

# 蒲地蓝消炎口服液对脂多糖致大鼠急性肺损伤的影响

杨依靠, 张广平, 高云航, 马梦, 高双荣, 李晗, 宋玲, 叶祖光\*  
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**探讨蒲地蓝消炎口服液(PDL)对脂多糖(LPS)导致的大鼠急性肺损伤的影响及作用机制。**方法:**72只Wistar大鼠,按体重随机分为空白组,模型组,地塞米松组,PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组。模型组,地塞米松组,PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组雾化吸入LPS制备大鼠急性肺损伤模型。检测各组大鼠肺泡灌洗液(BALF)中白细胞总数,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测肺组织中核转录因子-κB(NF-κB),白细胞介素-10(IL-10)的含量,苏木素-伊红(HE)染色观察肺组织形态学改变,探讨不同剂量PDL对急性肺损伤大鼠的影响。**结果:**与模型组比较,PDL 7,3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组BALF中白细胞总数明显降低( $P < 0.05$ );PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组NF-κB表达量明显降低( $P < 0.05$ );PDL 3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组IL-10表达量明显升高( $P < 0.05$ );PDL 7 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组肺组织中炎症反应减轻,水肿、瘀血等病理改变明显缓解( $P < 0.05$ )。**结论:**PDL对急性肺损伤模型具有保护作用,可减轻大鼠急性肺损伤模型中肺组织的炎症反应,其机制与NF-κB,IL-10的表达相关,对肺组织的病理损伤有修复作用。

**[关键词]** 蒲地蓝消炎口服液;急性肺损伤;脂多糖;炎症因子;免疫调节

**[中图分类号]** R285;R563.1;R364.5;R361+.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0055-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191338

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190318.1311.004.html>

**[网络出版时间]** 2019-03-19 13:28

## Effect of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid on Acute Lung Injury Rat Induced by Lipopolysaccharide

YANG Yi-fei, ZHANG Guang-ping, GAO Yun-hang, MA Meng, GAO Shuang-rong,  
LI Han, SONG Ling, YE Zu-guang\*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect and mechanism of Pudilan Xiaoyan oral liquid (PDL) on the acute lung injury rat induced by lipopolysaccharide (LPS). **Method:** The 72 Wistar rats were randomly divided into control group, model group, dexamethasone group, PDL 7, 3.5, 1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group according to body weight. The acute lung injury model was made through inhalation with lipopolysaccharide in the model group, hexadecadrol group, PDL 7, 3.5, 1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group. To examining each rat alveolar lavage fluid (BALF) of the total number of white blood cells, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of nuclear transcription factors-kappa B (NF-κB) and interleukin-10 (IL-10). Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe morphological changes of lung tissue and explore different doses of PDL effect on acute lung injury in rats. **Result:** Compared with model group, the account of leukocyte in BALF decreased significantly in PDL 7 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group and PDL 3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group ( $P < 0.05$ ). The expression of NF-κB significantly decreased in PDL 7, 3.5, 1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group ( $P < 0.05$ ). And the expression of IL-10 significantly increased in PDL 3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group ( $P < 0.05$ ). In PDL 7 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> group, the inflammation, edema and congestion in lung tissue reduced ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** PDL has a significant protective effect on the inflammation of acute

**[收稿日期]** 20181218(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(31702208);国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101002-001-006)

**[第一作者]** 杨依靠,博士,助理研究员,从事中药药理及毒理病理学研究,E-mail:yangyifei1987@163.com

**[通信作者]** \*叶祖光,硕士,首席研究员,从事中药药理毒理学研究,E-mail:zyge@icmm.ac.cn

lung injury model, and its mechanism is related to the expressions of NF- $\kappa$ B and IL-10. PDL could also repair the injury of lung in acute lung injury model.

**[Key words]** Pudilan Xiaoyan oral liquid; acute lung injury; lipopolysaccharide; inflammatory factor; immune regulation

急性肺损伤(ALI)是临床常见的呼吸系统急危重症之一,其主要致病因素之一是内毒素的主要成分脂多糖(LPS)活化炎性细胞释放大量炎性因子<sup>[1]</sup>。LPS可使肺内炎性细胞和细胞因子活化,导致肺泡内毛细血管膜损伤、肺水肿的发生,进一步引起ALI,这是LPS致ALI最常见的病理改变及肺损伤的机制之一<sup>[2]</sup>。研究表明,LPS可导致肺部发生炎症、损伤后肺泡灌洗液中中性粒细胞、巨噬细胞、总蛋白含量升高<sup>[3]</sup>。蒲地蓝消炎口服液(PDL)由蒲公英、板蓝根、苦地丁和黄芩5味中药组成,具有清热解毒、抗炎消肿之功效。目前对于PDL的研究主要集中于临床应用中的抗炎、抗细菌、抗病毒疗效学观察<sup>[4-8]</sup>,关于PDL的药理、药效学研究较少。临床研究证实PDL对肺炎具有一定的治疗效果<sup>[9-11]</sup>,其具体机制尚不明确。因此,本研究以Wistar大鼠为研究对象,探讨PDL对LPS诱导的大鼠急性肺损伤中炎症反应的影响及其分子机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级雄性Wistar大鼠72只,体质量(170±10)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2016-0011,实验动物饲养于中国中医科学院中药研究所SPF级动物房。本实验进行的所有相关操作均在中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会的批准下进行,批准号20182005。

**1.2 药物及试剂** 蒲地蓝消炎口服液主要成分为蒲公英、板蓝根、苦地丁、黄芩,由济川药业集团有限公司提供,批号1701414,规格10 mL/支,生药含量为1.001 g·mL<sup>-1</sup>;LPS干粉(美国Sigma公司,批号057M4013V);核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),白细胞介素-10(IL-10)酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号分别为2018027,2018033);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(珠海贝索生物技术有限公司,批号2018051)。

**1.3 仪器** Fine Pointe型暴露塔(美国DSI公司);SpectraMax i3x型酶标仪(美国Molecular Devices公司);3-18KS型高速冷冻离心机(德国Sigma公司);BSA3202S-CW型电子天平(德国Sartorius公司);JXFSTPRP-24型全自动样品快速研磨仪(上海净信

科技);ADVIA 2120型全自动血液分析仪(德国Simens公司);BX51型显微镜及图像分析系统(日本Olympus公司);Leica2235型切片机(德国Leica公司);Excelsior ES型全自动脱水机,Histocentre3型石蜡包埋机,Varistain Gemini ES型全自动染色机(美国Thermo公司)。

## 2 方法

**2.1 模型制备** PDL为已上市药物,临床应用剂量为0.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,换算为大鼠的等效剂量为3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。本研究前期预实验结果发现大鼠给予PDL 3.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>可在一定程度上可缓解ALI的肺部病理损伤,减少BALF中白细胞总数,将其设置为本实验的中剂量组,设置高、低剂量组的给药量分别为7,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。

SPF级雄性Wistar大鼠72只,适应性喂养5 d,按照体质量随机分为空白组,模型组,地塞米松组,PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组,每组12只大鼠。大鼠适应环境3 d后开始实验,PDL各剂量组分别灌胃,预先连续给药3 d。第4天开始,按照本课题组建立的雾化吸入LPS致大鼠急性肺损伤模型的建模方法<sup>[11]</sup>,模型组,地塞米松组,PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组进行雾化吸入LPS(质量浓度为10 g·L<sup>-1</sup>)造模,15 min/次,连续3 d,并于造模结束后1 h,模型组大鼠静脉注射地塞米松4.02 mg·kg<sup>-1</sup>,PDL 7,3.5,1.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组灌胃给药,空白组雾化吸入生理盐水,模型组灌胃同等体积的蒸馏水。造模第3天结束后禁食,16 h后称体质量并给药。给药后1 h各组动物用10%的水合氯醛麻醉(3.5 mL·kg<sup>-1</sup>),放血处死动物。造模后经组织病理学观察,大鼠肺脏呈急性肺损伤病理过程则造模成功<sup>[12-13]</sup>,主要表现为肺水肿、肺泡隔增宽、瘀血、炎性细胞浸润等。

**2.2 支气管肺泡灌洗液中白细胞总数检测** 大鼠麻醉处死后用止血钳结扎右肺,进行灌洗。磷酸盐缓冲液(PBS,pH 7.4)1 mL经气管注入左肺,注入后静置平衡30 s,然后再缓慢抽出。每只动物灌洗2次,合并BALF。取BALF 1 mL,1 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,除去上清液,加入Hanks液500  $\mu$ L,重悬白细胞,用全自动血液分析仪进行白细胞计数。

**2.3 ELISA 检测肺组织中免疫调节相关炎症因子水平** 取右肺组织 10 mg, 加入 PBS 后进行组织匀浆 (60 Hz, 4 min), 组织匀浆液 2 500  $r \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min, 取上清液分装冻存 (-20  $^{\circ}\text{C}$ ) 组织匀浆机匀浆, 按照 IL-10, NF- $\kappa$ B 的 ELISA 检测试剂盒操作流程进行各细胞因子表达含量检查。将待检测肺组织匀浆上清液 100  $\mu\text{L}$  加入反应孔中, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 2 h 后倒掉, 用洗涤液 200  $\mu\text{L}$  洗涤 3 次, 每次 5 min。每个反应孔加入生物素化抗体, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h 后将反应孔中液体倒掉, 加入洗涤液 200  $\mu\text{L}$  洗涤 3 次, 每次 5 min。之后加入辣根过氧化物酶标记的二抗 100  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h。加入洗涤液 200  $\mu\text{L}$  洗涤 3 次, 每次 5 min。洗涤后加入底物和显色液 90  $\mu\text{L}$ , 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 15 min。最后加入终止液 50  $\mu\text{L}$ , 5 min 内置于酶标仪内检测, 检测波长 450 nm 处吸光度  $A$ 。

**2.4 HE 染色观察肺组织病理学变化** 剩余肺组织置于 4% 中性甲醛溶液固定, 梯度乙醇脱水, 至二甲苯中透明, 二甲苯透明时间约 40 min。将已透明的组织块置于已溶化的石蜡中, 放入溶蜡箱保温, 浸蜡时间约 2 h。石蜡包埋后利用 Leica2235 切片机制成 4  $\mu\text{m}$  的石蜡切片, 后进行 HE 染色。将石蜡切片放入二甲苯中脱蜡, 充分脱蜡后置于梯度乙醇、蒸馏水中各 3 min, 置入苏木素染液中 10 min, 1% 盐酸乙醇分色 30 s, 氨水返蓝 30 s 后于蒸馏水中冲洗 1 h, 入乙醇中脱水 3 min, 之后置于伊红染液 2 min。染色后切片中置于梯度乙醇中脱水, 最后置于二甲苯中透明, 中性树胶封固。显微镜下观察肺组织的组织病理学变化。肺组织病变评分标准, 肺组织中肺泡上皮细胞结构完整、清晰, 未见明显病变记为“-”, 计 0 分; 肺组织中部分肺泡间隔略增宽, 间质可见少量炎性细胞浸润, 病变肺组织占肺脏总面积的 0~25% 记为“+”, 计 1 分; 肺组织中肺泡间隔轻度增宽, 间质轻度水肿, 伴少量炎性细胞浸润, 病变肺组织占肺脏总面积的 26%~50% 记为“++”, 计 2 分; 肺泡间隔中度增宽, 间质中度水肿, 伴中量炎性细胞浸润, 病变肺组织占肺脏总面积的 51%~75% 记为“+++”, 计 3 分; 肺泡间隔弥漫性重度增宽, 间质重度瘀血、水肿, 伴大量炎性细胞浸润, 病变肺组织占肺脏总面积的 76%~100% 记为“++++”, 计 4 分<sup>[12]</sup>。

**2.5 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布且方差齐性的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析, 方差齐时各组间均数的两两比较方法使用 LSD 进行统计, 方差不齐

时采用 Tamhane's  $T_2$  法检测。组织病理学的病变程度及范围以等级程度表示, 采用非参数检验进行组间比较。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对 LPS 致大鼠急性肺损伤模型 BALF 中白细胞总数的影响** 与空白组比较, 模型组大鼠 BALF 中白细胞总数明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 地塞米松组 BALF 中白细胞总数明显下降 ( $P < 0.05$ ), PDL 7, 3.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组 BALF 中白细胞总数明显下降 ( $P < 0.05$ ), 提示口服蒲地蓝消炎口服液 7, 3.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  可明显降低 BALF 中白细胞总数, 减轻炎症反应, 抑制雾化吸入 LPS 导致的大鼠急性肺损伤程度。见表 1。

表 1 PDL 对 LPS 致大鼠急性肺损伤模型 BALF 中白细胞总数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 1 Effect of PDL on leucocyte count in BALF of rat of ALI model ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	白细胞计数/ $\times 10^9$ 个/L
空白	-	0.30 $\pm$ 0.15
模型	-	0.77 $\pm$ 0.40 <sup>1)</sup>
地塞米松	0.004 02	0.45 $\pm$ 0.25 <sup>3)</sup>
PDL	7	0.47 $\pm$ 0.22 <sup>3)</sup>
	3.5	0.38 $\pm$ 0.23 <sup>3)</sup>
	1.75	0.48 $\pm$ 0.28

注: 与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 3, 4 同)。

**3.2 对 LPS 致大鼠急性肺损伤模型肺中免疫调节相关炎症因子表达的影响** 与空白组比较, 模型组大鼠肺中 NF- $\kappa$ B 表达量显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, PDL 7, 3.5, 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组大鼠肺中 NF- $\kappa$ B 表达量明显下降 ( $P < 0.05$ )。与空白组比较, 模型组大鼠肺中 IL-10 表达量较空白组明显降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 地塞米松组大鼠肺中 IL-10 表达量显著升高 ( $P < 0.01$ ), PDL 7, 3.5, 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组, 肺中 IL-10 表达量有升高趋势, 其中 PDL 3.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组 IL-10 表达量明显升高 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

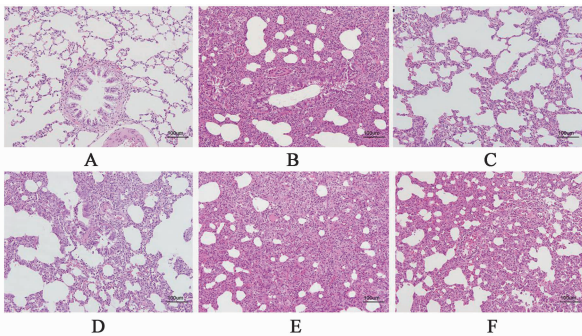
**3.3 对 LPS 致大鼠急性肺损伤模型肺组织病理学改变的影响** 观察组织形态学的改变是判断急性肺炎模型的直观指标之一。通过组织病理学诊断发现, 空白组大鼠肺泡上皮细胞结构完整、清晰, 无渗出。模型组 4 例大鼠弥漫性肺泡间隔重度增宽, 肺间质瘀血、水肿, 并有大量炎性细胞浸润, 主要以中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞为主, 部分肺不张,

表 2 PDL 对大鼠肺中免疫调节相关炎症因子表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

Table 2 Effect of PDL on expressions of immune associated inflammation factors in lung of rat by PDL ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )  $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	NF- $\kappa$ B	IL-10
空白	-	124.99 $\pm$ 38.08	1.14 $\pm$ 0.77
模型	-	237.77 $\pm$ 24.47 <sup>2)</sup>	0.89 $\pm$ 0.46 <sup>1)</sup>
地塞米松	0.004 02	146.04 $\pm$ 32.92 <sup>4)</sup>	2.28 $\pm$ 1.46 <sup>4)</sup>
PDL	7	189.87 $\pm$ 33.53 <sup>4)</sup>	1.94 $\pm$ 1.69
	3.5	202.32 $\pm$ 30.84 <sup>3)</sup>	2.37 $\pm$ 1.51 <sup>3)</sup>
	1.75	185.65 $\pm$ 54.83 <sup>4)</sup>	1.27 $\pm$ 0.79

肺泡结构明显紊乱;5 例大鼠肺泡间隔中度增宽,间质中量炎性细胞浸润;2 例大鼠肺泡间隔轻度增宽,间质有少量炎性细胞浸润。肺组织的病理改变较空白组有显著性差异( $P < 0.01$ )。地塞米松组 1 例大鼠弥漫性肺间隔重度增宽,肺间质水肿,伴有大量炎性细胞浸润;4 例大鼠肺间隔轻度增宽,间质少量炎性细胞浸润,4 例大鼠肺间隔略增宽,间质见少量炎性细胞浸润,其余 2 只大鼠肺组织未见明显改变,与模型组比较,地塞米松组大鼠的肺部病变明显改善( $P < 0.01$ );PDL 7  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组的大部分动物肺间隔轻中度增宽、水肿、炎症细胞浸润,较模型组明显减轻( $P < 0.05$ );PDL 3.5, 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组的大部分肺组织呈中重度肺间隔增宽、瘀血、水肿,间质伴不同程度的炎性细胞浸润,与模型组比较,未见明显差异。见图 1,表 3。



A. 空白组; B. 模型组; C. 地塞米松组; D. PDL 7  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组; E. PDL 3.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组; F. PDL 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组

图 1 PDL 对大鼠肺组织病理变化的影响 (HE,  $\times 200$ )

Fig.1 Effect of PDL on expressions of histopathological changes of rat lung (HE,  $\times 200$ )

#### 4 讨论

本研究利用本实验室已建立的暴露塔雾化吸入 LPS 致大鼠 ALI 模型研究蒲地蓝消炎口服液对 ALI 的免疫调节作用,暴露塔雾化吸入 LPS 致大鼠 ALI 模型与临床上患者急性肺损伤发病过程相接近,且无创伤、病变程度均一、稳定性高、可复制性强<sup>[12]</sup>。

表 3 PDL 对大鼠肺组织病理变化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

Table 3 Effect of PDL on expressions of histopathological changes of rat lung ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	肺组织病变程度					Rank 值
		-	+	++	+++	++++	
空白	-	6	4	2	0	0	13.00 <sup>2)</sup>
模型	-	0	0	2	5	4	56.36
地塞米松	0.004 02	2	4	4	0	1	23.73 <sup>4)</sup>
PDL	7	0	3	4	4	1	35.58 <sup>3)</sup>
	3.5	0	1	4	3	4	44.67
	1.75	1	1	1	5	3	43.73

可为研究呼吸系统炎症疾病的发病机制以及开发抗炎新药提供有效手段。

ALI 是以炎症介质大量合成和释放造成的肺实质损伤为特点, BALF 中炎症因子的水平是评价肺部炎症反应程度的重要指标<sup>[14-15]</sup>。NF- $\kappa$ B 是肺部黏膜免疫相关信号通路中重要的下游分子,能促进 LPS 诱导的前炎症因子、炎症介质、化学趋化因子、黏附分子的产生,具有强大的核转录调节功能。活化的 NF- $\kappa$ B 引发多种炎症因子合成并释放,进而导致肺组织的弥漫性炎症损伤<sup>[16-17]</sup>。本研究中大鼠雾化吸入 LPS 造模后肺组织中 NF- $\kappa$ B 的表达量显著升高,表明 LPS 刺激了肺组织中与 NF- $\kappa$ B 相关的细胞信号通路的活化。与模型组比较,口服 PDL 7, 3.5, 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  肺中 NF- $\kappa$ B 表达量显著下降,提示口服 PDL 可减轻炎症反应,抑制雾化吸入 LPS 导致的大鼠急性肺损伤程度与抑制 NF- $\kappa$ B 表达有关。

IL-10 在炎症反应中主要由单核巨噬细胞产生,是体内一种强有力的抗炎因子,IL-10 通过抑制 CD4<sup>+</sup> 辅助细胞和 T 淋巴细胞的抗原特异性增殖反应以及减少细胞因子和前炎症介质的释放,发挥其抗炎作用<sup>[18-19]</sup>。IL-10 通过抑制 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 (I $\kappa$ B) 的降解以及阻断单核巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 的活化,抑制炎症细胞因子及趋化因子的表达,限制急性炎症反应<sup>[20]</sup>。IL-10 可抑制 I $\kappa$ B 的活性,致使 NF- $\kappa$ B 以二聚体的形式与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合滞留在胞浆内,从而阻止 NF- $\kappa$ B 的解离、抑制 NF- $\kappa$ B 向核内转运及与 DNA 结合<sup>[21-22]</sup>。由结果可知,模型组大鼠肺中 IL-10 表达量较空白组降低,地塞米松组肺中 IL-10 表达量较模型组显著升高,口服 PDL 3.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 肺中 IL-10 表达量较模型组显著升高,7, 1.75  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组 IL-10 的表达量也具有升高趋势,提示 PDL 可减轻炎症反应,抑制雾化吸入 LPS 导致的大鼠急性肺损伤程度与 IL-10 表达有关。

组织病理学检查结果显示空白组大鼠肺泡上皮细胞结构完整、清晰,无渗出。模型组大部分大鼠肺间隔呈中重度增宽、瘀血、水肿,炎性细胞浸润,部分肺不张,肺组织结构紊乱,呈典型的急性肺损伤改变,较空白组有显著性差异;本研究中地塞米松治疗ALI的效果最佳,可降低肺水肿的程度,缓解肺不张、减少炎性细胞浸润。PDL  $7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组大鼠的肺组织改变较模型组明显减轻,主要体现在减轻肺水肿、减少炎性细胞浸润,缓解肺不张的现象。证明PDL对Wistar大鼠急性肺损伤模型肺组织有一定的修复作用;然而PDL  $3.5, 1.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组大鼠肺组织改变与模型组比较未见显著性差异。

本研究发现蒲地蓝消炎口服液通过调节肺部黏膜免疫相关炎症因子的表达减轻雾化吸入LPS诱导的大鼠急性肺损伤。急性肺损伤是临床常见的呼吸系统急危重症之一,蒲地蓝消炎口服液是否可作为急性肺损伤治疗的代表性中药还需进一步深入探讨,本研究为其提供了理论依据。

[参考文献]

[1] 刘江华,郑晓文,温保强. LPS诱导的急性肺损伤中早期标志物表达研究[J]. 蛇志, 2018, 30(3): 391-395, 398.

[2] 李清梅,袁名权,陈虎,等. FK866对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的影响[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(17): 2635-2637, 2641.

[3] LI W, QIU X, JIANG H, et al. Ulinastatin inhibits the inflammation of LPS-induced acute lung injury in mice via regulation of AMPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 560-567.

[4] 杜洪喆,胡思源,钟成梁,等. 蒲地蓝消炎口服液不同剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证的多中心临床研究[J]. 中草药, 2017, 48(4): 753-759.

[5] 吴璇,于莉,胡涛,等. 蒲地蓝消炎口服液对呼吸道合胞病毒和腺病毒的体外抗病毒作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(11): 1838-1840.

[6] 王丽,刘金星,张师前. 蒲地蓝消炎口服液治疗慢性盆腔炎的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5169-5171.

[7] 张勇,王志颐,江满杰,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗慢性支气管炎急性发作临床研究[J]. 中国药业, 2015, 24(3): 16-18.

[8] 卞丽玲,杨丰文,王媛,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿化脓性扁桃体炎有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1482-1488.

[9] 钱文娟,杨瑞,谢彤,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗甲型H1N1流感病毒性肺炎的GC-MS代谢组学研究[J].

中草药, 2018, 49(10): 2258-2264.

[10] 汤玉华. 蒲地蓝消炎口服液治疗社区获得性肺炎伴发热患者的效果观察[J]. 河南医学研究, 2016, 25(4): 674-675.

[11] 王建华,李清. 蒲地蓝联合左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(32): 4966-4967.

[12] 张亚平,张广平,苏萍,等. 不同途径吸入脂多糖致大鼠急性肺炎模型的优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 82-88.

[13] 周雅阳,张广平,宋玲,等. 痰热清吸入溶液的药效学评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190954.

[14] Mosbah A A, Abdellatif N A, Sorour E I, et al. Serum SP-D levels as a biomarker of lung injury in children suffering of bronchopneumonia [J]. *J Egypt Soc Parasitol*, 2012, 42(1): 25-32.

[15] Kitamura Y, Nomura M, Shima H, et al. Acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome following subarachnoid hemorrhage: a survey by the shonan neurosurgical association [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50(6): 456-460.

[16] Hobbs S, Reynoso M, Geddis A V, et al. LPS-stimulated NF- $\kappa$ B p65 dynamic response marks the initiation of TNF expression and transition to IL-10 expression in RAW 264.7 macrophages [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(21): e13914.

[17] Hoesel B, Schmid J A. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer [J]. *Mol Cancer*, 2013, doi: 10.1186/1476-4598-12-86.

[18] Ouyang W, Rutz S, Crellin N K, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.

[19] Hos D, Bucher F, Regenfuss B, et al. IL-10 indirectly regulates corneal lymphangiogenesis and resolution of inflammation via macrophages [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 159-171.

[20] LIU Y, FANG S, LI X, et al. Aspirin inhibits LPS-induced macrophage activation via the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11549.

[21] Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, et al. Absence of endogenous interleukin-10 enhances the evolution of acute lung injury [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2002, 13(3): 285-297.

[22] Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 142(4): 265-273.

[责任编辑 孙丛丛]