

姜黄素抑制 HMGB1-NF- κ 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

樊黎丽, 孟泳, 赵润杨, 王艳梅, 唐引引

河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)肺病科, 河南 郑州 450002

摘要:目的 分析姜黄素抑制高迁移率族蛋白B1(HMGB1)-核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路减轻脂多糖(LPS)诱导新生大鼠急性肺损伤(ALI)的作用。方法 将60只新生SD雄性大鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松(阳性药, $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和姜黄素低、中、高剂量(1.5 、 3.0 、 $6.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 每组10只。除对照组外, 所有大鼠采用腹腔内注射LPS($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)建立ALI模型。注射LPS约6h后开始ip给药, 每天1次, 连续7d, 模型组和对照组大鼠ip等体积的0.1% DMSO。通过血氧分压(PaO_2)和肺干湿质量比(W/D)评估新生大鼠肺水肿情况; HE染色检测各组大鼠肺组织损伤; ELISA法检测新生大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)水平, BALF中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和HMGB1水平; Western blotting法检测大鼠肺组织胞核NF- κ B、胞浆NF- κ B和磷酸化核因子 κ B抑制因子 α (p-I κ B α)蛋白表达。结果 与对照组相比, 模型组新生大鼠肺泡腔有渗出、肺组织结构紊乱、细胞核固缩深染、伴随大量的炎性细胞浸润, 病理评分显著升高($P<0.01$); PaO_2 、BALF中SOD和GSH水平显著降低($P<0.01$); 肺W/D, BALF中MPO和MDA水平, BALF中IL-6、TNF- α 和HMGB1水平, NF- κ B胞核/胞浆比例和胞浆p-I κ B α 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$)。与模型组相比, 姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠肺组织病理损伤减轻, 肺泡腔渗出、炎性细胞浸润明显减少, 病理评分显著降低($P<0.05$ 、 0.01); PaO_2 、BALF中SOD和GSH水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01); 肺W/D, BALF中MPO、MDA水平, BALF中IL-6、TNF- α 和HMGB1水平, NF- κ B胞核/胞浆比例和胞浆p-I κ B α 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。结论 姜黄素可以通过抑制HMGB1-NF- κ B信号通路减轻LPS诱导的新生大鼠ALI。

关键词: 姜黄素; 急性肺损伤; HMGB1-NF- κ B信号通路; 炎症因子; 氧化应激

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)11-2224-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.008

Curcumin alleviating lung inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting HMGB1-NF- κ B signaling pathway in neonatal rats

FAN Lili, MENG Yong, ZHAO Runyang, WANG Yanmei, TANG Yinyin

Department of Pulmonary Disease, Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To analyze the mechanism of curcumin on alleviating lung inflammation in lipopolysaccharide (LPS) induced acute lung injury (ALI) by inhibiting high mobility group B1 (HMGB1) - nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling pathway in neonatal rats. **Methods** Sixty neonatal male SD rats were randomly divided into control group, model group, dexamethasone (positive drug, $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) group and curcumin low-dose, medium-dose and high-dose (1.5 , 3.0 and $6.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) groups, with 10 rats in each group. ALI model was established by intraperitoneal injection of LPS ($3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) in all rats except the control group. About 6 h after LPS injection, ip administration was started, once a day, for seven consecutive days, and 0.1% DMSO of equal volume was ip to rats in model group and control group. Lung edema of neonatal rats was evaluated by partial pressure of blood oxygen (PaO_2) and lung dry-weight weight ratio (W/D). HE staining was used to detect lung tissue injury. The levels of oxidative stress indexes [superoxide dismutase (SOD), myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA), and glutathione (GSH)], interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected by ELISA.

收稿日期: 2022-05-31

基金项目: 河南省中医管理局科研项目(2019JDZX057)

第一作者: 樊黎丽(1976—), 河南新乡, 女, 学士, 副主任医师, 研究方向为呼吸内科。Tel: 18837127317 E-mail: fanlili2022@163.com

The expressions of nucleus NF- κ B, cytoplasmic NF- κ B and phosphorylated inhibitor of nuclear factor κ B α (p-I κ B α) in lung tissues were detected by Western blotting. **Results** Compared with control group, the alveolar cavity of neonatal rats in model group had exudation, lung tissue structure disorder, nuclear pyknosis and deep staining, accompanied by a large number of inflammatory cell infiltration, and the pathological score was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with control group, PaO₂ and the levels of SOD and GSH in BALF of rats in model group were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with control group, lung W/D, MPO and MDA levels in BALF, IL-6, TNF- α and HMGB1 levels in BALF, and nuclear/cytoplasmic ratio of NF- κ B and cytoplasmic p-I κ B α protein expression level were significantly increased of rats in model group ($P < 0.01$). Compared with model group, the lung pathological injury, alveolar exudation, inflammatory cell infiltration and pathological score of rats in curcumin high and medium-dose groups and dexamethasone group were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, PaO₂ and the levels of SOD and GSH in BALF were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$), lung W/D, the levels of MPO and MDA in BALF, the levels of IL-6, TNF- α and HMGB1 in BALF, the nuclear/cytosol ratio of NF- κ B and the protein expression of p-I κ B α in cytosol were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$) in curcumin high and medium-dose groups and dexamethasone group. **Conclusion** Curcumin can alleviate lung inflammation in LPS induced ALI model by inhibiting HMGB1-NF- κ B signaling pathway in neonatal rats.

Key words: curcumin; acute lung injury; HMGB1-NF- κ B signaling pathway; inflammatory factor; oxidative stress

急性肺损伤(ALI)是一种以弥漫性肺实质细胞损伤为基础、肺水肿为病理特征的综合临床综合征,其病理过程有多种炎症因子参与,涉及多条氧化应激通路^[1-3]。目前临床常用的治疗方法为机械通气,机械刺激容易造成患者肺组织损伤;或采用吸入血管舒张剂进行治疗,但效果不太理想。由于尚未有对症ALI的有效治疗方案,ALI的发病机制也错综复杂,寻找一种明确有效的治疗方案仍是医学上需要解决的问题^[4-5]。

姜黄素是姜黄中提取的一种植物多酚,也是姜黄发挥药理作用的重要活性成分。古代中国就将姜黄应用于多种疾病的治疗中,现代药理研究表明,姜黄有效成分具有强大的脂质调节、抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用^[6-7]。研究表明^[8-9],姜黄素可以通过调节多条细胞通路和多个分子靶点发挥对心血管疾病、恶性肿瘤、免疫炎症相关性疾病和组织纤维化等的治疗作用。地塞米松是具有强大抗炎作用的糖皮质激素,参与调节细胞内信号转导途径来抑制炎症反应,是有效治疗ALI的药物。研究表明^[10],地塞米松能够抑制严重急性胰腺炎大鼠胰腺核转录因子- κ B(NF- κ B) p65和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的表达,减轻大鼠胰腺水肿和凋亡细胞数量。脂多糖(LPS)诱导ALI的作用取决于其促炎活性,LPS可诱导单核细胞浸润和聚集,促进炎症细胞因子的合成和分泌,诱导肺泡上皮细胞凋亡。本研究拟采用腹腔内注射LPS的方法制备新生大鼠ALI模型,以地塞米松为阳性药,观察姜黄素对LPS诱导的ALI大鼠肺部炎症的作用,并基于HMGB1-NF- κ B信号通路探讨其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

新生SD雄性大鼠60只,3~8日龄,体质量8~14 g,均购自河南省实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(豫)2017-0001。所有动物均饲养在无病原体环境中,温度为25℃,湿度50%,12 h黑暗/照明循环。动物实验均经过河南中医药大学第二附属医院动物伦理委员会的批准(批号HNZYDXDEFSYY20211021)。

1.2 主要试剂

LPS (*Escherichia coli* 055: B5, Sigma-Aldrich, USA);姜黄素(质量分数98%,购于北京康瑞纳生物科技有限公司,货号A1642);DMSO(阿拉丁公司);白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)检测试剂盒均购自深圳市科润达生物工程有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒均购于上海研生生化试剂有限公司;NF- κ B、p-NF- κ B和核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)单克隆抗体均购于Abcam公司;细胞质蛋白提取试剂盒、核蛋白提取试剂盒,均购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 主要仪器

BX60型光学显微镜,日本OLYMPUS公司;iMark680多功能酶标检测仪,美国Bio-Rad公司;Boche B123自动血气分析仪,Roche公司。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

将60只新生SD大鼠随机分为对照组、模型组、

地塞米松(阳性药, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和姜黄素低、中、高剂量(1.5 、 3.0 、 $6.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 0.1% DMSO 稀释)组, 每组 10 只。除对照组外, 所有大鼠采用腹膜内注射 LPS ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 溶剂为聚乙二醇-400)建立 ALI 模型^[11]。注射约 6 h 后开始 ip 给药, 每天 1 次, 连续 7 d, 模型组和对照组大鼠 ip 等体积的 0.1% DMSO。

2.2 标本采集

末次给药后第 2 天, 2% 戊巴比妥钠麻醉, 通过气管内注射 3 次无菌 PBS 缓冲液灌洗肺部, 获得支气管肺泡灌洗液 (BALF), 4°C 、 $800 \times g$ 离心 10 min 分离 BALF 上清液。从腹主动脉中采集血样。其中 5 只用来检测肺水肿; 另外 5 只取左、右肺, 左肺用生理盐水冲洗后, 制备成 10% 匀浆组织, 暂存于 -80°C 冰箱备用; 右肺置于 4% 多聚甲醛中固定。

2.3 指标观察

2.3.1 各组大鼠肺水肿检查 通过血氧分压 (PaO_2) 和肺干湿质量比 (W/D) 评估肺水肿。腹主动脉取血后, 用自动血气分析仪测量 PaO_2 ; 右肺称质量以测量湿质量 (W), 70°C 下干燥右肺 48 h 至恒质量, 测量干质量 (D), 计算 W/D。

2.3.2 HE 染色检测各组大鼠肺组织损伤 常温下, 将大鼠右肺中叶置于新鲜配制的 4% 多聚甲醛固定液中 72 h 后进行石蜡包埋, 于内侧 $1/3$ 处连续切片, HE 染色后, 于显微镜下观察肺组织损伤。观察肺泡充血、出血、白细胞渗出和肺泡壁损伤, 分别以 $0 \sim 4$ 分表示几乎无损伤、轻度损伤、中度损伤、重度损伤和严重损伤。

2.3.3 ELISA 法检测新生大鼠 BALF 中氧化应激相关指标水平 取各组大鼠 BALF, ELISA 法测定 BALF 中 SOD、MPO、MDA 和 GSH 水平, 严格按试剂盒说明书操作。

2.3.4 ELISA 法检测新生大鼠 BALF 中 HMGB1 与炎症指标 TNF- α 和 IL-6 水平 取各组大鼠 BALF, 采用 ELISA 法测定 BALF 中 HMGB1、IL-6 和 TNF- α 水平, 操作严格按试剂盒说明书进行。

2.3.5 Western blotting 实验检测肺组织 NF- κ B 通路相关蛋白的表达 取大鼠肺组织匀浆, 用细胞质蛋白提取试剂盒提取细胞质蛋白, 并使用核蛋白提取试剂盒获得核蛋白。然后将蛋白质进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 电泳, 电转到聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上。将膜与封闭缓冲液孵育、洗涤, 然后与 NF- κ B ($1:2000$)、p-NF- κ B ($1:2000$) 和 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ ($1:2000$) 一抗一起孵育过夜。使用辣根过氧化物酶 (HRP) 偶联的二抗 ($1:4000$) 室温

孵育膜 2 h, 电化学发光显像, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对所得数据进行分析, 满足正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析比较多组间差异性, SNK- q 比较多组两两间差异。

3 结果

3.1 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠肺水肿的影响

如图 1 所示, 模型组大鼠 PaO_2 显著低于对照组, W/D 显著高于对照组 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠 PaO_2 水平显著上升, W/D 显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且姜黄素的作用呈剂量相关性, 姜黄素高剂量与地塞米松作用效果相当。

3.2 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠肺组织损伤的影响

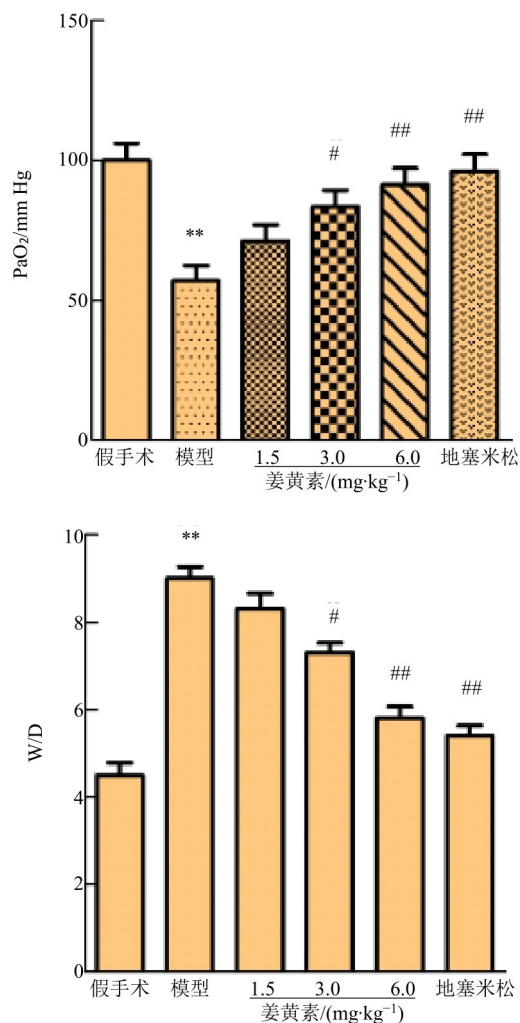
HE 染色结果显示, 对照组新生大鼠肺泡结构完整, 未见明显病变; 模型组和姜黄素低剂量组大鼠肺泡腔有渗出, 结构紊乱, 细胞核固缩深染, 伴随大量的炎性细胞浸润; 姜黄素高、中剂量组大鼠肺组织病理损伤减轻, 肺泡腔渗出、炎性细胞浸润明显减少。与对照组相比, 模型组病理评分显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠病理评分显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且姜黄素的作用呈剂量相关性, 姜黄素高剂量与地塞米松作用效果相当。结果见图 2。

3.3 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠 BALF 中氧化应激相关指标的影响

与对照组相比, 模型组新生大鼠 BALF 中 SOD、GSH 水平显著降低, MPO、MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠 BALF 中 SOD、GSH 水平显著上升, MPO、MDA 水平显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01); 且姜黄素的作用呈剂量相关性, 姜黄素高剂量与地塞米松作用效果相当。结果见图 3。

3.4 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠 BALF 中 HMGB1 与炎症指标 TNF- α 和 IL-6 水平的影响

与对照组相比, 模型组大鼠 BALF 中 HMGB1、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠 BALF 中 HMGB1、IL-6 和 TNF- α 水平显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且姜黄素的作用呈剂量相关性, 姜黄素高剂



与对照组比较:** $P < 0.01$;与模型组比较:# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
(1 mm Hg = 0.133 kPa)

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group
(1 mm Hg = 0.133 kPa)

图1 姜黄素对LPS诱导ALI新生大鼠肺水肿的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)
Fig. 1 Effects of curcumin on lung edema in neonatal rats with LPS-induced ALI ($\bar{x} \pm s, n=5$)

量与地塞米松作用效果相当。结果见图4。

3.5 姜黄素对LPS诱导ALI新生大鼠肺组织NF- κ B通路相关蛋白表达的影响

Western blotting 检测结果(图5)显示,与对照组相比,模型组大鼠肺组织胞核NF- κ B蛋白表达明显升高,胞浆NF- κ B蛋白表达水平明显降低,NF- κ B胞核/胞浆比例显著升高($P < 0.01$),胞浆p-I κ B α 蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠肺组织胞核NF- κ B蛋白表达水平明显降低,胞浆NF- κ B蛋白表达水平明显升高,NF- κ B胞核/胞浆比例显著降低($P < 0.05, 0.01$),胞浆p-I κ B α 表达水平显著降低($P < 0.05, 0.01$)。且姜黄素的作用呈剂量相关性,姜黄

素高剂量与地塞米松作用效果相当。

4 讨论

ALI是以一种伴有全身性连锁炎症反应的临床综合征,与大量释放的炎性介质有关,目前临床治疗手段收获的治疗效果尚不理想。既往研究表明,ALI可破坏肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞,进一步可恶化发展为急性呼吸窘迫综合征等疾病,严重时可导致患者死亡。研究显示ALI的疾病机制主要与体内炎症因子的大量释放和氧化应激反应有关,因此通过抑制相关信号通路间接抑制相关炎症因子释放和降低氧化应激反应可能是一种潜在的有效治疗手段^[12-14]。

本研究结果显示,经中、高剂量姜黄素和地塞米松治疗后,ALI大鼠肺W/D显著下降、PaO₂水平显著升高,并且高剂量姜黄素的效果与地塞米松相当,证实姜黄素在ALI中可以起到保护肺组织的作用,且随着姜黄素剂量增加效果更为明显,提示姜黄素可以以剂量相关性的方式保护ALI中的肺组织。正常状态下机体内存在少量自由基,ALI使得体内自由基增多,产生氧化应激反应。SOD是生物体内存在的一种抗氧化金属酶,它能够在机体氧化与抗氧化平衡中起到至关重要的作用;GSH能帮助机体保持正常的免疫系统功能,并具有抗氧化作用;MPO可破坏多种靶物质,产生炎症反应;MDA是氧化的最终产物,具有细胞毒性,MDA的水平可以间接反映细胞受损的程度^[15-16]。本研究结果显示,姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠氧化应激指标SOD、GSH水平明显升高,氧化应激指标MPO、MDA水平明显降低,姜黄素高剂量组和地塞米松组的效果无明显差异,说明姜黄素可以有效控制氧化应激反应,并且随着姜黄素剂量增大效果越好。

已有研究表明,IL-6是一种多功能的细胞因子,可促进B淋巴细胞增殖和分化,可作为参与炎症反应的细胞因子;TNF- α 是机体最重要的炎症介质之一,可以在炎症反应中趋化大量中性粒细胞,诱导全身炎症反应;HMGB1是在TNF- α 等早期炎症因子释放高峰过后巨噬细胞开始释放出一种DNA结合核蛋白,是一种重要的促炎细胞因子,HMGB1可以从激活的免疫细胞中主动调节,也可以从受伤的细胞中被动调节,并发出组织损伤的信号^[17-19]。本研究结果显示,姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠BALF中IL-6、TNF- α 、HMGB1水平均明显降低,姜黄素高剂量组和地塞米松组的效果无明显差

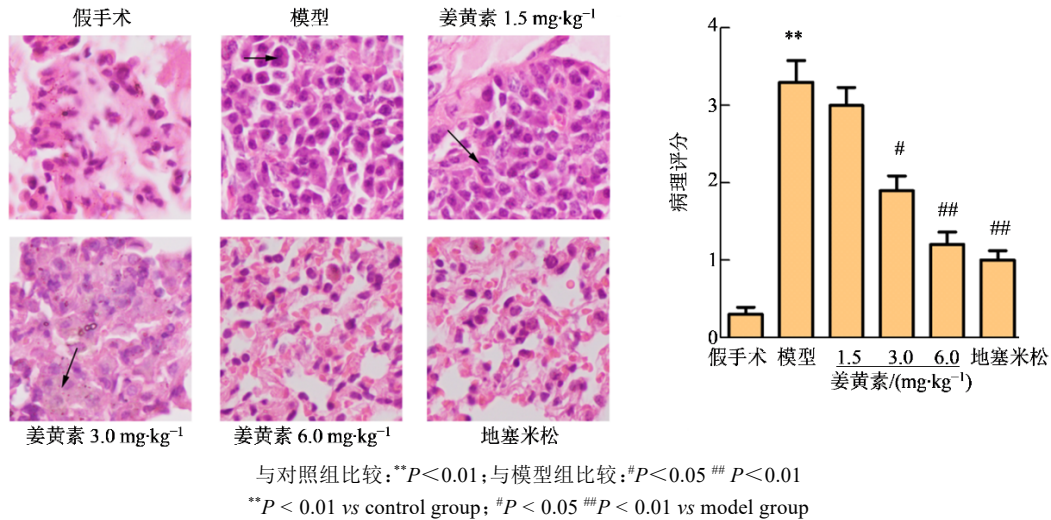


图 2 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠肺组织损伤的影响 (HE 染色, $\times 40$, $\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 2 Effects of curcumin on lung tissues injury in neonatal rats with LPS-induced ALI (HE staining, $\times 40$, $\bar{x} \pm s, n=5$)

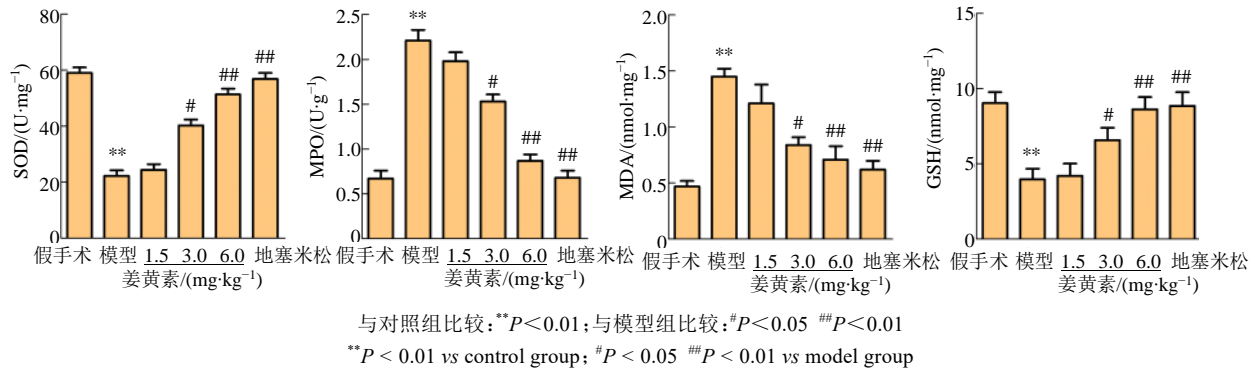


图 3 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠 BALF 中氧化应激相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 3 Effects of curcumin on oxidative stress related indexes in BALF of neonatal rats with LPS-induced ALI ($\bar{x} \pm s, n=10$)

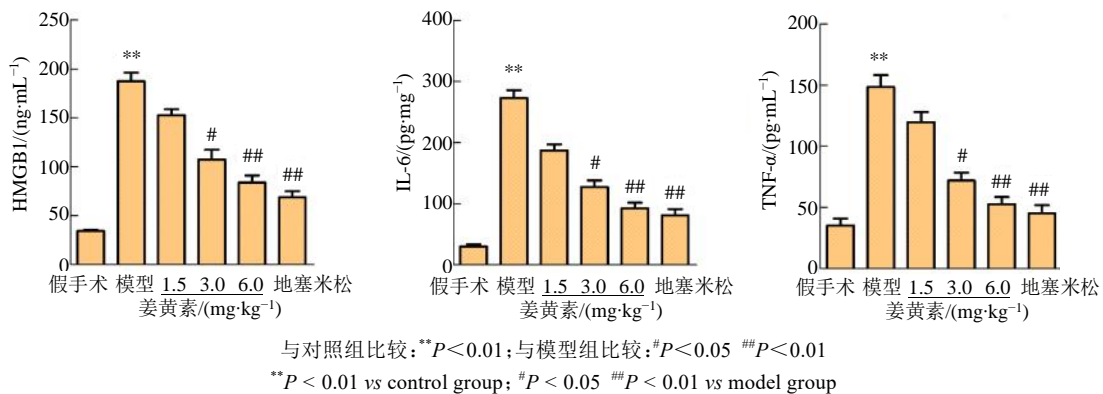


图 4 姜黄素对 LPS 诱导 ALI 新生大鼠 BALF 中 HMGB1 与炎症指标 TNF-α 和 IL-6 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 4 Effects of curcumin on HMGB1 and inflammatory indexes (TNF-α and IL-6) in BALF of neonatal rats with LPS-induced ALI ($\bar{x} \pm s, n=10$)

异,说明姜黄素可以有效减缓 ALI 引起的炎症反应,保护肺组织,同时随着其剂量增加,改善炎症的效果更好。

NF-κB 作为普遍存在于胞浆的炎症转录因子,其激活是肺部炎症疾病的重要特征之一, IκB 可以

特异性覆盖 NF-κB 的核转录信号,阻止其入核与 DNA 结合。LPS 可以引起 IKK 复合物激活,使 IκB 磷酸化,从而使 NF-κB 与 IκB 解离,增强表达,构成经典的 NF-κB 信号通路。其中 IκBα 是该信号通路中负反馈调节最强的蛋白。HMGB1 可以结合不同

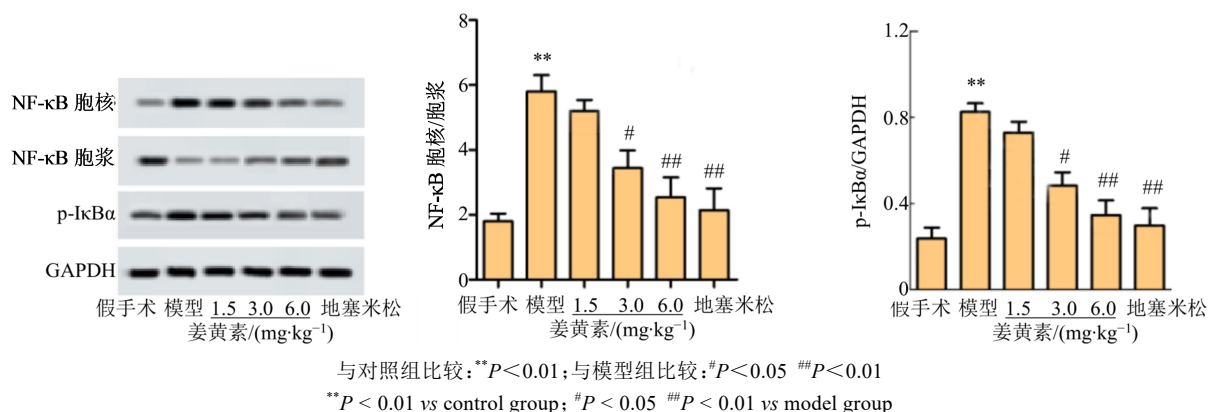


图5 姜黄素对LPS诱导ALI新生大鼠肺组织NF-κB通路相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 5 Effects of curcumin on NF-κB pathway-related proteins in lung tissues of neonatal rats with LPS-induced ALI ($\bar{x} \pm s, n=5$)

的细胞表面受体,这些受体的激活导致NF-κB激活,从而触发各种炎症和促炎性细胞因子。此外,这些细胞因子水平的升高可诱导NF-κB活化,从而使疾病状况恶化。因此,抑制该信号通路可以降低炎症因子的释放,改善体内炎症水平^[20-23]。本研究结果显示,与模型组相比,姜黄素高、中剂量组和地塞米松组大鼠胞浆NF-κB表达明显升高;胞核NF-κB和胞浆p-IκBα表达水平明显降低;与地塞米松组相比,姜黄素高剂量组无明显差异。本研究结果初步说明姜黄素可以通过抑制HMGB1-NF-κB信号通路达到减轻ALI的目的,同时随着姜黄素剂量加大,该抑制作用更明显。

本研究结果表明,姜黄素可以通过减轻氧化应激反应,降低炎症因子水平,抑制HMGB1-NF-κB信号通路来减轻由LPS诱导的ALI。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hughes K T, Beasley M B. Pulmonary manifestations of acute lung injury: More than just diffuse alveolar damage [J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(7): 916-922.
- [2] 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.
- [3] Cong-lan J, Sheng D, Hong L, et al. Polyphenols from *Securidaca inappendiculata* alleviated acute lung injury in rats by inhibiting oxidative stress sensitive pathways [J]. Chin Herb Med, 2021, Doi: 10.1016/j.chmed.2020.09.007.
- [4] Song Q T, Lin L, Chen L, et al. Co-administration of *N*-acetylcysteine and dexmedetomidine plays a synergistic effect on protection of LPS-induced acute lung injury via correcting Th1/Th2/Th17 cytokines imbalance [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(2): 294-301.
- [5] He Y Q, Zhou C C, Yu L Y, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms [J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105224.
- [6] 周思颖, 张思杰, 徐寒子, 等. 姜黄素的古今运用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 635-640.
Zhou S Y, Zhang S J, Xu H Z, et al. Ancient and modern use of curcumin [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(5): 635-640.
- [7] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1440-1445.
Zhang X Q, Fan Y Y, Liang L L, et al. Pharmacological progress of curcumin nanoparticles against tumor of digestive system [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(7): 1440-1445.
- [8] Saadati S, Sadeghi A, Mansour A, et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo controlled clinical trial [J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 133.
- [9] Song D W, DuBois D C, Almon R R, et al. Modeling sex differences in anti-inflammatory effects of dexamethasone in arthritic rats [J]. Pharm Res, 2018, 35(11): 203.
- [10] Zhao S P, Yang J M, Liu T, et al. Dexamethasone inhibits NF-κB p65 and HMGB1 expression in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5345-5352.
- [11] Cheng K P, Yang A J, Hu X H, et al. Curcumin attenuates pulmonary inflammation in lipopolysaccharide induced acute lung injury in neonatal rat model by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) pathway [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1178-1184.

- [12] Li H T, Zhou X T, Tan H Y, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of acid-aspiration-induced ALI/ARDS [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(2): 1772-1784.
- [13] Jiang K F, Yang J, Guo S, et al. Peripheral circulating exosome-mediated delivery of miR-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1758-1771.
- [14] Yang K, Zou Z Y, Wu Y C, et al. miR-195 suppression alleviates apoptosis and oxidative stress in CCl₄-induced ALI in mice by targeting Pim-1 [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104438.
- [15] Wang B, Wang J Y, Lu D P, et al. The defensive action of LYRM03 on LPS-induced acute lung injury by NF- κ B/TLR4/NLRP3 signals [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(3): 284-296.
- [16] Ju M J, Liu B F, He H Y, et al. microRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(16): 2001-2018.
- [17] 张 良, 王永春, 朱文娟. 姜黄素对脓毒症大鼠血浆炎症细胞因子的影响 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(4): 601-603.
Zhang L, Wang Y C, Zhu W J. Effects of curcumin on cytokine in septic rats [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2017, 26(4): 601-603.
- [18] Ali D E, Shah M, Ali A, et al. Treatment with metformin and combination of metformin plus pioglitazone on serum levels of IL-6 and IL-8 in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(11): 714-722.
- [19] 秦 臻, 汪 勃, 谭赵霞, 等. 姜黄素抑制 TLR4/HMGB1 通路保护脂多糖诱导急性肺损伤的作用 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6): 685-688.
Qin Z, Wang B, Tan Z X, et al. Curcumin inhibits Toll-like receptor 4/high mobility group box 1 pathway to protect lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 27(6): 685-688.
- [20] Xue P, Zhao J, Zheng A B, et al. Chrysophanol alleviates myocardial injury in diabetic db/db mice by regulating the SIRT1/HMGB1/NF- κ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4406-4412.
- [21] 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 Report*, 2019, 20(4): 3424-3432.
- [22] 王自力, 薛长定, 牟唐维, 等. 黄芪生脉饮对模拟运输应激大鼠肺脏组织炎症细胞因子 mRNA 表达及 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2018, 38(1): 183-188, 194.
Wang Z L, Xue C D, Mou T W, et al. Effects of Huangqi Shengmai Decoction on inflammation cytokine mRNA expression and NF- κ B signal pathway of lung tissue in rat injured with mimic transport stress [J]. *Chin J Vet Sci*, 2018, 38(1): 183-188, 194.
- [23] 熊晨君, 张 越, 李银娇, 等. 载脂蛋白 A-I 模拟肽 D-4F 减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. *上海医学*, 2018, 41(11): 676-680.
Xiong C J, Zhang Y, Li Y J, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide D-4F reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Shanghai Med J*, 2018, 41(11): 676-680.

[责任编辑 兰新新]