关的蛋白相互作用, 或通过影响细胞内的信号传导途径发挥作用有一定关系。

综上所述, 丹参酮 II_A 通过调控 NF-κB 信号通路、抗氧化应激和抗细胞凋亡等多重机制对 ARDS 大鼠模型起到保护作用, 为丹参酮 II_A 的临床应用提供科学依据, 也为 ARDS 的治疗提供新的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fang Y, Shen P, Xu L S, *et al.* PDTTC improves cognitive impairment in LPS-induced ARDS by regulating miR-181c/NF-κB axis-mediated neuroinflammation [J]. *Brain Inj*, 2024, 38(11): 918-927.

[2] Serra A L, Meyer N J, Beitler J R. Treatment mechanism and inflammatory subphenotyping in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(7): 774-776.

[3] Cai S Y, Liu A, Xie W X, *et al.* Esketamine mitigates mechanical ventilation-induced lung injury in chronic obstructive pulmonary disease rats via inhibition of the MAPK/NF-κB signaling pathway and reduction of oxidative stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112725.

[4] Wu W F, He Y, Lin D D, *et al.* Dexmedetomidine mitigates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by modulating heat shock protein A12B to inhibit the toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 398: 111112.

[5] 曹珊, 张湘燕, 张程, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对 ARDS 患者 IL-6、IL-8、TNF-α 及 sICAM-1 炎症因子的干预作用研究 [J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(5): 644-646.

[6] 胡月华, 陈强, 邢海生, 等. 丹参酮 IIA 通过抑制 miR-376b-5p 降低急性心肌梗死大鼠致炎细胞因子分泌并减轻心肌损伤研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 3887-3894.

[7] 许晓芳, 徐绘康, 张召才. 急性呼吸窘迫综合征动物模型研究进展 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2023, 44(11): 1335-1342.

[8] MaruYama T. The nuclear IκB family of proteins controls gene regulation and immune homeostasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 836-840.

[9] An J Y, Kim S Y, Kim H J, *et al.* Geraniin from the methanol extract of *Pilea mongolica* suppresses LPS-induced inflammatory responses by inhibiting IRAK4/MAPKs/NF-κB/AP-1 pathway in HaCaT cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112767.

[10] Chen M C, Zhang J F, Huang H Y, *et al.* miRNA-206-3p alleviates LPS-induced acute lung injury via inhibiting inflammation and pyroptosis through modulating TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11860.

[11] Cai X R, Cai J F, Fang L, *et al.* Design, synthesis and molecular modeling of novel D-ring substituted steroidal 4, 5-dihydropyrazole thiazolinone derivatives as anti-inflammatory agents by inhibition of COX-2/iNOS production and down-regulation of NF-κB/MAPKs in LPS-induced RAW264.7 macrophage cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 272: 116460.

[12] Rao Z L, Li X Y, Zhang X, *et al.* Fengreqing oral liquid exerts anti-inflammatory effects by promoting apoptosis and inhibiting PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 824579.

[13] Wang G N, Yang M, Wu B, *et al.* The long non-coding RNA mir155hg promotes NLRP3-inflammasome activation and oxidative stress response in acute lung injury by targeting miR-450b-5p to regulate HIF-1α [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 222: 638-649.

[14] 张茂福, 张志明, 宋忠阳, 等. 中药调控氧化应激防治急性肺损伤的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3190-3201.

[15] Abedi A, Ghobadi H, Sharghi A, *et al.* Effect of saffron supplementation on oxidative stress markers (MDA, TAC, TOS, GPx, SOD, and pro-oxidant/antioxidant balance): An updated systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1071514.

[16] 陈心豪, 李花. 小檗碱在调控 Bcl-2/Bax 信号通路诱导细胞凋亡应用效果与研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2024, 31(2): 211-215.

[17] Lin K N, Zhao W, Huang S Y, *et al.* Grape seed proanthocyanidin extract induces apoptosis of HL-60/ADR cells via the Bax/Bcl-2 caspase-3/9 signaling pathway [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(9): 3939-3947.

- [18] Liu J, Zhang C, Liu S, *et al.* Tanshinone II_A promotes apoptosis by downregulating BCL2 and upregulating TP53 in triple-negative breast cancer [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023, 396(2):365-374.
- [19] Zhao Z Y, Wei G Y, Wang L R, *et al.* Pretreatment with Dan-Shen-Yin Granules alleviates ethanol-induced gastric mucosal damage in rats by inhibiting oxidative stress and apoptosis via Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155866.
- [20] 肖文涛, 张静, 郭素萍, 等. 丹参酮 II_A 对 CVB3 感染的小鼠原代心肌细胞氧化损伤及凋亡的影响及其机制研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9): 1385- 1389.
- [21] Xu J, Zhi X C, Zhang Y H, *et al.* Tanshinone II_A alleviates IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis and inflammation by regulating FBXO11 expression [J]. *Clinics*, 2024, 79: 100365.

【责任编辑 金玉洁】