

## 远志皂苷元对脓毒症大鼠预后和急性肺损伤的影响

赵伟红<sup>1</sup> 张录<sup>1</sup> 汪文琴<sup>2</sup> 卢艳菲<sup>3</sup> 柯洁<sup>1</sup> 罗佛全<sup>3</sup>

<sup>1</sup>南昌大学第一附属医院麻醉科, 江西南昌 330006; <sup>2</sup>江西中医药大学附属医院麻醉科, 江西南昌 330006;

<sup>3</sup>浙江省人民医院麻醉科, 浙江杭州 310014

通信作者: 罗佛全, Email: lfjxmc@126.com

**【摘要】目的** 探讨远志皂苷元(SEN)对脓毒症大鼠预后和急性肺损伤(ALI)的影响。**方法** 将150只健康雄性SD大鼠随机分为5组,分别为脓毒症模型组〔盲肠结扎穿孔术(CLP)组:采用CLP建立脓毒症大鼠模型〕、脓毒症+SEN组(CLP/S组)、脓毒症+二甲基亚砜(DMSO)组(CLP/D组)、假手术组(Sham组)及空白对照组,每组30只。CLP/S组大鼠分别于制模前4h及制模后4h腹腔注射SEN 15 mg/kg,此后每日注射1次,持续至术后4d,其余处理同CLP组;CLP/D组大鼠腹腔注射等体积二甲基亚砜溶液,其余处理同CLP组;Sham组大鼠仅开腹取出盲肠探查后还纳腹腔,不进行结扎和穿孔;空白对照组大鼠不予处理。观察建模后7d内各组大鼠的存活情况。另取100只健康雄性SD大鼠,随机分为5组,分组方法和实验处理同前,24h后麻醉处死大鼠,取左肺组织测量肺湿/干质量(W/D)比值及肺水含量,取右下肺组织进行病理切片,苏木素-伊红(HE)染色并计算病理形态学积分。**结果** 与空白对照组和Sham组相比,CLP组、CLP/S组、CLP/D组大鼠术后7d内的死亡率增加,尤以CLP组、CLP/D组增加显著〔53.33%(16/30)、53.33%(16/30)比0%(0/30)、3.33%(1/30),均 $P<0.05$ 〕;与CLP组、CLP/D组大鼠相比,CLP/S组大鼠的死亡率明显降低〔20.00%(6/30)比53.33%(16/30)、53.33%(16/30),均 $P<0.05$ 〕;术后7d内CLP、CLP/D两组大鼠的存活情况无显著差异。与空白对照组和Sham组比较,CLP组、CLP/D组、CLP/S组的W/D比值、肺水含量和病理形态学积分均升高〔W/D比值:4.60±0.39、4.56±0.19、4.29±0.36比4.06±0.43、4.14±0.23,肺水含量:(78.21±1.81)%、(77.93±1.03)%、(76.67±1.91)%比(75.00±2.67)%、(75.80±1.32)%、病理形态学积分:11.50±1.38、9.67±3.33、5.00±1.67比0.03±0.52〕,除CLP/S组大鼠W/D比值及肺水含量增加差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )外,其余指标差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。但CLP/S组大鼠的W/D比值、肺水含量及病理形态学积分均明显低于CLP组和CLP/D组。**结论** SEN可减轻脓毒症所致ALI的症状,降低脓毒症大鼠死亡率。

**【关键词】** 远志皂苷元; 脓毒症; 急性肺损伤; 盲肠结扎穿孔术; 死亡率

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.003

**Effects of senegenin on prognosis and acute lung injury in septic rats** Zhao Weihong<sup>1</sup>, Zhang Lu<sup>1</sup>, Wang Wenqin<sup>2</sup>, Lu Yanfei<sup>3</sup>, Ke Jie<sup>1</sup>, Luo Foquan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China;

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006,

Jiangxi, China; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang, China

Corresponding author: Luo Foquan, Email: lfjxmc@126.com

**【Abstract】Objective** To observe the effects of senegenin (SEN) on outcome and acute lung injury (ALI) in septic rats. **Methods** Totally 150 healthy male SD rats were randomly divided into 5 groups: sepsis model group [cecal ligation and perforation (CLP) group: the sepsis rat model was established by CLP], sepsis-SEN group (CLP/S group), sepsis-dimethyl sulfoxide group (CLP/D group), sham control group (Sham group) and blank control group, with 30 rats in each group. Rats in CLP/S group were injected intraperitoneally with 15 mg/kg of SEN 4 hours before and 4 hours after CLP, and then injection once per day with the same method and dose of SEN for consecutive 4 days after CLP, the other management was the same as that in CLP group; while in the rats in CLP/D group, equivalent volume of dimethyl sulfoxide (DMSO) solution was intraperitoneally given and the other treatment was the same as that in CLP group; in Sham group, the rats received laparotomy, cecum taken out for examination and then returned back to its original place without cecal ligation and puncture; the rats in blank control group did not accept any treatment. The survival situations in each group within 7 days after surgery were recorded. The mortalities of rats in each group on 1, 2, 3 and 7 days after operation were calculated. Other 100 health male SD rats were randomly divided into five groups and received the same group classification method and experimental treatments as above. After 24 hours, the rats were anesthetized and sacrificed by exsanguinations, and the left lung tissues were collected to measure the wet/dry weight (W/D) ratio of lungs and lung water content. The right lower lung tissues were taken to carry out hematoxylin-eosin (HE) staining and histological section examination and calculate the score of morphologic lung changes. **Results** Compared with blank control and Sham groups, the mortality in postoperative 7 days in CLP, CLP/S and CLP/D groups increased, particularly the CLP and CLP/D groups increased significantly [53.33% (16/30), 53.33% (16/30) vs. 0% (0/30), 3.33% (1/30), all  $P < 0.05$ ]; compared with CLP and CLP/D groups, the mortality in CLP/S group decreased significantly [20.00% (6/30) vs. 53.33% (16/30), 53.33% (16/30), both  $P < 0.05$ ]; there was no obvious difference in survival situation between CLP and CLP/D groups. Compared with blank control and Sham groups, the W/D ratio, lung water content and morphological change scores in CLP, CLP/D and CLP/S groups were higher [W/D ratio: 4.60±0.39, 4.56±0.19, 4.29±0.36 vs. 4.06±0.43, 4.14±0.23, lung water content: (78.21±1.81)%, (77.93±1.03)%, (76.67±1.91)% vs. (75.00±2.67)%, (75.80±1.32)%, pathological morphological change score: 11.50±1.38, 9.67±3.33, 5.00±1.67 vs. 0.33±0.52].

Except that there was no significant difference in the increase of W/D and lung water content in CLP/S group (all  $P > 0.05$ ), there were significant differences in other indexes (all  $P < 0.05$ ). However, the W/D ratio, lung water content and pathomorphological score of CLP/S group were significantly lower than those of CLP group and CLP/D group.

**Conclusion** SEN can alleviate sepsis-induced ALI and reduce the mortality rate of septic rats.

**【Key words】** Cecal ligation and puncture; Sepsis; Mortality; Acute lung injury; Senegenin

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.003

脓毒症是机体对感染反应失调导致的致命性器官功能障碍,病死率高达 30%~50%<sup>[1]</sup>。器官功能障碍是脓症患者死亡的重要原因,呼吸系统常首先被累及,表现为以通气困难和低氧血症为特点的急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[2-3]</sup>,其机制与炎性细胞活化、炎性介质大量释放、氧化应激反应及细胞凋亡等有关<sup>[4-5]</sup>。远志皂苷元(SEN)是远志根的主要提取物,具有抗氧化、抗衰老、抗痴呆等多种药理活性<sup>[6]</sup>。近年来研究表明,SEN能减少机体炎性因子释放,抑制炎症反应<sup>[7-8]</sup>,从而减轻内毒素导致的肾损伤<sup>[9]</sup>。本研究拟通过盲肠结扎穿孔术(CLP)建立脓毒症大鼠模型,探讨SEN对脓毒症模型大鼠生存情况及ALI的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 实验动物及分组:**健康雄性SD大鼠250只,体重180~250g,购自济南彭悦实验动物繁育有限公司〔动物许可证号SCXK(鲁)20190003〕。大鼠于室温25℃、相对湿度40%、昼夜周期分别为12h的环境下适应性饲养7d。将150只大鼠按随机数字表法分为5组,分别为脓毒症模型组(CLP组)、脓毒症+SEN组(CLP/S组)、脓毒症+二甲基亚砜(DMSO)组(CLP/D组)、假手术组(Sham组)及空白对照组,每组30只。

**1.2 动物处理:**CLP组大鼠腹腔注射10%水合氯醛(350mg/kg)麻醉后固定于操作台,腹部正中剃毛后用碘伏消毒手术区域。采用0.2%罗哌卡因于手术切口区域逐层浸润麻醉,沿腹白线切开腹腔约2cm,分离暴露盲肠,在距盲肠根部1.5cm处用7号线结扎盲肠,用20号注射器针头贯穿盲肠3次(避开肠系膜血管),轻轻挤压使肠内容物从穿刺孔溢出,然后将盲肠回纳入腹腔。用4号缝线逐层缝合腹腔、腹壁及腹部皮肤,皮下注射37℃生理盐水(20mL/kg)行液体治疗。术后将大鼠置于保温垫上,待其苏醒后放回动物房饲养。CLP/S组大鼠在制备CLP模型前4h及制模后4h腹腔注射SEN15mg/kg(溶于DMSO溶液),此后每日注射1次,持续至术后4d。CLP/D组大鼠注射等体积DMSO溶液,其余处

理同CLP/S组。Sham组大鼠开腹探查盲肠后还纳腹腔,不进行结扎和穿孔,其余处理同CLP组。空白对照组大鼠不进行任何处理。观察各组大鼠术后7d内的存活情况,绘制Kaplan-Meier生存曲线,记录术后7d死亡率。另取100只健康雄性SD大鼠,随机分为5组,分别为CLP组(25只)、CLP/S组(20只)、CLP/D组(25只)、Sham组(15只)及空白对照组(15只),各组大鼠模型制备及药物处理同前,制模24h后麻醉处死大鼠,取左肺组织测定肺湿/干质量(W/D)比值及肺水含量,取右下肺组织进行病理切片和苏木素-伊红(HE)染色,计算病理形态学积分。

## 1.3 观察指标及检测方法

**1.3.1 大鼠生存情况:**观察大鼠制模后的一般情况,记录存活时间(观察截止时间为术后7d,手术当天为D0),绘制生存曲线,计算各组大鼠术后1d(D1)、2d(D2)、3d(D2)及7d(D7)的死亡率。

**1.3.2 肺组织病理学检查及病理形态学积分:**取大鼠右下肺组织,置于4%多聚甲醛溶液固定24h,乙醇脱水、石蜡包埋、切片、脱蜡后行常规HE染色、封片,在普通光学显微镜下观察肺组织病理形态学改变。依据肺间质水肿、肺泡水肿、中性粒细胞浸润、肺泡内出血、肺不张改变的严重程度,按“无、轻、中、重”分别记为0、1、2、3分,累计总分<sup>[10]</sup>。

**1.3.3 肺组织W/D比值及肺水含量:**取大鼠左肺组织,用滤纸吸干表面血迹和液体,称湿质量(W)后放入65℃干燥箱,烘烤至质量不变,记录干质量(D),计算W/D比值和肺水含量〔肺水含量=(W-D)/W×100%〕。

**1.4 伦理学:**本研究符合动物福利和伦理学标准,经南昌大学第一附属医院医学研究伦理委员会审批(审批号:2021-010)。

**1.5 统计学处理:**采用SPSS 17.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数和率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

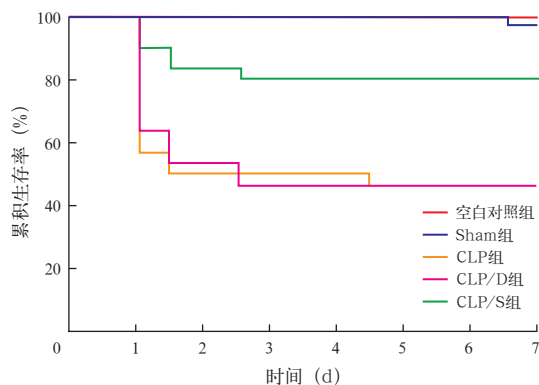
**2.1 大鼠生存情况(表1;图1):**脓毒症模型大鼠术后精神萎靡,身体蜷缩,毛发蓬乱、竖立,活动、进

食、饮水减少,术后 12 h 即有大鼠死亡,主要发生于术后 3 d 内,尤以术后 24 h 内死亡率最高。CLP 组、CLP/S 组、CLP/D 组大鼠术后 7 d 内死亡率均明显高于 Sham 组和空白对照组,CLP/S 组大鼠死亡率明显低于 CLP 组和 CLP/D 组(均  $P < 0.05$ ); CLP/D、CLP 两组术后 7 d 内死亡率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线显示,相比于空白对照组和 Sham 组,CLP 组、CLP/S 组及 CLP/D 组大鼠术后生存率降低,以 CLP 组、CLP/D 组降低尤为明显(均  $P < 0.05$ ); 与 CLP 组、CLP/D 组比较,CLP/S 组大鼠术后生存率明显改善(均  $P < 0.05$ )。

表 1 各组大鼠术后各时间点的死亡率比较

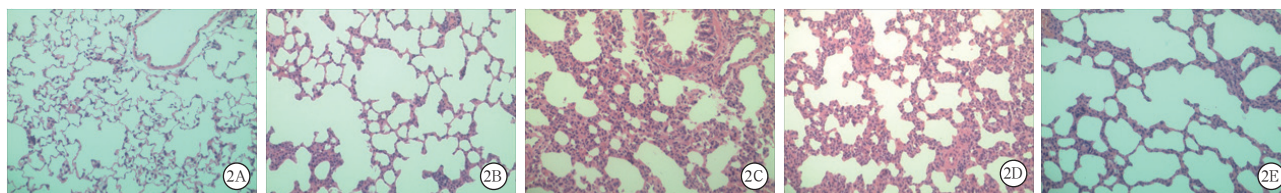
组别	动物数 (只)	死亡率(% (例))			
		术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d	术后 7 d
空白对照组	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sham 组	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.33 (1)
CLP 组	30	43.33 (13) <sup>ab</sup>	50.00 (15) <sup>ab</sup>	50.00 (15) <sup>ab</sup>	53.33 (16) <sup>ab</sup>
CLP/D 组	30	36.67 (11) <sup>ab</sup>	46.67 (14) <sup>ab</sup>	53.33 (16) <sup>ab</sup>	53.33 (16) <sup>ab</sup>
CLP/S 组	30	10.00 (3) <sup>cd</sup>	16.67 (5) <sup>abcd</sup>	20.00 (6) <sup>abcd</sup>	20.00 (6) <sup>acd</sup>

注: Sham 组为假手术组, CLP 组为脓毒症模型组, CLP/D 组为脓毒症 + 二甲亚砜(DMSO)组, CLP/S 组为脓毒症 + 远志皂苷元(SEN)组; 与空白对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 CLP 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 CLP/D 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$



注: Sham 组为假手术组, CLP 组为脓毒症模型组, CLP/D 组为脓毒症 + 二甲亚砜(DMSO)组, CLP/S 组为脓毒症 + 远志皂苷元(SEN)组

图 1 术后 7 d 各组大鼠的 Kaplan-Meier 生存曲线



注: 1A 为空白对照组, 显微镜下可见肺泡结构正常, 腔内无渗出物, 肺泡隔无增厚及炎性细胞浸润; 1B 为假手术(Sham)组, 镜下可见肺泡结构基本完整, 肺泡隔正常, 无明显增厚和炎性细胞浸润; 1C 为脓毒症模型(CL P)组, 镜下可见肺泡塌陷, 腔内有渗出物填充, 肺泡隔明显增厚, 炎症细胞浸润; 1D 为脓毒症 + 二甲亚砜(DMSO)组, 可见肺泡完整性破坏, 腔内有水肿和炎性渗出, 肺泡隔水肿增厚明显, 炎症细胞浸润; 1E 为脓毒症 + 远志皂苷元(SEN)组, 镜下可见肺泡隔轻度增厚和少量炎性细胞浸润, 肺泡腔内无明显渗出

图 2 制模 24 h 后脓毒症大鼠肺组织病理切片〔苏木素 - 伊红(HE)染色 低倍放大〕

2.2 肺组织病理学检查及病理形态学积分(表 2; 图 2): 肉眼观察可见 CLP 组、CLP/D 组、CLP/S 组大鼠腹水增多, 肠管水肿黏连, 盲肠坏死变黑, 肝脾充血, 肺组织可见出血点, 且 CLP/S 组病变较 CLP 组、CLP/D 组轻。显微镜下观察可见 Sham 组和空白对照组大鼠肺组织结构完整, 肺泡腔无渗出, 肺泡隔无增厚, 无明显炎性细胞浸润; CLP 组、CLP/D 组大鼠肺泡结构破坏, 可见肺泡内出血、水肿, 肺泡间隔明显增厚, 炎性细胞浸润明显, 毛细血管充血, 肺不张; 与 CLP 组和 CLP/D 组比较, CLP/S 组大鼠肺组织损伤减轻, 肺泡结构破坏、肺泡隔水肿、炎性细胞浸润减轻。CLP 组、CLP/D 组以及 CLP/S 组大鼠的肺组织病理形态学积分分别为  $(11.50 \pm 1.38)$  分、 $(9.67 \pm 3.33)$  分和  $(5.0 \pm 1.67)$  分, 显著高于空白对照组和 Sham 组(均  $P < 0.05$ ); CLP/S 组大鼠的病理形态学积分明显低于 CLP 组、CLP/D 组, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); CLP 组与 CLP/D 组大鼠的病理形态学积分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 各组大鼠肺组织病理形态学积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本数 (份)	病理形态学 积分(分)	组别	样本数 (份)	病理形态学 积分(分)
空白对照组	6	0	CLP/D 组	6	$9.67 \pm 3.33$ <sup>ab</sup>
Sham 组	6	$0.33 \pm 0.52$	CLP/S 组	6	$5.00 \pm 1.67$ <sup>abcd</sup>
CLP 组	6	$11.50 \pm 1.38$ <sup>ab</sup>			

注: Sham 组为假手术组, CLP 组为脓毒症模型组, CLP/D 组为脓毒症 + 二甲亚砜(DMSO)组, CLP/S 组为脓毒症 + 远志皂苷元(SEN)组; 与空白对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 Sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 CLP 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与 CLP/D 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$

2.3 各组肺组织 W/D 比值和肺水含量比较(表 3): 与 Sham 组和空白对照组比较, CLP 组、CLP/D 组、CLP/S 组大鼠的肺组织 W/D 比值和肺水含量增加, 以 CLP 组和 CLP/D 组增加更显著(均  $P < 0.05$ ); 与 CLP 组和 CLP/D 组比较, CLP/S 组大鼠的肺组织 W/D 比值、肺水含量均明显降低(均  $P < 0.05$ ); CLP 组与 CLP/D 组的肺组织 W/D 比值和肺水含量比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。



表 3 各组大鼠肺组织 W/D 比值和肺水含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	W/D 比值	肺水含量(%)
空白对照组	15	4.06±0.43	75.00±2.67
Sham 组	15	4.14±0.23	75.80±1.32
CLP 组	14	4.60±0.39 <sup>ab</sup>	78.21±1.81 <sup>ab</sup>
CLP/D 组	15	4.56±0.19 <sup>ab</sup>	77.93±1.03 <sup>ab</sup>
CLP/S 组	18	4.29±0.36 <sup>cd</sup>	76.67±1.91 <sup>cd</sup>

注: W/D 为湿/干质量比值; Sham 组为假手术组, CLP 组为脓毒症模型组, CLP/D 组为脓毒症 + 二甲基亚砜(DMSO)组, CLP/S 组为脓毒症 + 远志皂苷元(SEN)组; 与空白对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 Sham 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 CLP 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与 CLP/D 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

脓毒症是重症监护病房(ICU)中常见的危重症, 病死率高, 患者常死于全身炎症反应失调所致的多器官功能障碍<sup>[2, 11]</sup>。肺是首先受累的器官, 表现为脓毒症相关性 ALI/ARDS, ALI/ARDS 的临床后果是多器官功能障碍综合征(MODS)或多器官功能衰竭(MOF)。因此, 积极寻找有效方法控制脓毒症患者的全身炎症反应和 ALI 极为重要。

SEN 是我国传统中药远志根的提取物, 常被用于治疗失眠、阿尔茨海默病等神经系统疾病。有研究显示, SEN 还具有抗氧化应激、抗凋亡和抑制炎症反应等药理作用<sup>[6]</sup>。有研究表明, SEN 可通过抑制 Toll 样受体 4/核转录因子- $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)信号通路、丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和激活核转录因子 E2 相关因子 2/血红素氧化酶(Nrf2/HO-1)信号通路发挥抗炎作用<sup>[12]</sup>。另有研究显示, SEN 能减轻内毒素导致的脓毒症大鼠急性肾损伤<sup>[9]</sup>和急性肝损伤<sup>[13]</sup>。Lyu 等<sup>[14]</sup>研究表明, 在建立小鼠脓毒症模型前 1 h 腹腔注射 SEN, 可剂量依赖性地抑制肺组织中炎症因子的产生, 减轻内毒素导致的 ALI, 但 SEN 是否改善脓毒症大鼠预后和降低死亡率目前尚未见研究报道。因此, 本研究采用 CLP 方法建立脓毒症大鼠模型, 并参照前期研究中 SEN 的给药方法和剂量, 探讨 SEN 对脓毒症大鼠生存情况的影响及可能机制。

CLP 是建立脓毒症模型的经典方法, 操作简单。本研究中脓毒症模型大鼠精神倦怠, 活动、进食减少, 24 h 后解剖见腹水, 肠管水肿、黏连, 盲肠缺血坏死。随后的肺组织病理学检查进一步证实模型复制成功。本研究结果显示, 制模后 12 h 左右大鼠开始死亡, 制模后 24 h 内死亡率最高, 72 h 后情况基本稳定, 死亡率不再显著升高, 提示 CLP 制模后 24 h 内大鼠发展为严重脓毒症, 导致多器官功能损伤。此外, CLP/S 组大鼠制模后生存情况较 CLP 组

和 CLP/D 组显著改善, 术后 24 h 内死亡率较 CLP/D 组降低了 33%, 提示 SEN 有助于控制脓毒症大鼠的病情进展, 从而改善其预后。根据各组大鼠的死亡情况, 选择在制模 24 h 后处死大鼠, 观察 SEN 对大鼠脓毒症 ALI 的影响。研究结果显示, 制模 24 h SEN 组大鼠的肺组织病理学改变明显减轻, 肺泡结构破坏、肺组织充血水肿及炎性细胞浸润情况较 CLP 组和 CLP/D 组明显改善; 另外, CLP/S 组大鼠的肺组织 W/D 比值和肺水含量也明显降低, 提示 SEN 可减轻脓毒症 ALI。由于肺组织是机体发生脓毒症时首先受累的器官, 其病变严重程度直接影响预后, 因此, SEN 改善脓毒症大鼠的生存率可能与其能减轻脓毒症 ALI 相关, 但其确切机制有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis [J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113 (10): 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159.
- [2] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014 [J]. JAMA, 2017, 318 (13): 1241–1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [3] 张望, 方强. IQGAP1 与脓毒症相关 ARDS 发生机制的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 647–650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.016.
- [4] Rojo de la Vega M, Dodson M, Gross C, et al. Role of Nrf2 and autophagy in acute lung injury [J]. Curr Pharmacol Rep, 2016, 2 (2): 91–101. DOI: 10.1007/s40495-016-0053-2.
- [5] 蔡晓霞, 卢中秋. 核转录因子- $\kappa$ B 和核转录因子 E2 相关因子 2 的激活机制及两者间的交互作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 438–441. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.031.
- [6] Yuan HL, Li B, Xu J, et al. Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage induced by the lipopolysaccharide [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18 (7): 584–590. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2012.00347.x.
- [7] Fan Z, Liang ZG, Yang H, et al. Tenuigenin protects dopaminergic neurons from inflammation via suppressing NLRP3 inflammasome activation in microglia [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14 (1): 256. DOI: 10.1186/s12974-017-1036-x.
- [8] Wang CL, Zeng LH, Zhang T, et al. Tenuigenin Prevents IL-1 $\beta$ -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by suppressing PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Inflammation, 2016, 39 (2): 807–812. DOI: 10.1007/s10753-016-0309-3.
- [9] Fu HY, Hu ZS, Di XW, et al. Tenuigenin exhibits protective effects against LPS-induced acute kidney injury via inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 229–234. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.08.013.
- [10] 孙艳红, 吴新军, 王俊科, 等. 地氟醚对内毒素致急性肺损伤大鼠肺泡毛细血管膜通透性的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24 (6): 439–442. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1416.2004.06.010.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [12] Lyu HM, Ren WZ, Zheng YW, et al. Tenuigenin exhibits anti-inflammatory activity via inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B and inducing Nrf2/HO-1 signaling in macrophages [J]. Food Funct, 2016, 7 (1): 355–363. DOI: 10.1039/c5fo00807g.
- [13] Jia RC, Zhang HG, Zhang WJ, et al. Protective effects of tenuigenin on lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced acute liver injury [J]. Microb Pathog, 2017, 112: 83–88. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.051.
- [14] Lyu HM, Zhu C, Liao YJ, et al. Tenuigenin ameliorates acute lung injury by inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK signalling pathways [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2015, 216: 43–51. DOI: 10.1016/j.resp.2015.04.010.

(收稿日期: 2021-01-25)