

· 论 著 ·

薯蓣皂苷元通过激活 VIP/cAMP/PKA 通路改善慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症和肺损伤

甘 平¹, 黄 颖^{2△}

武警重庆总队医院: 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 老年科, 重庆 400061

摘 要:目的 探讨薯蓣皂苷元对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠及血管活性肠肽(VIP)/环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)通路的影响。方法 将 60 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、薯蓣皂苷元组(100 mg/kg)、阳性组(地塞米松 0.81 mg/kg)、薯蓣皂苷元+H89 组(100 mg/kg 薯蓣皂苷元+1 mg/kg VIP/cAMP/PKA 通路抑制剂 H89), 每组 12 只。4 周后, 采用全身体积描记系统检测大鼠肺功能, 采用酶联免疫吸附试验检测大鼠血清中炎症因子水平及肺组织 cAMP 水平, 采用 HE 染色检测肺组织病理变化, 采用流式细胞术测定肺 Th17、Treg 细胞比例, 采用蛋白质印迹法检测肺组织 VIP、PKA 蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织有炎症细胞浸润、部分血管破裂等损伤, 炎症评分、白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17、Th17 细胞水平及 Th17/Treg 均升高($P<0.05$), 肺功能、Treg 细胞、VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 降低($P<0.05$); 与模型组比较, 薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠肺功能损伤缓解, 炎症评分、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17、Th17 细胞水平及 Th17/Treg 均降低($P<0.05$), 肺功能、Treg 细胞、VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 升高($P<0.05$); 与薯蓣皂苷元组比较, 薯蓣皂苷元+H89 组大鼠肺功能损伤加重, 炎症评分、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17、Th17 细胞水平及 Th17/Treg 升高($P<0.05$), 肺功能、Treg 细胞、VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 降低($P<0.05$)。结论 薯蓣皂苷元可能通过激活 VIP/cAMP/PKA 通路, 改善 COPD 大鼠气道炎症和肺损伤。

关键词:薯蓣皂苷元; 血管活性肠肽/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 通路; 慢性阻塞性肺疾病; 肺损伤; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.009

中图法分类号:R392.11

文章编号:1673-4130(2023)11-1323-06

文献标志码:A

Diosgenin can improve airway inflammation and lung injury by activating VIP/cAMP/PKA signaling pathway in rats with chronic obstructive pulmonary disease

GAN Ping¹, HUANG Ying^{2△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Geriatrics, Chongqing Armed Police Corps Hospital, Chongqing 400061, China

Abstract: Objective To investigate the effects of diosgenin on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and vasoactive intestinal peptide (VIP)/cyclic adenosine monophosphate (cAMP)/protein kinase A (PKA) pathway in rats. **Methods** A total of 48 SD rats were randomly divided into control group, model group, diosgenin group (100 mg/kg), positive group (dexamethasone 0.81 mg/kg), diosgenin + H89 group (100 mg/kg diosgenin + 1 mg/kg VIP/cAMP/PKA pathway inhibitor H89). There were 12 rats in each group. Four weeks later, lung function was measured by body plethysmography. The levels of inflammatory factors in serum and cAMP in lung tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The pathological changes of lung tissue were detected by HE staining. Flow cytometry was used to determine the proportion of Th17 and Treg cells in lung. The protein expressions of VIP and PKA in lung tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, inflammatory cell infiltration and partial vascular rupture were observed in the lung tissue of the model group, and the inflammatory score, interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-17, Th17 cells levels and Th17/Treg were all increased ($P<0.05$), lung function, Treg cell VIP, cAMP levels and p-PKA/PKA ratio were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the lung function injury of the rats in the diosgenin group and the positive group was alleviated, and the inflammatory score, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17, Th17 levels and Th17/Treg were decreased ($P<0.05$), lung function, Treg cells, VIP, cAMP levels and p-PKA/PKA ratio were significantly

increased ($P < 0.05$). Compared with the diosgenin group, the lung function injury was aggravated in the diosgenin + H89 group, and the inflammatory score, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17, Th17 cells levels and Th17/Treg were increased ($P < 0.05$), lung function, Treg cells, VIP, cAMP levels and p-PKA/PKA ratio were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Diosgenin may improve airway inflammation and lung injury in COPD rats by activating VIP/cAMP/PKA pathway.

Key words: diosgenin; vasoactive intestinal peptide/cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A pathway; chronic obstructive pulmonary disease; lung injury; inflammatory response

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以慢性支气管炎和肺气肿为特征的疾病,最终可导致肺心病和呼吸衰竭^[1]。COPD 是世界范围内导致死亡的第 4 大死因,据统计 10% 的成年人受 COPD 的影响^[2]。由于人们对 COPD 发病机制认识比较匮乏,尚未找到有效的治疗措施。薯蓣皂苷元为盾叶薯蓣等根茎提取物,是制备甾体激素类药物的重要原料,具有抗凋亡、抗血栓、保护心脏等作用^[3-4]。薯蓣皂苷元可通过作用于炎症通路,减轻哮喘、关节炎等炎症性疾病的病理进展^[5]。而关于薯蓣皂苷元对 COPD 大鼠气道炎症和肺损伤的影响报道较少。另外,有研究表明通过调控蛋白激酶 A(PKA)通路可对 COPD 起到一定的改善作用^[6]。因此,本研究从血管活性肠肽(VIP)/环磷酸腺苷(cAMP)/PKA 通路出发,初步探究薯蓣皂苷元对 COPD 大鼠的影响并分析其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料 60 只 SPF 级 6 周龄雄性 SD 大鼠购自中国科学院动物研究所[许可证号:SCXK(京)2021-0012],体重(200 ± 10)g。本研究已获得本院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 荧光显微镜购自日本 Olympus 公司,ELX800 多功能酶标仪购自美国 Biotek 公司。薯蓣皂苷元(货号:PCS0224)购自成都植标化纯生物技术有限公司,地塞米松(货号:H20052187)购自沈阳阳光大制药有限公司,VIP/cAMP/PKA 通路抑制剂 H89(货号:HY-15979A)购自美国 MCE 公司,脂多糖(货号:SC00653)购自北京凯诗源生物科技有限公司,白细胞介素(IL)-6(货号:FY-A014251)、IL-8(货号:FY-A014238)、cAMP(货号:DS-110)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司,肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,货号:Y102928)ELISA 试剂盒购自上海易汇生物科技有限公司,VIP(货号:ab85556)、PKA(货号:ab32390)、IL-17-PE 抗体(货号:ab108596)、CD4-APC(货号:ab252152)均购自英国 Abcam 公司,FOXP3-PE(货号:NB100-39002PE)购自英国 Biorbyt 公司。

1.3 COPD 大鼠模型构建及实验分组 参考文献[7],使用气道内滴注脂多糖联合烟熏 4 周构建 COPD 大鼠模型。若大鼠 0.3 s 用力呼气量和用力肺活量比值(FEV0.3/FVC)和呼气峰流速(PEF)与对照组比较明显降低,则造模成功。对照组不做滴注脂

多糖和烟熏处理。

将造模成功的 48 只 SD 大鼠随机分为模型组、薯蓣皂苷元组、阳性组、薯蓣皂苷元 + H89 组,每组 12 只。薯蓣皂苷元组按照 100 mg/kg 的剂量灌胃薯蓣皂苷元^[8],阳性组按照 0.81 mg/kg 的剂量腹腔注射地塞米松^[9],薯蓣皂苷元 + H89 组在薯蓣皂苷元组基础上按照 1 mg/kg 腹腔注射 H89^[10],对照组和模型组给予等体积生理盐水,每周 1 次,持续 4 周。

1.4 标本采集 末次给药后,尾静脉采血、静置、分离得到血清。麻醉大鼠后处死,分离肺组织,左肺固定于 4% 多聚甲醛中,右肺用于 ELISA、流式细胞术、实时荧光定量 PCR(qPCR)及蛋白质印迹法(Western blot)实验。

1.5 肺功能检测 将大鼠放进体积描记箱后,开启全身体积描记系统和数据分析系统,待数据稳定后记录 FVC、PEF、FEV0.3 和 FEV0.3/FVC。

1.6 ELISA 检测 取上述分离得到的血清,按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清 IL-6、IL-8、IL-7、TNF- α 水平及肺组织 cAMP 水平。

1.7 肺组织形态观察 取多聚甲醛中的肺组织,经脱水、浸蜡、包埋、切片、制片等一系列步骤后,用苏木精和伊红染色后,在光学显微镜下观察肺组织的形态并进行评分。

1.8 流式细胞术检测肺 Th17、Treg 细胞比例 分离肺组织的淋巴细胞,加入缓冲液使细胞浓度稀释到每毫升 1×10^6 个,与 CD4-APC、IL-17-PE 避光孵育 20 min,以 CD4⁺ IL-17⁺ 表示 Th17 细胞数量,另外与 CD4-APC、FOXP3-PE 避光孵育 20 min,以 CD4⁺ FOXP3⁺ 表示 Treg 细胞数量。

1.9 Western blot 检测 VIP、PKA 蛋白表达 取大鼠肺组织匀浆,用 RIPA 裂解缓冲液提取总蛋白,蛋白质经过变性、定量、电泳、转膜等一系列步骤,封闭 3 h 后分别加入一抗 VIP(1 : 1 000)、PKA(1 : 2 000)、磷酸化 PKA(p-PKA,1 : 2 000)和 GAPDH 抗体(1 : 1 000),4 ℃ 孵育过夜;加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗(1 : 3 000),室温孵育 2 h,加入 ECL 试剂显影后。使用 Image Lab™ 软件分析目标蛋白的灰度值。

1.10 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用

SNK-*q* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

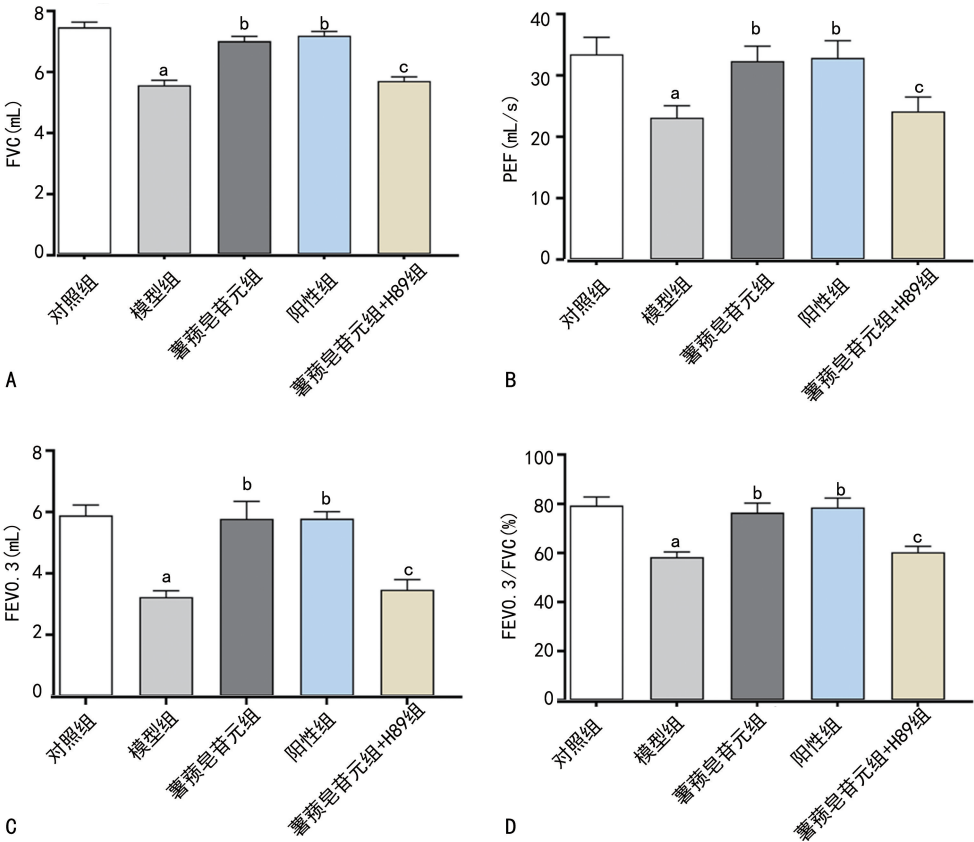
2 结 果

2.1 各组大鼠肺功能比较 与对照组比较,模型组大鼠 FVC、PEF、FEV0.3 及 FEV0.3/FVC 降低($P<0.05$);与模型组比较,薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠 FVC、PEF、FEV0.3 及 FEV0.3/FVC 升高($P<0.05$);与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组大鼠 FVC、PEF、FEV0.3 及 FEV0.3/FVC 降低($P<0.05$)。见图 1。

2.2 各组大鼠血清炎症因子水平比较 与对照组比较,模型组大鼠 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17 水平升高

($P<0.05$);与模型组比较,薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17 水平降低($P<0.05$);与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组大鼠 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

2.3 各组大鼠肺组织病理学变化 对照组大鼠肺组织结构正常,肺泡结构完整正常。与对照组比较,模型组大鼠有炎症细胞浸润、部分血管破裂等损伤,炎症评分升高($P<0.05$);与模型组比较,薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠上述损伤缓解,炎症评分降低($P<0.05$);与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组大鼠肺损伤加重,炎症评分升高($P<0.05$)。见图 2、表 2。



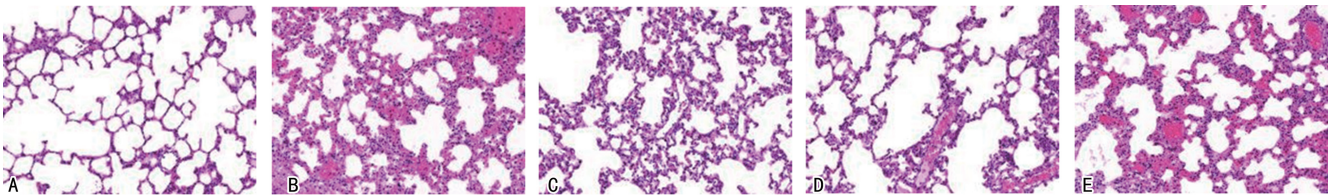
注:A为各组 FVC 比较;B为各组 PEF 比较;C为各组 FEV0.3 比较;D为各组 FEV0.3/FVC 比较;与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与薯蓣皂苷元组比较,^c $P<0.05$ 。

图 1 各组大鼠肺功能比较

表 1 各组大鼠血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-8	TNF- α	IL-17
对照组	12	39.23 $\pm$ 3.12	15.97 $\pm$ 1.45	16.43 $\pm$ 0.89	19.54 $\pm$ 2.35
模型组	12	69.23 $\pm$ 6.12 ^a	57.65 $\pm$ 8.65 ^a	51.23 $\pm$ 9.54 ^a	97.65 $\pm$ 9.21 ^a
薯蓣皂苷元组	12	41.12 $\pm$ 5.56 ^b	17.54 $\pm$ 2.67 ^b	18.12 $\pm$ 1.21 ^b	22.43 $\pm$ 2.21 ^b
阳性组	12	40.86 $\pm$ 4.43 ^b	16.34 $\pm$ 1.24 ^b	16.86 $\pm$ 1.43 ^b	21.23 $\pm$ 3.09 ^b
薯蓣皂苷元+H89 组	12	70.56 $\pm$ 7.21 ^c	67.76 $\pm$ 8.12 ^c	60.56 $\pm$ 9.11 ^c	87.76 $\pm$ 9.12 ^c
<i>F</i>		104.871	257.521	155.440	491.415
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与薯蓣皂苷元组比较,^c $P<0.05$ 。



注：A、B、C、D、E 分别为对照组、模型组、薯蓣皂苷元组、阳性组、薯蓣皂苷元+H89 组肺组织形态图。

图 2 大鼠肺组织形态观察(HE 染色, ×200)

表 2 各组大鼠肺组织炎症评分比较($\bar{x} \pm s, n=12$)		
组别	<i>n</i>	炎症评分(分)
对照组	12	0.23±0.02
模型组	12	2.23±0.22 ^a
薯蓣皂苷元组	12	0.32±0.06 ^b
阳性组	12	0.36±0.03 ^b
薯蓣皂苷元+H89 组	12	2.16±0.21 ^c
<i>F</i>		663.049
<i>P</i>		<0.001

注：与对照组比较，^a*P*<0.05；与模型组比较，^b*P*<0.05；与薯蓣皂苷元组比较，^c*P*<0.05。

2.4 各组大鼠肺 Th17/Treg 细胞水平比较 与对照组比较,模型组大鼠肺 Th17 细胞水平及 Th17/Treg 升高(*P*<0.05),Treg 细胞水平降低(*P*<0.05);与模型组比较,薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠肺 Th17 细胞水平及 Th17/Treg 降低(*P*<0.05),Treg 细胞水平升高(*P*<0.05);与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组大鼠肺 Th17 细胞水平及 Th17/Treg 升高(*P*<0.05),Treg 细胞水平降低(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 各组大鼠肺 Th17、Treg 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
对照组	12	0.89±0.02	7.43±0.18	0.19±0.02
模型组	12	3.23±0.06 ^a	4.76±0.10 ^a	0.85±0.07 ^a
薯蓣皂苷元组	12	1.12±0.03 ^b	7.87±0.14 ^b	0.23±0.01 ^b
阳性组	12	1.04±0.04 ^b	7.64±0.15 ^b	0.21±0.02 ^b
薯蓣皂苷元+H89 组	12	3.20±0.05 ^c	4.68±0.12 ^c	0.81±0.05 ^c
<i>F</i>		9 887.533	1 421.575	421.575
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a*P*<0.05；与模型组比较，^b*P*<0.05；与薯蓣皂苷元组比较，^c*P*<0.05。

2.5 各组大鼠肺组织 VIP、cAMP、PKA 水平比较 与对照组比较,模型组大鼠肺组织 VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 降低(*P*<0.05);与模型组比较,薯蓣皂苷元组、阳性组大鼠肺组织 VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 升高(*P*<0.05);与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组大鼠肺组织 VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 降低(*P*<0.05),见图 3、表 4。

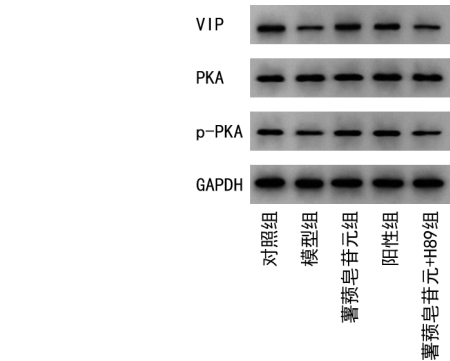


图 3 Western blot 检测肺组织 VIP、PKA 蛋白表达

表 4 各组大鼠肺组织中 VIP、cAMP、PKA 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	VIP	p-PKA/PKA	cAMP (pmol/mg)
对照组	12	0.54±0.07	0.77±0.04	0.86±0.09
模型组	12	0.18±0.03 ^a	0.47±0.01 ^a	0.39±0.04 ^a
薯蓣皂苷元组	12	0.46±0.05 ^b	0.69±0.09 ^b	0.73±0.08 ^b
阳性组	12	0.48±0.04 ^b	0.70±0.08 ^b	0.65±0.01 ^b
薯蓣皂苷元+H89 组	12	0.17±0.02 ^c	0.51±0.03 ^c	0.42±0.05 ^c
<i>F</i>		184.500	59.7192	259.090
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a*P*<0.05；与模型组比较，^b*P*<0.05；与薯蓣皂苷元组比较，^c*P*<0.05。

3 讨论

COPD 由慢性异常肺部炎症反应引起,受遗传和环境因素等影响^[11]。长期吸烟是造成肺部炎症的重要原因之一^[12],因此,本研究采用烟雾和脂多糖诱导构建 COPD 大鼠模型,结果发现与对照组比较,模型组大鼠 FVC、PEF、FEV0.3 及 FEV0.3/FVC 降低,与先前的研究结果一致^[7],表明 COPD 模型构建成功。薯蓣皂苷元是一种植物化学物质,因其在抗炎、抗高血脂、抗凋亡、抗感染等方面起到积极作用,而被广泛应用于临床^[13-14]。研究表明,薯蓣皂苷元可以抑制癌症、皮肤病、心血管疾病、动脉粥样硬化和骨质疏松症等疾病的进展^[15]。本研究结果显示,薯蓣皂苷元组大鼠肺组织损伤缓解,炎症评分明显升高,暗示薯蓣皂苷元对 COPD 大鼠肺部炎症和损伤起到一定改善作用。

Th17/Treg 平衡在慢性炎症疾病的发生中起着关键作用,Th17 细胞可以促进炎症反应的发生,使血

管内皮细胞损伤、肺部出现水肿。而 Treg 可以释放多种细胞因子,抵抗炎症反应,使机体的免疫系统保持稳定^[16]。抑制 Th17 细胞可以减轻机体的炎症反应,对 COPD 患者起到改善作用^[17]。研究报道称 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17 等可诱导组胺释放和中性粒细胞分解,促进其他炎症介质的浸润和释放,诱发组织纤维化,加重肺功能损伤,促进 COPD 的发展^[18]。本研究发现模型组大鼠较对照组 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17、Th17 细胞水平、Th17/Treg 升高,Treg 细胞水平降低,表明 COPD 大鼠存在以 Th17 细胞为优势的炎症反应。而薯蓣皂苷元明显降低了 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17、Th17 细胞水平及 Th17/Treg,升高了 Treg 细胞水平,提示薯蓣皂苷元可能通过调节 Th17/Treg 平衡,降低 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17 等炎症介质水平,缓解 COPD 大鼠的炎症损伤。

VIP 是一种免疫反应性神经肽,可以抵抗炎症反应的发生。有报道称 VIP 激活剂可以缓解慢性支气管炎和肺纤维化^[19]。cAMP 是组织和细胞代谢过程中的重要物质,VIP 可以通过与 G 蛋白偶联跨膜受体结合促进 cAMP 释放,cAMP 可以促使 PKA 磷酸化,从而使 VIP/cAMP/PKA 通路活化^[20]。研究发现,激活 VIP/cAMP/PKA 通路可以减轻炎症反应、改善血管内皮损伤和肺功能损伤^[19,21]。本研究发现,模型组大鼠 VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 较对照组降低,而薯蓣皂苷元组大鼠 VIP、cAMP 及 p-PKA/PKA 较模型组升高,推测薯蓣皂苷元可能通过激活 VIP/cAMP/PKA 通路,改善 COPD 大鼠气道炎症和肺损伤。为了验证该推测,本研究利用 VIP/cAMP/PKA 通路抑制剂 H89 进行干预,结果发现,与薯蓣皂苷元组比较,薯蓣皂苷元+H89 组肺损伤加重,炎症评分、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17、Th17 细胞水平、Th17/Treg 均升高,肺功能、Treg 细胞水平、VIP、cAMP 水平及 p-PKA/PKA 降低,表明 H89 可减弱薯蓣皂苷元对 COPD 大鼠气道炎症和肺损伤的改善作用。

综上所述,薯蓣皂苷元可能通过激活 VIP/cAMP/PKA 通路对 COPD 大鼠气道炎症和肺损伤起到一定的缓解作用。此外,本研究发现阳性组与薯蓣皂苷元组效果一致,可为治疗 COPD 提供数据参考及潜在治疗药物。然而,薯蓣皂苷元的治疗靶点可能涉及其他通路,有待后续进一步探究。

参考文献

- [1] WANG X F,ZHAO Y,LI D D,et al. Intrapulmonary distal airway stem cell transplantation repairs lung injury in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cell Prolif, 2021,54(6):e13046.
- [2] DUFFY S P,CRINER G J. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management[J]. Med Clin North Am,2019,103(3):453-461.

- [3] ZHANG X X,JIN M,TADESSE N,et al. Dioscorea zingiberensis C. H. wright:an overview on its traditional use, phytochemistry, pharmacology, clinical applications, quality control, and toxicity[J]. J Ethnopharmacol,2018,220(1):283-293.
- [4] SHEN B W,YU X J,JIANG W X,et al. Green conversion of saponins to diosgenin in an alcoholysis system catalyzed by solid acid derived from phosphorus tailings[J]. ACS Omega,2021,6(8):5423-5435.
- [5] KARAMI-MOHAJERI S,MOHAMMADINEJAD R,AS HRAFIZADEH M,et al. Diosgenin: mechanistic insights on its anti-inflammatory effects[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem,2022,21(1):2-9.
- [6] CHOI W,CHOE S,LIN J J,et al. Exendin-4 restores airway mucus homeostasis through the GLP1R-PKA-PPAR γ -FOXA2-phosphatase signaling[J]. Mucosal Immunol,2020,13(4):637-651.
- [7] 聂美玲,吴开松. miR-132 调控 SIRT1 表达对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺损伤的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020,19(19):2029-2033.
- [8] 陈若冰,吴素琴,姜玥,等. 薯蓣皂苷元调控 Nrf2 信号通路干预大鼠干性 AMD 氧化应激机制的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(5):1676-1683.
- [9] 王玲玲,陈兰英,马惠苗,等. 泽漆水提取物对香烟联合 LPS 所致的 COPD 大鼠的改善作用[J]. 中成药,2021,43(10):2644-2653.
- [10] 陈敬君,马贤聪,杨泉,等. 芍药苷调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路对脑卒中大鼠的影响[J]. 安徽医药,2022,26(6):1073-1078.
- [11] WANG C X,ZHOU J D,WANG J Q,et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):248-267.
- [12] WANG W,WU W,WANG B,et al. Effect of houttuynia on improving lung injury in chronic obstructive pulmonary disease by regulating the TLR4 signaling pathway[J]. Food Sci Nutr,2021,9(7):3389-3396.
- [13] BHARDWAJ N,TRIPATHI N,GOEL B,et al. Anticancer activity of diosgenin and its semi-synthetic derivatives:role in autophagy mediated cell death and induction of apoptosis[J]. Mini Rev Med Chem,2021,21(13):1646-1665.
- [14] SETHI G,SHANMUGAM M K,WARRIER S,et al. Proapoptotic and anti-cancer properties of diosgenin:a comprehensive and critical review[J]. Nutrients,2018,10(5):645.
- [15] PARAMA D,BORUAH M,YACHNA K,et al. Diosgenin,a steroidal saponin, and its analogs: Effective therapies against different chronic diseases[J]. Life Sci,2020,260(1):118182.
- [16] 晋发,张晓娟,阿丽亚,等. 葶苈汤加味对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症因子和免疫因子影响机制的研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):204-207.
- [17] 董辰元,张福全,朱松峰. TSP-1、VEGF 表达及血浆相关炎症因子与慢性阻塞性肺疾病早期急性肺损伤关系[J]. 公共卫生与预防医学,2021,32(6):29-32. (下转第 1333 页)

- mun Inflamm Dis, 2021, 9(4):1406-1417.
- [7] YANG Y S, LIU Y, HE X, et al. ING4 alleviated lipopolysaccharide-induced inflammation by regulating the NF- κ B pathway via a direct interaction with SIRT1[J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98(2):127-137.
 - [8] ZHAN J D, YAN Z J, KONG X J, et al. Lycopene inhibits IL-1 β -induced inflammation in mouse chondrocytes and mediates murine osteoarthritis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(7):3573-3584.
 - [9] MOILANEN L J, HÄMÄLÄINEN M, ILMARINEN P, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 enhances ovalbumin-induced acute allergic inflammation in murine models[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2019, 178(3):238-247.
 - [10] 陈月芹, 刘聪, 刘璟禹, 等. 番茄红素在大鼠电离辐射后氧化应激反应中减轻晶状体损伤的作用[J]. 眼科新进展, 2021, 41(6):514-517.
 - [11] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. AMPK 在小檗碱减轻肾缺血再灌注小鼠肾纤维化中的作用:与铁死亡的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(11):1392-1396.
 - [12] ZHANG S Y, LI J, LIU R, et al. Association of allergic conjunctivitis with health-related quality of life in children and their parents[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(8):830-837.
 - [13] SHAH K, IGNACIO A, MCCOY K D, et al. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis[J]. Mucosal Immunol, 2020, 13(4):574-583.
 - [14] LIU J, HUANG S Y, LI F Y, et al. Sympathetic nerves positively regulate eosinophil-driven allergic conjunctivitis via α 1-adrenergic receptor signaling[J]. Am J Pathol, 2020, 190(6):1298-1308.
 - [15] ZHANG W Q, LIU X, ZHU Y C, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(9):2137-2150.
 - [16] LI X H, SUN L J, CHEN L, et al. Upregulation of microRNA-219-5p relieves ulcerative colitis through balancing the differentiation of treg/th17 cells[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(7):813-820.
 - [17] SALWE S, PADWAL V, NAGAR V, et al. T cell functionality in HIV-1, HIV-2 and dually infected individuals: correlates of disease progression and immune restoration[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 198(2):233-250.
 - [18] SHAMJI M H, VALENTA R, JARDETZKY T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease[J]. Allergy, 2021, 76(12):3627-3641.
 - [19] HONG H Y, LIAO S M, CHEN F H, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation[J]. Allergy, 2020, 75(11):2794-2804.
 - [20] MARSCHALL P, WEI R, SEGAUD J, et al. Dual function of langerhans cells in skin TSLP-promoted TFH differentiation in mouse atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(5):1778-1794.
 - [21] ZHENG Z D, BIAN Y, ZHANG Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis[J]. Cell Cycle, 2020, 19(10):1089-1104.
 - [22] MA F, HAO H, GAO X Y, et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(17):7730-7746.
 - [23] SUN P, NIE M. Effect and mechanism of Angelic Shaoysan mediated AMPK/SIRT1 positive feedback loop to promote autophagy and regulate the systemic inflammatory response in acute pancreatitis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2021, 67(2):101-108.
 - [24] LI H X, ZHANG Z M, FENG D X, et al. PGRN exerts inflammatory effects via SIRT1-NF- κ B in adipose insulin resistance[J]. J Mol Endocrinol, 2020, 64(3):181-193.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-01-29)

(上接第 1327 页)

- [18] LI P C, HAN J, ZHANG D, et al. Effects of dexmedetomidine on oxidative stress and inflammatory response in lungs during mechanical ventilation in COPD rats[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2):1219-1224.
- [19] WANG W B, LI J T, HUI Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. Chin Med, 2022, 17(1):19.
- [20] 王文霸, 闫曙光, 李京涛, 等. 基于 VIP/cAMP/PKA/AQPs 信号通路研究肺肠合治法减轻肺水肿治疗急性肺损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8):101-107.
- [21] WÓJCIK-PSZCZOŁA K, CHŁOŃ-RZEPA G, JANKO WSKA A, et al. A novel, pan-PDE inhibitor exerts antifibrotic effects in human lung fibroblasts via inhibition of TGF- β signaling and activation of cAMP/PKA signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):4008-4030.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2023-01-31)