DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20241129003
引用格式: 王婧, 蔡子凡, 李彧, 等. 洋甘菊提取物对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的机制研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(5): 119–126.
WANG J, CAI ZF, LI Y, *et al*. Mechanism of *Matricaria chamomile* L. extract on lipopolysaccharide induced acute lung injury [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(5): 119–126. (in Chinese with English abstract).

洋甘菊提取物对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的机制研究

王 婧[1], 蔡子凡[1], 李 彧[1], 朱轩乐[2], 罗晶晶[3*]

(1. 新疆医科大学第二临床医学院, 乌鲁木齐 830017; 2. 新疆医科大学第一临床医学院, 乌鲁木齐 830017; 3. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830017)

摘 要: 目的 研究洋甘菊提取物对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的保护作用, 并探索洋甘菊提取物减轻 ALI 的作用机制。**方法** 本研究将 48 只雄性 SPF 级昆明小鼠随机分为 6 组, 分别是空白组、模型组、阳性对照组、洋甘菊提取物低剂量、中剂量、高剂量组, 每组 8 只。各组小鼠连续灌胃给药 7 d, 阳性对照组腹腔注射给药地塞米松(dexamethasone, DEX) 5 mg/kg; 洋甘菊提取物低、中、高剂量组分别灌胃 85、170 和 340 mg/(kg·d)洋甘菊提取物。除空白组由气管向肺内滴注生理盐水外, 其余各组均由气管向肺内滴注 LPS 的方式建立 ALI 模型。检测小鼠肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)和白细胞介素-1β (interleukin 1β, IL-1β)、并对 BALF 沉淀物进行吉姆萨染色及白细胞计数; 摘眼球取血, 检测血清中丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量; 取右肺下叶组织, 观察病理形态; 检测小鼠肺组织中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、髓样分化因子(recombinant myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)等表达水平。**结果** 与空白组相比, LPS 模型组小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-6、IL-1β、白细胞计数和血清中 MDA 含量显著升高(P<0.05), 血清中 SOD 显著降低(P<0.05)。HE 染色可见, 肺间质炎症浸润严重, 肺组织结构破坏和形态不正常, 肺组织的 TLR4、MyD88、NF-κBp65 表达水平升高(P<0.05)。与 LPS 模型相比, 各给药组小鼠 BALF 中的 TNF-α、白细胞计数和血清中 MDA 含量显著降低(P<0.05), 血清中 SOD 显著升高(P<0.05), HE 染色可见, 小鼠肺组织炎性细胞浸润减少, 肺泡腔较清晰, 肺组织形态较完整, 肺组织的 TLR4、MyD88、NF-κBp65 表达水平降低(P<0.05)。**结论** 洋甘菊提取物可以缓解 LPS 所诱导的肺部炎症反应与氧化应激的过度激活, 从而减轻小鼠 ALI, 其中 170 mg/(kg·d)剂量作用较好, 洋甘菊提取物可能通过调节 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路发挥作用。

关键词: 洋甘菊提取物; 脂多糖; 急性肺损伤; 保护作用

收稿日期: 2024-11-29
第一作者: 王婧(2002—), 女, 主要研究方向为心血管疾病基础研究。E-mail: 2960278087@qq.com
***通信作者:** 罗晶晶(1984—), 女, 硕士, 高级实验师, 主要研究方向为心血管疾病基础研究。E-mail: 2541474081@qq.com

Mechanism of *Matricaria chamomile* L. extract on lipopolysaccharide induced acute lung injury

WANG Jing[1], CAI Zi-Fan[1], LI Yu[1], ZHU Xuan-Le[2], LUO Jing-Jing[3*]

(1. *Second Clinical College*, *Xinjiang Medical University*, *Urumqi* 830017, *China*; 2. *First Clinical College of Xinjiang Medical University*, *Urumqi* 830017, *China*; 3. *School of Basic Medical Sciences*, *Xinjiang Medical Universtity*, *Urumqi* 830017, *China*)

ABSTRACT: Objective To investigate the protective effects of *Matricarla chamomilla* L. extract on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI) in mice and explore the mechanism by which *Matricarla chamomilla* L. extract alleviates ALI. **Methods** Forty-eight male SPF Kunming mice were randomly divided into control group, LPS group, dexamethasone (DEX) group, and low, middle and high doses of *Matricarla chamomilla* L. extract groups. The mice in each group were first continuously administered by gastric gavage for 7 days, and dexamethasone was administered intraperitoneally in the dexamethasone group 5 mg/kg. *Matricarla chamomilla* L. extract was administered 85, 170 and 340 mg/(kg • d) for gastric lavage in the low, medium and high dose groups, respectively. Mice of all groups, except those of control group, were induced into ALI mouse model by intratracheal instillation of LPS. Subsequently, the mice were subjected to the determination of their levels of the inflammatory factors tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 1β (IL-1β) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and perform Giemsa staining and white blood cell count on the BALF sediment. The content and activities of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in serum were detected. Lung tissue was taken and the pathological morphology of the inferior lobes of the right lung was observed. The expression levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), recombinant myeloid differentiation factor 88 (MyD88), nuclear factor-kappa B (NF-κB) in lung tissue were detected. **Results** Compared with the blank group, the alveolar lavage fluid of LPS model group mice TNF-α, IL-6, IL-1β, White blood cell count and serum MDA content significantly increased (P<0.05), serum SOD significantly decreased (P<0.05), HE staining showed severe interstitial inflammation infiltration in the lungs, structural damage and abnormal morphology of lung tissue, protein expression levels of TLR4, MyD88, NF-κBp65 in lung tissue of mices increased (P<0.05). Compared with the LPS model, the levels in mice of each treatment group TNF-α, white blood cell count, and serum MDA contents were significantly reduced (P<0.05), while serum SOD content was significantly increased (P<0.05). HE staining showed a decrease in inflammatory cell infiltration in mouse lung tissue, clearer alveolar spaces, more complete lung tissue morphology, and protein expression levels of TLR4, MyD88 and NF-κBp65 in lung tissue of mice decreased (P<0.05). **Conclusion** *Matricarla chamomilla* L. extract can alleviate LPS induced pulmonary inflammation and overactivation of oxidative stress, thereby alleviating ALI in mice. Among them, a dose of 170 mg/(kg • d) has a better effect, and pathway such as TLR4/MyD88/NF-κB.

KEY WORDS: *Matricarla chamomilla* L. extract; lipopolysaccharide; acute lung injury; protective effect

0 引 言

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是呼吸系统类疾病中常见的一种, 其是由多种致病因素引起肺部出现以炎症反应、肺水肿和肺泡毛细血管屏障损伤为病理特征, 以呼吸衰竭综合症和进行性低氧血症为临床特征的综合病征[1], 最终发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)[2]。尽管机械通气的结果有所改善, 但 ARDS 的死亡率仍然高达 35%~55%[3–4]。因其死亡率较高, 且发病机制尚不明确, 故难以进行精准治疗。目前, 其临床治疗主要包括保护性机械通气, 且尚无有效的药物治疗[5–6]。因此, 建立一个合适的中草药预防和保护动物 ALI 的模型对于疾病诊断及新药研发具有重要意义。

洋甘菊(*Matricarla chamomilla* L.)属于菊科一年生草本植物[7], 又称母菊, 是新疆传统明方祖卡木颗粒中主要的药材之一, 其治疗呼吸系统疾病的历史悠久[8], 在古埃及、希腊、罗马和我国医学中都有记载[9–10]。洋甘菊的花或全草都可以用药, 性凉、味辛、微苦, 具有散气消炎、止咳平喘、祛风湿和清热解毒等功效, 可用于肺热咳喘、湿痹肿痛、感冒发热、咽喉肿痛等症状[11], 其提取物的植

物化学成分, 目前已鉴定出 301 多种成分, 其中主要化学成分为多糖、挥发油、黄酮、香豆素等[12–15]。研究表明, 洋甘菊提取物具有多种生物活性, 如抗癌、抗感染、抑菌、解痉、抗炎、抗氧化、降脂、降糖、抗过敏、抗抑郁和神经保护作用等药理作用[16–19]。但洋甘菊是否能够减轻 ALI 的炎症反应, 减缓损伤后的组织纤维化发生, 目前鲜见报道。

本研究主要从 ALI 的发病机制入手, 包括炎症/抗炎反应失衡、氧化应激。研究发现, 炎症在 ALI 的发病机制中发挥着关键作用, 重要的是, 抑制炎症可降低 ALI 的损伤严重程度[20–21]。也有研究表明, Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子(recombinant myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)信号通路在参与 ALI 局部损伤、炎症反应等方面均起着重要的作用, TLR4 触发下游 MyD88/NF-κB 信号, 通过产生各种促炎细胞因子, 加重肺损伤[22–23], 其被认为是与 ALI 密切相关的信号通路之一[24]。因此, 本研究拟基于 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路研究洋甘菊提取物对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠 ALI 的影响及其作用机制, 以期为治疗 ALI 药物的进一步研发和转化提供科学佐证。

1　材料与方法

1.1　材　料

1.1.1　实验动物

7~8 周龄, 体重 20~23 g 雄性 SPF 级昆明小鼠 48 只, 购自新疆医科大学动物实验中心[生产许可证 SCXK(新): 2018-0002], 自由进食常规饲料和饮水。

1.1.2　材料、试剂与仪器

洋甘菊醇提取物(批号: 20230405, 西安塞奥生物科技有限公司)。

LPS(批号: 324T031)、羧甲基纤维素钠(批号: 104X021)(索莱宝生物科技有限公司); 白细胞介素-1β (interleukin 1β, IL-1β)试剂盒(批号: E20230620-20174B)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)试剂盒(批号: E20230620-20852B)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)试剂盒(批号: E20230620-20188B)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(批号: S6915N469944W)(上海分计生物科技有限公司); 总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)检测盒(批号: GY012PH45711, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司); BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号: G2026)、TLR4 抗体、MyD88 抗体、NF-κB p65 抗体、p-NF-κB p65 抗体、Actin 抗体(武汉塞维尔生物科技有限公司)。

Olympus 显微镜(日本 Olympus 光学显微镜公司); Thermo Fisher rmultiskan FC 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); SVE-2 全套电泳仪(武汉塞维尔生物科技有限公司); D3024R 台式高速冷冻离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司]。

1.2　方　法

1.2.1　分组、给药与造模

选用雄性 SPF 级昆明小鼠 48 只, 随机分为空白组、模型组、地塞米松(dexamethasone, DEX)阳性对照组、洋甘菊提取物低 (*Matricaria chamomile* L.-Low, MC-L)、中 (*Matricaria chamomile* L.-Medium, MC-M)、高(*Matricaria chamomile* L.-High, MC-H)剂量组, 共 6 组, 每组 8 只。模型建立前按 MC-L 组灌胃给药 85 mg/(kg·d)、MC-M 组灌胃给药 170 mg/(kg·d)、MC-H 组灌胃给药 340 mg/(kg·d), 连续灌胃给药 7 d; 阳性对照组腹腔注射 DEX 5 mg/kg, 每日一次, 连续 3 d; 空白组和模型组灌胃等量生理盐水。各组小鼠连续灌胃给药 7 d 后, 用 10%乌拉坦加 5%水合氯醛腹腔注射麻醉小鼠, 仰卧固定于手术台。参照文献[25]方法造模, 剃去小鼠颈部正中毛发, 酒精消毒, 颈部正中开口 2 cm, 暴露及分离气管, 采用往气管内注射 5 mg/kg LPS 制备 ALI 模型, 空白组气道内给予等量生理盐水, 酒精消毒伤口并缝合皮肤。术后观察各组小鼠的呼吸和身体恢复状况。在造模 24 h 后, 取血、处死并采集肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和肺脏组织。

1.3　指标监测

1.3.1　BALF 中细胞因子 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 含量测定

将各组小鼠的颈部皮肤切开, 分离气管并做插管。将胸部打开, 寻找右支气管并用丝线结扎, 用 PBS 缓冲液将左肺进行肺泡灌洗 3 次, 0.5 mL/次, BALF 收集并离心(4000 r/min, 10 min)后, 取上清液在–80 ℃条件下保存, 用于测量细胞因子。按照酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)试剂盒说明书, 测定 BALF 中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β。

1.3.2　BALF 沉淀物进行吉姆萨染色

BALF 沉淀物用 50 μmol/L 的 PBS 缓冲液重悬, 吹打混匀后, 进行吉姆萨染色并对各组进行白细胞计数。

1.3.3　肺组织病理形态学观察

取右肺下叶固定于 10%多聚甲醛中 24 h, 将固定好的组织脱水处理, 将组织放入模块石蜡中包埋, 待蜡块冷却后, 将蜡块切成 4 μm 厚的蜡片, 载玻片捞片, 将载玻片置于 60 ℃烤片机上烤片过夜, 通过二甲苯和梯度乙醇脱水处理, 用苏木精-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)染色, 透明、封片后用显微镜观察并拍片。

1.3.4　血清中 MDA、SOD 含量测定

各组小鼠通过摘眼球取血, 室温静置 2 h, 在离心机中以 4000 r/min 离心 10 min, 分离血清, –80 ℃保存, 按 MDA 和 SOD 试剂盒测定血清中 MDA、SOD 的含量。

1.3.5　肺组织 TLR4、MyD88、NF-κB 等蛋白表达检测

取适量小鼠肺组织, 用预冷的 PBS 洗涤 2~3 次, 加入

10 倍组织体积裂解液(含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂)匀浆, 4 ℃、12000 r/min 离心 10 min, 收集上清蛋白裂解液, BCA 法定量, 蛋白样本经 SDS-PAGE 凝胶电泳, 然后转膜, 封闭。洗涤后加入混合 ECL 发光试剂显影, 采用 Image J 1.8.0 软件分析蛋白条带灰度值, 计算目的条带灰度值与内参条带灰度值的比值。

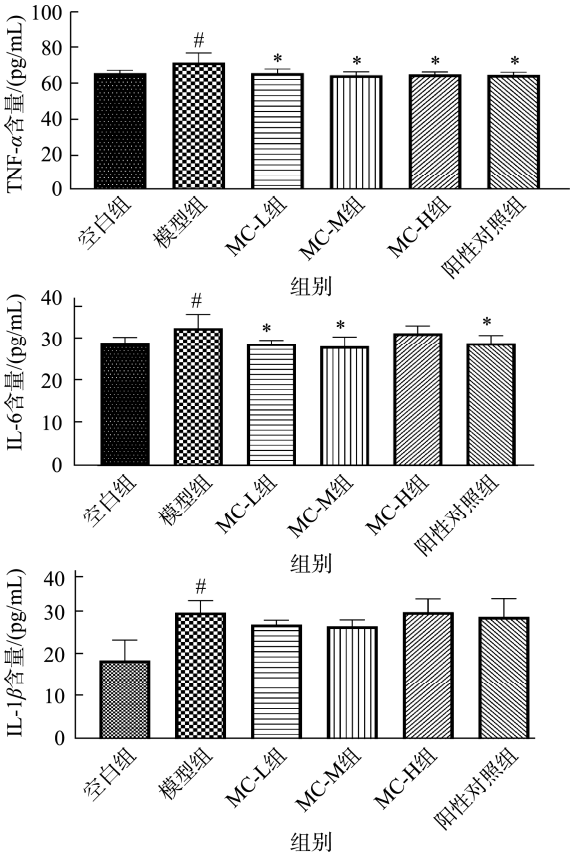
1.4 数据处理

数据通过 GraphPad Prism 9.5 软件统计分析, 各组小鼠各观测指标采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果与分析

2.1 洋甘菊提取物对 ALI 小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 含量的影响

与空白组比较, LPS 处理后的模型组小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量均升高($P<0.05$); 与模型组比较, 洋甘菊低、中、高剂量组和阳性对照组小鼠 BALF 中 TNF-α 含量均降低($P<0.05$), 洋甘菊低、中剂量组和阳性对照组小鼠 BALF 中 IL-6 含量均降低($P<0.05$), 洋甘菊高剂量组小鼠 BALF 中 IL-6 含量有降低趋势, 无统计学意义($P>0.05$), 洋甘菊低、中、高剂量组和阳性对照组小鼠 BALF 中 IL-1β 含量有降低趋势, 无统计学意义($P>0.05$)。表明洋甘菊醇提取物能够改善 ALI 的“炎症风暴”, 见图 1。



注: #. 模型组与空白组比较, 差异显著($P<0.05$); *. 各用药组与模型组比较, 差异显著($P<0.05$)。下同。

图1 各组小鼠BALF中TNF-α、IL-6和IL-1β含量(n=8)

Fig.1 Content of TNF-α, IL-6 and IL-1β in BALF of mice in each group (n=8)

2.2 洋甘菊提取物对 ALI 小鼠 BALF 中白细胞计数的影响

与空白组比较, LPS 处理后的模型组小鼠 BALF 中白细胞计数显著升高($P<0.05$); 与模型组比较, 洋甘菊低、中、高剂量组和阳性对照组小鼠 BALF 白细胞计数均降低($P<0.05$), 见图 2、3。

2.3 洋甘菊提取物对 ALI 小鼠肺组织病理形态学的影响

如图 4 所示, 空白组小鼠肺间质无炎性细胞浸润, 也未见纤维组织增生, 肺泡间隔未见增厚, 肺泡腔清晰, 肺组织完整; 与空白组相比, 模型组小鼠肺间质炎症浸润严重, 肺组织结构破坏, 部分肺泡融合、肺泡腔内可见炎性细胞聚集和充血, 肺组织形态不完整, 失去肺的正常形态; 与模型组相比, 各给药组小鼠肺组织损伤均有缓解, 有效减少肺组织炎性细胞浸润, 肺泡腔较清晰, 肺组织形态较完整。

2.4 洋甘菊提取物对 ALI 小鼠血清中 MDA、SOD 含量的影响

与空白组比较, 模型组小鼠血清中 MDA 的含量升高($P<0.05$), SOD 含量降低($P<0.05$); 与模型组比较, 洋甘菊低、中、高剂量组和阳性对照组小鼠血清 MDA 的含量降低($P<0.05$), SOD 含量升高($P<0.05$), 见图 5。

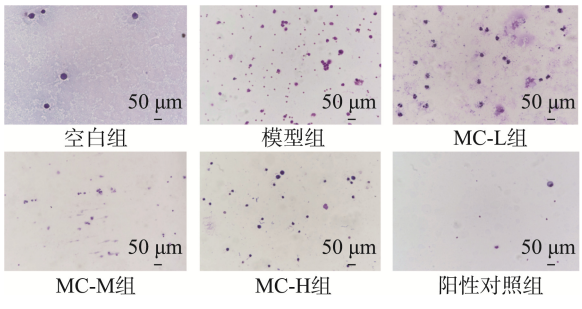


图2 各组小鼠BALF染色(吉姆萨染色, 400×)

Fig.2 Staining in BALF of mice in each group (Giemsa staining, 400×)

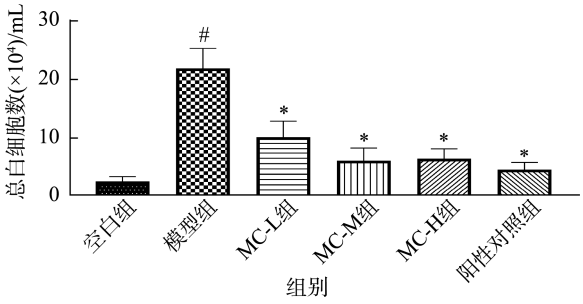


图3 各组小鼠BALF中白细胞数(n=6)

Fig.3 Number of white blood cells in BALF of mice in each group (n=6)

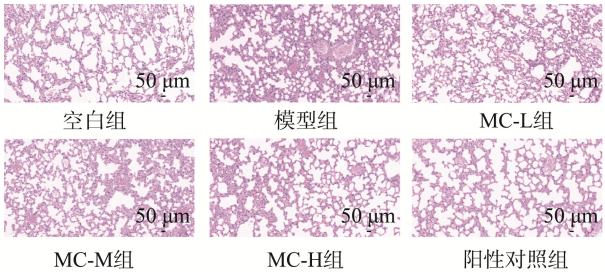


图4　各组小鼠肺组织切片(HE染色)病理学变化(200×)

Fig.4　Pathological changes of lung tissue sections (HE staining) in mice in each group (200×)

2.5　洋甘菊提取物对 ALI 小鼠肺组织 TLR4、MyD88、NF-κBp65、p-NF-κB-p65 表达水平的影响

如图 6 显示，与空白组比较，模型组肺组织的 TLR4、MyD88、NF-κBp65 表达水平升高(P<0.05)；与模型组比较，洋甘菊低、中剂量组小鼠肺组织的 TLR4、MyD88、NF-κBp65 表达水平降低(P<0.05)，其余各组蛋白表达水平有降低趋势，无统计学意义(P>0.05)。

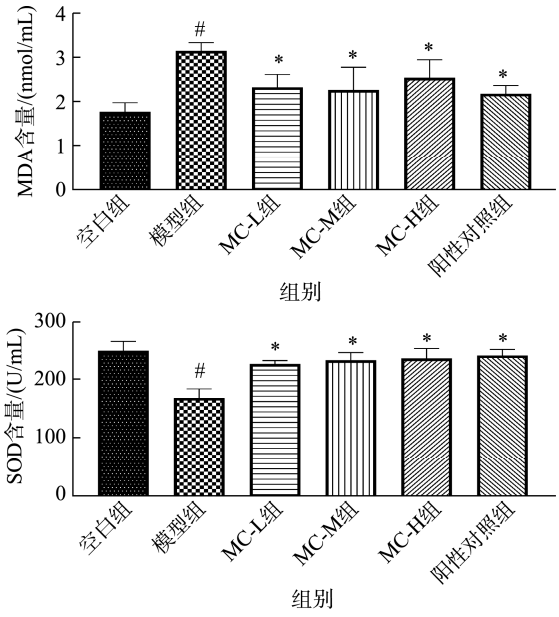
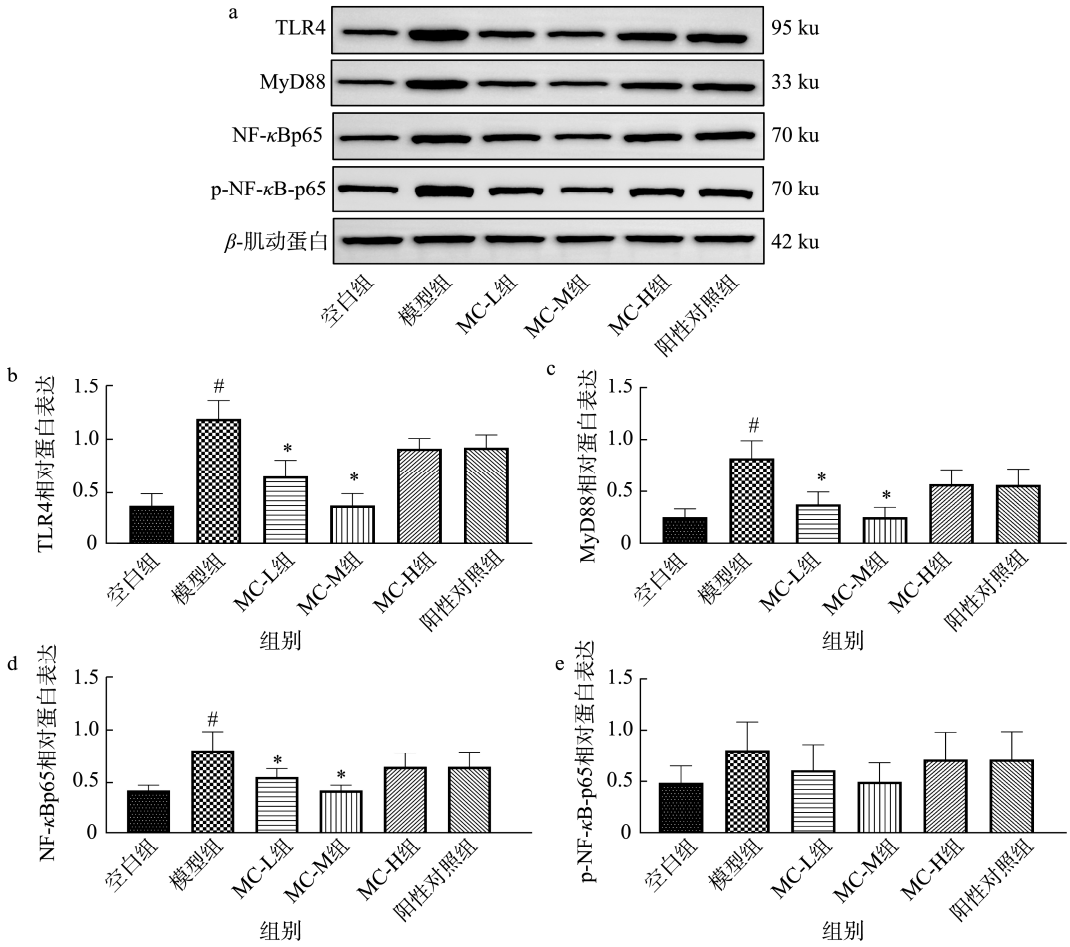


图5　各组小鼠血清中MDA、SOD含量(n=6)

Fig.5　MDA, SOD content of serum in mice in each group (n=6)



注：a. TLR4、MyD88、NF-κBp65、p-NF-κB-p65蛋白Western blotting条带；b、c、d、e分别表示TLR4、MyD88、NF-κBp65、p-NF-κB-p65蛋白灰度值分析。

图6　各组小鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κBp65和p-NF-κB-p65蛋白表达量(n=3)

Fig.6　Protein expression levels of TLR4, MyD88, NF-κBp65 and p-NF-κB-p65 in lung tissues of mice in each group (n=3)

3 讨 论

洋甘菊是一种重要的药用植物和香料原料，多以其花序或全草入药，含有丰富的生物活性物质。洋甘菊醇提取液富含的酚酸、香豆素类和黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、保肝护肝、抗血管增生、抗过敏活性、抗变应性和抗病毒等功效[26–27]。基于洋甘菊证明的广泛药理活性，已经研究了其在多个领域的可能用途，其中最重要的应用是在药用领域。事实上，对动物模型和患者的几项研究表明，这种植物对多种疾病都有治疗作用，包括胃肠道疾病[28]、普通感冒[29]、肝脏疾病[30]、神经精神和呼吸系统问题等[31]。

呼吸系统类的疾病是临床常见病之一，其中常见的呼吸系统类疾病为 ALI，其是因多种致病因素，如创伤、脓毒血症、细菌、呼吸道病毒等引起肺部出现炎症反应与氧化应激过度激活的过程[32–34]，炎症反应与氧化应激密切相关，炎症失衡诱发氧化相关基因的过度表达及活性氧过量生成，继发氧化应激损伤，加重肺结构细胞凋亡[35]。

目前，普遍认为在 ALI 的发病中炎症细胞所介导的炎症反应起重要作用[36]。TNF-α 能够诱导肺内皮细胞活化、白细胞迁移、粒细胞脱颗粒和毛细血管渗漏，积聚的水肿液进一步阻碍了肺泡细胞的灌流和氧气交换，引起 ARDS[37]。HSIAO 等[38]研究显示，IL-1β 参与早期 ALI 中多形核中性粒细胞(plymorphonuclear neutrophil，PMN)的募集，与早期炎症反应有关。IL-6 与 ALI 关系密切，IL-6 低表达可对 ALI 产生保护作用[39–40]。在本研究中，LPS 诱导的 ALI 小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-1β、IL-6 的浓度均增加，洋甘菊提取物干预组小鼠的 BALF 中 TNF-α、IL-1β、IL-6 浓度降低，表明洋甘菊提取物有可以减轻 LPS 诱导的 ALI 所引起炎症反应的作用。

ALI 发病机制还与氧化应激有关，同时许多研究表明洋甘菊正丁醇提取物对肺损伤疾病中肺组织 MDA 水平有一定降低作用，对肺组织 SOD 水平有一定升高作用[41]。本研究通过检测 MDA 和 SOD 含量再次印证洋甘菊提取物通过抗氧化对 ALI 小鼠肺组织的保护机制，结果显示，LPS 诱导的 ALI 小鼠血清中 MDA 的浓度增加，SOD 的浓度降低，洋甘菊提取物使 LPS 诱导的 ALI 小鼠的血清中 MDA 浓度降低，SOD 浓度增加，表明洋甘菊提取物可以减轻 ALI 所引起的氧化应激。

有研究报道，TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路参与机体免疫应答、炎症反应、调节细胞凋亡、应激反应[42]。同时在 LPS 诱导的 ALI 模型中 TLR4、MyD88、NF-κBp65、p-NF-κB-p65 表达增加与肺损伤等脏器功能障碍相关[43]。当有病原相关分子如 LPS 刺激时，NF-κB 上游最关键的激酶 IKB 激酶 β (IKKβ)发生磷酸化，导致 p65/p50 二聚体转移到细胞核，并促进促炎细胞因子(如 TNF-α、IL-1β 等)表达[44]。TLR4 被激活时，导致 TLR4 同型二聚体通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和蛋白激酶 B (Akt 或 PKB)触发促炎信号[45]。Akt 激酶作用于 NF-κB 信号通路，诱导 IL-6、TNF-α、IL-1β 等细胞因子的大量产生，促进 ALI 的发展[46]。本研究中，模型组小鼠肺组织中 TLR4、MyD88、NF-κBp65、p-NF-κB-p65 的表达增加，与既往研究[47]中 TLR4/MyD88/NF-κB 通路参与 LPS 诱导的 ALI 的结果吻合。洋甘菊提取物使 ALI 小鼠肺组织中 TLR4、MyD88、NF-κBp65 表达降低，表明洋甘菊提取物使 TLR4/MyD88/NF-κB 通路受抑制，减少 NF-κB 入核，进而抑制 NF-κB 对多种炎症因子表达的促进作用，最终实现减轻炎症反应及氧化应激反应的效应。说明洋甘菊提取物抑制炎症细胞浸润，调控炎症反应及氧化应激的机制可能与阻断 TLR4/MyD88/NF-κB 通路有关。

综上所述，洋甘菊提取物可以减轻 LPS 诱导的小鼠 ALI，其分子机制可能是通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路介导的炎症反应和氧化应激反应起作用。但本研究仅限于动物实验模型，其结果用于临床可信性需进一步验证，且洋甘菊提取物通过 TLR4/MyD88/NF-κB 通路参与 ALI 的调控机制仍有待今后进一步的探索。

4 结 论

洋甘菊提取物可以减轻 LPS 诱导的小鼠 ALI 所导致的炎症反应和氧化应激，其中 170 mg/(kg·d)剂量的洋甘菊提取物作用较好。洋甘菊提取物[170 mg/(kg·d)]，能有效减轻炎症反应，抑制 BALF 中的炎症细胞募集，降低 TNF-α、IL-6、IL-1β、MDA 浓度，增加 SOD 浓度，并通过抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 通路对 ALI 起保护作用可用于预防呼吸系统类疾病，减轻 LPS 导致的 ALI，是抗生素替代药物的优选。研究表明[48]，洋甘菊成分是安全、有效的，因此可以用于其他动物模型及临床中使用，但洋甘菊精油易刺激黏膜，其醇和水提取物的组织通透性和溶解性差，生物利用度低[49]。为了提高洋甘菊的安全性和有效性，必须利用其他新型药物剂型，如洋甘菊成分可以封装在脂质载体中，如纳米乳剂、纳米胶囊、脂质体等，这将提高其临床可接受性和良好的医学应用。

参考文献

[1] MATTHEW EL, RAMA KM, JEFFREY CH. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clinical Science, 2022, 136(10): 747–769.

[2] SAPOZNIKOV A, GAL Y, FALACH R, *et al.* Early disruption of the alveolar-capillary barrier in a ricin-induced ARDS mouse model: Neutrophil-dependent and-independent impairment of junction proteins [J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2019, 316(1): L255–L268.

[3] HAYES M, CURLEY G, ANSARI B, *et al.* Clinical review: Stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome-hope or hype? [J]. Critical Care, 2012, 16: 1–14.

[4] BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, *et al*. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8): 788–800.

[5] BEITLER JR, THOMPSON BT, BARON RM, *et al.* Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2022, 10(1): 107–120.

[6] YAQUB N, WAYNE G, BIRCHALL M, *et al*. Recent advances in human respiratory epithelium models for drug discovery [J]. Biotechnology Advances, 2022, 54: 107832.

[7] CHEN YS. Higher plants of China in colour [M]. Beijing: Science Press, 2016.

[8] CAO D Y, ZHANG ZH, LI RZ, *et al.* A small molecule inhibitor of caspase-1 inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis to alleviate gouty inflammation [J]. Immunology Letters, 2022(244): 28–39.

[9] SINGH O, KHANAM Z, MISRA N, *et al*. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview [J]. Revista Brasileira de Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy, 2011, 5(9): 82–95.

[10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 • 维吾尔药卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
The Editorial Committee of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese materia medica • Uyghur medicine volume [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2005.

[11] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine. Dictionary of Chinese medicines [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2014.

[12] DUAN X, LI J, CUI J, *et al*. Chemical component and in vitro protective effects of *Matricaria chamomilla* (L.) against lipopolysaccharide insult [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296: 115471.

[13] 陆娟, 常清泉, 谢东雪, 等. 洋甘菊多糖超声提取工艺优化及清除自由基能力研究[J]. 中国食品添加剂, 2018(3): 124–130.
LU J, CHANG QQ, XIE DX, *et al*. Optimization of ultrasonic extraction process and free radical scavenging ability of chamomile polysaccharide [J]. China Food Additives, 2018(3): 124–130.

[14] FU YY, GU L, HE Y, *et al*. Research progress on the application of chamomile extract in cosmetics [J]. Flavour Fragrance Cosmetics, 2023, 197(2): 132–137.

[15] DAI YL, LI Y, WANG Q, *et al*. Chamomile: A review of its traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities and quality control studies [J]. Molecules, 2022, 28(1): 133.

[16] ZHAO DS, HAN SL, YI YJ, *et al.* Standard operating procedure for standardized planting of local medicinal herb *German chamomile* [J]. J Anhui Agricultural Sciences, 2015, 43: 70–85.

[17] FEN MY. Deciphering chamomile essential oil [Z]. 2021.

[18] UBESSI C, TEDESCO SB. Antiproliferative potential and phenolic compounds of infusions and essential oil of chamomile cultivated with homeopathy [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 239: 111907.

[19] WAN WT, SONG YJ, XU LJ, *et al.* Research review and application prospect analysis of matricaria [J]. Modern Chinese Medicine, 2019, 21: 260–265.

[20] HEROLD S, GABRIELLI NM, VADASZ I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction [J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2013, 305: L665–L681.

[21] DENGLER V, DOWNEY GP, TUDER RM, *et al*. Neutrophil intercellular communication in acute lung injury. Emerging roles of microparticles and gap junctions [J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013, 49: 1–5.

[22] GAO J, LIU Q, LI J, *et al*. Fibroblast growth factor 21 dependent TLR4/MyD88/NF-*κ*B signaling activation is involved in lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. International Immunopharmacol, 2020, 80: 106219.

[23] WU Y, HUANG D, WANG X, *et al*. Suppression of NLRP3 inflammasome by platycodin D via the TLR4/MyD88/NF-*κ*B pathway contributes to attenuation of lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats [J]. International Immunopharmacol, 2021, 96: 107621.

[24] PENG S, HANG N, LIU W, *et al*. Andrographolide sulfonate ameliorates lipopolysaccharide- induced acute lung injury in mice by down-regulating MAPK and NF-*κ*B pathways [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6(3): 205–211.

[25] JIANG K, ZHANG T, YIN N, *et al*. Geraniol alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis [J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 71038.

[26] 楚秉泉, 方若思, 李玲, 等. 洋甘菊各萃取相抗氧化活性及其有效成分分析[J]. 食品工业科技, 2019, 40(8): 1–6.
CHU BQ, FANG RS, LI L, *et al*. Analysis of antioxidant activity of various extract phases of chamomile and its active components [J]. Food Industry Science and Technology, 2019, 40(8): 1–6.

[27] PARK EH, BAE WY, EOM SJ, *et al*. Improved antioxidativeand cytotoxic activities of chamonile (*Matricaria chamomilla*) florets fermented by *Lactobacillus plantarum* KCCM 11613P [J]. Journal of Zhejiang University-Science B (Biomedicine and Biotechnology), 2017, 18(2): 152–160.

[28] MENALE B, CASTRO O, IORIO E, *et al.* Discovering the ethnobotanical traditions of the island of *Procida* (Campania, Southern Italy) [J]. Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology, 2022, 156(2): 450–468.

[29] GÜZEL Y, GÜZELŞEMME M, MISKI M. Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: A multicultural district in Hatay Province of Turkey [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 174: 118–152.

[30] ŽIVKOVIĆ J, ILIĆ M, ŠAVIKIN K, *et al*. Traditional use of medicinal plants in South-Eastern Serbia (Pčinja District): Ethnopharmacological investigation on the current status and comparison with half a century old data [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 1020.

[31] NEVES JM, MATOS C, MOUTINHO C, *et al*. Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal) [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 124(2): 270–283.

[32] LONG ME, MALLAMPALLI RK, HOROWITZ JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clinical Science (Lond), 2022, 136(10): 747–769.

[33] NING L, SHISHI Z, BO W, *et al*. Targeting immunometabolism against acute lung injury [J]. Clinical Immunology, 2023, 249: 109289.

[34] 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]. Nature Communications, 2021, 12(1): 7094.

[35] 岳茹凤. 芹菜素-7-O-葡萄糖苷体外抗氧化及抗炎活性研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
YUE RF. *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of apigenin-7-O-glucoside [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2018.

[36] 朱钰珊, 彭学容, 范苏苏, 等. 炎症与氧化应激在急性肺损伤中的作用研究进展[J]. 生物医学, 2024, 14(1): 48–55.
ZHU YS, PENG XR, FAN SS, *et al*. Progress of research on the role of inflammation and oxidative stress in acute lung injury [J]. Biomedicine, 2024, 14(1): 48–55.

[37] 韦孝晨. 棕矢车菊素与龙利叶对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的治疗作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
WEI XC. Therapeutic effects of brown cornflowerin and longifolia on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [D]. Suzhou: Soochow University, 2017.

[38] HSIAO HM. Spleen-derived classical monocytes mediate lung ischemia-reperfusion injury through IL-1β [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(7): 2833–2847.

[39] 周斌, 万少兵, 王瑛, 等. IL-6 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路减轻急性肺损伤的机制研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(2): 131–138.
ZHOU B, WAN SB, WANG Y, *et al*. Mechanism of IL-6 attenuating acute lung injury by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Zhejiang Medicine, 2024, 46(2): 131–138.

[40] 何悦, 陈红利, 孙雅煊, 等. 壳寡糖通过调控 SOCS3/STAT3 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠神经炎症[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(10): 90–98.
HE Y, CHEN HL, SUN YX, *et al*. Chitosan oligosaccharide ameliorates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice by modulating the SOCS3/STAT3 signaling pathway [J]. J Food Safety & Quality, 2024, 15(10): 90–98.

[41] 李茜, 卢军, 李娟. 洋甘菊正丁醇提取物对哮喘模型小鼠的作用机理[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2603–2606.
LI X, LU J, LI J. Mechanisms of action of n-butanol extract of *Glycyrrhiza glabra* on asthma model mice [J]. Chinese Patent Medicine, 2017, 39(12): 2603–2606.

[42] WIBISANA JN, OKADA M. Encoding and decoding NF-κB nuclear dynamics [J]. Current Opinion in Cell Biology, 2022, 77: 102103.

[43] HUANG S, MIAO R, ZHOU Z, *et al*. MCPIP1 negatively regulates toll-like receptor 4 signaling and protects mice from LPS-induced septic shock [J]. Cellular Signalling, 2013, 25(5): 1228–1234.

[44] CHEN ZY, ELIAS MA, FRIEDRICH B, *et al*. Cohesin-mediated NF-κB signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation [J]. Journal of Experimental Medicine, 2018, 216(1): 152–175.

[45] PARK SH, KIM ND, JUNG JK, *et al*. Myeloid differentiation 2 as a therapeutic target of inflammatory disorders [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2012, 133(3): 291–298.

[46] NIE Y, WANG Z, CHAI G, *et al*. Dehydrocostus lactone suppresses LPS-induced acute lung injury and macrophage activation through NF-κB signaling pathway mediated by p38 MAPK and Akt [J]. Molecules, 2019, 24(8): 1510.

[47] 游丽娇, 袁林, 杨小芳, 等. 热毒宁注射液对 LPS 诱导 ALI/ARDS 小鼠 TLR4/MyD88/NF-κB 通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1625–1629.
YOU LJ, YUAN L, YANG XF, *et al*. Effects of reuven injection on TLR4/MyD88/NF-κB pathway in LPS-induced ALI/ARDS Mice [J]. Chinese Journal of Prepared Medicines, 2023, 45(5): 1625–1629.

[48] Food and drug administration *Matricaria chamomilla* and *Anthemis nobilis* [Z]. 2012.

[49] SAH A, NASEEF PP, KURUNIYAN MS, *et al*. A comprehensive study of therapeutic applications of chamomile [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(10): 1284.

(责任编辑: 于梦娇 韩晓红)