

• 论 著 •

田蓊苣通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞铁死亡*

陈 云¹, 胡立杰², 王婷婷¹, 郝明明³

1. 衡水市第四人民医院综合儿科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市第四人民医院药剂科, 河北衡水 053000; 3. 衡水市人民医院小儿内科, 河北衡水 053000

摘要:目的 探讨田蓊苣对脂多糖(LPS)诱导的肺泡上皮细胞铁死亡的影响及潜在机制。方法 将培养的人肺泡上皮细胞 BEAS-2B 分为对照组(正常培养)、LPS 组、田蓊苣低剂量组(20 $\mu\text{mol/L}$)、田蓊苣中剂量组(50 $\mu\text{mol/L}$)、田蓊苣高剂量组(100 $\mu\text{mol/L}$)、Compound C(ComC)抑制剂组[100 $\mu\text{mol/L}$ 田蓊苣+10 $\mu\text{mol/L}$ 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的抑制剂 ComC]。四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测 BEAS-2B 细胞活力, 流式细胞仪检测细胞凋亡, DCFH-DA 荧光探针法检测细胞内活性氧(ROS)水平, 分光光度法检测细胞内丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、 Fe^{2+} 水平; Western blotting 法检测谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、转铁蛋白(Tf)、增殖细胞核抗原(PCNA)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)及 AMPK/沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)信号通路蛋白表达。结果 与对照组相比, LPS 组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值、还原型 GSH、GPX4、PCNA、磷酸化 AMPK(p-AMPK)/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著降低($P<0.05$), 凋亡率、ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平, 以及 Tf、Bax、caspase-3 蛋白表达显著升高($P<0.05$); 与 LPS 组比较, 田蓊苣低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值、还原型 GSH 水平、GPX4、PCNA、p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著升高($P<0.05$), 凋亡率、ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平、Tf、Bax、caspase-3 表达显著降低($P<0.05$); 与田蓊苣高剂量组比较, ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值、还原型 GSH 水平、GPX4、PCNA、p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著降低($P<0.05$), 凋亡率、ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平, 以及 Tf、Bax、caspase-3 蛋白表达显著升高($P<0.05$)。结论 田蓊苣通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞铁死亡。

关键词: 田蓊苣; 急性肺损伤; 肺泡上皮细胞; 脂多糖; 铁死亡; AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.009

中图分类号: R285.5

文章编号: 1673-4130(2023)19-2349-05

文献标志码: A

Inhibition of tilianin on LPS-induced ferroptosis epithelial cells by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway*

CHEN Yun¹, HU Lijie², WANG Tingting¹, HAO Mingming³

1. Department of General Pediatrics, the No. 4 People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China; 2. Department of Pharmacy, the No. 4 People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China; 3. Department of Pediatrics, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Tilianin on lipopolysaccharide (LPS)-induced ferroptosis in alveolar epithelial cells and its potential mechanism. **Methods** Human alveolar epithelial cells BEAS-2B were grouped into control group (normal culture), LPS group (10 $\mu\text{g/mL}$), low-dose Tilianin group (20 $\mu\text{mol/L}$), middle-dose Tilianin group (50 $\mu\text{mol/L}$), high-dose Tilianin group (100 $\mu\text{mol/L}$), and Compound C (ComC) inhibitor group (100 $\mu\text{mol/L}$ Tilianin+10 $\mu\text{mol/L}$ AMPK inhibitor). The viability of BEAS-2B cells was detected by MTT assay, cell apoptosis was detected by flow cytometry, the levels of intracellular reactive oxygen species (ROS) were detected by DCFH-DA fluorescence probe, and the levels of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH) and Fe^{2+} were detected by spectrophotometry. Western blotting was used to detect the expressions of glutathione peroxidase 4 (GPX4), transferrin (Tf), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Bcl-2-associated X protein (Bax), cysteine protease 3 (caspase-3), and AMPK/SIRT1/PGC-1 α

* 基金项目: 河北省衡水市重点研发计划项目(2017014015Z)。

作者简介: 陈云, 女, 副主任医师, 主要从事儿科疾病临床研究。

signaling pathway proteins in cells. **Results** Compared with the control group, the A_{490} value, reduced GSH, GPX4, PCNA, p-AMPK/AMPK, SIRT1, PGC-1 α protein expressions in BEAS-2B cells in LPS group significantly decreased ($P < 0.05$), while the apoptosis rate, ROS, MDA, Fe^{2+} levels and Tf, Bax and caspase-3 protein expressions significantly increased ($P < 0.05$). Compared with LPS group, the A_{490} value, reduced GSH level, GPX4, PCNA, p-AMPK/AMPK, SIRT1 and PGC-1 α protein expressions in BEAS-2B cells in low-dose, medium-dose and high-dose Tilianin groups significantly increased ($P < 0.05$), while the apoptosis rate, ROS, MDA, Fe^{2+} levels, Tf, Bax and caspase-3 protein expressions decreased ($P < 0.05$). Compared with high-dose group, the A_{490} value, reduced GSH level, GPX4, PCNA, p-AMPK/AMPK, SIRT1, PGC-1 α protein expressions of BEAS-2B cells in ComC inhibitor group significantly decreased ($P < 0.05$), and the apoptosis rate, ROS, MDA, Fe^{2+} levels and Tf, Bax and caspase-3 protein expressions significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Tilianin inhibits LPS-induced ferroptosis in alveolar epithelial cells by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway.

Key words: Tilianin; acute lung injury; alveolar epithelial cells; lipopolysaccharide; ferroptosis; AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway

儿童急性肺损伤(ALI)是儿童重症监护病房中的常见疾病,是肺部炎症反应综合征,发病率和病死率较高,严重威胁着儿童的生命健康安全。ALI 生理病理特征表现为免疫细胞过度激活、氧化应激、炎症等,肺泡上皮细胞死亡是 ALI 的显著特征,肺泡上皮细胞损伤还是评估 ALI 预后的重要指标。ALI 患者如不及时治疗可能转成急性呼吸窘迫综合征(ARDS),ALI/ARDS 是导致急性呼吸衰竭的主要原因^[1-2]。目前虽然对 ALI/ARDS 研究和治疗有了很大的进展,但治疗带来的不良反应依然不能避免,这严重降低了患者的生存质量。因此,积极深入探索 ALI/ARDS 的发病机制对开发新的治疗 ALI/ARDS 的药物至关重要^[3]。

田蓟苷是从香青兰中提取出来的,它是一种天然活性成分。据报道,田蓟苷可调节与氧化应激介导的炎症、凋亡和血管生成相关的细胞信号转导途径中的许多关键元素,对心脏保护、神经保护、抗动脉粥样硬化、抗高血压、抗糖尿病等方面起着重要作用^[4]。研究发现,田蓟苷是改善脂多糖(LPS)诱导的 ALI 的潜在药物,在体外试验中,田蓟苷减少了 LPS 诱导的巨噬细胞促炎因子分泌,在 ALI 模型小鼠体内,田蓟苷的预防性治疗减弱了巨噬细胞的浸润和组织病理学变化^[5]。研究发现,激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)信号通路,可抑制炎症及肺组织细胞凋亡,从而减轻百草枯引起的 ALI^[6]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 在 M2 巨噬细胞中高表达能保护脓毒症引起的 ALI^[7]。但是,田蓟苷通过调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞铁死亡的影响尚不清楚。因此,本研究旨在探讨田蓟苷对 LPS 诱导肺泡上皮细胞铁死亡的影响及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料 人肺泡上皮细胞 BEAS-2B 购自上海碧

云天生物技术有限公司。

1.2 主要试剂与仪器 田蓟苷标准品(纯度 $\geq 98\%$)购自北京英莱克科技发展有限公司,LPS 购自北京康瑞纳生物科技有限公司,还原型谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司,DCFH-DA 活性氧(ROS)荧光探针购自北京索莱宝科技有限公司,蛋白提取试剂盒购自亚科因(武汉)生物公司,铁离子检测试剂盒、MDA 检测试剂盒、兔源一抗 GPX4、PCNA、Bax、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)、GAPDH 抗体及辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔二抗均购自美国 Abcam 公司,兔源一抗 AMPK、磷酸化 AMPK(p-AMPK)、SIRT1、PGC-1 α 抗体均购自 Proteintech 公司,DMEM 培养基购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司,兔源一抗 Tf 抗体购自上海西格生物科技有限公司,多功能全自动酶标仪购自南京德铁实验设备有限公司,离心机购自艾本德中国有限公司,电泳仪购自美国 Bio-Rad 公司,流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.3 方法

1.3.1 BEAS-2B 细胞培养 将 BEAS-2B 细胞接种至 DMEM 培养基中(含 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素),在恒温培养箱中常规培养,培养条件为 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 。定期观察,及时更换新的培养基。当 BEAS-2B 细胞融合度达到 85% 左右时,用 0.25% 胰蛋白酶消化传代,收集对数生长期的 BEAS-2B 细胞进行下一步实验。

1.3.2 LPS 诱导与分组 将对数生长期的 BEAS-2B 细胞分为 6 组:对照组、LPS 组、田蓟苷低剂量组、田蓟苷中剂量组、田蓟苷高剂量组、Compound C (ComC)抑制剂组。除对照组外,首先将其余组细胞给予 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8] 的 LPS 刺激 24 h,然后将田蓟苷低、中、高剂量组分别采用 20、50、100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ^[9] 的田蓟苷处理 24 h,ComC 抑制剂组采用 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的田蓟苷和 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 AMPK 抑制剂^[10] 共同处理

24 h。

1.3.3 四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测 BEAS-2B 细胞增殖 将各组细胞以 1×10^4 /孔接种到 96 孔板中,于 5% CO_2 、37 °C 细胞培养箱中孵育,设 6 个复孔,分别培养 24、48、72 h 后,每孔加入 MTT 溶液 20 μL ,再培养 4 h 后,每孔加入二甲基亚砜 150 μL ,充分振荡后,在酶标仪上于 490 nm 波长处检测各孔的吸光度(A_{490})值。

1.3.4 流式细胞仪检测 BEAS-2B 细胞凋亡 首先收集各组 BEAS-2B 细胞,然后预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2 次,随后,将细胞制成 1×10^6 /mL 的悬液。最后,加入 5 μL 的 Annexin V-FITC 和 PI 染液。充分混匀这些液体。在室温下避光染色 15 min,采用流式细胞仪检测各组 BEAS-2B 细胞凋亡。

1.3.5 BEAS-2B 细胞内还原型 GSH、ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平测定 收集各组 BEAS-2B 细胞悬液,制成匀浆后操作严格按照还原型 GSH、MDA、 Fe^{2+} 试剂盒说明书进行检测细胞内还原型 GSH 水平、MDA 的水平、 Fe^{2+} 水平,采用 DCFH-DA 荧光染料通过流式细胞术检测细胞 ROS 水平。

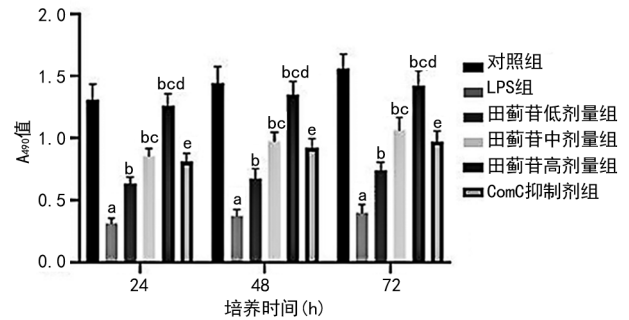
1.3.6 Western blotting 法检测蛋白表达 首先提取各组 BEAS-2B 细胞总蛋白,然后对各组 BEAS-2B 的总蛋白定量,接着进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜,室温条件下封闭 2 h,分别加入 GPX4、Tf、PCNA、Bax、caspase-3、AMPK、p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 一抗,4 °C 条件下孵育过夜,加入二抗,室温条件下孵育 90 min。以 GAPDH 作为内源性对照。用 Image J 软件分析各个蛋白条带的灰度值,然后计算各个蛋白的相对表达水平。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

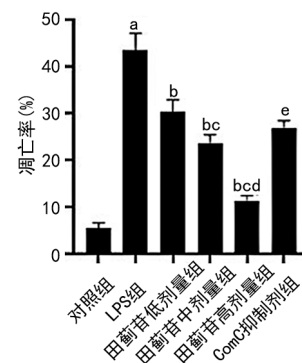
2.1 各组 BEAS-2B 细胞增殖能力比较 与对照组相比,LPS 组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值降低($P < 0.05$);与 LPS 组比较,田蓟苷低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值升高($P < 0.05$);与田蓟苷高剂量组比较,ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞的 A_{490} 值降低($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 各组 BEAS-2B 细胞凋亡情况比较 与对照组相比,LPS 组 BEAS-2B 细胞的凋亡率升高($P < 0.05$);与 LPS 组比较,田蓟苷低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的凋亡率降低($P < 0.05$);与田蓟苷高剂量组比较,ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞的凋亡率升高($P < 0.05$)。见图 2。



注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 LPS 组相比,^b $P < 0.05$;与田蓟苷低剂量组相比,^c $P < 0.05$;与田蓟苷中剂量组相比,^d $P < 0.05$;与田蓟苷高剂量组相比,^e $P < 0.05$ 。

图 1 各组 BEAS-2B 细胞 A_{490} 值比较



注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 LPS 组相比,^b $P < 0.05$;与田蓟苷低剂量组相比,^c $P < 0.05$;与田蓟苷中剂量组相比,^d $P < 0.05$;与田蓟苷高剂量组相比,^e $P < 0.05$ 。

图 2 各组 BEAS-2B 细胞凋亡情况比较

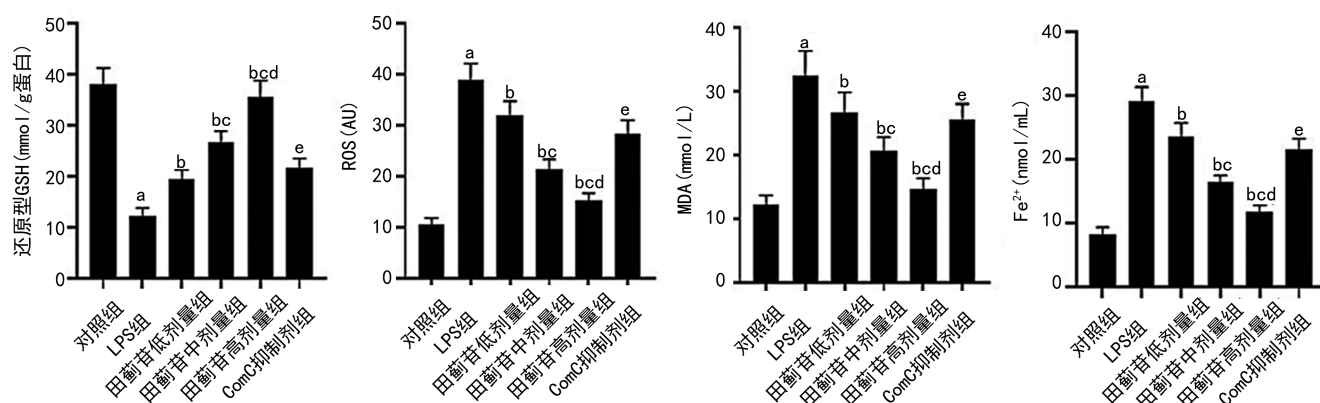
2.3 各组 BEAS-2B 细胞内还原型 GSH、ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平比较 与对照组相比,LPS 组 BEAS-2B 细胞的还原型 GSH 水平显著降低,ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平显著升高($P < 0.05$);与 LPS 组比较,田蓟苷低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的还原型 GSH 水平显著升高,ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平显著降低($P < 0.05$);与田蓟苷高剂量组比较,ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞的还原型 GSH 水平显著降低,ROS、MDA、 Fe^{2+} 水平显著升高($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 各组 BEAS-2B 细胞中 GPX4、Tf、PCNA、Bax、caspase-3 蛋白表达比较 与对照组相比,LPS 组 BEAS-2B 细胞的 GPX4、PCNA 蛋白表达显著降低($P < 0.05$),Tf、Bax、caspase-3 蛋白表达升高($P < 0.05$);与 LPS 组比较,田蓟苷低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的 GPX4、PCNA 蛋白表达显著升高($P < 0.05$),Tf、Bax、caspase-3 蛋白表达降低($P < 0.05$);与田蓟苷高剂量组比较,ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞的 GPX4、PCNA 蛋白表达显著降低($P < 0.05$),Tf、Bax、caspase-3 蛋白表达升高($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 各组 BEAS-2B 细胞 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路蛋白表达比较 与对照组相比,LPS 组 BEAS-2B 细胞的 p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著降低($P < 0.05$);与 LPS 组比较,田蓟苷低、中、

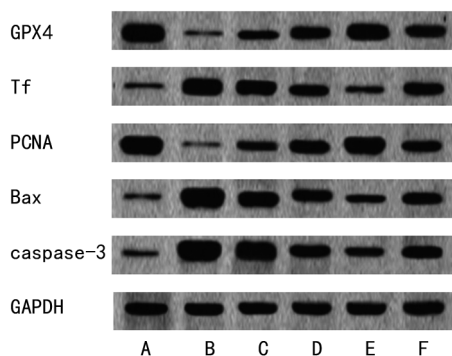
高剂量组 BEAS-2B 细胞的 p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$); 与田蓟苷高剂量组比较, ComC 抑制剂组 BEAS-2B 细胞

的 p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。见图 5。



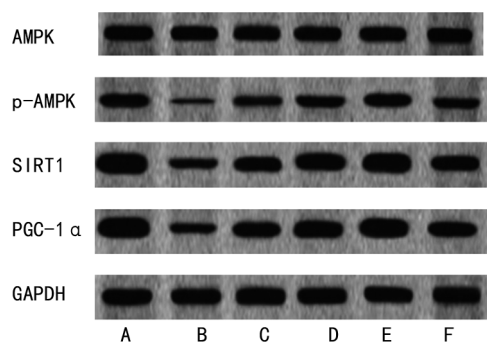
注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与 LPS 组相比, ^b $P < 0.05$; 与田蓟苷低剂量组相比, ^c $P < 0.05$; 与田蓟苷中剂量组相比, ^d $P < 0.05$; 与田蓟苷高剂量组相比, ^e $P < 0.05$ 。

图 3 各组细胞中还原型 GSH、ROS、MDA、Fe²⁺ 水平比较



注: A 为对照组; B 为 LPS 组; C 为田蓟苷低剂量组; D 为田蓟苷中剂量组; E 为田蓟苷高剂量组; F 为 ComC 抑制剂组。

图 4 Western blotting 检测细胞中 GPX4、Tf、PCNA、Bax、caspase-3 蛋白表达



注: A 为对照组; B 为 LPS 组; C 为田蓟苷低剂量组; D 为田蓟苷中剂量组; E 为田蓟苷高剂量组; F 为 ComC 抑制剂组。

图 5 Western blotting 法检测 BEAS-2B 细胞 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路蛋白表达

3 讨论

ALI 是一种由长期炎症和不受控制的氧化应激引起的肺部疾病, 肺泡上皮细胞急性损伤是 ALI 的主要病理特征, 所以修复或改善肺泡上皮细胞急性损伤是治疗 ALI 的重点^[11]。LPS 是革兰阴性细菌细胞壁

外膜的主要成分, 研究发现 LPS 能诱导 ALI, 使 ROS 积累, 诱导铁死亡的参与^[12]。细胞发生铁死亡时, GPX4 蛋白水平降低, 使得 ROS 积累, 同时细胞内还原型 GSH 水平下降, 脂质过氧化产物、游离铁、Tf 水平升高^[13]。本研究结果发现, 与对照组相比, LPS 组 BEAS-2B 细胞的 A₄₉₀ 值、铁死亡指标(还原型 GSH 水平、GPX4 蛋白)及 PCNA 蛋白表达显著降低, 凋亡率、铁死亡指标(ROS、MDA、Fe²⁺ 水平、Tf 蛋白)及凋亡蛋白(Bax、caspase-3)表达显著升高 ($P < 0.05$)。这表明 LPS 能抑制 BEAS-2B 细胞增殖, 促进 BEAS-2B 细胞凋亡、铁积累和氧化应激, 与相关研究结果相一致^[12-13], 提示 LPS 诱导的上皮细胞铁死亡模型构建成功。

AMPK 不仅是调节生物能量代谢的关键分子, 还能调节细胞凋亡和氧化应激。SIRT1 参与调节细胞周期调控(如细胞增殖、凋亡、衰老)、氧化应激、能量代谢、炎症等多种细胞信号通路。激活的 AMPK 可监测线粒体功能和细胞能量状态, 还能调节 SIRT1 的活性, AMPK 和 SIRT1 的下游靶蛋白是 PGC-1 α , 激活的 AMPK 和 SIRT1 可调节 PGC-1 α 活性, 使其表达上调^[14-15]。有研究发现, miR-155 能通过提高 SIRT1 蛋白表达, 减轻 LPS 诱导的 ALI 大鼠的肺部炎症, 同时能减少大鼠肺组织细胞凋亡^[16]。人脐带间充质干细胞上清液通过提高 p-AMPK/AMPK 蛋白表达, 减少炎症因子和中性粒细胞比例, 从而降低并改善 LPS 诱导的 ALI^[17]。IL-10 通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 上调 AMPK、SIRT1 和 PGC-1 α 的 mRNA 及蛋白表达, 以减少氧化应激和细胞凋亡, 从而保护肺组织免受细颗粒物(PM_{2.5})诱导发生 ALI^[18]。

田蓟苷来源于香青兰, 属于黄酮类化合物, 具有

抗炎、抗氧化、抗高血压等功效^[19]。有研究发现,在 ALI 小鼠模型中,田蓯苣可以降低氧化应激与炎症反应,从而改善 LPS 诱导的 ALI^[5]。田蓯苣可以通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善线粒体能量代谢和减少氧化应激,ComC (AMPK 抑制剂) 和 EX-527 (SIRT1 抑制剂) 能消除这些改善^[20]。

本研究结果发现,与 LPS 组比较,田蓯苣低、中、高剂量组 BEAS-2B 细胞的 A₄₉₀ 值、还原型 GSH 水平、GPX4、PCNA、p-AMPK/AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$),凋亡率、ROS、MDA、Fe²⁺、Tf、Bax、caspase-3 表达显著降低 ($P < 0.05$)。这说明田蓯苣可以激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路,抑制 LPS 诱导的细胞凋亡、铁积累和氧化应激,促进 BEAS-2B 细胞增殖,而使用 AMPK 抑制剂可 ComC 减弱田蓯苣对 BEAS-2B 细胞增殖的促进作用,增强细胞凋亡、铁积累和氧化应激。这些结果提示田蓯苣确实可以通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路抑制 LPS 诱导的 BEAS-2B 细胞铁死亡。

综上所述,田蓯苣可通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路,抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞铁死亡,其可能是具有开发前景的治疗 ALI 的药物。当然,本研究尚存在不足之处,仅在 BEAS-2B 一种细胞株上验证了田蓯苣调控 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路对肺泡上皮细胞铁死亡的影响,未在原代细胞中进行验证,并且本研究中未设置 SIRT1 和 PGC-1 α 抑制组,这将作为后续的研究内容。

参考文献

- [1] XIAO K, HE W X, GUAN W, et al. Mesenchymal stem cells reverse EMT process through blocking the activation of NF- κ B and Hedgehog pathways in LPS-induced acute lung injury[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):863.
- [2] GUO Y, LIU Y, ZHAO S, et al. Oxidative stress-induced FABP5 S-glutathionylation protects against acute lung injury by suppressing inflammation in macrophages[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):7094.
- [3] BIAN S, CAI H F, CUI Y B, et al. Nanomedicine-based therapeutics to combat acute lung injury[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16(3):2247-2269.
- [4] AKANDA M R, UDDIN M N, KIM I, et al. The biological and pharmacological roles of polyphenol flavonoid tilianin[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842:291-297.
- [5] ZHANG Y, FU Z. Role of Tilianin against acute lung injury in in vitro LPS-induced alveolar macrophage cells and an in vivo C57BL/6 mice model[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020, 39(4):335-344.
- [6] 褚召俊, 徐茂珍. 白藜芦醇调控 AMPK/SIRT1 信号通路抑制百草枯致急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡的作用机制[J]. 职业与健康, 2021, 37(13):1746-1750.
- [7] 张昊, 谭赞, 杨璐瑜, 等. ZLN005 通过上调 PGC-1 α 表达诱导巨噬细胞的 M2 型分化减轻脓毒症引起的急性肺损伤[J]. 河北医学, 2022, 28(2):182-189.
- [8] 亓水芹, 冯向功, 王慧琴. miR-194 靶向 FoxA1 基因对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞损伤影响[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(3):193-200.
- [9] 于宁, 郑瑞芳, 刘宜麟, 等. 田蓯苣预处理对 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用研[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(5):1088-1090.
- [10] 王凯, 李伟伟, 王佳, 等. 白头翁皂苷 D 介导 AMPK/COX-2 通路对食管癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 河北医药, 2022, 4(13):1943-1947.
- [11] LIBERTI D C, KREMP M M, LIBERTI W A 3rd, et al. Alveolar epithelial cell fate is maintained in a spatially restricted manner to promote lung regeneration after acute injury[J]. Cell Rep, 2021, 35(6):109092.
- [12] LIU P, FENG Y, LI H, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25:10.
- [13] QIU Y, CAO Y, CAO W, et al. The application of ferroptosis in diseases[J]. Pharmacol Res, 2020, 159:104919.
- [14] XU W, YAN J, OCAK U, et al. Melanocortin 1 receptor attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage by controlling mitochondrial metabolism via AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway in rats[J]. Theranostics, 2021, 11(2):522-539.
- [15] YANG X, LIU Q, LI Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1 α signalling pathway[J]. Adipocyte, 2020, 9(1):484-494.
- [16] 顾晓丽, 陈芳. miR-155 通过靶向 SIRT1 减轻脓毒症导致的急性肺损伤[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(3):458-463.
- [17] 陈海洋, 杨宏峰, 沈嘉琪, 等. 间充质干细胞上清液调控腺苷活化蛋白激酶保护脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(5):636-643.
- [18] ZHANG N, LI P, LIN H, et al. IL-10 ameliorates PM_{2.5}-induced lung injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2021, 86:103659.
- [19] 姜雯, 杨浩, 刘长江, 等. 田蓯苣对 HepG2 细胞胆固醇代谢的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(2):118-122.
- [20] TIAN L, CAO W, YUE R, et al. Pretreatment with Tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 139(4):352-360.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-26)