

天然产物防治急性肺损伤的作用机制研究进展

俞苏岚, 余秀, 寇俊萍*

(江苏省中药评价与转化重点实验室, 中国药科大学中药复方研究室, 南京 211198)

摘要 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床上常见的危重病症,发病率和致死率逐年增高,其本质为炎症反应失衡,引发弥漫性肺泡及肺血管内皮细胞损伤、肺组织水肿及肺不张等病理特征。其调控途径涉及NF- κ B、MAPK等信号通路和TLRs、PPAR γ 、腺苷A_{2A}等主要相关受体。天然产物在防治ALI方面日益受到关注,其作用机制研究也不断深入。本文综述近3年来天然产物对ALI病理特征的改善作用及其所涉及的信号通路和相关受体,以期为研制防治ALI的创新药物提供一定线索和依据。

关键词 天然产物;急性肺损伤;病理特征;信号通路;受体

中图分类号 R563.8 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)04-0397-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160403

引用本文 俞苏岚,余秀,寇俊萍.天然产物防治急性肺损伤的作用机制研究进展[J].中国药科大学学报,2016,47(4):397-403.

Cite this article as: YU Sulan, YU Xiu, KOU Junping. Advances in the mechanism research of natural products against acute lung injury[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(4): 397-403.

Advances in the mechanism research of natural products against acute lung injury

YU Sulan, YU Xiu, KOU Junping*

Jiangsu Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Evaluation and Translational Research, Department of Complex Prescription of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Acute lung injury (ALI) is a common critical disease with increasing morbidity and mortality rate in clinic. Its major pathological cause is the inflammation imbalance, which can cause diffuse alveolar and pulmonary vascular endothelial cell injury, lung edema and atelectasis. Many pathways and receptors, such as NF- κ B and MAPK signaling pathways, and the adenosine A_{2A} receptors, Toll-like receptors (TLRs), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), etc. are involved in ALI. Nowadays, prevention and treatment of ALI with natural products attract more and more attention. This article reviews the advances in the mechanisms research of natural products in recent three years against ALI so as to provide some references and clues for the development of innovative drugs to prevent and treat ALI.

Key words natural products; acute lung injury; pathological characteristics; signal pathways; receptors

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81274131)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是多种内外致病因素导致的急性、进行性、缺氧性呼吸功能不全或衰退。肺泡上皮细胞和微血管内皮细胞构成稳定的肺泡-毛细血管屏障。肺泡上皮的损伤会

引起肺泡腔内水肿、纤维蛋白和胶原蛋白渗出、中性粒细胞聚集,最终导致肺实变;而血管内皮细胞损伤致使血管通透性增加,引起炎症细胞聚集,导致肺血管充血和肺间质水肿^[1]。因此,ALI发生发

展的本质为炎症反应失衡,引发弥漫性肺泡及肺血管内皮细胞损伤,同时可能导致氧化/还原失衡^[2]。国际上治疗 ALI 的方法主要有减轻炎症反应和抑制呼吸衰竭,临床上常用糖皮质激素、阿司匹林、沙丁胺醇、酮康唑等抗炎药物,或采用呼吸支持如呼吸机来改善低氧血症^[3-4]。虽然治疗手段众多,但是仍不能明显改善患者生活质量及降低病死率^[5]。近年来天然产物防治 ALI 的活性报道日益增多,可通过调节 NF- κ B、MAPK 等信号通路及 TLRs、PPAR γ 、腺苷 A_{2A} 受体等途径,抑制炎症反应、改善屏障功能及减轻氧化应激等 ALI 病理特征,显示出广阔的应用前景。本文分别从改善病理特征、调节信号通路和相关受体等 3 方面,综述近 3 年来天然产物防治 ALI 的作用机制研究进展,以期发现研制防治 ALI 的新药提供一定参考依据和线索。

1 改善 ALI 病理特征

1.1 抑制炎症反应

ALI 可诱导机体产生大量促炎因子,主要有白介素(IL)-1、IL-6、IL-8、IL-12 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 。促炎因子不仅由肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞产生,还可由其它炎症介质诱导产生,损伤肺泡上皮细胞及肺血管内皮细胞。促炎因子和抗炎因子比例失衡是引起 ALI 的主要原因^[6]。

研究表明:丁香酚(2,5 mg/kg)或高良姜(1.5, 15 mg/kg)均能减少气管滴注脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)模型小鼠 IL-6、TNF- α 和髓过氧化物酶(MPO)含量^[7-8]。而白藜芦醇(15, 30 mg/kg)能提高脓毒症大鼠去乙酰化酶(Sirt)1 含量,从而降低炎症因子表达^[9]。鼻腔滴注 LPS 导致促炎因子增加,连续 10 d 灌胃给药 500 mg/kg 橘皮苷能显著减轻该模型小鼠的炎症反应;体外实验发现橘皮苷通过抑制 HMGB1 的表达和释放,减轻炎症反应^[10]。另外,刺五加酸(15, 30, 60 mg/kg)或桦木醇(4, 8 mg/kg)能减少促炎因子产生,增加抗炎因子含量^[11-12]。小鼠腹腔注射百草枯致 ALI,发现 30 mg/kg 柚皮苷能抑制 TNF- α 、转化生长因子(TGF)- β 1 等促炎因子的产生^[13]。

1.2 改善屏障功能

肺泡-毛细血管屏障破坏引起的肺水肿和白细胞募集导致的炎症反应失衡是 ALI 的主要特征。

其中,肺泡上皮细胞破坏增加屏障通透性,降低肺泡液清除率;而血管内皮细胞损伤导致液体和大分子进入间隙,引起肺水肿。抑制肺泡上皮或内皮细胞凋亡,维持屏障功能完整性,是防治 ALI 的有效途径之一^[14]。

研究发现,腹腔注射人参皂苷 Rg1 (40, 200 mg/kg)能显著抑制气管滴注 LPS 诱导的大鼠支气管炎症模型中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)3 活性,从而抑制肺部细胞凋亡^[15]。桔梗皂苷 D (50, 100 mg/kg)能显著抑制气管滴注 LPS 或博来霉素诱导 ALI 小鼠肺组织中 caspase 3 及 Bax 蛋白含量,增加 Bcl-2 蛋白含量;并能抑制 LPS 诱导的肺上皮细胞系 MLE-12 凋亡^[16]。而 5 mg/kg 人参皂苷 Rb1 能抑制 LPS 引起的血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)降解,减轻内皮细胞间黏附连接破坏,在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)上验证发现人参皂苷 Rb 通过抑制 VE-cadherin 磷酸化,减少其降解,减轻 LPS 引起的内皮细胞屏障破坏^[17]。

1.3 减轻氧化应激

ALI 时,PMN 释放大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),释放的大量 ROS,一方面直接损伤细胞膜中的不饱和脂肪酸,降低膜的流动性,增加通透性。另一方面释放更多的氧自由基到肺组织,直接损伤肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞,破坏气血屏障,加重肺水肿。重建机体氧化与抗氧化平衡能减轻 ALI^[18]。

据报道,小鼠气管滴注 LPS 后 3 h,腹腔注射高良姜(1.5, 15 mg/kg)可明显增加抗氧化酶 HO-1 含量,从而减轻 ALI 引发的氧化应激^[9]。尾静脉注射鸢尾黄素(5, 10 mg/kg)15 min 后,气管滴注 LPS 诱导小鼠 ALI 模型,发现鸢尾黄素能增加 SOD 含量,减轻氧化应激及肺部病理损伤,改善气管滴注 LPS 引起的 ALI^[19]。

2 调节 ALI 相关通路

2.1 抑制 NF- κ B 通路

肺损伤时会产生大量炎症因子,其转录主要与 NF- κ B 相关。NF- κ B 是转录因子蛋白家族,最常见的 NF- κ B 是 p65 与 p50 组成的异二聚体。静息细胞中, NF- κ B 和 I κ B 形成复合体,以无活性形式存在于胞浆中,当细胞受细胞外信号刺激后, I κ B 磷酸化,

游离的 NF- κ B 迅速移位到细胞核,诱导相关基因转录,包括促炎因子 IL-6 和 TNF- α ,加重 ALI^[20]。

桔梗皂苷 D(50 mg/kg)能显著降低气管滴注 LPS 或博来霉素诱导 ALI 小鼠肺组织中 IL-6、TNF- α 及 MPO 含量,抑制 NF- κ B 活性;体外实验结果显示,桔梗皂苷 D(5, 10, 20 μ mol/L)能抑制 LPS 诱导的 MLE-12 肺上皮细胞系中 NF- κ B 的激活,减轻炎症反应^[16]。而黄芩苷(20 mg/kg)和穿心莲内酯(1 mg/kg)通过抑制 NF- κ B 入核,减轻气管滴注 LPS 诱导 ALI 小鼠的炎症损伤^[21-22]。芹菜素(10, 20 mg/kg)和鸢尾黄素(5, 10 mg/kg)能剂量依赖性地减少 NF- κ B p65 的 mRNA 及蛋白水平,抑制 NF- κ B 含量的增加^[20,23]。而 100 mg/kg 大黄素主要通过抑制肺组织中 p65 磷酸化及其与 DNA 的结合,显著减少 ALI 小鼠 BALF 中炎症细胞及炎症因子含量,降低肺组织中 MCP-1 和 E-选择素表达^[24]。丹参酮 IIA(10 mg/kg)也能减少脓毒症小鼠 NF- κ B 的磷酸化^[25]。在鼻腔滴注 LPS 诱导 ALI 模型中,积雪草皂苷(15, 30, 45 mg/kg)及藜芦酸(12.5, 25, 50 mg/kg)也能抑制 I κ B α 磷酸化降解,减少 NF- κ B 活化^[26-27]。

2.2 抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路

MAPK 的活化在 ALI 的发生发展中起着重要作用。MAPK 含 3 个亚族:ERK、JNK 和 p38,能调节 ALI 中细胞因子释放和信号转导。其中,JNK 和 p38 能调节促炎因子 IL-6 和 TNF- α 等的产生,p38 还可以通过抑制中性粒细胞迁移调节 LPS 诱导的 NF- κ B 活化,加重 ALI 患者病情^[28]。

研究表明:30 mg/kg 原儿茶酸能改善腹腔注射 LPS 引起的炎症反应,其机制可能与抑制 p38 磷酸化及 NF- κ B 信号通路活化相关^[29]。而腹腔注射远志皂苷元(2, 4, 8 mg/kg)或异汉防己碱(20, 40 mg/kg)均能剂量依赖性地抑制鼻腔滴注 LPS 诱导小鼠 p38、ERK 和 JNK 磷酸化增加,从而抑制 MAPK 活化;二者体外加药均能减少 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞炎症因子的产生^[30-31]。岩大戟内酯 B、蒲公英甾醇、商陆皂苷甲 A 及薯蓣皂苷元均能通过抑制 MAPK 通路中 p38、ERK 或 JNK 磷酸化及 NF- κ B 通路中 I κ B α 及 p65 磷酸化,剂量依赖性地减少炎症因子产生^[32-35]。而芹菜素(2.5, 5, 10 mg/kg)能降低气管滴注 LPS 小鼠 BALF 中细胞因子含量,减轻 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞的损

伤,主要与抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路蛋白磷酸化相关^[36]。腹腔注射 10 mg/kg 三白草酮能抑制 LPS 刺激的小鼠骨髓中性粒细胞中 p38 MAPK 增加,对 ERK1/2 和 JNK 无明显作用^[37]。

2.3 其他

Akt 通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路、cAMP/PKA 通路、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 通路及 TGF- β 1/SMAD 通路均可影响 ALI 的发生发展。芦丁(1, 10, 100 μ mol/kg)主要通过抑制 Akt 磷酸化,下调 MIP-2 表达和 MMP9 活化,减少肺组织中性粒细胞迁移,减轻气管滴注 LPS 诱导的小鼠 ALI^[38]。而牛蒡苷元(30, 100 mg/kg)通过增加 AMPK 通路中 AMPK α 磷酸化,减少 NF- κ B 通路中 I κ B α 及 p65 磷酸化,从而减少 TNF- α 、IL-6 含量^[39]。汉防己碱(30, 60, 120 mg/kg)能上调 LPS 模型小鼠肺组织中腺苷 A_{2A}受体表达,并激活小鼠中性粒细胞的腺苷 A_{2A}R/cAMP/PKA 信号通路发挥抗炎作用^[40]。丹参酮 II A 10 mg/kg 能通过抑制 HIF-1 α 增加,显著降低腹腔注射 LPS 诱导产生的炎症因子含量,抑制 caspase 3 活化,增加 Bcl-2 含量,减轻肺部炎症反应和细胞凋亡^[25]。羟基红花黄色素 A 15 mg/kg 通过激活 cAMP/PKA 通路,抑制 caspase 3 产生,增加 Bcl-2/Bax 比值,改善尾静脉注射油酸诱导的小鼠 ALI^[41]。另外,200 mg/kg 姜黄素通过抑制 TGF- β 1 mRNA 和蛋白含量,抑制 SMAD3 通路活化,改善盲肠结扎穿刺诱导的大鼠 ALI^[42]。

3 调节 ALI 相关受体

3.1 抑制 Toll 样受体(TLRs)

TLRs 是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,其中 TLR2 和 TLR4 均能识别 LPS,在介导 LPS 的病理生理中起着重要作用。LPS 侵入肺部后,与 TLR2 或 TLR4 分子受体结合,活化 NF- κ B 通路,引发机体炎症^[43]。因此,抑制 TLR2 和 TLR4 的活化能减轻免疫和炎症反应,减轻 ALI 的发生发展。

研究发现,腹腔注射黄豆苷元(2, 4, 8 mg/kg)能抑制气管滴注 LPS 诱导的巨噬细胞和中性粒细胞迁移,显著抑制 TLR4 和 MyD88 蛋白表达及 NF- κ B 活化,与 100 μ mol/L 黄豆苷元对 LPS 刺激的 A549 肺泡上皮细胞作用相符,表明黄豆苷元可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善 ALI^[44]。而羟基红花黄色素 A(40, 80, 120 mg/kg)也有类似

活性^[45]。七叶苷(20,40 mg/kg)通过抑制 TLR4 及 TLR2,抑制 MyD88,进而抑制 NF-κB 活化,减少促炎因子产生^[43]。白藜芦醇(5,45 mg/kg)、隐丹参酮(10,20,40 mg/kg)及雷公藤甲素(1,10,50 μg/kg)均能通过抑制 TLR4 介导的 NF-κB 途径,减少炎症因子含量^[46-48]。

3.2 上调过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)γ
炎症反应和免疫调节失衡能促进 ALI 的发生和发展。而研究表明,活化的 PPARγ 具有抗炎和免疫调节作用,增加 PPARγ 含量能抑制 NF-κB 活化,改善 ALI 的炎症反应^[49]。

研究显示:雷公藤甲素(5,10,15 μg/kg)可能通过增加 PPARγ 含量,抑制 NF-κB 活性,减轻鼻腔吸入 LPS 诱导的 ALI^[50]。而腹腔注射柠檬醛(10,20,40 mg/kg)与雷公藤甲素有相似功效,给与 PPARγ 拮抗剂 GW9662 后,柠檬醛抗炎作用消失^[51]。

3.3 激活腺苷 A_{2A}受体

ALI 与炎症反应密切相关,腺苷作为抑制炎症反应的内源性物质,在炎症部位释放增加。腺苷 A_{2A}受体为 G 蛋白偶联受体超家族中的一员,在免疫细胞上呈高水平表达,活化后可通过对免疫细胞功能的调控,减轻 ALI 患者的炎症反应^[52]。

采用气管滴注 LPS 诱导小鼠 ALI 模型,结果发现造模前 1 h 腹腔注射汉防己碱(30,60,120 mg/kg)能减轻肺水肿,改善通气量,减少炎症因子产生。基因芯片及 RT-PCR 技术显示汉防己碱能显著增加腺苷 A_{2A}受体,而腺苷 A_{2A}受体基因敲除小鼠中,汉防己碱治疗组对 ALI 小鼠炎症产生无明显抑制作用,表明汉防己碱主要激活腺苷 A_{2A}R 发挥抗炎作用^[40]。

4 讨论与展望

以上研究显示,天然产物通过多环节机制发挥防治 ALI 作用,对其相关作用途径及机制归纳如表 1 和图 1 所示,TLR4 活化激活 MyD88, Akt、MAPK 信号活化或 AMPK 信号抑制后,使 NF-κB 入核,刺激 TNF-α、IL-6 等炎症因子产生,破坏细胞间的紧密连接和黏附连接;PPARγ 活化抑制 NF-κB 入核,减少促炎因子产生;TGF-βR 活化使 SMAD3 入核, HIF-1α 促进 caspase 3 活化,诱导上皮及内皮细胞凋亡;腺苷 A_{2A}受体活化激活 cAMP/PKA 通路,抑制 caspase 3 活化,减少上皮及内皮细胞凋亡。LPS、TGF-α 等因素刺激时,激活 TLR4 及 TGF-βR,抑制 PPARγ 及 A_{2A}R,促进炎症因子产生,肺泡-毛细血管屏障破坏,诱导 ALI。

表 1 防治急性肺损伤(ALI)的天然产物

类别	成 分	模 型	药理作用	参考文献
皂苷类	桔梗皂苷 D	气管滴注 LPS 或博来霉素	抑制肺上皮细胞凋亡,抑制 NF-κB 通路	[16]
	积雪草皂苷	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 通路	[26]
	远志皂苷元	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[30]
	商陆皂苷甲 A	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[34]
	薯蓣皂苷元	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[35]
	人参皂苷 Rb1	静脉滴注 LPS	抑制 VE-cadherin 降解	[17]
	人参皂苷 Rg1	气管滴注 LPS	抑制 caspase 3 活性	[15]
			减少炎症因子含量	[13]
黄酮类	柚皮苷	腹腔注射百草枯	减少炎症因子含量	[13]
	黄芩苷	气管滴注 LPS	抑制 NF-κB 通路,上调 Nrf2/HO-1 通路	[21]
	高良姜	气管滴注 LPS	减少炎症因子含量,增加抗氧化酶活力	[9]
	橘皮苷	鼻腔滴注 LPS	减少 HMGB1 含量	[10]
	芹菜素	气管滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[23,36]
	鸢尾黄素	气管滴注 LPS	增加 SOD 含量,抑制 NF-κB 通路	[20]
	芦丁	气管滴注 LPS	抑制 Akt 磷酸化	[38]
	黄豆苷元	气管滴注 LPS	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路	[44]
	羟基红花黄色素 A	静脉注射油酸	激活 cAMP/PKA 通路	[41,45]
			减少炎症因子含量	[11]
萜类	刺五加酸	鼻腔滴注 LPS	减少炎症因子含量	[12]
	桉木醇	鼻腔滴注 LPS	减少炎症因子含量	[12]
	岩大戟内酯 B	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[32]
	三白草酮	气管滴注 LPS	抑制 MAPK 通路	[37]
	蒲公英醇	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF-κB 及 MAPK 通路	[33]
	雷公藤甲素	鼻腔滴注 LPS	抑制 TLR4 活性,增加 PPARγ 含量	[48,50]

(续表)

类别	成 分	模 型	药理作用	参考文献
醌类	牛蒡苷元	气管滴注 LPS	活化 AMPK 通路,抑制 NF- κ B 通路	[39]
	穿心莲内酯	气管滴注 LPS	抑制 NF- κ B 通路	[22]
	柠檬醛	鼻腔滴注 LPS	活化 PPAR γ ,从而抑制 NF- κ B 通路	[51]
	大黄素	气管滴注或腹腔注射 LPS,盲肠结扎穿刺	抑制 NF- κ B 通路	[24]
	丹参酮 IIA	腹腔注射 LPS	抑制 NF- κ B 和 HIF-1 α 通路	[25]
多酚类	隐丹参酮	鼻腔滴注 LPS	抑制 TLR4 活性	[47]
	丁香酚	气管滴注 LPS	减少炎症因子含量	[7]
	白藜芦醇	气管滴注 LPS	增加 Trx1、Sirt1 含量,减少 HMGB1、TLR4 含量	[9,46]
生物碱类	姜黄素	盲肠结扎穿刺	抑制 TGF- β 1/SMAD3	[42]
	汉防己碱	气管滴注 LPS	激活腺苷 A $_2$ A R/cAMP/PKA 通路	[40]
	异汉防己碱	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF- κ B 及 MAPK 通路	[31]
苯甲酸类	藜芦酸	鼻腔滴注 LPS	抑制 NF- κ B 信号通路	[27]
	原儿茶酸	腹腔注射 LPS	抑制 NF- κ B 及 MAPK 通路	[29]
香豆素类	七叶苷	气管滴注 LPS	抑制 TLR2 及 TLR4 活化	[43]

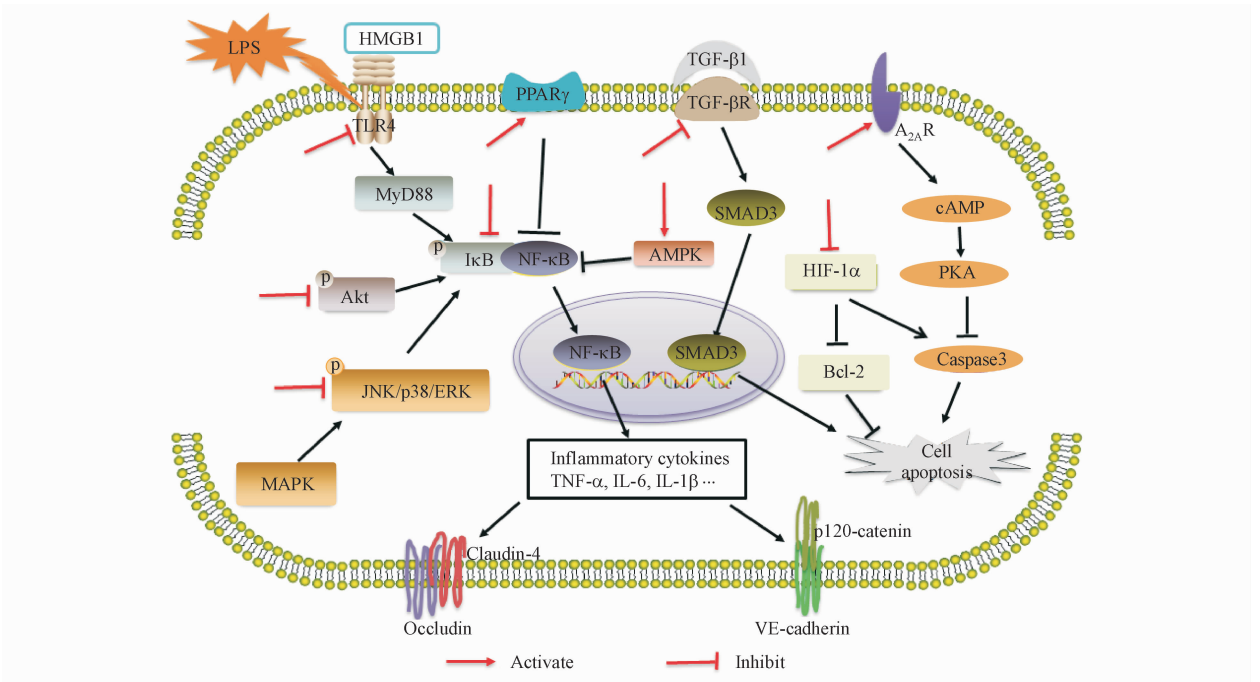


图 1 天然产物防治 ALI 的作用机制示意图

天然产物可通过抑制 TLR4、TGF-βR、Akt、MAPK 及 HIF-1α 或活化 AMPK、PPAR_γ 及 A_{2A}R 等途径,调节下游信号通路,改善 ALI。目前主要以皂苷类、黄酮类、多酚类、生物碱类、醌类、萜类、苯甲酸类和香豆素类等中药有效成分防治 ALI 居多,并主要通过抑制 TLR4/NF-κB 炎症信号通路活化来减轻炎症反应。其中,皂苷类、黄酮类、萜类、生物碱类及苯甲酸类化合物均能通过抑制 MAPK 通路进一步抑制 NF-κB 通路活化。此外,黄酮类化合物还可通过抑制 Akt 通路从而抑制 NF-κB 通路,而萜类化合物能够通过激活 AMPK 通路对 NF-κB 通路起到抑制作用。黄酮类及生物碱类化合物

能激活 cAMP/PKA 通路,醌类化合物能抑制 HIF-1α 通路,而多酚类化合物能抑制 SMAD3 通路,最终减少内皮或上皮细胞凋亡。其中研究最多的 3 类化合物为皂苷类、黄酮类和萜类,均具有抗炎作用,但皂苷类成分还能改善肺上皮/内皮屏障,值得进一步关注。

目前多采用动物模型验证天然产物防治 ALI 的活性,LPS 诱导 ALI 模型应用最多,主要方法有腹腔注射、气管滴注、鼻腔滴注、尾静脉注射 LPS。此外,盲肠结扎穿刺诱导体内脓毒症模型,逆行胰胆管注射牛磺胆酸法诱导重症急性胰腺炎模型,以及尾静脉注射油酸、气管滴注博莱霉素、吸入流感

病毒或 PFIB 等也用以诱导 ALI 模型。近年研究中细胞水平上的验证较单一,尚不能很好地模拟 ALI 发生中的多细胞相互作用。实验室较多采用 Western blot 手段考察相关通路的蛋白含量变化,但较少采用干扰或者敲除等手段来确证蛋白的特异性及其可能相关的上下游蛋白,相关通路的抑制剂也较少使用,尚不能较好地阐明天然产物作用的可能靶点。

综上所述,天然产物通过多途径多环节改善 ALI,活性确切,其作用靶点确证及可能的结构修饰,有待进一步深入研究,以期发现防治 ALI 的新型药物提供线索和参考。

参考文献

- [1] Ma LJ, Li WP, Jin GF. Research progress of pathogenesis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Lung Dis*, 2013, **6**(1): 65-68.
- [2] Aggarwal S, Gross CM, Kumar S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase II overexpression attenuates LPS-mediated lung leak in acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, **50**(3): 614-625.
- [3] Standiford TJ, Ward PA. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Transl Res*, 2016, **167**(1): 183-191.
- [4] Sweeney RM, Griffiths M, McAuley D. Treatment of acute lung injury: current and emerging pharmacological therapies [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, **34**(4): 487-498.
- [5] Standiford TJ, Ward PA. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Transl Res*, 2016, **167**(1): 183-191.
- [6] Yu S, Shi M, Liu C, et al. Time course changes of oxidative stress and inflammation in hyperoxia-induced acute lung injury in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, **18**(1): 98-103.
- [7] Huang X, Liu Y, Lu Y, et al. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(1): 265-271.
- [8] Shu YS, Tao W, Miao QB, et al. Galangin dampens mice lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Inflammation*, 2014, **37**(5): 1661-1668.
- [9] Li T, Zhang J, Feng J, et al. Resveratrol reduces acute lung injury in a LPS-induced sepsis mouse model via activation of Sirt1 [J]. *Mol Med Rep*, 2013, **7**(6): 1889-1995.
- [10] Liu XX, Yu DD, Chen MJ, et al. Hesperidin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting HMGB1 release [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **25**(2): 370-376.
- [11] Wang QS, Li GH, Xu GQ. Acanthoic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, **750**: 32-38.
- [12] Wu Q, Li H, Qiu J, et al. Betulin protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury [J]. *Microb Pathog*, 2014, **75**: 21-28.
- [13] Chen Y, Nie YC, Luo YL, et al. Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, **58**: 133-140.
- [14] Kása A, Csontos C, Verin AD. Cytoskeletal mechanisms regulating vascular endothelial barrier function in response to acute lung injury [J]. *Tissue Barriers*, 2015, **3**(1/2): e974448.
- [15] Bao S, Zou Y, Wang B, et al. Ginsenoside Rg1 improves lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting inflammatory responses and modulating infiltration of M2 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **28**(1): 429-434.
- [16] Tao W, Su Q, Wang H, et al. Platycodin D attenuates acute lung injury by suppressing apoptosis and inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **27**(1): 138-147.
- [17] Zhang Y, Sun K, Liu YY, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates lipopolysaccharide-induced albumin leakage from rat mesenteric venules by intervening in both trans- and paracellular pathway [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, **306**(4): G289-300.
- [18] Aksu B, Ayvaz S, Aksu F, et al. Effects of sphingosylphosphorylcholine against oxidative stress and acute lung injury induced by pulmonary contusion in rats [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, **50**(4): 591-597.
- [19] Ma CH, Liu JP, Qu R, et al. Tectorigenin inhibits the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, **12**(11): 841-846.
- [20] Fei XJ, Zhu LL, Xia LM, et al. Acanthopanax senticosus attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the NF-kappaB pathway [J]. *Genet Mol Res*, 2014, **13**(4): 10537-10544.
- [21] Tsai CL, Lin YC, Wang HM, et al. Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis*, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, **153**(1): 197-206.
- [22] Gao H, Zhu T, Wang DX, et al. Andrographolide protects against LPS-induced acute lung injury by inactivation of NF-kB [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(2): e56407.
- [23] Wang J, Liu YT, Xiao L, et al. Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF-kB pathway [J]. *Inflammation*, 2014, **37**(6): 2085-2090.
- [24] Xiao M, Zhu T, Zhang W, et al. Emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury, involving the inactivation of NF-kB in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(11): 19355-19368.
- [25] Xu M, Cao FL, Zhang YF, et al. Tanshinone IIA therapeutically

- reduces LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, **36**(2): 179–187.
- [26] Qiu J, Yu L, Zhang X, *et al.* Asiaticoside attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of NF-kappaB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(1): 181–187.
- [27] Xu R, Shang C, Zhao JG, *et al.* Protective effect of veratric acid on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, **740**: 227–232.
- [28] Huang GJ, Deng JS, Chen CC, *et al.* Methanol extract of *Antrodia camphorata* protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppressing NF-kappa B and MAPK pathways in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, **62**(23): 5321–5329.
- [29] Zhang X, Li C, Li J, *et al.* Protective effects of protocatechuic acid on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice via p38MAPK and NF-kappaB signal pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(1): 229–236.
- [30] Lv H, Zhu C, Liao Y, *et al.* Tenuigenin ameliorates acute lung injury by inhibiting NF- κ B and MAPK signalling pathways[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, **216**: 43–51.
- [31] Liang XM, Guo GF, Huang XH, *et al.* Isotetrandrone protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppression of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B[J]. *J Surg Res*, 2014, **187**(2): 596–604.
- [32] Yang H, Li Y, Huo P, *et al.* Protective effect of Jolkinolide B on LPS-induced mouse acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(1): 119–124.
- [33] San Z, Fu Y, Li W, *et al.* Protective effect of taraxasterol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **19**(2): 342–350.
- [34] Zhong WT, Jiang LX, Wei JY, *et al.* Protective effect of esculetoside A on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *J Surg Res*, 2013, **185**(1): 364–372.
- [35] Gao M, Chen L, Yu H, *et al.* Diosgenin down-regulates NF- κ B p65/p50 and p38MAPK pathways and attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, **15**(2): 240–245.
- [36] Li KC, Ho YL, Hsieh WT, *et al.* Apigenin-7-glycoside prevents LPS-induced acute lung injury via downregulation of oxidative enzyme expression and protein activation through inhibition of MAPK phosphorylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(1): 1736–1754.
- [37] Han HJ, Li M, Son JK, *et al.* Sauchinone, a lignan from *Saururus chinensis*, attenuates neutrophil pro-inflammatory activity and acute lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, **17**(2): 471–477.
- [38] Chen WY, Huang YC, Yang ML, *et al.* Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **22**(2): 409–413.
- [39] Shi X, Sun H, Zhou D, *et al.* Arctigenin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *Inflammation*, 2014, **38**(2): 623–631.
- [40] Li J, Zhao L, He X, *et al.* Sinomenine protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via adenosine A_{2A} receptor signaling[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(3): e59257.
- [41] Wang C, Huang Q, Wang C, *et al.* Hydroxysafflor yellow A suppress oleic acid-induced acute lung injury via protein kinase A[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, **272**(3): 895–904.
- [42] Xu F, Lin SH, Yang YZ, *et al.* The effect of curcumin on sepsis-induced acute lung injury in a rat model through the inhibition of the TGF- β 1/SMAD3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, **16**(1): 1–6.
- [43] Xu C, Chen G, Yang W, *et al.* Hyaluronan ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice via Toll-like receptor (TLR) 4-dependent signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **28**(2): 1050–1058.
- [44] Feng G, Sun B, Li TZ. Daidzein attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(2): 392–400.
- [45] Liu YL, Liu YJ, Liu Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulating toll-like receptor 4 signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, **23**(2): 649–657.
- [46] Zhang Z, Chen N, Liu JB, *et al.* Protective effect of resveratrol against acute lung injury induced by lipopolysaccharide via inhibiting the myd88-dependent Toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2014, **10**(1): 101–106.
- [47] Tang Y, Chen Y, Chu Z, *et al.* Protective effect of cryptotanshinone on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, **723**: 494–500.
- [48] Wang X, Zhang L, Duan W, *et al.* Anti-inflammatory effects of triptolide by inhibiting the NF-kappaB signalling pathway in LPS-induced acute lung injury in a murine model[J]. *Mol Med Rep*, 2014, **10**(1): 447–452.
- [49] Wang G, Liu L, Zhang Y, *et al.* Activation of PPAR γ attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibition of HMGB1-RAGE levels[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, **726**: 27–32.
- [50] Wei D, Huang Z. Anti-inflammatory effects of triptolide in LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2014, **37**(4): 1307–1316.
- [51] Shen Y, Sun Z, Guo X. Citral inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating PPAR- γ [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, **747**: 45–51.
- [52] He X, Hu JL, Li J, *et al.* A feedback loop in PPAR γ -adenosine A_{2A} receptor signaling inhibits inflammation and attenuates lung damages in a mouse model of LPS-induced acute lung injury[J]. *Cell Signal*, 2013, **25**(9): 1913–1923.