

金振口服液对 LPS 致急性肺损伤模型小鼠 NF- κ B, MAPK 信号通路的影响

宗绍波, 孙兰, 吕耀中, 周军, 王振中, 萧伟*

(江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的:探讨金振口服液(JZKFY)对脂多糖(LPS)致急性肺损伤(ALI)模型小鼠的影响及其分子水平作用机制。方法:小鼠随机分为正常组、模型组、醋酸地塞米松组、金振口服液高、中、低(4.4, 2.2, 1.1 g·kg⁻¹)剂量组,各给药组给予相应剂量药物,正常组和模型组灌胃同等剂量的生理盐水,1次/d,连续7d后,模型组及药物组小鼠腹腔注射LPS(10 mg·kg⁻¹)复制急性肺损伤小鼠模型,正常组腹腔注射同等剂量的生理盐水。6h后采集小鼠肺组织,测定左肺湿/干质量比(W/D);酶联免疫吸附法(ELISA)检测肺组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1 β ;蛋白免疫印迹法(Western blot)测定肺组织中p65, I κ B α , ERK1/2, p38蛋白及其磷酸化蛋白表达水平。结果:与正常组比较,模型组小鼠W/D显著升高($P < 0.01$),肺组织中TNF- α , IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$), p65, I κ B α , ERK1/2, p38蛋白磷酸化水平显著上调($P < 0.01$)。与模型组比较,金振口服液低、高剂量及地塞米松组W/D显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);金振口服液各剂量组及地塞米松组肺组织中TNF- α , IL-1 β 水平显著降低;金振口服液各剂量组及地塞米松组p65, I κ B α , p38蛋白磷酸化水平显著下调($P < 0.05$, $P < 0.01$),金振口服液高剂量、地塞米松组ERK1/2蛋白磷酸化水平显著下调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:金振口服液能够有效改善LPS诱导的ALI肺组织间质性水肿及降低致炎细胞因子的含量,其作用机制与抑制p65, I κ B α , ERK1/2, p38多个靶蛋白磷酸化,从而阻断核转录因子- κ B(NF- κ B),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)炎症通路的信号传导密切相关。

[关键词] 金振口服液; 急性肺损伤; 脂多糖; 丝裂原活化蛋白激酶; 核转录因子- κ B

[中图分类号] R22;R24;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0155-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180733

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180118.0840.001.html>

[网络出版时间] 2018-01-20 9:01

Effect of Jinzhen Oral Liquid on NF- κ B, MAPK Signaling Pathway in Mice with LPS-induced Acute Lung Injury

ZONG Shao-bo, SUN Lan, LYU Yao-zhong, ZHOU Jun, WANG Zhen-zhong, XIAO Wei*

(Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect and mechanism of Jinzhen oral liquid (JZOL) on lipopolysaccharide (LPS) -induced acute lung injury (ALI) model in mice. **Method:** Mice were randomly divided into normal control group, model group, dexamethasone group (DEX), JZOL high (JZOLG), medium (JZOLZ) and low (JZOLD) dose (4.4, 2.2, 1.1 g·kg⁻¹) groups. Corresponding dose of medicine was given in the treatment groups, and the mice in normal group and model group received the same dose of normal saline, once a day for 7 days. Then the ALI models were induced by intraperitoneal injection of LPS (10 mg·kg⁻¹), while the mice in normal group received intraperitoneal injection of the same dose of normal saline. Six hour later, the lung

[收稿日期] 20171010(010)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

[第一作者] 宗绍波, 硕士, 主管中药师, 从事中药新药开发, Tel: 0518-81152297, E-mail: 15189026165@163.com

[通信作者] * 萧伟, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发, Tel: 0518-81152337, E-mail: wzhzh-nj@163.com

tissues were taken; left lung wet-to-dry ratio (W/D) was measured; tumor necrosis factor (TNF) $-\alpha$, and interleukin (IL) -1β in lung tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the protein expression levels of p65, I κ B α , ERK1/2, p38 protein and their phosphorylation levels in lung tissues were detected by Western blot. **Result:** As compared with the normal group, the W/D, levels of TNF- α , IL-1 β and the phosphorylation expression levels of p65, I κ B, p38 protein were increased in the model group ($P < 0.01$). As compared with the model group, the W/D was significantly decreased in JZOLD, JZOLG and DEX groups; the levels of TNF- α and IL-1 β were decreased significantly, and the phosphorylation expression levels of p65, I κ B, p38 protein were significantly down-regulated in JZOLG, JZOLZ, JZOLD, and DEX groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); and the phosphorylation expression level of ERK1/2 was significantly down-regulated in JZOLG and DEX groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** JZOLY can effectively improve the interstitial edema of the lung tissues and reduce inflammatory cytokines in mice with LPS-induced ALI. The mechanism is closely associated with inhibiting the phosphorylation levels of p65, I κ B α , ERK1/2 and p38, blocking nuclear transcription factor-kappa B (NF- κ B) and mitogen activated protein kinase (MAPK) inflammatory pathway.

[**Key words**] Jinzhen oral liquid; acute lung injury; lipopolysaccharide (LPS); mitogen activated protein kinase (MAPK); nuclear transcription factor-kappa B (NF- κ B)

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由多种炎性介质及免疫细胞共同参与,临床表现为急性、进行性呼吸窘迫和顽固性低氧血症一种呼吸道感染类疾病。ALI的发生发展与肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-1 β 等炎症细胞因子的大量释放密切相关^[1-2],上述前炎细胞因子能够进一步激活细胞内相关炎症信号通路,在肺内呈级联放大的瀑布样炎症反应,最终造成肺泡-毛细血管继发性弥漫性肺实质损伤^[3]。因此,目前研究认为^[1,4]ALI发病机制与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR-4)信号通路的活化密切相关。细胞膜上TLR-4能够特异性识别脂多糖(LPS),通过TLR-4跨膜信号转导激活下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)炎症信号通路,调控相关炎症因子基因转录,从而促进TNF- α , IL-1 β 等促炎细胞因子的合成和释放,而大量的炎症因子又能进一步放大炎症反应,因此抑制MAPK, NF- κ B信号通路的激活和传导对治疗ALI具有重要意义。

传统中医学理论多将ALI归属为“肺热证”、“喘证”、“结胸”等范畴^[5],金振口服液源自民间儿科经验方羚羊清肺散,除去朱砂,由羚羊角、黄芩、平贝母、大黄、石膏、牛黄、青礞石、甘草8味药材组成,具清热解暑、祛痰止咳之功效,临床用于小儿急性风热闭肺、痰热壅肺、热毒炽盛所致的发热、咳嗽、咳吐黄痰、咳吐不爽等小儿急性支气管炎、小儿肺炎等疾病治疗或者辅助治疗。羚羊角属于国家一级保护动

物,数量稀少,而《医林纂要》中记载有山羊角“功用近羚羊角”,故用山羊角替代羚羊角。前期研究^[5-6]表明改剂型后金振口服液同样具有明显的解热、抗炎、镇咳等药理作用,且临床疗效显著,安全性好^[7];其次,还能够有效改善LPS诱导的急性肺损伤,改善肺血管通透性,肺内中性粒细胞聚集,降低TNF- α , IL-1 β , IL-6炎症因子的水平,且能提高氧化应激能力及下调炎症反应。但金振口服液如何抑制促炎因子的合成和释放的上游信号转导的调控机制尚不清楚,因此,本研究以ALI模型小鼠为载体,通过考察金振口服液对MAPK, NF- κ B信号通路中关键信号传导蛋白的影响,进一步探讨其对ALI病症下过度炎症反应的作用靶点及调控机制,为临床用药提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 选择ICR小鼠60只,雄性,体质量18~20g,清洁级,合格证号SCXK(沪)2013-0016,上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物实验开展通过了中国药科大学实验动物伦理委员会的批准。

1.2 药物与试剂 金振口服液(江苏康缘药业股份有限公司,批号160315);醋酸地塞米松片(辰欣药业股份有限公司,批号110703203);LPS(美国Sigma公司,批号084M4118V);IL-1 β , TNF- α 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(美国eBioscience公司,批号分别为BMS6002, BMS607);ERK1 + ERK2, p38, p38(phospho T180 + Y182), p65, p65(phospho S276), I κ B α , I κ B α (phospho S36)抗体(英国Abcam

公司,批号分别为 ab54230, ab170099, ab45381, ab32536, ab194726, ab32518, ab133462); phospho-p44/42MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) Rabbit mAb, HRP 标记的羊抗兔的二抗(美国 CST 公司,批号分别为 4370s, 7074); Precision plus Protein™ Dual color Standards (美国 Bio-Rad 公司,批号 64075570)。

1.3 仪器 POWER PAC 基础型电源,蛋白质小型垂直电泳槽,蛋白质小型转印槽,ChemiDoc XRS 型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司); FlexStation 3 型多功能酶标仪工作站(美国 Molecular Devices 公司); BS224S 型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); CENTRIFUGE5840 型冷冻离心机(Eppendorf 公司); DHG-9076A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海惊宏实验设备有限公司); Tissuelyser-24 型全自动样品快速研磨机(上海净信科技实业发展有限公司); Milli-Q Advantage A10 型超纯水仪(美国 Millipore 公司); AF103-AS 型雪花制冰机(意大利科茨曼公司)。

2 方法

2.1 动物分组及造模^[8-9] 取 60 只小鼠随机分为 6 组,分别为正常组,模型组,醋酸地塞米松组(2 mg·kg⁻¹),金振口服液高、中、低剂量组(4.4, 2.2, 1.1 g·kg⁻¹),各药物组连续灌胃给药 7 d,正常组和模型组灌胃给予等体积生理盐水,灌胃体积 10 mL·kg⁻¹。末次给药 1 h 后,除正常组外,其余各组小鼠腹腔注射(10 mg·kg⁻¹) LPS 复制 ALI 模型。

2.2 标本采集及处理 各组小鼠建模 6 h 后脱颈椎处死,打开胸腔迅速取新鲜左肺组织,用于检测肺湿/干重(W/D)比;冰上取右肺中叶组织和右肺后叶组织 -80 °C 保存备用。

2.3 肺组织 W/D 取新鲜左肺组织,称量肺组织湿重,放置于恒温鼓风干燥箱 80 °C 烘烤 24 h,再称量干重,计算 2 次质量之比即为肺组织 W/D = 肺湿重(mg)/肺干重(mg)。

2.4 ELISA 检测肺组织中 TNF- α , IL-1 β 含量 称取适量冻存的右肺中叶组织置于 2 mL 离心管中,加适量 9 倍体积生理盐水, Tissuelyser-24 全自动样品快速研磨机研磨制成组织匀浆,4 °C, 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 后,吸取上清,严格按照试剂盒说明书测定 TNF- α , IL-1 β 含量。

2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肺组织中 p65, I κ B, ERK1/2, p38 蛋白及其磷酸化蛋白表达水平 称取适量冻存的右肺后叶组织,用 RIPA 裂解

液提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。各组取总蛋白样品 50 μ g,行 12% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),湿法转膜法转至硝酸纤维素滤膜上后,5% 脱脂牛奶封闭 2 h, TBST 洗涤后,加入一抗稀释液(1:1 000),4 °C,孵育过夜。次日 TBST 洗涤后加入辣根过氧化物酶(HRP)耦联的羊抗兔 IgG(1:1 000),室温孵育 2 h。TBST 洗膜 3 次后,ECL 法显色后,于凝胶成像系统中采集图像信息及测定条带的灰度值。

2.6 统计学方法 采用 Graphpad Prism 5.0 统计作图分析软件进行数据统计学处理,统计学数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3 结果

3.1 金振口服液对肺组织 W/D 的影响 与正常组比较,模型组小鼠肺组织 W/D 显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,地塞米松、金振口服液高、低剂量组小鼠肺组织 W/D 显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),其他各组间均无显著性差异。见表 1。

表 1 金振口服液对肺湿干重比的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Jinzhen oral liquid on left lung W/D($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	W/D
正常	-	10	4.47 ± 0.11
模型	-	8	4.76 ± 0.22 ²⁾
地塞米松	0.002	8	4.50 ± 0.13 ⁴⁾
金振口服液	1.1	8	4.48 ± 0.19 ³⁾
	2.2	8	4.60 ± 0.17
	4.4	8	4.43 ± 0.17 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 金振口服液对肺组织中 TNF- α , IL-1 β 细胞因子的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺组织中 TNF- α , IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,地塞米松、金振口服液各剂量组 TNF- α , IL-1 β 含量均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

3.3 金振口服液对肺组织中 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白磷酸化水平的影响 与正常组比较,模型组 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白磷酸化水平显著升高($P < 0.01$),金振口服液中、低剂量组 ERK1/2 蛋白磷酸化水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,地塞米松、金振口服液中、高剂量组 p65, I κ B α , p38 蛋白磷酸化水平显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),金振口服液高剂量组 ERK1/2 蛋白磷酸化水平显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),其他各组间均无显著性差

表 2 金振口服液对 TNF- α , IL-1 β 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TNF- α	IL-1 β
正常	-	0.250 ± 0.055	0.045 ± 0.003
模型	-	1.628 ± 0.125 ²⁾	0.197 ± 0.194 ²⁾
地塞米松	0.002	0.945 ± 0.218 ³⁾	0.163 ± 0.154 ⁴⁾
金振口服液	1.1	1.333 ± 0.274 ³⁾	0.159 ± 0.228 ³⁾
	2.2	1.178 ± 0.250 ⁴⁾	0.143 ± 0.247 ⁴⁾
	4.4	1.186 ± 0.239 ⁴⁾	0.143 ± 0.232 ⁴⁾

表 3 金振口服液对 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白磷酸化水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effect of Jinzhen oral liquid on expression level of phosphorylation of p65, I κ B α , ERK1/2, p38 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	p-p65/p65	p-I κ B α /I κ B α	p-ERK1/2/ERK1/2	p-p38/p38
正常	-	0.55 ± 0.04	0.58 ± 0.06	0.20 ± 0.06	0.31 ± 0.06
模型	-	1.06 ± 0.25 ²⁾	0.97 ± 0.07 ²⁾	0.65 ± 0.04 ²⁾	0.97 ± 0.17 ²⁾
地塞米松	0.002	0.63 ± 0.06 ⁴⁾	0.51 ± 0.06 ⁴⁾	0.23 ± 0.11 ⁴⁾	0.62 ± 0.14 ³⁾
金振口服液	1.1	0.89 ± 0.06	1.10 ± 0.15	0.50 ± 0.05	0.86 ± 0.07
	2.2	0.61 ± 0.06 ⁴⁾	0.60 ± 0.08 ⁴⁾	0.47 ± 0.04 ³⁾	0.55 ± 0.10 ⁴⁾
	4.4	0.59 ± 0.08 ⁴⁾	0.58 ± 0.05 ⁴⁾	0.44 ± 0.04 ³⁾	0.57 ± 0.19 ⁴⁾

异。见表 3, 图 1。

4 讨论

LPS 是革兰氏阴性菌外膜的主要成分, 作为 ALI 动物模型复制的主要致病原, 其能够诱导巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞及内皮细胞产生大量炎症因子和氧自由基, 增加肺泡毛细血管通透性, 导致间质性水肿, 最终严重损伤肺组织直至呼吸衰竭。静脉注射、腹腔注射、气道内滴注及雾化吸入 LPS 均可成功复制急性肺损伤动物模型。腹腔注射 LPS 法简单易于操作, 具有良好的可控性, 可避免手术损

腹腔注射 LPS 6 h 后, 模型小鼠肺组织 W/D 升高, 模型小鼠肺组织 TNF- α , IL-1 β 水平, 可见 LPS 诱发小鼠肺组织严重的肺组织间质性水肿及过度炎症反应, ALI 小鼠模型复制成功。前期研究^[5]显示金振口服液能够有效改善 LPS 诱导的 ALI 炎症反应, 改善肺血管通透性, 肺内中性粒细胞聚集, 降低血清中 TNF- α , IL-1 β 炎症细胞因子的水平。实验结果显示, 金振口服液干预后, 模型小鼠 W/D 显著降低, 引起肺部组织水肿; 其次, 肺组织 TNF- α , IL-1 β 水平显著降低, 这也与前期实验血清中二者水平变化结果相一致, 验证了金振口服液通过抑制炎症因子的合成和释放缓解肺组织过度炎症反应。

NF- κ B 是早期诱导炎症因子释放的重要核转录因子, 在静息状态下, NF- κ B p65 结合胞浆内的抑制蛋白 I κ B 以无活性的复合物状态存在。受到外界刺激后, I κ B 发生磷酸化及降解后, 与 NF- κ B p65 二聚体解离, 促使 NF- κ B p65 磷酸化转移至胞核内, 从而调控炎症因子等基因的转录表达^[10]。MAKPs 信号转导通路是细胞内存在的一类丝/苏氨酸蛋白激酶, 与细胞增殖、分化、凋亡及炎症等众多疾病发生发展密切相关, 主要包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated protein kinases, ERKs) 通路, c-jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase JNK) 通路, p38 通路和 ERKS 通路。众多研究^[11-13]

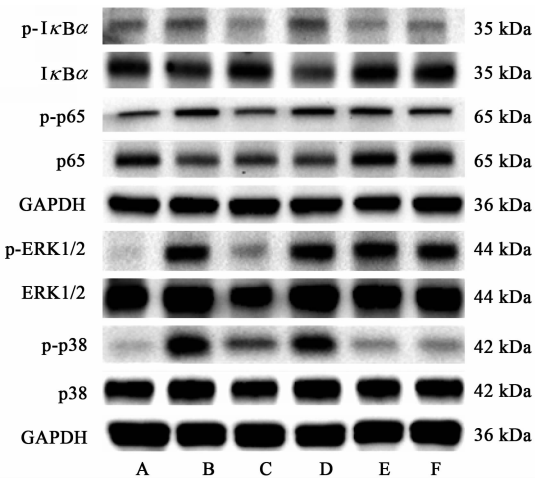


图 1 金振口服液对 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白磷酸化水平的影响
Fig. 1 Effect of Jinzhen oral liquid on expression level of phosphorylation of p65, I κ B α , ERK1/2, p38

伤所造成的影响, 因此采用腹腔注射高剂量的 LPS。TNF- α , IL-1 β 是 LPS 诱导产生的主要促炎细胞因子, 也是启动瀑布级联炎症反应的主要上游介质, 能够诱导中性粒细胞等免疫细胞向肺部病变组织趋化、迁移和浸润, 并进一步诱导免疫细胞释放炎症介质, 损害肺泡表面活性物质系统, 促进炎症反应^[5]。TNF- α 是炎症反应的始动因子, 能够促进 IL-1 β , IL-6 和 ICAM 黏附因子的合成释放, IL-1 β 是促进趋化因子表达, 白细胞浸润的主要因素。实验结果显示,

表明 ERK1/2, JNK 和 p38 在急性肺损伤等炎症疾病密切相关, 可被 LPS, 肿瘤坏死因子等多种应急刺激激活。MAPK 激活后 ERK, p38, JNK 蛋白磷酸化后转移至细胞核内单独或相互联合诱导相关炎症因子靶基因表达, 促进炎症反应^[14]。实验结果表明, ALI 模型小鼠肺组织中 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白磷酸化水平均显著升高, 且 TNF- α , IL-1 β 炎症细胞因子水平也显著, 表明模型小鼠肺组织中 NF- κ B, MAPK 信号通路被激活, 进而促进了下游炎症因子的转录表达; 金振口服液干预后小鼠肺组织中上述蛋白磷酸化水平均下降, 提示金振口服液能够通过抑制 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 蛋白的磷酸化, 阻断 NF- κ B, MAPK 信号通路的信号传导, 从而影响炎症因子的基因转录, 减少炎症因子的表达释放, 最终缓解 ALI 的炎症反应及其造成的肺组织损伤, 这表明金振口服液能够通过不同炎症信号通路中多个关键转导蛋白表达的调控发挥保护作用。

金振口服液中山羊角能平肝熄风、清热解暑; 大黄能够增强细胞免疫功能, 具有抗菌、抗病毒的作用; 平贝母清热润肺、化痰止咳、散结消痞, 能够抑制咳嗽中枢而具显著镇咳作用, 还能扩张支气管; 黄芩功能清热燥湿、泻火解毒, 黄芩苷为主要活性成分, 具有降压、清除自由基、抗菌和抑制病毒作用; 人工牛黄有清热解暑、化痰定惊之功效, 含有牛磺酸和去氧胆酸, 均具有良好的解热作用; 石膏能解肌清热、除烦止渴, 甘草润肺止咳、调和诸药, 故全方 8 味药共奏清热解暑、祛痰止咳之功效^[15]。

综上所述, 高剂量 LPS 能够成功激活 NF- κ B, MAPK 炎症信号通路, 诱导释放大量的炎症因子, 最终形成级联放大的瀑布样炎症反应及继发性肺损伤。而金振口服液能够有效降低 ALI 模型小鼠肺组织中炎症因子水平, 改善由过度炎症反应造成的肺组织损伤, 其作用机制可能是通过抑制 p65, I κ B α , ERK1/2, p38 多个蛋白磷酸化, 阻断 NF- κ B, MAPK 信号通路的激活与信号传导, 从而发挥治疗作用, 这也验证了金振口服液多成分、多途径、多靶点的效应特点。但也有研究显示 MAPK 也可通过活化 NF- κ B 调控下游炎症因子的转录表达, 可见细胞内信号通路之间存在复杂的交汇作用^[11, 16], 因此金振口服液对上述炎症信号通路网络的调控作用还有待进一步的探究。

[参考文献]

[1] Matthay M A, Zemans R L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [J].

Ann Rev Pathol, 2011, 6(1): 147-163.

[2] WANG R, LU B, Gerard C, et al. C5L2, the second C5a anaphylatoxin receptor, suppresses LPS-induced acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(5): 657-666.

[3] 秦丽, 李敏, 窦永起. 基于 TLR-4 信号通路的中药防治急性肺损伤的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 802-805.

[4] 王凯, 刘小虹. 喘可治对小鼠急性肺损伤 TLR/NF- κ B/NLRP3 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 237-242.

[5] 李素君, 韩兆忠, 秦萍, 等. 金振口服液对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的实验研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(9): 1959-1965.

[6] 孙兰, 李家春, 徐连明, 等. 不同工艺金振口服液药效实验比较研究 [J]. 中医药导报, 2014, 20(9): 79-81.

[7] 李瑾. 金振口服液临床应用进展 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(8): 118-119.

[8] SHEN W F, GAN J X, XU S W, et al. Penethylidene hydrochloride attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF- κ B pathway [J]. Pharmacol Res, 2009, 60(4): 296-302.

[9] 许敏, 李志超, 董明清, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对脂多糖致小鼠急性肺损伤的预防与治疗作用及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 477-481.

[10] 代艳文, 袁丁, 万静枝, 等. 竹节参总皂苷通过 NF- κ B 通路对 LPS 致 RAW264.7 细胞炎症的保护作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2076-2080.

[11] 宋来新, 张长城, 王婷, 等. 淫羊藿总黄酮通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路减轻自然衰老大鼠脑组织炎症反应 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 84-90.

[12] 卫智权, 阎莉, 邓家刚, 等. 芒果苷对脂多糖诱导的慢性炎症大鼠 MAPK 通路及血清细胞因子的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 52-58.

[13] 李姿慧, 王键, 蔡荣林. 参苓白术散通过 ERK/p38 MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1883-1888.

[14] 刘丹丹, 曹纲, 张琦, 等. 三叶青黄酮经 p38MAPK 和 NF- κ B 途径抑制老年小鼠急性肺损伤 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1725-1730.

[15] 陆权, 鲍一笑, 王薇, 等. 金振口服液有效性和安全性的多中心、随机对照临床研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(5): 383-387.

[16] 刘辉, 姚咏明. 细胞内炎症信号通路交汇作用研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 21(8): 1607-1613, 1627.

[责任编辑 全燕]