

· 综述 ·

中药活性成分调节PI3K/Akt信号通路在急性肺损伤治疗中的研究进展

王依澜, 黄德美, 王飞, 王振兴*
(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 急性肺损伤是一种常见的呼吸系统危重疾病,可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),其病死率高,但目前没有明确有效的药物。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路通过无数下游效应分子的磷酸化参与细胞增殖、代谢、存活和运动,在急性肺损伤的发生发展中发挥着重要作用,通过调节线粒体功能、细胞自噬、细胞凋亡、氧化应激和炎症反应等干预急性肺损伤。中药活性成分通过靶向PI3K/Akt信号通路对急性肺损伤具有一定的保护作用。目前中药活性成分调节PI3K/Akt信号通路治疗急性肺损伤的国内外相关基础研究日益增长,具有较好的临床研究价值。文章首次对近年来国内外PI3K/Akt信号通路与急性肺损伤之间的相关性研究进行综述,总结中药活性成分通过PI3K/Akt信号通路对急性肺损伤的保护作用,并创新性地将PI3K/Akt通路在急性肺损伤中的争议性趋势进行归纳梳理,为进一步指导中药治疗急性肺损伤的临床应用提供创新的思路和治疗策略。

[关键词] 急性肺损伤; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt); 中药活性成分; 自噬; 凋亡; 炎症

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0223-14

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220503

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211230.1030.003.html>

[网络出版日期] 2021-12-30 19:32

Roles of Active Ingredients in Chinese Medicinals in Treatment of Acute Lung Injury by Regulating PI3K/Akt Signaling Pathway: A Review

WANG Yi-lan, HUANG De-mei, WANG Fei, WANG Zhen-xing*
(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Acute lung injury is a common critical respiratory disease, which can further develop into acute respiratory distress syndrome (ARDS) with a high fatality rate, but there is no effective drug at present. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway is involved in cell proliferation, metabolism, survival, and motility through phosphorylation of numerous downstream effector molecules. It plays an important role in the development of acute lung injury by regulating mitochondrial function, apoptosis, autophagy, oxidative stress, and inflammatory response. The active ingredients in Chinese medicinals alleviate acute lung injury by targeting the PI3K/Akt signaling pathway. There has been an explosion of research on the treatment of acute lung injury by active ingredients in Chinese medicinals via PI3K/Akt signaling pathway, which is of great clinical research value. The article presented the first summary of studies exploring the correlation between PI3K/Akt signaling pathway and acute lung injury in recent years and summed up the protective effect of the active ingredients in Chinese medicinals against acute lung injury via PI3K/Akt signaling

[收稿日期] 2021-10-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104824);中国博士后科学基金项目(2020M683645XB)

[第一作者] 王依澜,在读博士,从事中医药防治呼吸病与老年病的研究,E-mail:wangyilan@stu.edutcm.edu.cn

[通信作者] *王振兴,博士,从事中医药防治呼吸病与老年病的研究,E-mail:wangzhenxing@vip.tom.com

pathway, providing innovative mindsets and strategies for clinical application of active ingredients in Chinese medicinals in the treatment of acute lung injury.

[Keywords] acute lung injury; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt); active ingredients in Chinese medicinals; autophagy; apoptosis; inflammation

急性肺损伤是一种常见的呼吸系统危重疾病,表现为急性低氧性呼吸衰竭、肺泡通透性增加和肺水肿^[1],可以进一步发展为急性呼吸窘迫综合征,病死率高达40%^[2]。急性肺损伤的发病率和死亡率随着年龄而增加^[3],此外,季节、性别、吸烟和饮酒等因素也能影响其发病率和死亡率。其发病机制是急性炎症反应,与过度氧化应激、炎症、细胞凋亡和细胞自噬密切相关^[4]。目前,机械通气肺保护策略是唯一有效提高急性肺损伤生存率的支持疗法,但还没有明确有效的药物治疗方法,临床上多为对症治疗,包括营养素、抗氧化剂、酮康唑、糖皮质激素等^[5]。考虑到急性肺损伤的高发病率和死亡率,寻求新的治疗方法尤为重要。

急性肺损伤归属于中医“暴喘”“脱证”等范畴^[6]。目前多认为其病机早期以实证为主,中期虚实夹杂,晚期以虚证为主,具有虚实夹杂的特点。中医对急性肺损伤的治法根据其虚实夹杂的侧重有所不同,包括通里攻下、活血化瘀、清热解毒、扶正祛邪、肺肠同治等^[7-11],取得了一定的效果。中医药能从多靶点、多途径改善急性肺损伤的症状,且具有不良反应少的优势。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)是由调节亚基p85和催化亚基p110构成的二聚体^[12],当其生长因子受体结合后,可改变Akt的蛋白结构并使其活化,并以磷酸化作用激活或抑制下游一系列底物,从而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等表型^[12]。近期研究表明,PI3K/蛋白激酶B(Akt)信号通路参与了肺损伤中多种细胞程序性死亡,包括自噬、焦亡、铁死亡等^[13-16]。大量研究证实PI3K/Akt信号通路在肺炎症细胞存活和氧化应激中发挥重要作用^[17-18],能影响多种呼吸系统疾病的发展,包括急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、新型冠状病毒肺炎等^[19-24]。中药中的天然活性成分具有多靶点作用的特点,通过多途径干预相关疾病。目前,中药及其活性成分基于PI3K/Akt信号通路防治急性肺损伤的研究日益增多。但值得注意的是,PI3K/Akt信号通路在急性肺损伤中的具体机制尚存争议,而中药活性成分对PI3K/Akt信号通路的具体调控方向(抑制/激活)也存在结论不一致的现象。

基于以上,为了进一步深入了解PI3K/Akt信号通路与急性肺损伤发病机制的关系,本文首次对该通路关键靶标与急性肺损伤的关系进行综述,并总结近年来中药活性成分通过调控PI3K/Akt信号通路防治急性肺损伤的研究进展。此外,创新性地对PI3K/Akt信号通路在急性肺损伤中的调控机制进行归纳整理,结合现有文献阐述争议趋势的可能来源,旨在为以PI3K/Akt信号通路为靶点防治急性肺损伤提供一定的理论基础。

1 PI3K/Akt信号通路概述

1.1 PI3K的结构与特征 PI3K是一类脂质激酶,本身具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性以及磷脂酰肌醇激酶的活性,能催化底物磷脂酰肌醇2磷酸发生磷酸化,转变为第二信使磷脂酰肌醇3磷酸^[12]。PI3K家族分为3类,其中研究最广泛的I类PI3Ks是由一个调控亚基和一个催化亚基组成的异源二聚体,又分为IA和IB类。IA类PI3Ks由p110催化亚基和p85调节亚基之间的异源二聚体组成^[25]。p85亚基由 α 、 β 和 γ 组成。pp110亚基由 α 、 β 和 δ 组成^[26]。p110 α 和p110 β 主要影响各种组织中的细胞增殖和胰岛素信号转导,而p110 δ 仅在白细胞中发现,参与调控免疫功能和炎症^[27]。IB类PI3Ks由p101调节亚基和p110 γ 催化亚基组成,p110 γ 主要在白细胞中表达,在心脏、胰腺、肝脏和骨骼肌中表达减少,与G蛋白偶联受体的亚基结合并激活PI3K^[25]。II类PI3Ks与III类PI3Ks研究较少,其中III类PI3Ks可能不参与信号转导^[28]。

1.2 Akt的结构与特征 Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,也是一种原癌基因,是PI3K通路的核心,在许多细胞过程中发挥关键作用,包括葡萄糖代谢、凋亡、细胞增殖、转录和细胞迁移。Akt有3种亚型:PKB α (Akt1)、PKB β (Akt2)和PKB γ (Akt3)。Akt1在多种组织中广泛表达,而Akt2主要在胰岛素敏感组织中表达,在其他组织中表达较低。Akt3主要在脑和睾丸中表达^[29]。Akt的3个异构体具有同源的氨基酸序列,包括N端域、催化域和C端调控域。Akt的激活取决于催化域的Thr308位点以及C端调控域的Ser473位点^[30]。

1.3 PI3K/Akt信号通路的传导 生长因子刺激下,

会使细胞内的PI3K发生活化,将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂)转化为磷脂酰肌醇-1,4,5-三磷酸(PIP₃),从而活化3-磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK1)。活化后的PDK1磷酸化Akt,Akt进一步激活下游多种因子,包括糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、叉头框转录因子亚家族(FoxO)、结节性硬化复合物1/2(TSC1/2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)等,形成多级调控,级联放大的信号传导形式,参与细胞增殖、代谢、存活和运动。

2 PI3K/Akt信号通路下游关键靶点与急性肺损伤的关系

PI3K/Akt信号通路参与调节细胞增殖、凋亡、肿瘤侵袭转移等,在急性肺损伤的发生发展中发挥着重要作用,通过下游的多靶点效应参与调节急性肺损伤。

2.1 TSC1/2与急性肺损伤的关系

TSC1和TSC2是结节性硬化症复合体中突变的肿瘤抑制基因,他们组成的蛋白质复合物是一个异二聚体复合物,参与广泛的细胞功能,是多种生长因子、营养和应激信号的关键整合者,控制蛋白质合成、细胞生长和其他细胞过程^[31]。其中TSC1通过稳定TSC2来增强TSC2的活性。TSC1/TSC2复合物是Akt下游信号转导的一个关键负调控因子^[32]。Akt是第一个被证实能直接磷酸化细胞中TSC1/TSC2复合物的生长因子^[33-34],在一定条件下,TSC2被Akt磷酸化并灭活^[34-35]。TSC2通过负调控小G蛋白Rheb,抑制雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1),从而下调mTORC1活性^[34,36-38]。

研究表明,用脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞引起相关炎症因子表达上调,并通过基因敲除手段发现TSC1的缺失会升高巨噬细胞中的促炎细胞因子和一氧化氮,证实了TSC1通过抑制mTORC1和c-Jun氨基末端激酶1/2(JNK1/2)的激活,负调控M1巨噬细胞的功能^[39]。为了验证TSC1在巨噬细胞中的作用,用LPS和白细胞介素-4(IL-4)分别诱导TSC1基因敲除的巨噬细胞M1极化和M2极化,发现其对促炎刺激产生的炎症反应增加^[40],促进巨噬细胞M1极化,但是对巨噬细胞M2极化没有明显的影响,并证实了在TSC1基因敲除的巨噬细胞模型中,mTORC1活性增高,负反馈引起Akt激活减弱。有研究证实了沉默TSC1表达的巨噬细胞会引起mTORC1信号通路的活化,使巨噬细胞M1极化^[41],从而加重脂多糖诱导的急性肺损伤。然而,关于

TSC1/TSC2复合物在急性肺损伤中的调节作用,存在不同的趋势。研究发现,在急性肺损伤小鼠体内,Akt磷酸化(p-Akt)水平下降,从而引起TSC2表达上调,抑制mTOR活化,而沉默TSC2基因后逆转了这一现象^[42],证实p-Akt水平降低抑制mTOR活化,从而激活自噬可能是急性肺损伤的病理机制。有研究发现,在甲型流感病毒H5N1亚型染毒的A549细胞及H5N1小鼠模型中发现p-Akt水平降低,并出现了严重的肺部炎症;随后构建TSC2-siRNA转染H5N1模型的A549细胞,证实H5N1病毒引起肺部炎症的原因可能是靶向Akt/TSC2/mTOR信号通路诱导自噬^[43]。现有研究也证实了PI3K/Akt/TSC2/mTOR信号通路能介导细胞自噬从而调控急性肺损伤的病理进展^[44]。以上研究证实,上游PI3K/Akt信号通路通过调节下游的TSC1/TSC2来影响mTOR活化,从而干预急性肺损伤。

2.2 糖原合成酶激酶-3(GSK-3)与急性肺损伤的关系

GSK-3是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛存在于真核生物中^[45]。有研究显示,GSK-3可以激活多种Toll样受体促进炎症反应^[46],作为一种有效的炎症驱动因子,GSK-3能够促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-1 β ,IL-6的表达升高^[47]。在哺乳动物中,GSK-3以两种形式存在,GSK-3 α 和GSK-3 β 。GSK-3 β 在胰岛敏感组织中具有相关的调节功能,能作用于多种信号蛋白和转录因子,调节细胞凋亡、增殖、分化等^[48]。GSK-3 β 的催化活性由2个位点的磷酸化调控,其中Ser9的磷酸化抑制GSK-3 β 的活性,而p-Tyr216可促进其活性升高。因此,p-GSK-3 β (Ser9)水平的增高意味着GSK-3 β 的活性降低。GSK-3 β 作为Akt的已知重要底物,其活性受Akt的负调控,上游Akt能p-GSK-3 β 的Ser9位点,从而抑制GSK-3 β 的活性,干预多种疾病^[49]。GSK-3 β 还可以显著抑制Nrf2参与细胞炎症,破坏氧化还原稳态,是PI3K/Akt/Nrf2信号通路中的关键环节^[50]。在急性肺损伤中,GSK-3 β 作为Nrf2信号通路的上游,通过抑制Nrf2发挥促进炎症和氧化应激的作用^[51]。

在脓毒血症诱导的急性肺损伤大鼠模型中,Akt、GSK-3 β 的磷酸化水平明显下调,随后用线粒体辅酶Q进行治疗,证实了其可以通过上调磷酸化(p)-Akt、p-GSK-3 β 发挥抑制细胞凋亡的作用^[52]。予岩藻多糖干预LPS诱导的急性肺损伤后发现,岩藻多糖通过上调p-GSK-3 β 和Nrf2显著抑制肺组织细胞炎症和氧化应激反应,在该研究中值得注意的

是, LPS 的刺激能引起 p-GSK-3 β 的升高, 来对抗已经发生的氧化应激, 而药物的干预能进一步上调 p-GSK-3 β ^[51]。同时, 也有研究证实了右美托咪定通过上调急性肺损伤中升高的 p-GSK-3 β 改善 LPS 引起的急性肺损伤^[53]。有研究发现, 褪黑素可以激活 PI3K/Akt 信号通路, 导致 A549 细胞中 GSK-3 β (Ser9) 磷酸化和 Nrf2 上调, 最终减弱 LPS 诱导的上皮-间充质转化, 从而治疗急性肺损伤后的肺纤维化^[54]。研究提示, LPS 诱导人肺内皮细胞单层膜破裂伴随着 GSK-3 β 活性的增加, 并证实了 p-GSK-3 β 加重急性肺损伤中肺微血管高通透性, 是通过激活鸟嘌呤核苷酸交换因子 H1/Rho 激酶 (GEF-H1/ROCK) 信号通路和破坏细胞内连接蛋白进行调控的, 有趣的是, 该研究中 p-GSK-3 β 在肺损伤中的表达出现了与上述研究相反的趋势^[55]。有研究使用 GSK-3 β 抑制剂治疗急性胰腺炎相关肺损伤, 发现其保护作用是通过灭活 NF- κ B 信号通路实现的^[56]。以上阐述了 PI3K/Akt 下游的 GSK-3 β 信号通路对急性肺损伤的具体调控机制, 证实了 Akt 可以磷酸化 GSK-3 β 的 Ser9 位点, 从而抑制 GSK-3 β 的活性, 通过对 GSK-3 β 的负调控来干预急性肺损伤, 其中 GSK-3 β 相关下游靶点涉及 Nrf2、NF- κ B 等。值得注意的是, p-GSK-3 β 在部分研究的急性肺损伤模型中, 出现了相反的表达趋势, 可能跟蛋白在不同品种、组织、细胞中的代谢差异有关。尽管 p-GSK-3 β 在急性肺损伤中存在表达差异, 但是上调 p-GSK-3 β 的表达都能发挥治疗作用。

2.3 叉头框转录因子 O (FoxO) 与急性肺损伤的关系 Fox 属于叉头转录因子大家族, FoxO 是该家族中的 O 亚族^[57], FoxO 家族可以通过激活或抑制基因转录发挥生物学功能, 调节下游靶基因的表达, 参与调控细胞周期、分化、代谢、自噬和凋亡等重要生命过程^[58], 从而干预多种疾病。FoxO 主要包含 4 个家族成员: FoxO1、FoxO3a、FoxO4 和 FoxO6。当无外界刺激因子作用时, FoxO 位于核内, 调控靶基因的转录; 当机体受到氧化应激刺激时, FoxO 发生核易位启动下游促凋亡基因的表达, 引起细胞凋亡^[59]。PI3K/Akt 信号通路主要负向调节 FoxO1、FoxO3a 和 FoxO4 蛋白的转录活性, FoxO6 蛋白的活性调节对经典 PI3K/Akt 信号通路的依赖性较小。当 PI3K/Akt 信号通路被生长因子、细胞因子或激素等激活后, 导致下游分子 p-Akt 活化, 进而使 FoxO1、FoxO3a 磷酸化从胞核易位到胞质失去活性, 从而抑制了细胞凋亡^[60-61]。

何婧等^[62]在 LPS 引起的小鼠急性肺损伤模型中发现, 肺组织中 p-FoxO1 (Ser256) 表达水平明显降低; 然后对 A549 细胞进行基因干预, 验证了 PI3K/Akt 激活能促使 FoxO1 发生磷酸化, 并由胞核穿梭至胞质内而失去转录活性, 从而改善肺损伤的预后。潘旭东等^[63]也在急性肺损伤大鼠模型中验证了 p-Akt 下调、FoxO1 上调的表达趋势。有研究采用高通量测序, 对急性肺损伤小鼠模型和健康对照小鼠进行肺环状 RNA 差异表达谱分析, 鉴定了 581 个环状 RNA, 并进行相关信号通路的基因本体 (GO) 富集分析, 发现其与 FoxO 信号通路高度相关^[64]。将 SD 大鼠暴露在硫化氢中建立急性肺损伤模型, 发现 p-Akt 和 p-FoxO1 水平下调, 用地塞米松治疗能明显上调 p-Akt 和 p-FoxO1 的表达, 随后用 PI3K 抑制剂 LY294002 进行反向验证, 表明 PI3K 抑制剂能明显阻断地塞米松的治疗作用^[65]。LPS 以时间依赖性的方式显著降低了原代人肺内皮细胞中 Akt 的磷酸化水平以及 FoxO1 和 FoxO3a 的磷酸化, 并激活了下游的 FoxO1 和 FoxO3a, 同时在体内实验中, 发现使用 FoxO 抑制剂及敲除 FoxO 基因的小鼠急性肺损伤得到了改善^[66]。上述研究证实了 Akt/FoxO 通路在急性肺损伤中发挥了不可或缺的作用, Akt 通过磷酸化 FoxO, 使 FoxO 失活, 改善急性肺损伤。

2.4 mTOR 与急性肺损伤的关系 mTOR 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在感知营养能量、应激信号、激素、生长因子以及细胞生长增殖方面发挥着重要作用^[67]。mTOR 包括 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2), 两者具有不同的结构与功能。mTORC1 主要调控细胞生长和能量代谢, 对雷帕霉素敏感。mTORC2 主要参与细胞骨架重建和细胞存活, 对雷帕霉素不敏感^[68]。Akt 依赖的 mTORC1 激活对细胞增殖至关重要, 活化的 Akt 通过磷酸化 mTORC1 的 Ser2448 位点直接激活 mTORC1^[69]。Akt 也可通过磷酸化 TSC2, 从而抑制复合物 TSC1/TSC2 的作用, 激活 mTORC1^[70]。激活的 mTORC1 磷酸化其效应物, 发挥抗凋亡、促进血管生成和细胞周期进展等作用^[71]。mTORC2 参与了细胞增殖、代谢和自噬^[72]。有研究表明, Akt 的完全激活需要 mTORC2 的 Ser473 位点磷酸化和 PDK1 的 Thr308 位点磷酸化^[73]。

体内实验研究发现, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 介导了 LPS 诱导急性肺损伤中 Akt/mTOR 信号通路的活化, p-Akt 与 p-mTOR 在急性肺

损伤中的表达明显上调,并在体外进行了验证^[17]。然而有研究表明,在LPS诱导的急性肺损伤中,p-Akt、p-mTOR表达下降,青蒿酯能通过上调p-Akt、p-mTOR缓解急性肺损伤,使用PI3K/Akt抑制剂后,青蒿酯的治疗作用被阻断^[74]。在肢体缺血再灌注引起的急性肺损伤中,PI3K/Akt/mTOR磷酸化降低,自噬活性升高,予以自噬抑制剂3-MA治疗后改善急性肺损伤^[75]。研究发现,Akt/mTOR/p70S6K信号通路的激活能抑制促凋亡蛋白Bax的表达,促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,可减轻PM2.5诱导的急性肺损伤^[76]。PI3K/Akt/mTOR信号通路通过调节细胞自噬、凋亡等细胞程序性死亡方式,干预急性肺损伤。然而,关于PI3K/Akt/mTOR信号通路在急性肺损伤模型中的表达至今仍存在较大争议。作为调节细胞自噬的主要通路,PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活通常会抑制自噬,一定程度的自噬对细胞具有保护作用,而自噬过度激活可能导致细胞损伤甚至死亡。PI3K/Akt/mTOR在急性肺损伤研究中相反的表达趋势,除了与蛋白代谢差异以及时间依赖性变化有关,可能跟自噬对环境的适应性调节有一定的关系。

2.5 其他下游靶点与急性肺损伤的关系 也有研究发现通过调节Akt/NF- κ B信号通路,能下调维甲酸受体相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)和IL-17的表达,对LPS诱导的急性肺损伤发挥抗炎和保护作用^[77-78]。药物通过激活PI3K/Akt/SGK1信号通路增加Akt和血清/糖皮质激素调节激酶(SKG1)磷酸化水平能改善LPS诱导的急性肺损伤,减轻肺水肿^[79]。PI3K/Akt信号通路的激活能活化Nrf2,抑制高氧诱导的肺损伤和炎症^[80]。但目前NF- κ B、Nrf2是否是PI3K/Akt的直接下游靶点,其机制尚未清楚。PI3K/Akt信号通路通过多靶点参与急性肺损伤的进展,见图1。

3 PI3K/Akt信号通路在急性肺损伤中的功能

PI3K/Akt是急性肺损伤发生发展的重要信号通路,有望成为治疗急性肺损伤的关键靶点。然而其在急性肺损伤中的具体功能存在分歧,根据PI3K/Akt信号通路在现有研究中的不同功能进行归纳分类,见表1。

PI3K/Akt信号通路通过调控细胞自噬、细胞凋亡、炎症、氧化应激等途径干预急性肺损伤,但是具体的调控机制存在一定的差异。PI3K/Akt信号通路机制复杂,且多种因子参与调控,该靶点对于急性肺损伤具有极大的研究价值。

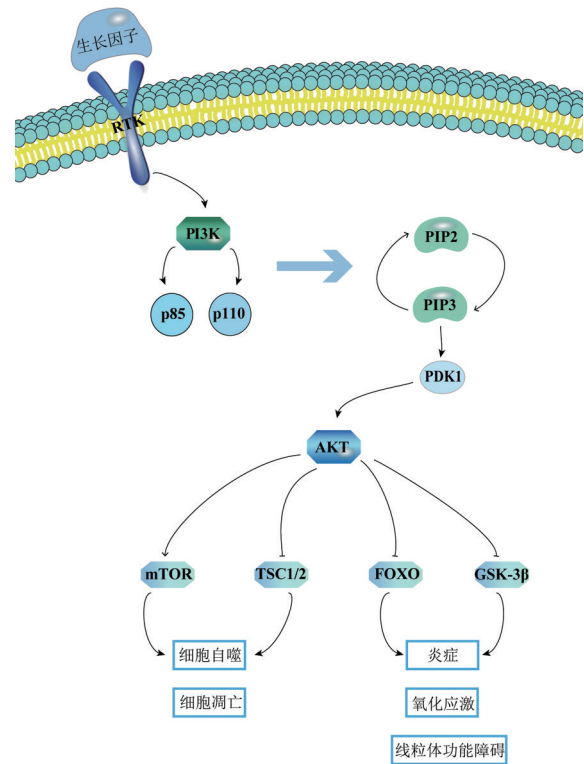


图1 PI3K/Akt信号通路与急性肺损伤的关系

Fig. 1 Relationship between PI3K/Akt signaling pathway and acute lung injury

4 中药活性成分介导PI3K/Akt信号通路缓解急性肺损伤

许多中药活性成分通过PI3K/Akt信号通路对急性肺损伤具有一定的治疗作用,国内外相关基础研究也日益增加。中药活性成分通过PI3K/Akt信号通路治疗急性肺损伤的研究逐渐深入,对此进行系统性综述。

4.1 调控PI3K/Akt信号通路干预线粒体功能障碍

急性肺损伤中的炎症因子风暴与氧化应激启动的线粒体稳态失调密切相关^[96]。锰超氧化物歧化酶(MnSOD)是线粒体中最主要的抗氧化酶之一,通过清除超氧阴离子来保护线粒体免受氧化损伤^[97]。LPS诱导大鼠肺线粒体MnSOD活性显著降低,PI3K抑制剂预处理后MnSOD活性进一步降低,表明PI3K/Akt信号通路的激活对LPS介导的线粒体损伤具有保护作用,减轻了大鼠的肺组织氧化损伤^[87]。研究表明,栀子苷预给药能上调Akt磷酸化水平,抑制LPS介导的线粒体凋亡,改善线粒体功能障碍,治疗LPS诱导的肺组织病理学恶化、肺水肿加重、氧合指数降低^[98]。

4.2 靶向PI3K/Akt信号通路参与调节细胞自噬

自噬在肺损伤过程中是一种代偿机制,激活自噬

表 1 PI3K/Akt 信号通路在急性肺损伤中的作用机制

Table 1 Mechanisms of PI3K/Akt signaling pathway in acute lung injury

相关靶点	模型	急性肺损伤中的表达趋势	机制	参考文献
TSC2、mTOR	A549 细胞	下调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制促进细胞自噬	[42]
GSK-3 β	SD 大鼠	下调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制促进细胞凋亡	[52]
Nedd4-2	Wistar 大鼠、A549 细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制促进炎症	[81]
Nrf2、FoxO1、NLRP3	SD 大鼠、人肺上皮细胞、大鼠肺泡上皮细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制促进细胞凋亡、炎症、氧化应激	[82]
SGK1	BALB/c 小鼠、A549 细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制阻碍上皮钠通道中 Na ⁺ 转运	[83]
PHLPP2	人脐静脉内皮细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制促进细胞凋亡、炎症、氧化应激、屏障功能障碍	[84]
Sox9	C57BL/6 小鼠、Sox9 ^{CreER} 转基因小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制阻止细胞增殖、分化	[85]
HSPA12A	C57BL/6 小鼠、人脐静脉内皮细胞	下调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的抑制诱导内皮功能障碍	[86]
Bax、Bcl-2	SD 大鼠、A549 细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化发挥抗细胞凋亡的作用	[86]
Nrf2、HO-1	SD 大鼠、大鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化发挥抗氧化应激的作用	[87]
mTOR	C57BL/6 小鼠、小鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化发挥抗炎的作用	[88]
NF- κ B、NLRP3	C57BL/6 小鼠、小鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进炎症	[89]
TLR4	BALB/c 小鼠、小鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进炎症、氧化应激	[90]
mTOR	SD 大鼠、大鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化抑制细胞自噬、促进炎症、氧化应激	[91]
GADD45a	C57BL/6 小鼠、人肺动脉内皮细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进炎症、内皮功能障碍	[92]
mTOR	小鼠、小鼠肺微血管内皮细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进细胞凋亡、炎症	[93]
HDAC	C57BL/6 小鼠	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进炎症、上皮间充质转化	[94]
MEK、ERK	ICR 小鼠、中性粒细胞	上调 p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进中性粒细胞趋化	[95]
TLR4、mTOR	ICR 小鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	PI3K/Akt 通路的活化促进炎症、内质网应激、细胞凋亡、细胞自噬	[22]

可能通过提供能量来提高肺细胞的存活。到目前为止,自噬过程在急性肺损伤中的确切作用尚不清楚。有研究显示桑黄中酚类衍生物 *Hispolon* 激活了 PI3K/Akt/mTOR 轴,调节 LPS 诱导的内质网应激、凋亡和自噬,用于急性肺损伤的治疗^[22]。体内外实验研究发现,甘草酸能显著减轻 LPS 诱导的肺损伤,并减少炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 HMGB1 的产生,通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路激活自噬,改善 LPS 诱导的急性肺损伤^[99]。延胡索乙素通过上调 PI3K/Akt/mTOR 的磷酸化水平调节自噬,改善肢体缺血诱导的急性肺损伤^[75]。

4.3 激活 PI3K/Akt 信号通路缓解肺组织细胞氧化损伤及炎症反应 LPS 引起促炎细胞因子发生显著且剂量相关的增加,在 2~6 h 后开始升高,24 h 达到高峰,炎症是急性肺损伤发病的关键因素^[100]。LPS 诱导的急性肺损伤促使大量促炎介质招募中性粒细胞到肺组织^[101]。在炎症反应的早期阶段,中性粒细胞是破坏肺泡毛细血管的主要免疫细胞,最终导致缺氧和肺水肿,并在肺泡壁形成透明膜^[102]。研究

发现,人参皂苷 Rh₂ 能降低 LPS 诱导的促炎介质一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 在肺组织中的生成,并调节 PI3K/Akt 信号通路的传导,具有抗炎作用^[103]。甘草酸对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用,能抑制 PI3K/Akt 通路引起的巨噬细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3) 的激活,改善 LPS 诱导的急性肺损伤^[104]。近期有研究证实,牛蒡子素能降低支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量,显著改善 LPS 刺激的急性肺损伤,降低肺组织 MPO 活性^[105]。口服柚皮素可显著提高急性肺损伤小鼠存活率,改善组织病理学改变,减轻肺水肿和肺血管漏损,下调血清和支气管肺泡灌洗液中活性氧(ROS)水平,抑制了 PI3K/Akt 磷酸化^[106]。任辉邦等^[107]研究发现山姜素能激活 PI3K/Nrf2/HO-1 信号通路,减少炎症和氧化应激反应来改善脓毒血症诱导的大鼠急性肺损伤。

4.4 靶向 PI3K/Akt 信号通路抑制细胞凋亡 脓毒血症诱导的急性肺损伤可导致肺组织细胞发生凋亡^[108]。在 LPS 诱导的急性肺损伤中, p-Akt、

p-mTOR 表达下降,青蒿酯通过上调 p-Akt、p-mTOR,抑制细胞凋亡和炎症介质的产生,对急性肺损伤有一定的保护作用^[74]。研究显示,大蒜素能增加 Bcl-2 的蛋白表达,降低了 Caspase-3 的活性,并增加 p-PI3K 和 p-Akt 蛋白水平,改善氧化应激、炎症和凋亡,从而减轻 LPS 诱导的新生大鼠急性肺损伤^[109]。

此外, HMGB1/PI3K/Akt/mTOR 信号通路也能通过诱导肺树突状细胞成熟和抗原提呈能力,调节髓系树突状细胞(mDCs)的百分比,增强肺树突状细胞的黏附和趋化能力,参与急性肺损伤的病理过程^[110],与以上机制不同。中药活性成分靶向 PI3K/Akt 通路治疗急性肺损伤作用机制见表 2。

表 2 中药活性成分靶向 PI3K/Akt 通路治疗急性肺损伤的作用机制

Table 2 Mechanism of Chinese medicine active ingredients in treatment of acute lung injury via PI3K/Akt signaling pathway

活性成分	模型	调控 PI3K/Akt	干预急性肺损伤机制	参考文献
香草乙酮	Wistar 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制氧化应激	[111]
白藜芦醇	Wistar 大鼠	上调 p-Akt	抑制炎症、细胞凋亡	[112]
氧化芍药苷	C57BL/6 小鼠, MLE-12 细胞	上调 p-Akt	抑制炎症、氧化应激	[113]
白藜芦醇	Wistar 大鼠, A549 细胞	上调 p-Akt	抑制氧化应激、细胞凋亡	[114]
萝卜硫素	Wistar 大鼠, MLE-12 细胞	上调 p-Akt	抑制氧化应激	[115]
大蒜素	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制氧化应激、炎症、细胞凋亡	[109]
木犀草素	昆明鼠	上调 p-Akt	抑制氧化应激	[116]
延胡索乙素	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制细胞自噬	[75]
青蒿琥酯	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡、炎症	[74]
五味子素	Wistar 大鼠	上调 p-Akt	抑制细胞凋亡	[117]
栀子苷	SD 大鼠, A549 细胞	上调 p-Akt	抑制线粒体凋亡、炎症	[98]
山姜素	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制炎症、氧化应激	[107]
川芎嗪	SD 大鼠	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[118]
藻蓝素	SD 大鼠	上调 p-Akt	抑制氧化应激	[119]
红景天苷	SD 大鼠, 大鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-Akt	抑制炎症、氧化应激	[120]
枸杞多糖	C57BL/6 小鼠	上调 p-Akt	抑制细胞凋亡、氧化应激、炎症	[121]
人参皂苷	C57BL/6 小鼠, 小鼠肺泡巨噬细胞	上调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[88]
四氢小檗碱	ICR 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[122]
3-O-咖啡酰基齐墩果酸	BALB/c 小鼠, 小鼠肺泡巨噬细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症、氧化应激	[90]
蒲公英水提取物	BALB/c 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[123]
甘草酸	BALB/c 小鼠, 小鼠肺泡巨噬细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	促进细胞自噬	[99]
黄芪甲苷	SD 大鼠, 大鼠肺泡巨噬细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	促进细胞自噬, 抑制炎症、氧化应激	[91]
芦荟苷	BALB/c 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[124]
银杏叶提取物(EGb761)	ICR 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[125]
芸香苷	小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[126]
鸦胆子苷 B	BALB/c 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[127]
黄芩素	ICR 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[128]
花姜酮	ICR 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[129]
甘草次酸	C57BL/6 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[104]
白藜芦醇	A/J 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[130]
木犀草素	ICR 小鼠	下调 p-Akt	阻断中性粒细胞趋化	[95]
牛蒡子苷	BALB/c 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[105]
七叶内酯	C57BL/6 小鼠	下调 p-Akt	抑制炎症	[77]
去氢木香内酯	C57BL/6 小鼠, 小鼠肺泡巨噬细胞	下调 p-Akt	抑制炎症	[131]

续表 2

活性成分	模型	调控 PI3K/Akt	干预急性肺损伤机制	参考文献
人参皂苷 Rh2	ICR 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[103]
桑黄酚类衍生物	ICR 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制内质网应激、细胞自噬、细胞凋亡、炎症	[22]
槲皮素	C57BL/6 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[132]
柚皮素	C57BL/6 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症、氧化应激	[106]
榛蘑粗多糖	SD 大鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[133]
桑黄素	SD 大鼠, 大鼠肺泡巨噬细胞	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制细胞凋亡	[134]
丹参酮 II _A 磺酸钠	C57BL/6 小鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[135]
川芎嗪	SD 大鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[136]
紫草素	SD 大鼠	下调 p-PI3K、p-Akt	抑制炎症	[137]

5 讨论与展望

急性肺损伤整体机制复杂,涉及不同分子通路之间的相互作用。PI3K/Akt 通路是急性肺损伤发病机制中的一条重要调控途径,在肺炎细胞存活和氧化应激中发挥重要作用。而中药中的天然活性成分能靶向 PI3K/Akt 信号通路干预相关疾病,且相关基础研究不断深入,取得了一定进展。近年来靶向 PI3K/Akt 信号通路逐渐成为防治急性肺损伤的研究热点。从中药活性成分研究出发,通过网络药理学、生物信息学、动物细胞实验等手段探讨中药调控 PI3K/Akt 信号通路防治急性肺损伤具有重大意义,有望成为急性肺损伤药物开发的新方向。

然而,目前 PI3K/Akt 信号通路在急性肺损伤中的作用机制不是很明确。基于上述 PI3K/Akt 信号通路在急性肺损伤中的功能,以及中药活性成分对其调控机制的总结,发现 PI3K/Akt 信号通路的激活或抑制对急性肺损伤的调控尚有争议,主要概括为①PI3K/Akt 信号通路的激活可能通过抑制细胞凋亡、自噬或抗氧化应激来减轻急性肺损伤;②PI3K/Akt 信号通路的抑制可能通过促进细胞自噬、抗炎来治疗急性肺损伤。结合现有文献,笔者总结这种明显分歧的趋势可能来源于:①PI3K/Akt 信号通路相关蛋白在不同种属、组织、细胞的代谢中具有差异性,造成 PI3K/Akt 的磷酸化水平及相关蛋白在急性肺损伤模型中存在不同的表达趋势;②PI3K/Akt 信号通路的激活和抑制与急性肺损伤的时间依赖性有关,肺损伤模型构建后,蛋白的表达量随时间发生变化,不同的观察时间节点可能存在不同的蛋白表达量;③PI3K/Akt 信号通路参与调节细胞自噬,自噬作为一种代偿机制,可以及时清除损伤、保护细胞,然而过度的自噬活化会大量降解蛋白、损伤细胞,因此自噬的不同程度可能导致 PI3K/Akt 在

急性肺损伤中的作用差异;④在急性肺损伤中,存在大量因子参与 PI3K/Akt 信号通路的调控,各个靶点间的相互作用可能对 PI3K/Akt 信号通路的功能存在影响,这种复杂的靶点间相互作用可能导致了 PI3K/Akt 的表达趋势差异。

为了进一步明确 PI3K/Akt 信号通路在急性肺损伤中的作用机制,在未来的研究中,需要对 PI3K/Akt 的代谢差异性进行深入探讨,并从时间医学角度出发,探究时间节点对急性肺损伤病理进展的影响。同时,对 PI3K/Akt 信号通路相关靶点及串扰关系进行系统挖掘,明确各个靶点间的相互作用,是未来亟待解决的问题,对急性肺损伤的认识与防治具有重大的研究价值。

本文首次对中药活性成分靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗急性肺损伤的相关研究进行总结,研究 PI3K/Akt 通路在急性肺损伤中的重要作用,探索中医药发挥多靶点效应在急性肺损伤中的治疗优势。同时,创新性地将 PI3K/Akt 通路在急性肺损伤中的争议性趋势进行归纳,并总结了结论分歧的可能来源,为进一步指导中药治疗急性肺损伤的临床应用提供新的思路。

[参考文献]

- [1] SHAW T D, MCAULEY D F, O'KANE C M. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2019, 24(1): 29-41.
- [2] MATTHAY M A, ZEMANS R L, ZIMMERMAN G A, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 18.
- [3] RUBENFELD G D, CALDWELL E, PEABODY E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1685-1693.

- [4] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: a clinical and molecular review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(4):345-350.
- [5] YAMASHITA C M, LEWIS J F. Emerging therapies for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2012, 17(1):1-4.
- [6] 苏景深,刘恩顺,赵鑫民. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展[J]. 吉林中医药, 2019, 39(5):696-700.
- [7] 孙学刚,范钦,王启瑞,等. 大承气汤对内毒素血症小鼠肺与大肠TLR4及TNF- α 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2):244-248.
- [8] 李敏,杨明会,窦永起,等. 益气活血中药对急性肺损伤机械通气后患者肺保护的临床研究[J]. 中药材, 2014, 37(11):2113-2116.
- [9] 李辉. 肺肠同治法对脓毒症相关ARDS患者机械通气时间、氧合指数及PCT的影响[J]. 中医临床研究, 2015, 7(8):118-119, 121.
- [10] 余林中,刘建新,胡孔友,等. 凉膈散对内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型Toll样受体4表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(4):334-337.
- [11] 王曾庚,聂祥碧,郭经华,等. 参附对急性肺损伤大鼠热休克蛋白70表达的影响[J]. 南昌大学学报:医学版, 2011, 51(10):22-24, 26, 107.
- [12] CANTLEY L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. Science, 2002, 296(5573):1655-1657.
- [13] YOSHIDA G J. Therapeutic strategies of drug repositioning targeting autophagy to induce cancer cell death: from pathophysiology to treatment [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):67.
- [14] XU S, WANG J, ZHONG J, et al. CD73 alleviates GSDMD-mediated microglia pyroptosis in spinal cord injury through PI3K/Akt/Foxo1 signaling [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(1):e269.
- [15] TENBAUM S P, ORDÓÑEZ-MORÁN P, PUIG I, et al. β -catenin confers resistance to PI3K and Akt inhibitors and subverts FOXO3a to promote metastasis in colon cancer[J]. Nat Med, 2012, 18(6):892-901.
- [16] WANG R C, WEI Y, AN Z, et al. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation [J]. Science, 2012, 338(6109):956-959.
- [17] MENG L, LI L, LU S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. Mol Immunol, 2018, 94:7-17.
- [18] SUN X, CHEN L, HE Z. PI3K/Akt-Nrf2 and anti-inflammation effect of macrolides in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(4):301-304.
- [19] SONG Y, WANG Z, JIANG J, et al. DEK-targeting aptamer DTA-64 attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling by suppressing TGF- β /Smad, MAPK and PI3K signalling pathway in asthma [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23):13739-13750.
- [20] PAN J, YANG Q, ZHOU Y, et al. MicroRNA-221 modulates airway remodeling via the PI3K/Akt pathway in OVA-induced chronic murine asthma [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:495.
- [21] LI Q, WANG G, XIONG S H, et al. Bu-Shen-Fang-Chuan formula attenuates cigarette smoke-induced inflammation by modulating the PI3K/Akt-Nrf2 and NF- κ B signalling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 261:113095.
- [22] HUANG C Y, DENG J S, HUANG W C, et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by Hispolon in mice, through regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways, and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy [J]. Nutrients, 2020, 12(6):1742.
- [23] ZHOU Y, YANG Y, LIANG T, et al. The regulatory effect of microRNA-21a-3p on the promotion of telocyte angiogenesis mediated by PI3K (p110 α)/Akt/mTOR in LPS induced mice ARDS [J]. J Transl Med, 2019, 17(1):427.
- [24] LI F, LI J, WANG P H, et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(12):166260.
- [25] FRUMAN D A, MEYERS R E, CANTLEY L C. Phosphoinositide kinases [J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67:481-507.
- [26] YUAN T L, CANTLEY L C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme [J]. Oncogene, 2008, 27(41):5497-5510.
- [27] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(8):606-619.
- [28] BOHDANOWICZ M, COSÍO G, BACKER J M, et al. Class I and class III phosphoinositide 3-kinases are required for actin polymerization that propels

- phagosomes[J]. *J Cell Biol*,2010,191(5):999-1012.
- [29] COFFER P J, JIN J, WOODGETT J R. Protein kinase B (c-Akt) : a multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation [J]. *Biochem J*,1998,335(Pt 1):1-13.
- [30] WOODGETT J R. Recent advances in the protein kinase B signaling pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005,17(2):150-157.
- [31] HUANG J, MANNING B D. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth [J]. *Biochem J*,2008,412(2):179-190.
- [32] GAO X, PAN D. TSC1 and TSC2 tumor suppressors antagonize insulin signaling in cell growth [J]. *Genes Dev*,2001,15(11):1383-1392.
- [33] MANNING B D, TEE A R, LOGSDON M N, et al. Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. *Mol Cell*,2002,10(1):151-162.
- [34] INOKI K, LI Y, ZHU T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling [J]. *Nat Cell Biol*,2002,4(9):648-657.
- [35] POTTER C J, PEDRAZA L G, XU T. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2 [J]. *Nat Cell Biol*,2002,4(9):658-665.
- [36] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006,124(3):471-484.
- [37] ZHANG Y, GAO X, SAUCEDO L J, et al. Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5 (6) : 578-581.
- [38] INOKI K, LI Y, XU T, et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling [J]. *Genes Dev*,2003,17(15):1829-1834.
- [39] PAN H, O'BRIEN T F, ZHANG P, et al. The role of tuberous sclerosis complex 1 in regulating innate immunity [J]. *J Immunol*,2012,188(8):3658-3666.
- [40] BYLES V, COVARRUBIAS A J, BEN-SAHRA I, et al. The TSC-mTOR pathway regulates macrophage polarization [J]. *Nat Commun*,2013,4:2834.
- [41] 李强. TIPE2调控巨噬细胞极化缓解脂多糖诱导的急性肺损伤及其机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2018.
- [42] LIU H L, ZHANG Y L, YANG N, et al. A functionalized single-walled carbon nanotube-induced autophagic cell death in human lung cells through Akt-TSC2-mTOR signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2 (5):e159.
- [43] SUN Y, LI C, SHU Y, et al. Inhibition of autophagy ameliorates acute lung injury caused by avian influenza A H5N1 infection [J]. *Sci Signal*,2012,5(212):ra16.
- [44] LI C, LIU H, SUN Y, et al. PAMAM nanoparticles promote acute lung injury by inducing autophagic cell death through the Akt-TSC2-mTOR signaling pathway [J]. *J Mol Cell Biol*,2009,1(1):37-45.
- [45] GNAD F, GUNAWARDENA J, MANN M. PHOSIDA 2011: the posttranslational modification database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 (Database issue):D253-D260.
- [46] MARTIN M, REHANI K, JOPE R S, et al. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3 [J]. *Nat Immunol*,2005,6(8):777-784.
- [47] HOFFMEISTER L, DIEKMANN M, BRAND K, et al. GSK3: a kinase balancing promotion and resolution of inflammation [J]. *Cells*,2020,9(4):820.
- [48] ELGENDY M, CIRÒ M, HOSSEINI A, et al. Combination of hypoglycemia and metformin impairs tumor metabolic plasticity and growth by modulating the PP2A-GSK3 β -MCL-1 axis [J]. *Cancer Cell*,2019,35(5):798-815, e795.
- [49] SAGREDO A I, SAGREDO E A, CAPPELLI C, et al. TRPM4 regulates Akt/GSK3- β activity and enhances β -catenin signaling and cell proliferation in prostate cancer cells [J]. *Mol Oncol*,2018,12(2):151-165.
- [50] RANEA-ROBLES P, LAUNAY N, RUIZ M, et al. Aberrant regulation of the GSK-3 β /NRF2 axis unveils a novel therapy for adrenoleukodystrophy [J]. *EMBO Mol Med*,2018,doi:10.15252/emmm.201708604.
- [51] ZHU D Z, WANG Y T, ZHUO Y L, et al. Fucoidan inhibits LPS-induced acute lung injury in mice through regulating GSK-3 β -Nrf2 signaling pathway [J]. *Arch Pharm Res*,2020,43(6):646-654.
- [52] LI R, REN T, ZENG J. Mitochondrial coenzyme Q protects sepsis-induced acute lung injury by activating PI3K/Akt/GSK-3 β /mTOR pathway in rats [J]. *Biomed Res Int*,2019,doi:10.1155/2019/5240898.
- [53] ZHANG H, SHA J, FENG X, et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3 β /STAT3-NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *Int Immunopharmacol*,2019,74:105717.
- [54] DING Z, WU X, WANG Y, et al. Melatonin prevents LPS-induced epithelial-mesenchymal transition in human alveolar epithelial cells via the GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110827.

- [55] YI L, HUANG X, GUO F, et al. GSK-3 β -dependent activation of GEF-H1/ROCK signaling promotes LPS-induced lung vascular endothelial barrier dysfunction and acute lung injury [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:357.
- [56] JIN H, YANG X, ZHAO K, et al. Glycogen synthase kinase-3 β inhibitors protect against the acute lung injuries resulting from acute necrotizing pancreatitis [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(6):e201900609.
- [57] HOEKMAN M F, JACOBS F M, SMIDT M P, et al. Spatial and temporal expression of FoxO transcription factors in the developing and adult murine brain [J]. *Gene Expr Patterns*, 2006, 6(2):134-140.
- [58] LINK W. Introduction to FOXO biology [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1890:1-9.
- [59] ZHOU J, LI H, LI X, et al. The roles of Cdk5-mediated subcellular localization of FOXO1 in neuronal death [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6):2624-2635.
- [60] VAN DER VOS K E, COFFER P J. Glutamine metabolism links growth factor signaling to the regulation of autophagy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(12):1862-1864.
- [61] BARTHEL A, SCHMOLL D, UNTERMAN T G. FoxO proteins in insulin action and metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16(4):183-189.
- [62] 何婧,王导新,邓旺. FOXO1对急性肺损伤小鼠肺泡上皮钠通道的调控作用及其机制 [J]. *吉林大学学报:医学版*, 2020, 46(6):1155-1161, 后插3.
- [63] 潘旭东,陈思文,沈旦,等. 戈米辛A通过调控TLR-4、Akt/FoxO1信号通路降低LPS诱导的大鼠急性肺损伤 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(12):1248-1252.
- [64] LI X, YUAN Z, CHEN J, et al. Microarray analysis reveals the changes of circular RNA expression and molecular mechanism in acute lung injury mouse model [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):16658-16667.
- [65] GENG P, MA T, XING J, et al. Dexamethasone ameliorates H₂S-induced acute lung injury by increasing claudin-5 expression via the PI3K pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(6):626-635.
- [66] ARTHAM S, GAO F, VERMA A, et al. Endothelial stromelysin1 regulation by the forkhead box-O transcription factors is crucial in the exudative phase of acute lung injury [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141:249-263.
- [67] WEI X, LUO L, CHEN J. Roles of mTOR signaling in tissue regeneration [J]. *Cells*, 2019, 8(9):1075.
- [68] MURUGAN A K. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:92-111.
- [69] WENDEL H G, DE STANCHINA E, FRIDMAN J S, et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy [J]. *Nature*, 2004, 428(6980):332-337.
- [70] OSAKI M, OSHIMURA M, ITO H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer [J]. *Apoptosis*, 2004, 9(6):667-676.
- [71] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2):274-293.
- [72] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1):21-35.
- [73] YANG G, MURASHIGE D S, HUMPHREY S J, et al. A positive feedback loop between Akt and mTORC2 via SIN1 phosphorylation [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(6):937-943.
- [74] ZHANG E, WANG J, CHEN Q, et al. Artesunate ameliorates sepsis-induced acute lung injury by activating the mTOR/Akt/PI3K axis [J]. *Gene*, 2020, 759:144969.
- [75] WEN H, ZHANG H, WANG W, et al. Tetrahydropalmatine protects against acute lung injury induced by limb ischemia/reperfusion through restoring PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 64:101947.
- [76] WANG Y, ZHAO B, FEI Y, et al. Ma xing shi gan decoction eliminates PM_{2.5}-induced lung injury by reducing pulmonary cell apoptosis through Akt/mTOR/p70S6K pathway in rats [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi:10.1042/BSR20193738.
- [77] LEE H C, LIU F C, TSAI C N, et al. Esculetin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via modulation of the Akt/ERK/NF- κ B and ROR γ t/IL-17 pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(3):962-974.
- [78] XIN Y, ZOU L, LANG S. 4-Octyl itaconate (4-OI) attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2):141.
- [79] QI D, HE J, WANG D, et al. 17 β -estradiol suppresses lipopolysaccharide-induced acute lung injury through PI3K/Akt/SGK1 mediated up-regulation of epithelial

- sodium channel (ENaC) *in vivo* and *in vitro* [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):159.
- [80] REDDY N M, POTTETI H R, VEGIRAJU S, et al. PI3K-Akt signaling via Nrf2 protects against hyperoxia-induced acute lung injury, but promotes inflammation post-injury independent of Nrf2 in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129676.
- [81] JIANG Y, XIA M, XU J, et al. Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema through the epithelial sodium channel (ENaC) via the PI3K/Akt/Nedd4-2 pathway in LPS-induced acute lung injury [J]. *Immunol Res*, 2021, 69(2):162-175.
- [82] FU Z, JIANG Z, GUO G, et al. RHKGF-2 attenuates smoke inhalation lung injury of rats via activating PI3K/Akt/Nrf2 and repressing FoxO1-NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:641308.
- [83] FEI X, ZIQIAN Y, BINGWU Y, et al. Aldosterone alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating epithelial sodium channel through PI3K/Akt/SGK1 signaling pathway [J]. *Mol Cell Probes*, 2021, 57:101709.
- [84] YAN X, LI W, YANG L, et al. MiR-135a protects vascular endothelial cells against ventilator-induced lung injury by inhibiting PHLPP2 to activate PI3K/Akt pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3):1245-1258.
- [85] CHEN S, LI K, ZHONG X, et al. Sox9-expressing cells promote regeneration after radiation-induced lung injury via the PI3K/Akt pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):381.
- [86] DAI Y, LIU J, ZHANG X, et al. HSPA12A improves endothelial integrity to attenuate lung injury during endotoxemia through activating ERKs and Akt-dependent signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:107987.
- [87] SHI J, YU J, ZHANG Y, et al. PI3K/Akt pathway-mediated HO-1 induction regulates mitochondrial quality control and attenuates endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(12):1795-1809.
- [88] YANG J, LI S, WANG L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MERTK-dependent activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:850.
- [89] LI J, MA J, LI M, et al. GYY4137 alleviates sepsis-induced acute lung injury in mice by inhibiting the PDGFR β /Akt/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 271:119192.
- [90] HUANG J, NONG X, CHEN Y, et al. 3-O-trans-caffeoyloleanolic acid improves acute lung injury via anti-inflammation and antioxidative stress-involved PI3K/Akt pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 98(1):114-126.
- [91] PEI C, WANG F, HUANG D, et al. Astragaloside IV protects from PM2.5-induced lung injury by regulating autophagy via inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:4707-4721.
- [92] MEYER N J, HUANG Y, SINGLETON P A, et al. GADD45a is a novel candidate gene in inflammatory lung injury via influences on Akt signaling [J]. *FASEB J*, 2009, 23(5):1325-1337.
- [93] WU X M, JI K Q, WANG H Y, et al. MicroRNA-339-3p alleviates inflammation and edema and suppresses pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in mice with severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by regulating Anxa3 via the Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6704-6714.
- [94] LI L F, LEE C S, LIN C W, et al. Trichostatin A attenuates ventilation-augmented epithelial-mesenchymal transition in mice with bleomycin-induced acute lung injury by suppressing the Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172571.
- [95] LEE J P, LI Y C, CHEN H Y, et al. Protective effects of luteolin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves inhibition of MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in neutrophils [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7):831-838.
- [96] BREALEY D, BRAND M, HARGREAVES I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [J]. *Lancet*, 2002, 360(9328):219-223.
- [97] HART P C, MAO M, DE ABREU A L, et al. MnSOD upregulation sustains the Warburg effect via mitochondrial ROS and AMPK-dependent signalling in cancer [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6053.
- [98] LUO X, LIN B, GAO Y, et al. Genipin attenuates mitochondrial-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation via the PI3K/AKT pathway in acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105842.
- [99] QU L, CHEN C, HE W, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating autophagy through the PI3K/AKT/mTOR

- pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (4) : 2042-2055.
- [100] MATTHAY M A, ZIMMERMAN G A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33 (4):319-327.
- [101] YAO J, PAN D, ZHAO Y, et al. Wogonin prevents lipopolysaccharide-induced acute lung injury and inflammation in mice via peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated attenuation of the nuclear factor-kappaB pathway [J]. *Immunology*, 2014, 143(2):241-257.
- [102] WU G, DU L, ZHAO L, et al. The total alkaloids of *Aconitum tanguticum* protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(3):1483-1491.
- [103] HSIEH Y H, DENG J S, CHANG Y S, et al. Ginsenoside Rh2 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR, Raf-1/MEK/ERK, and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathways in mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):1208.
- [104] WANG K, ZHANG Y, CAO Y, et al. Glycyrrhetic acid alleviates acute lung injury by PI3K/AKT suppressing macrophagic Nlrp3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532(4):555-562.
- [105] ZHOU B, WENG G, HUANG Z, et al. Arctiin prevents LPS-induced acute lung injury via inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6):2129-2135.
- [106] ZHAO M, LI C, SHEN F, et al. Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/AKT pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3):2228-2234.
- [107] 任辉邦, 张斌, 尹启超, 等. 山姜素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 通路减少炎症和氧化应激反应改善盲肠结扎和穿刺诱导的脓毒症大鼠的急性肺损伤 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7):575-583.
- [108] ZHAO W, JIA L, YANG H J, et al. Taurine enhances the protective effect of dexmedetomidine on sepsis-induced acute lung injury via balancing the immunological system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:1362-1368.
- [109] WANG X, ZHANG C, CHEN C, et al. Alllicin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in neonatal rats via the PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):6777-6783.
- [110] LI R, ZOU X, HUANG H, et al. HMGB1/PI3K/Akt/mTOR signaling participates in the pathological process of acute lung injury by regulating the maturation and function of dendritic cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1104.
- [111] ABD EL-GHAFAR O A M, HASSANEIN E H M, SAYED A M, et al. Acetovanillone prevents cyclophosphamide-induced acute lung injury by modulating PI3K/Akt/mTOR and Nrf2 signaling in rats [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8):4499-4510.
- [112] WANG Y, WANG X, ZHANG L, et al. Alleviation of acute lung injury in rats with sepsis by resveratrol via the phosphatidylinositol 3-kinase/nuclear factor-erythroid 2 related factor 2/heme oxygenase-1 (PI3K/Nrf2/HO-1) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3604-3611.
- [113] GUOHUA F, TIEYUAN Z, RUI W, et al. Oxypaeoniflorin prevents acute lung injury induced by lipopolysaccharide through the PTEN/Akt pathway in a Sirt1-dependent manner [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6878026.
- [114] WANG X, LIU M, ZHU M J, et al. Resveratrol protects the integrity of alveolar epithelial barrier via SIRT1/PTEN/p-Akt pathway in methamphetamine-induced chronic lung injury [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (3):e12773.
- [115] LV Y, JIANG H, LI S, et al. Sulforaphane prevents chromium-induced lung injury in rats via activation of the Akt/GSK-3 β /Fyn pathway [J]. *Environ Pollut*, 2020, 259:113812.
- [116] LIU B, YU H, BAIYUN R, et al. Protective effects of dietary luteolin against mercuric chloride-induced lung injury in mice: Involvement of AKT/Nrf2 and NF- κ B pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 113:296-302.
- [117] SUN K, HUANG R, YAN L, et al. Schisandrin attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating TLR-4 and Akt/FoxO1 signaling pathways [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1104.
- [118] 郭梅, 王永兴. 川芎嗪对油酸诱导的大鼠急性肺损伤抗炎和稳定血管的作用 [J]. *临床误诊误治*, 2018, 31 (12):80-86.
- [119] 周定耕, 詹向阳, 张永虎, 等. 藻蓝素对脓毒性急性肺损伤大鼠血红素氧合酶-1 表达的影响及分子机制 [J]. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(2):125-128.
- [120] 黄倩. 红景天苷对大鼠急性肺损伤的修复作用 [D]. 杭州:浙江大学, 2017.

- [121] 李雯,陈兰,戚迪,等. 枸杞多糖通过 Akt/eNOS 通路减轻 LPS 致 ARDS 小鼠肺损伤[J]. 中国药理学通报, 2018,34(9):1258-1263.
- [122] YU X, YU S, CHEN L, et al. Tetrahydroberberubine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by down-regulating MAPK, AKT, and NF- κ B signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82:489-497.
- [123] MA C, ZHU L, WANG J, et al. Anti-inflammatory effects of water extract of *Taraxacum mongolicum* hand. -Mazz on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2015,168:349-355.
- [124] JIANG K, GUO S, YANG C, et al. Barbaloin protects against lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by inhibiting the ROS-mediated PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64: 140-150.
- [125] LEE C Y, YANG J J, LEE S S, et al. Protective effect of Ginkgo biloba leaves extract, EGb761, on endotoxin-induced acute lung injury via a JNK- and Akt-dependent NF- κ B pathway [J]. J Agric Food Chem, 2014,62(27):6337-6344.
- [126] CHEN W Y, HUANG Y C, YANG M L, 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.
- [127] HE X, WU J, TAN T, et al. Quassinoids from *Brucea javanica* and attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B pathways[J]. Fitoterapia, 2021,153:104980.
- [128] YEH Y C, YANG C P, LEE S S, et al. Acute lung injury induced by lipopolysaccharide is inhibited by wogonin in mice via reduction of Akt phosphorylation and RhoA activation [J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68 (2):257-263.
- [129] HO Y C, LEE S S, YANG M L, et al. Zerumbone reduced the inflammatory response of acute lung injury in endotoxin-treated mice via Akt-NF κ B pathway [J]. Chem Biol Interact, 2017,271:9-14.
- [130] DE OLIVEIRA M T P, DE Sá COUTINHO D, TENÓRIO DE SOUZA É, et al. Orally delivered resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules ameliorate LPS-induced acute lung injury via the ERK and PI3K/Akt pathways [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5215-5228.
- [131] NIE Y, WANG Z, CHAI G, et al. Dehydrocostus lactone suppresses LPS-induced acute lung injury and macrophage activation through NF- κ B signaling pathway mediated by p38 MAPK and Akt [J]. Molecules, 2019,24(8):1510.
- [132] 刘文,康凯,张健楠,等. 槲皮素对小鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 川北医学院学报, 2021,36(7):817-820,825.
- [133] 卫莹,魏红燕,张蕊萌,等. 榛蘑粗多糖对脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 食品与发酵工业, 2020,46(24):80-84.
- [134] 杨莉,郑建臣,王玉华,等. 桑黄素对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(20):2438-2445.
- [135] 钱进先. 丹参酮 II_A 磺酸钠对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的作用及机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2019.
- [136] 张娟娟,胡仕祥,李华,等. 川芎嗪对内毒素诱导的急性肺损伤大鼠肺纤维化和炎症反应的调节作用[J]. 中国医院药学杂志, 2019,39(3):259-264.
- [137] 王泽普. 紫草素对重症急性胰腺炎大鼠急性肺损伤 PI3K-Akt 通路的作用研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.

[责任编辑 周冰冰]