

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.012

## 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠的作用及机制\*

杨亮<sup>1,2</sup>, 王超<sup>3</sup>, 章子臻<sup>2</sup>, 张彦<sup>2</sup>, 陶瑞<sup>2</sup>, 耿嘉浩<sup>2</sup>, 董艳<sup>2</sup>, 王紫翰<sup>2</sup>, 胡慧子<sup>2</sup>,  
储兆亿<sup>2</sup>, 马增春<sup>4</sup>, 洪倩<sup>1Δ</sup>

(1. 徐州医科大学附属淮海医院·中国人民解放军陆军第七十一集团军医院, 江苏 徐州 221004; 2. 合肥师范学院化学与化学工程学院, 安徽 合肥 230601; 3. 吉林敖东医药有限责任公司, 吉林 延吉 133700; 4. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

**摘要:**目的 探讨小儿柴桂退热口服液对脂多糖诱导的肺损伤模型小鼠的作用及机制。方法 将60只雄性KM小鼠随机分为空白对照组(A组, 生理盐水), 模型对照组(B组, 生理盐水), 小儿柴桂退热口服液低、中、高剂量组(C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组, 8, 16, 32 mg/kg), 阳性对照组(D组, 5 mg/kg 连花清瘟胶囊), 各10只。除A组外, 其余各组小鼠均一次性尾静脉注射脂多糖5 mg/kg, 以复制肺损伤模型, 建模成功后均灌胃相应药物或生理盐水, 每天1次, 连续3 d。检测小鼠肺组织干/湿质量比; 苏木素-伊红染色, 显微镜下观察小鼠肺组织的病理形态; 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测小鼠血浆中白细胞介素1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平; 采用全自动血细胞分析仪检测小鼠的血常规指标; 采用免疫印迹(Western blot)法检测小鼠肺组织中核转录因子-κB(NF-κB)、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)和IL-1β的蛋白表达水平。结果 与B组比较, C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠肺组织干/湿质量比及外周血白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞(LYMPH)均显著升高(P<0.05), 外周血红细胞比容(HCT)、中性粒细胞计数比例(NEUT%)及肺组织中NLRP3蛋白表达水平均显著降低(P<0.05); C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠血浆中IL-1β和TNF-α及肺组织中IL-1β和NF-κB蛋白表达水平均显著降低(P<0.05)。结论 小儿柴桂退热口服液可减轻脂多糖诱导的肺损伤模型小鼠肺组织的炎性损伤程度, 其作用机制可能与调控NF-κB/NLRP3信号通路有关。

**关键词:** 小儿柴桂退热口服液; 脂多糖; 肺损伤; 核转录因子-κB; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3; 作用机制  
中图分类号: R932; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)03-0050-06

### Effect and Mechanism of Xiaoe Chaigui Antipyretic Oral Liquid on Lipopolysaccharide - Induced Lung Injury Model Mice

YANG Liang<sup>1,2</sup>, WANG Chao<sup>3</sup>, ZHANG Zizhen<sup>2</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>, TAO Rui<sup>2</sup>, GENG Jiahao<sup>2</sup>, DONG Yan<sup>2</sup>, WANG Zihan<sup>2</sup>, HU Hui<sup>2</sup>,  
CHU Zhaoyi<sup>2</sup>, MA Zengchun<sup>4</sup>, HONG Qian<sup>1</sup>

(1. Huaihai Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University · The 71st Army Hospital of PLA, Xuzhou, Jiangsu, China 221004; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Hefei Normal University, Hefei, Anhui, China 230601; 3. Jilin Aodong Pharmaceutical Co., Ltd., Yanji, Jilin, China 133700; 4. Academy of Military Medicine, Academy of Military Sciences, Beijing, China 100850)

**Abstract: Objective** To investigate the effect and mechanism of Xiaoe Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the lipopolysaccharide (LPS) - induced lung injury model mice. **Methods** A total of 60 male KM mice were randomly divided into the blank control group (group A, treated with normal saline), the model control group (group B, treated with normal saline), the Xiaoe Chaigui Antipyretic Oral Liquid low-, medium- and high-dose groups (groups C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub>, treated with 8, 16, 32 mg/kg of Xiaoe Chaigui Antipyretic Oral Liquid) and the positive control group (group D, treated with 5 mg/kg of Lianhua Qingwen Capsules), with 10 mice in each group. Except for group A, all mice in the other groups were injected with 5 mg/kg of LPS once via the tail vein to replicate the lung injury model. After the successful modeling, the mice were given the corresponding drugs or normal saline by gavage once a day for 3 d continuously. The dry/wet weight ratio of lung tissue was detected. The pathological morphology of lung tissue under the microscope was observed by the hematoxylin-eosin (HE) staining method. The interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in plasma were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The routine blood indexes of mice were detected by the automatic blood cell analyzer. The expression levels of nuclear transcription factor-κB (NF-κB), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) and IL-1β proteins in lung tissue were detected by the Western blot. **Results** Compared with those in the group B, the dry/wet weight ratio of lung tissue, white blood cell count (WBC), platelet count (PLT) and lymphocyte

\*基金项目: 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目[ZYYCXTD-C-202009]; 安徽省高校自然科学基金项目[KJ2021A0935]; 江苏省徐州市卫生健康委员会科技重点项目[XWKYHT20200014]; 2020年度合肥师范学院省级科研平台专项项目[2020PTZD14]。

第一作者: 杨亮, 男, 博士研究生, 讲师, 研究方向为中药药理学, (电子信箱) yangliang@hfnu.edu.cn。

Δ通信作者: 洪倩, 女, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为中药药理学, (电子信箱) hongqian177@126.com。

(LYMPH) of peripheral blood in the groups  $C_2$  and  $C_3$  were significantly higher ( $P < 0.05$ ), the hematocrit (HCT), neutrophil proportion (NEUT%) of peripheral blood and the expression level of NLRP3 protein in lung tissue in the groups  $C_2$  and  $C_3$  were significantly lower ( $P < 0.05$ ). Compared with those in the group B, the expression levels of IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  proteins in plasma and IL- $1\beta$ , NF- $\kappa$ B proteins in lung tissue in the groups  $C_1$ ,  $C_2$  and  $C_3$  were significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xiaoeer Chaigui Antipyretic Oral Liquid can reduce the degree of inflammatory injury of lung tissue in LPS-induced lung injury model mice, and its mechanism may be related to the regulation of NF- $\kappa$ B/NLRP3 signal pathway.

**Key words:** Xiaoeer Chaigui Antipyretic Oral Liquid; lipopolysaccharide; lung injury; nuclear transcription factor- $\kappa$ B; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor thermal protein domain associated protein 3; mechanism

小儿柴桂退热口服液主要成分为柴胡、桂枝、黄芩,具有发汗解表、清里退热功效,对三联菌致发热模型家兔和酵母菌致发热模型大鼠均有明显的解热作用,对小鼠耳肿胀、大鼠足肿胀和毛细血管通透性等具有抑制作用,抗炎作用显著<sup>[1]</sup>。此外,还具有显著的抗病毒作用,能明显降低小鼠热痛反应和醋酸致小鼠抱体反应次数,提高小鼠单核巨噬细胞系统的吞噬功能及血清溶血素水平,可用于镇痛和增强机体免疫功能<sup>[2]</sup>。中药复方对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的康复有重要作用<sup>[3]</sup>。脂多糖(LPS)诱导的小鼠肺组织感染模型与临床病毒感染相似,是模拟新型冠状病毒感染的理想替代动物模型<sup>[4-5]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)蛋白最早是由 David Baltimore 发现,该蛋白家族可选择性地结合在 B 细胞  $\kappa$ -轻链增强子上调控许多基因的表达。几乎所有动物细胞中都能发现 NF- $\kappa$ B,其参与细胞对外界刺激的响应,如细胞因子、辐射、病毒等。免疫细胞通过 Toll 样受体(TLR)、视黄酸诱导基因蛋白 I(RIG-I)样受体(RLR)、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLR)等模式识别受体(PRR)对机体内环境的变化进行免疫监视,实现固有免疫系统功能。NLR 家族是位于胞质内的一类 PRR,可识别病原相关分子模式或损伤相关分子模式,与衔接蛋白结合形成致密的蛋白复合体,即炎性小体,诱导半胱氨酸活化酶 1(Caspase-1)剪切活化<sup>[6]</sup>,活化的 Caspase-1 可促进炎症因子白细胞介素  $1\beta$ (IL- $1\beta$ )和白细胞介素 18(IL-18)加工、成熟和分泌,并介导细胞焦亡。活化的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性小体在各种病原体感染、肿瘤等多种疾病的发生、发展过程中起重要作用<sup>[7]</sup>。因此,本研究中探讨了小儿柴桂口服液对 LPS 诱导肺损伤模型小鼠的作用及机制。现报道如下。

## 1 材料与方

### 1.1 仪器、试药与动物

仪器:NIKON E80i 型显微镜(尼康仪器<上海>有限公司);HF90 型 37℃恒温箱(上海力申科学仪器有限公司);FC5515R 型微量高速冷冻离心机(赛默飞世尔科技有限公司);85-2 型数显恒温磁力搅拌器(常州普天仪器制造有限公司);EPS 300 型电泳仪(北京中西华

大科技有限公司);DS-H200 型水平摇床(武汉塞维尔生物科技有限公司);DW-86L626 型医用低温冰箱、BCD-248W 型普通冰箱(青岛海尔生物医疗股份有限公司);IMS-20 型制冰机(上海燕丰厨业有限公司);GDSFJ 型酶标仪(三丰精密量仪有限公司);5200 Multi 型化学发光成像仪(上海天能科技有限公司);BC-2800 vet 型迈瑞兽用全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

试药:LPS(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为 J2111625);小儿柴桂退热口服液(吉林敖东药业集团股份有限公司,批号为 2107005);莲花清瘟胶囊(石家庄以岭药业有限股份公司,批号为 A2111057);苏木素-伊红染液(HE,上海碧云天生物技术有限公司,批号为 081120201016);肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号为 DG30048M-96),IL- $1\beta$  ELISA 试剂盒(批号为 DG30045M-96),均购自北京东歌博业生物科技有限公司;超敏增强型化学发光(ECL)试剂盒(武汉塞维尔生物科技有限公司,批号为 CR2120085);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,批号为 301341);NF- $\kappa$ B(批号为 ab32536),NLRP3(批号为 ab263899),IL- $1\beta$ (批号为 ab254360),均购自艾博抗上海贸易有限公司。

动物:60 只雄性 KM 小鼠,体质量( $20 \pm 2$ )g,购于安徽省实验动物中心,实验动物生产许可证号为 SYXK(皖)2020-001,饲养于 12 h/12 h 明暗交替、温度 23~25℃的环境中。动物实验经合肥师范学院实验动物伦理委员会审批,实验设计符合动物伦理要求,实验操作人员经过动物实验考核合格。

### 1.2 方法

分组、建模与给药:按随机数字表法将 60 只小鼠分为空白对照组(A组),模型对照组(B组),小儿柴桂口服液低、中、高剂量组( $C_1$ 组、 $C_2$ 组、 $C_3$ 组),阳性对照组(D组),各 10 只。除 A 组外,其余各组小鼠均一次性尾静脉注射 LPS 5 mg/kg,以建立肺损伤模型。D 组小鼠灌胃溶于生理盐水的莲花清瘟胶囊 5 mg/kg, $C_1$ 组、 $C_2$ 组、 $C_3$ 组小鼠分别灌胃 8,16,32 mg/kg 小儿柴桂口服液,A 组和 B 组小鼠灌胃等量生理盐水,均连续给药 3 d。

肺组织干/湿质量比测定:取肺组织适量,称定质量,即为湿重;60℃烘干72h,称定质量,即为干重。干/湿质量比(%) = 干重/湿重 × 100%。

血液常规分析:采用BC-2800vet型迈瑞兽用全自动血液细胞分析仪检测各组小鼠的血常规,包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、红细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)、红细胞分布宽度的标准差(RDW-SD)、淋巴细胞(LYMPH)、单核细胞(MONO)、嗜碱性粒细胞(BASO)。

小鼠肺组织病理变化观察:每组随机选取3只小鼠,取肺组织,用4%多聚甲醛固定48h,石蜡包埋并制作厚度为1mm的切片,用HE染色,显微镜下观察肺组织的病理变化。

炎性因子水平测定:按ELISA试剂盒说明书测定各组小鼠血浆中炎性因子TNF-α和IL-1β的水平。

免疫印迹(Western blot)法检测小鼠肺相关蛋白表达水平:每组随机选取3只小鼠,取肺组织,提取总蛋白,BCA法检测总蛋白含量。进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),300mA转膜1h,5%脱脂牛奶封闭1h,加入GAPDH(1:1000)、NLRP3(1:1000)、NF-κB(1:1000)、IL-1β(1:1000)一抗,4℃下孵育过夜,TBST洗涤3次,每次5min,加入二抗(1:5000),室温孵育1h,最后加入ECL超敏发光液,曝光,使用Image J软件统计灰度值。

### 1.3 统计学处理

采用Origin 2021软件进行分析。数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两两比较行独立样本 $t$ 检验,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺干/湿质量比

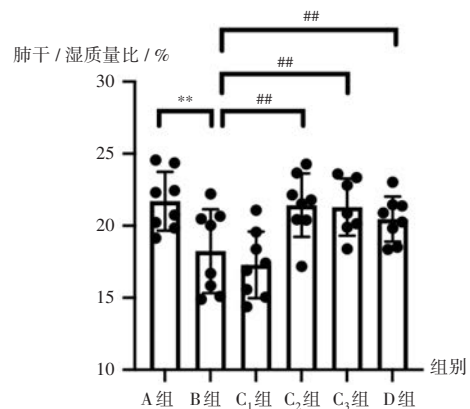
与A组比较,B组小鼠肺组织干/湿质量比显著降低( $P < 0.01$ );与B组比较,C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组、D组小鼠肺组织干/湿质量比均显著升高( $P < 0.01$ )。详见图1。

### 2.2 肺组织形态及病理变化

B组小鼠肺组织水肿程度明显,表面有斑点形成,出现渗出、水肿或炎性浸润;D组小鼠肠道组织炎性浸润损伤程度显著降低;与B组比较,C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠肠道组织炎性症状均有减轻,表明小儿柴桂退热口服液能抑制LPS诱导的肺损伤模型小鼠肺组织的急性损伤。详见图2。

### 2.3 血液生化指标

与A组比较,B组小鼠外周血WBC,PLT,LYMPH水平均显著降低,HCT和NEUT%比例(NEUT%)水平均

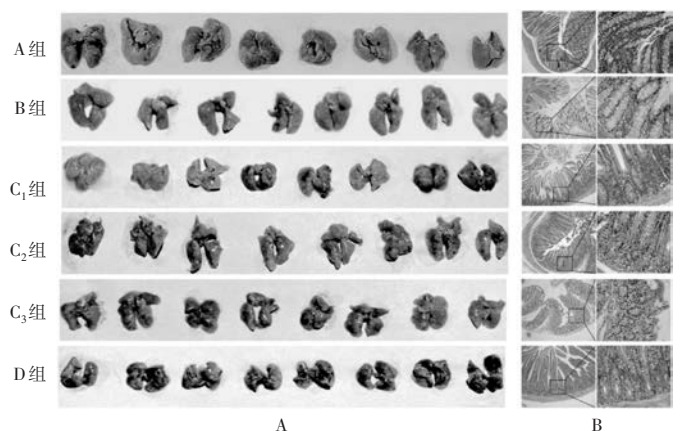


注:与A组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与B组比较,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$ 。表1、图3和图4同。

图1 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠肺干/湿质量比的影响

Note: Compared with those in the group A,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ; Compared with those in the group B,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$  (for Fig. 1,3,4 and Tab.1).

Fig. 1 Effect of Xiaoer Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the dry/wet weight ratio of lung tissue of LPS-induced lung injury model mice



A. 大体观察 B. HE染色结果

图2 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠肺组织形态学的影响( $n = 3$ )

A. General observation B. Results of HE staining

Fig. 2 Effect of Xiaoer Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the morphological changes of lung tissue of LPS-induced lung injury model mice ( $n = 3$ )

显著升高( $P < 0.05$ );与B组比较,C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠外周血WBC,PLT,LYMPH水平均显著升高,HCT和NEUT%均显著降低( $P < 0.05$ ),表明小儿柴桂退热口服液能显著增加LPS诱导肺损伤模型小鼠的WBC,PLT,LYMPH数量,且呈量效正相关;C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组的作用强度均优于D组。详见表1。

### 2.4 血浆中炎性因子水平

与A组比较,B组小鼠血浆中炎性因子IL-1β和TNF-α表达水平均显著升高( $P < 0.01$ );与B组比较,C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠血浆中IL-1β和TNF-α表达水

表1 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠血浆中血液生化指标的影响( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 1 Effect of Xiaoer Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the blood biochemical indexes in plasma of LPS - induced lung injury model mice ( $\bar{X} \pm s$ )

指标	A组	B组	C <sub>1</sub> 组	C <sub>2</sub> 组	C <sub>3</sub> 组	D组
WBC( $\times 10^9/L$ )	4.41 ± 1.19	1.16 ± 0.82 <sup>*</sup>	2.17 ± 0.91	2.74 ± 1.2 <sup>#</sup>	2.28 ± 0.81 <sup>#</sup>	1.54 ± 0.85 <sup>#</sup>
NEUT%	5.47 ± 3.87	20.21 ± 13.33 <sup>*</sup>	28.26 ± 13.81	18.22 ± 5.62 <sup>#</sup>	15.64 ± 11.01 <sup>#</sup>	13.32 ± 2.68 <sup>#</sup>
MONO%	3.88 ± 7.14	6.11 ± 3.59 <sup>*</sup>	6.31 ± 3.18	4.33 ± 3.7 <sup>#</sup>	3.39 ± 1.99 <sup>#</sup>	2.69 ± 0.81 <sup>#</sup>
BASO%	8.52 ± 3.13	11.20 ± 7.06 <sup>*</sup>	10.31 ± 7.64	11.84 ± 7.98	13.41 ± 9.54	11.48 ± 2.23
NEUT( $\times 10^9/L$ )	0.22 ± 0.18	0.28 ± 0.39	0.52 ± 0.26	0.41 ± 0.14	0.36 ± 0.26	0.31 ± 0.06
LYMPH( $\times 10^9/L$ )	3.53 ± 1.14	0.71 ± 0.45 <sup>*</sup>	1.03 ± 0.42 <sup>#</sup>	1.47 ± 0.32 <sup>#</sup>	1.38 ± 0.49 <sup>#</sup>	0.93 ± 0.52 <sup>#</sup>
MONO( $\times 10^9/L$ )	0.19 ± 0.39	0.06 ± 0.03 <sup>*</sup>	0.11 ± 0.06	0.10 ± 0.09	0.07 ± 0.05	0.06 ± 0.01
BASO( $\times 10^9/L$ )	0.37 ± 0.17	0.11 ± 0.07 <sup>*</sup>	0.21 ± 0.16	0.33 ± 0.28 <sup>#</sup>	0.26 ± 0.2	0.23 ± 0.04
Hb(g/L)	179.75 ± 35.07	191.75 ± 10.33	138.63 ± 14.77	137.25 ± 10.42	136.50 ± 5.88	71.19 ± 75.41
HCT(%)	50.75 ± 8.99	71.98 ± 49.39 <sup>*</sup>	40.81 ± 3.84 <sup>#</sup>	40.65 ± 3.07 <sup>#</sup>	40.38 ± 1.77 <sup>#</sup>	21.07 ± 22.29
RDW - CV(%)	23.13 ± 2.70	24.98 ± 1.99	19.61 ± 2.13	19.46 ± 1.81	19.85 ± 0.97	10.41 ± 10.90
RDW - SD(fL)	30.43 ± 2.04	30.71 ± 11.37	29.83 ± 2.27	28.84 ± 2.91	29.56 ± 2.44	16.00 ± 15.66
PLT( $\times 10^9/L$ )	209.38 ± 98.24	124.75 ± 23.81 <sup>*</sup>	187.25 ± 46.40 <sup>#</sup>	205.63 ± 96.98 <sup>#</sup>	208.50 ± 65.61 <sup>#</sup>	137.05 ± 82.50

平均显著降低( $P < 0.05$ ),表明小儿柴桂退热口服液能显著增加LPS诱导的肺损伤模型小鼠的炎性变化,且呈量效正相关;C<sub>2</sub>组的作用强度与D组相当,C<sub>3</sub>组的作用强度优于D组。详见图3。

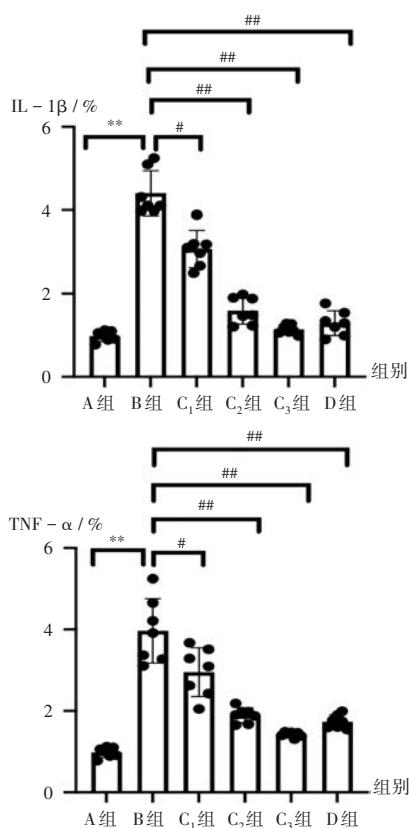


图3 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠血浆中炎性因子水平的影响

Fig. 3 Effect of Xiaoer Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the inflammatory factor levels in plasma of LPS - induced lung injury model mice

## 2.5 肺组织中NF- $\kappa$ B/NLRP3通路蛋白表达水平

与A组比较,B组小鼠肺组织中NLRP3,NF- $\kappa$ B,IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ );与B组比较,C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组、D组小鼠肺组织中NLRP3蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),C<sub>1</sub>组、C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组、D组小鼠肺组织中NF- $\kappa$ B和IL-1 $\beta$ 蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),表明小儿柴桂退热口服液可能通过抑制NF- $\kappa$ B和IL-1 $\beta$ 蛋白介导的NLRP3蛋白活化通路而改善LPS诱导的肺损伤模型小鼠的肺部损伤。详见图4。

## 3 讨论

小儿柴桂退热口服液是临床常用中药制剂,具有发汗解表、清里退热作用。方中,柴胡、葛根药性辛凉,可升阳解肌、退热透疹;桂枝、白芍解肌发热,益阴敛营,调和营卫;黄芩清邪郁所化之热;蝉蜕、浮萍退肺热,清里退热。诸药合用,共奏清热利湿、解毒透疹功效<sup>[8]</sup>。LPS诱导的急性肺损伤动物模型可最大限度地表征COVID-19感染引起的肺损伤,诱导的氧化应激反应与其浓度呈剂量依赖效应<sup>[9]</sup>。在较低浓度下,LPS浓度升高会促进机体抗氧化能力上升,但细胞内的抗氧化防御体系仍不能阻止LPS对蛋白质的氧化损伤。参考文献<sup>[10-13]</sup>,本研究中以小鼠尾静脉注射5 mg/kg LPS建立肺炎模型,组内差异小。本研究结果显示,与A组比较,B组小鼠肺组织干/湿质量比和WBC均显著降低;与B组比较,C<sub>2</sub>组和C<sub>3</sub>组小鼠肺组织病理损伤改善显著提高。可能与柴胡具有抑菌杀菌、抗病毒作用,葛根具有增强人体免疫力等作用<sup>[14]</sup>,黄芩具有广泛的抗菌作用有关。

NF- $\kappa$ B在细胞的炎症、免疫应答等过程中均起关

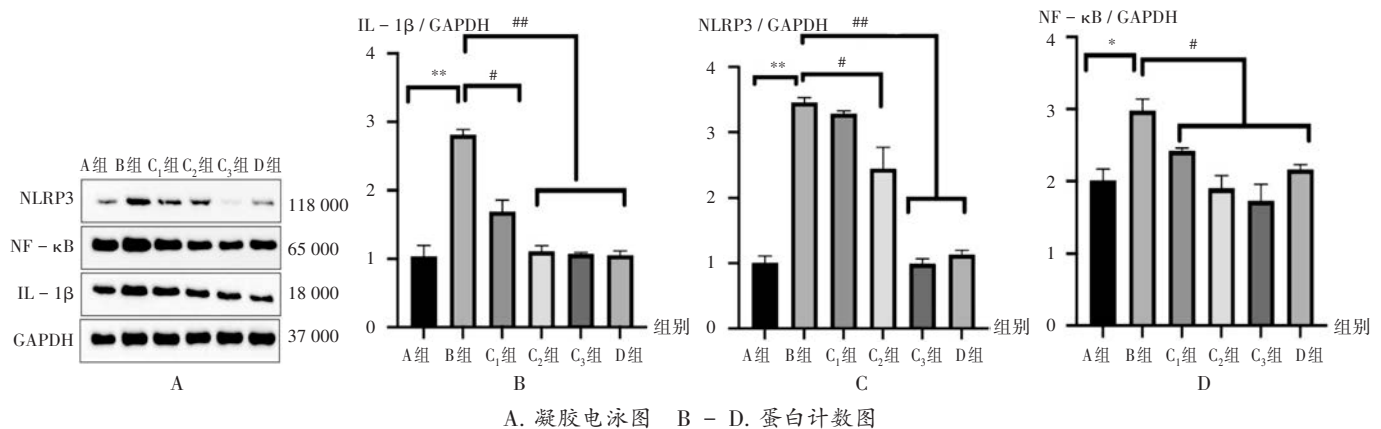


图4 小儿柴桂退热口服液对脂多糖致肺损伤模型小鼠肺组织中NF-κB/NLRP3通路蛋白表达水平的影响

A. Electrophoretogram B - D. Diagram of protein levels

Fig. 4 Effect of Xiaoer Chaigui Antipyretic Oral Liquid on the expression level of NF-κB/NLRP3 pathway protein in lung tissue of LPS-induced lung injury model mice

键性作用,若错误调节会引发自身免疫性疾病、慢性炎症及癌症,同时与突触的可塑性、记忆有关<sup>[15]</sup>。NF-κB家族蛋白包括同源性或异源性二聚体转录因子,能与免疫球蛋白κ轻链基因增强子B位点特异性结合,广泛存在于各种细胞中,在细胞受到病毒或细菌感染、氧自由基、DNA损伤、细胞因子、LPS、紫外线照射等因素刺激后可被活化,通过参与一系列免疫反应、炎性反应,调控细胞及凋亡的基因转录(如细胞因子、生长因子、趋化因子、黏附分子、免疫受体基因),影响体内的细胞分化、炎性反应、免疫反应、肿瘤生长、细胞凋亡等<sup>[16]</sup>。作为炎症的中央调节因子,NF-κB控制趋化因子、细胞因子、促炎黏附分子和促炎转录因子的基因转录,激活的NF-κB可转移到细胞核,并与促炎基因的启动子结合,导致基因表达增强和炎性反应扩增,最终导致组织炎性损伤<sup>[17]</sup>。因此,阻断NF-κB转录活性可能是治疗炎性疾病的重要靶点。研究表明,NF-κB活化水平的免疫调节、NF-κB降解抑制剂、TNF-α的抑制可能会导致细胞因子风暴减少,并减轻COVID-19的严重程度,故抑制NF-κB通路在缓解COVID-19的严重程度方面具有潜在作用<sup>[18]</sup>。

NLR家族是一类位于胞质内的PRR,可与衔接蛋白和Caspase-1结合形成炎性小体,如NLRP1,NLRP3,NLRP7等。其中,NLRP3炎性小体活化需2个信号。信号1通过配体活化TLR,通过激活NF-κB等方式介导胞内NLRP3和IL-1β前体表达上调;信号2通过病原相关分子模式或损伤相关分子模式刺激经信号1刺激过的细胞,活化NLRP3。而活化的NLRP3炎性小体在各种病原体感染、肿瘤等多种疾病的发生、发展过程中起重要作用<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,B组小鼠体内NF-κB和NLRP-3蛋白水平均较A组显著升高,C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠

体内的NF-κB和NLRP-3蛋白水平均较B组显著降低( $P < 0.05$ )。此外,为全面考察小儿柴桂退热口服液对LPS诱导肺损伤模型小鼠肺组织损伤的干预作用,考察了各组小鼠的血液生化指标,发现C<sub>2</sub>组、C<sub>3</sub>组小鼠的WBC,PLT,LYMPH,HCT,NEUT%水平均较B组显著改善( $P < 0.05$ ),且呈量效正相关。提示应关注上述指标在肺损伤患者临床治疗过程中的变化。

综上所述,小儿柴桂退热口服液可改善LPS诱导的肺损伤模型小鼠的肺组织损伤,其作用机制可能与调控NF-κB介导的NLRP3通路有关。

#### 参考文献

- [1] 陈兴,于洋,李素那,等. 利巴韦林单用与联用小柴桂退热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染的临床疗效及其安全性Meta分析[J]. 感染、炎症、修复,2018,19(2):72-82.
- [2] 管志河,丘文佳. 小儿柴桂退热颗粒治疗小儿风寒感冒的临床观察[J]. 中国实用医药,2017,12(1):142-143.
- [3] 李玥,石红霞,周俊,等.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中药用量分析[J]. 中国药业,2021,30(14):117-122.
- [4] STENLO M, SILVA IAN, HYLLÉN S, et al. Monitoring lung injury with particle flow rate in LPS- and COVID-19-induced ARDS[J]. Physiol Rep, 2021, 9(13):e14802.
- [5] 潘卫松,张婷,刘海鑫,等. 中医药干预COVID-19肺炎动物模型的探讨[J]. 今日药学,2022,32(3):190-193.
- [6] PELLEGRINI C, MARTELLI A, ANTONIOLI L, et al. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: Pathophysiological and pharmacological implications [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4):1890-1926.
- [7] HUANG Y, XU W, ZHOU RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9):2114-2127.
- [8] 梁燕锦,蔡俊钦,黄秀玲. 柴桂退热颗粒联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及免疫功能分析[J]. 现代诊断与治疗,