

左旋紫草素升高 *miR-27a* 表达对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症、氧化应激和细胞凋亡的影响

刘 荆¹, 马玉龙¹, 杜俊杰¹, 史金龙²
(1. 荆州市第二人民医院胸外科, 湖北 荆州 434000; 2. 长江大学附属第一医院心胸外科, 湖北 荆州 434000)

摘要: **目的** 探究左旋紫草素对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症、氧化应激和细胞凋亡的影响。**方法** 64 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组, 模型组, 阳性对照组 (1.5 mg/kg 地塞米松), 左旋紫草素低、中、高剂量组 (0.4、0.8、1.6 mg/kg), 模型+angomiR-27a 组 (8 mg/kg), 模型+angomiR-NC 组 (8 mg/kg), 每组 8 只。末次给药 2 h 后, 除对照组外, 其余各组大鼠腹腔注射 10 mg/kg LPS 建立急性肺损伤模型。ELISA 法检测支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平, 比色法检测 BALF 中 MDA 水平和 CAT、SOD 活性, TUNEL 法检测肺组织细胞凋亡情况, Western blot 法检测肺组织 pro-Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白表达, RT-qPCR 法检测肺组织 *miR-27a* 表达, HE 染色观察病理组织损伤情况, 动物肺功能分析系统检测肺活量、肺顺应性。**结果** 左旋紫草素能降低 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平 ($P<0.05$), 升高 CAT、SOD 活性和 pro-Caspase-3 蛋白表达 ($P<0.05$), 降低肺组织细胞凋亡率和 cleaved-Caspase-3 蛋白表达 ($P<0.05$), 改善肺组织损伤情况, 提高大鼠肺活量及肺顺应性。同时, 左旋紫草素可促进 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺组织 *miR-27a* 表达, 过表达 *miR-27a* 可改善大鼠肺损伤。**结论** 左旋紫草素可抑制 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应、氧化应激、肺组织细胞凋亡、肺功能及肺组织病理损伤, 其作用机制可能与降低 *miR-27a* 表达有关。

关键词: 左旋紫草素; 急性肺损伤; *miR-27a*; 炎症; 氧化应激

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)11-3798-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.041

急性肺损伤是由多种因素如肺炎、呼吸道细菌、病毒感染等引起的常见危重症, 具有较高病死率^[1-2]。其发病机制较为复杂, 可能与肺组织过度炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等有关, 探究抑制相关机制的药物可为该病治疗提供策略^[3-4]。左旋紫草素属于萘醌类化合物, 可从紫草科植物紫草根中提取获得, 具有抗肿瘤、抗炎等活性^[5-6]。研究显示, 左旋紫草素可通过抑制肝组织氧化应激和炎症反应改善刀豆蛋白 A 诱导的大鼠肝损伤^[7]; 还可通过抑制高糖诱导的心肌细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-1 β 等炎症因子, 抑制心肌细胞炎性损伤^[8], 但左旋紫草素能否改善急性肺损伤还未知。*miR-27a* 是一种微小 RNA (microRNA, miRNA), 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的大鼠肺组织中表达降低, 升高 *miR-27a* 表达可通过阻断 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路减少 LPS 诱导的脓毒症大鼠肺组织炎症反应和细胞凋亡, *miR-27a* 是急性肺损伤治疗的潜在分子靶点^[9]。本研究建立 LPS 诱导

的急性肺损伤大鼠模型, 观察左旋紫草素对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应、氧化应激、肺组织细胞凋亡的影响, 并以 *miR-27a* 为切入点, 观察其发挥作用的机制, 以期急性肺损伤治疗提供新途径。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性 SD 大鼠 64 只, 体质量 180 ~ 200 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004], 饲养于湖北中医药大学高等专科学校实验动物用房 [实验动物使用许可证号 SYXK (鄂) 2022-0133], 大鼠自由饮水与进食, 温度 20 ~ 25 $^{\circ}$ C, 相对湿度 50% ~ 65%, 12 h/12 h 昼夜交替。本研究经湖北中医药大学高等专科学校实验动物伦理委员批准 (审批号 2024-S0142)。

1.2 试剂与药物 左旋紫草素 (货号 BP0140, 成都普瑞法科技开发有限公司, 纯度大于 98%); 地塞米松磷酸钠注射液 (货号 96901, 辰欣药业股份有限公司); angomiR-27a、angomiR-NC (货号 miR40004715-4-5、miR04102-4-5, 广州市锐博生物科技有限公司); LPS (货号 S11060-100 mg, 上海源叶生物科技有限公司); IL-6、IL-1 β 、TNF- α

ELISA 试剂盒 (货号 CB10218-Ra、CB10205-Ra、CB11057-Ra, 上海科艾博生物技术有限公司); 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒 (货号 A003-1-2、A007-1-1、A001-1-2, 南京建成生物工程研究所有限公司); BCA 试剂盒 (货号 P0012S, 上海碧云天生物技术有限公司); TUNEL 试剂盒、半胱天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate specific protease, Caspase)-3 前体 (pro-Caspase-3) 抗体、cleaved-Caspase-3 抗体、山羊抗鼠二抗 (货号 ab66108、ab32150、ab32042、ab182017, 英国 Abcam 公司); RT-qPCR 实验相关试剂盒 (货号 LM-0051, 上海联迈生物工程有限公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 SD 大鼠随机分为对照组, 模型组, 阳性对照组, 左旋紫草素低、中、高剂量组, 模型+angomiR-27a 组, 模型+angomiR-NC 组, 每组 8 只。阳性对照组大鼠灌胃给予 1.5 mg/kg 地塞米松, 左旋紫草素低、中、高剂量组大鼠分别灌胃给予 0.4、0.8、1.6 mg/kg^[7] 左旋紫草素, 对照组、模型组大鼠均灌胃给予等容量生理盐水, 模型+angomiR-27a 组大鼠尾静脉注射 8 mg/kg angomiR-27a, 模型+angomiR-NC 组大鼠尾静脉注射 8 mg/kg angomiR-NC, 每天 1 次, 连续 3 d。末次给药 2 h 后, 除对照组外, 其余各组大鼠腹腔注射 10 mg/kg^[10] LPS 建立急性肺损伤模型, 造模 4 h 后处死大鼠。打开胸腔, 于左肺上叶结扎, 摘取支气管, 5 mL 生理盐水冲洗, 收集冲洗液, 350×g 离心 10 min, 取上清液, 即得支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF), 于-80 ℃ 保存。另剪取结扎大鼠左肺, 于-80 ℃ 保存。

2.2 ELISA 法检测 BALF 中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平 严格按照试剂盒说明书步骤, 取大鼠 BALF, 检测 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平。

2.3 比色法检测 BALF 中 MDA 水平和 CAT、SOD 活性 严格按照试剂盒说明书步骤, 取大鼠 BALF, 检测 MDA 水平和 CAT、SOD 活性。

2.4 TUNEL 染色检测肺组织细胞凋亡情况 取 20 mg 肺组织, 分离肺动脉血管段, 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 切片。常规脱蜡、水化, PBS 冲洗, 蛋白酶 K (不含 DNase) 消化。PBS 冲洗, 滴加 TUNEL 反应液, 37 ℃ 避光孵育 1 h。PBS 冲洗, 加 DAB 染色液, 室温孵育 10 min。PBS 冲洗, 封闭, 于显微镜下观察细胞凋亡情况, 随机选取 5 个视野计算细胞凋亡率, 公式为细胞凋亡率= (凋亡细胞数/总细胞数) ×100%。

2.5 Western blot 法检测肺组织 pro-Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解大鼠肺组织, 提取蛋白, BCA 法检测蛋白含量, 取等质量蛋白进行变性, 加入蛋白上样缓冲液后冷冻保存备用。制备 SDS-PAGE 凝胶, 上样, 电泳, 湿转法转移至 PVDF 膜, 5% BSA 室温封闭 1h, 分别加入 pro-

Caspase-3 (1 : 500)、cleaved-Caspase-3 (1 : 1 000) 抗体, 4 ℃ 孵育 12 h, 次日加入二抗 (1 : 1 000) 37 ℃ 孵育 2 h, ECL 显影, 以 GAPDH 为内参, 通过 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

2.6 RT-qPCR 法检测肺组织 miR-27a 表达 用 miRNA 提取试剂盒提取大鼠肺组织总 RNA, 检测总 RNA 浓度, 反转录试剂盒进行逆转录反应, qPCR 试剂盒进行 PCR 扩增反应, 引物序列为 miR-27a 正向 5'-ACAGGCTAGCGCCGCTAAC-3', 反向 5'-CCTTAAGGCCCAAGATTACG-3'; U6 正向 5'-TCGC TTCCGCAGCACATATAC-3', 反向 5'-TATGGAACGCTTCACG AATTT-3', 由广州锐博生物科技有限公司提供, 反应条件为 95 ℃ 预变性 10 min, 95 ℃ 变性 15 s, 60 ℃ 延伸 60 s, 共 40 个循环, 以 U6 为内参, 使用 2^{-ΔΔCT} 法进行相对定量处理。

2.7 HE 染色观察肺组织病理变化情况 大鼠肺组织经 4% 多聚甲醛固定后, 全自动组织脱水浸蜡, 石蜡包埋, 切片; 常规脱蜡、水化、苏木素染色、返蓝、伊红染色、脱水封片; 于显微镜下观察大鼠肺组织病理变化情况。

2.8 肺功能检测 于大鼠处死前, 利用 AniRes2005 动物肺功能分析系统检测大鼠肺活量、肺顺应性。

2.9 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺组织病理变化的影响 对照组大鼠肺组织规则正常, 肺泡腔室清晰、结构正常; 模型组大鼠肺组织结构杂乱, 部分肺泡结构被破坏, 肺泡壁增厚且肺泡毛细血管扩张充血, 肺泡中可见炎症细胞浸润; 与模型组比较, 左旋紫草素各剂量组大鼠肺组织结构得到改善, 大部分肺泡结构清晰, 肺泡腔壁变薄, 肺泡中炎性浸润减少, 且呈剂量依赖性, 见图 1。

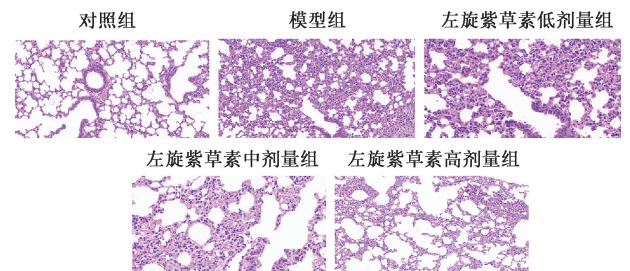


图 1 各组大鼠肺组织病理变化情况 (HE, ×200)

3.2 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺功能的影响 与对照组比较, 模型组大鼠肺活量、肺顺应性降低 (*P* < 0.05); 与模型组比较, 阳性对照组和左旋紫草素各剂量组大鼠肺活量、肺顺应性升高 (*P* < 0.05), 并呈剂量依赖性, 见表 1。

表 1 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	肺活量/L	肺顺应性/($\text{mL}\cdot\text{cm}^{-1}\text{H}_2\text{O}$)
对照组	11.26±0.47	0.64±0.03
模型组	4.66±0.37 [*]	0.09±0.01 [*]
阳性对照组	9.74±0.48 [#]	0.58±0.04 [#]
左旋紫草素低剂量组	5.71±0.44 ^{#&}	0.29±0.03 ^{#&}
左旋紫草素中剂量组	7.08±0.59 ^{#&}	0.40±0.04 ^{#&}
左旋紫草素高剂量组	8.93±0.62 [#]	0.51±0.03 [#]

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与阳性对照组比较，[&] $P<0.05$ 。

3.3 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-

表 2 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	IL-6/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照组	370.95±21.66	25.55±2.58	49.33±4.61
模型组	1 077.92±57.59 [*]	82.33±6.73 [*]	154.63±11.17 [*]
阳性对照组	408.81±20.52 [#]	34.28±2.82 [#]	58.79±4.96 [#]
左旋紫草素低剂量组	845.30±53.56 ^{#&}	66.13±5.77 ^{#&}	125.27±10.50 ^{#&}
左旋紫草素中剂量组	681.13±36.11 ^{#&}	54.84±4.36 ^{#&}	94.01±8.24 ^{#&}
左旋紫草素高剂量组	439.19±34.28 [#]	38.17±3.18 [#]	63.68±5.24 [#]

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与阳性对照组比较，[&] $P<0.05$ 。

表 3 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 BALF 中 MDA 水平和 CAT、SOD 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	MDA/($\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CAT/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	SOD/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照组	3.20±0.33	6.19±0.40	51.04±4.51
模型组	10.58±0.74 [*]	0.88±0.08 [*]	14.34±1.35 [*]
阳性对照组	3.54±0.31 [#]	5.68±0.44 [#]	45.23±4.37 [#]
左旋紫草素低剂量组	8.52±0.63 ^{#&}	1.81±0.17 ^{#&}	22.18±2.03 ^{#&}
左旋紫草素中剂量组	6.49±0.57 ^{#&}	3.42±0.24 ^{#&}	31.59±3.14 ^{#&}
左旋紫草素高剂量组	3.82±0.37 [#]	5.12±0.24 ^{#&}	40.48±3.90 ^{#&}

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与阳性对照组比较，[&] $P<0.05$ 。

3.5 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠细胞凋亡情况的影响 与对照组比较，模型组肺组织大鼠细胞凋亡率、cleaved-Caspase-3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，pro-Caspase-3 蛋白表达降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组和左旋紫草素各剂量组大鼠肺组织细胞凋亡率、cleaved-Caspase-3 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，pro-Caspase-3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，并呈剂量依赖性，见图 2、表 4。

3.6 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺组织 miR-27a 表达的影响 与对照组比较，模型组大鼠肺组织 miR-

6、IL-1 β 、TNF- α 水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组和左旋紫草素各剂量组大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平降低 ($P<0.05$)，并呈剂量依赖性，见表 2。

3.4 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 BALF 中 MDA 水平和 CAT、SOD 活性的影响 与对照组比较，模型组 BALF 中 MDA 水平升高 ($P<0.05$)，CAT、SOD 活性降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组和左旋紫草素各剂量组 BALF 中 MDA 水平降低 ($P<0.05$)，CAT、SOD 活性升高 ($P<0.05$)，并呈剂量依赖性，见表 3。

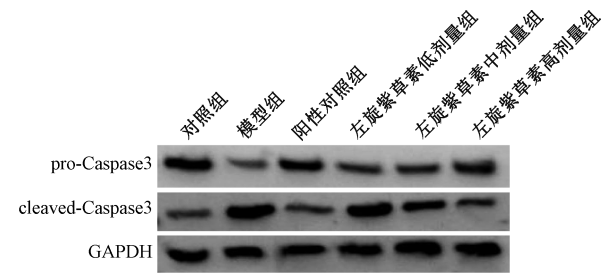


图 2 各组大鼠肺组织 pro-Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白条带图

表 4 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠细胞凋亡情况的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	细胞凋亡率/%	pro-Caspase-3	cleaved-Caspase-3
对照组	7.32±0.55	0.81±0.06	0.13±0.02
模型组	34.84±3.13 [*]	0.29±0.03 [*]	0.65±0.04 [*]
阳性对照组	9.72±0.75 [#]	0.72±0.06 [#]	0.18±0.02 [#]
左旋紫草素低剂量组	26.01±2.29 ^{#&}	0.41±0.04 ^{#&}	0.54±0.03 ^{#&}
左旋紫草素中剂量组	17.12±1.46 ^{#&}	0.54±0.05 ^{#&}	0.39±0.03 ^{#&}
左旋紫草素高剂量组	10.15±0.75 [#]	0.69±0.05 [#]	0.22±0.02 ^{#&}

注：与对照组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与阳性对照组比较，[&] $P<0.05$ 。

27a 表达降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组和左旋紫草素各剂量组肺组织 miR-27a 表达升高 ($P<0.05$)，并呈剂量依赖性，见表 5。

3.7 miR-27a 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺组织病理变化的影响 模型+angomiR-NC 组大鼠肺组织及肺泡结构被破坏，肺泡壁增厚，肺泡中可见炎症细胞浸润；模型+

angomiR-27a 组大鼠肺组织及肺泡结构趋于正常，肺泡壁变薄，肺泡中炎症细胞浸润减少，见图 3。

表 5 左旋紫草素对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺组织 *miR-27a* 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	<i>miR-27a</i>
对照组	1.00±0.00
模型组	0.25±0.02 *
阳性对照组	1.33±0.19 [#]
左旋紫草素低剂量组	0.46±0.04 ^{#&}
左旋紫草素中剂量组	0.70±0.06 ^{#&}
左旋紫草素高剂量组	1.29±0.11 [#]

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与阳性对照组比较，[&] $P<0.05$ 。

3.8 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺功能的影响 与模型+angomiR-NC 组比较，模型+angomiR-27a 组大鼠肺活量、肺顺应性升高 ($P<0.05$)，见表 6。

3.9 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平和 CAT、SOD 活性的影响 与表 7 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平和 CAT、SOD 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	CAT/(U·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
模型+angomiR-NC 组	1 092.21±35.77	83.61±7.15	158.53±10.17	10.99±1.02	0.85±0.07	13.89±1.08
模型+angomiR-27a 组	557.14±28.32 *	45.53±4.42 *	74.20±5.97 *	4.77±0.44 *	4.15±0.35 *	31.46±3.20 *

注：与模型+angomiR-NC 组比较，* $P<0.05$ 。

3.10 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠细胞凋亡情况的影响 与模型+angomiR-NC 组比较，模型+angomiR-27a 组肺组织 *miR-27a*、pro-Caspase-3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，细胞凋亡率、cleaved-Caspase-3 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，见图 4、表 8。

4 讨论

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分，也是诱发急性肺损伤的重要因素。LPS 可诱导多种促炎细胞因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的释放，进一步损伤细胞与机体组织^[11-12]。受损细胞还可释放大量自由基，引起氧化应激反应，加剧机体组织氧化损伤^[13]。MDA 是脂质过氧化产物，

表 8 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡情况的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	<i>miR-27a</i>	细胞凋亡率/%	pro-Caspase-3	cleaved-Caspase-3
模型+angomiR-NC 组	1.00±0.00	33.25±2.74	0.26±0.03	0.67±0.05
模型+angomiR-27a 组	2.60±0.23 *	13.80±1.17 *	0.62±0.05 *	0.30±0.03 *

注：与模型+angomiR-NC 组比较，* $P<0.05$ 。

水平高低可间接反映机体氧化应激水平；CAT 与 SOD 是重要的抗氧化酶，在氧化损伤发生时活性降低，增强其活性可减轻肺损伤^[14]。本研究利用腹腔注射 LPS 的方法建立急性肺损伤大鼠模型，结果显示，模型组大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平升高，CAT、SOD 活性降低，说明 LPS 诱导大鼠产生肺损伤，造模成功。

左旋紫草素是中药紫草的主要活性成分之一，可能通过抑制 NLRP3 炎性小体过度活化减轻 L-精氨酸诱导的大鼠重症急性胰腺炎并发急性心肌损伤^[15]。本研究结果显示，

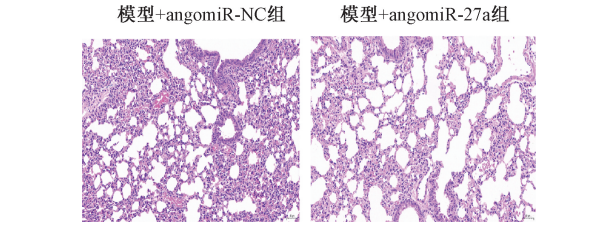


图 3 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺组织病理变化的影响 (HE, $\times 200$)

表 6 *miR-27a* 过表达对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠肺功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	肺活量/L	肺顺应性/(mL·cm ⁻¹ H ₂ O)
模型+angomiR-NC 组	4.18±0.53	0.11±0.02
模型+angomiR-27a 组	8.07±0.62 *	0.45±0.04 *

注：与模型+angomiR-NC 组比较，* $P<0.05$ 。

模型+angomiR-NC 组比较，模型+angomiR-27a 组 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平降低 ($P<0.05$)，CAT、SOD 活性升高 ($P<0.05$)，见表 7。

模型+angomiR-NC 组比较，模型+angomiR-27a 组 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平和 CAT、SOD 活性的影响

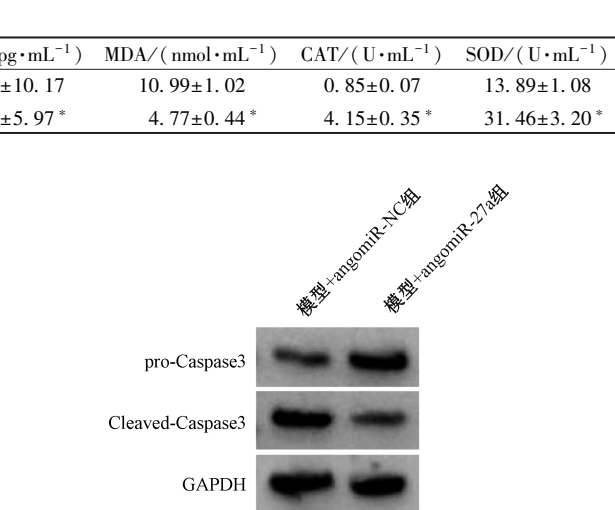


图 4 *miR-27a* 过表达大鼠肺组织 pro-Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白条带图

左旋紫草素预处理可降低急性肺损伤大鼠 BALF 中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平，升高 CAT、SOD 活性，改善肺组织损伤情况，提高大鼠肺活量及肺顺应性，说明其能抑制 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应与氧化应激，改善大鼠肺组织损伤情况及肺功能。急性肺损伤发生时，过度的炎症反应和氧化应激刺激引起肺组织细胞大量凋亡，这也是急性肺损伤发展的重要原因，抑制肺组织细胞凋亡可减轻急性肺损伤^[16]。Caspase 级联反应是细胞凋亡的重要信号途径，其中 Caspase-3 是该级联反应的核心分子，在凋

亡信号的刺激下被活化，剪切细胞内各种底物，诱导细胞凋亡^[17]。本研究数据显示，左旋紫草素预处理减少 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡，并抑制 Caspase-3 活化，提示其可能通过抑制 Caspase 级联反应阻碍急性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡，进而发挥肺保护作用。

miRNA 是一类小分子非编码 RNA，通过靶向靶基因表达参与调控细胞凋亡、炎症反应与氧化应激等生理或病理过程，可作为急性肺损伤等疾病治疗的分子靶点^[18]。作为一种 miRNA，*miR-27a* 也不例外，其异常表达与多种疾病发生发展密切相关。研究显示，上调 *miR-27a* 可增强氧糖剥夺诱导的心肌细胞活性，并减少细胞凋亡，*miR-27a* 可作为心肌缺血治疗的分子靶点^[19]；过表达 *miR-27a* 通过靶向下调 TLR4 抑制缺血再灌注引起的肾组织炎症、细胞粘附和细胞凋亡，减轻肾损伤^[20]；上调 *miR-27a* 通过靶向降低 Polo 样激酶 2（polo-like kinase 2，PLK2）抑制膝关节骨性关节炎大鼠滑膜组织和软骨组织炎症损伤^[21]。本研究结果显示，LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺组织中 *miR-27a* 表达受到抑制，而降低 *miR-27a* 抑制 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应、氧化应激、肺组织细胞凋亡、肺组织损伤，提高大鼠肺活量及肺顺应性，说明 *miR-27a* 可减轻 LPS 诱导的大鼠肺损伤，与报道结果一致。此外，本研究还显示，左旋紫草素对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺组织中 *miR-27a* 表达具有促进作用，提示其可能通过降低 *miR-27a* 来减轻 LPS 诱导的大鼠肺损伤，但其具体作用的 *miR-27a* 靶基因还有待进一步探究。

综上所述，左旋紫草素可抑制 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠炎症反应、氧化应激、肺组织细胞凋亡、肺组织损伤，改善肺功能，发挥肺损伤保护作用，其作用机制可能与上调 *miR-27a* 表达有关，具有治疗急性肺损伤的潜在价值。

参考文献：

[1] Gao Y Q, Li S F, Dong R, *et al.* Long noncoding RNA MIR3142HG accelerates lipopolysaccharide-induced acute lung injury *via* miR-95-5p/JAK2 axis[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(3): 856-870.

[2] 朱 鹏, 雍文兴, 宋忠阳, 等. 基于 RhoA/ROCK 通路探讨宣肺化浊方对急性肺损伤小鼠肺内皮细胞微管解聚的影响及机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7): 3323-3328.

[3] 孙惠萍, 徐惠娟, 戴加乐. 胍丁胺对内毒素诱导的大鼠急性肺损伤的治疗效果[J]. *解剖学杂志*, 2020, 43(2): 108-111.

[4] 杨亚丽, 田 荣, 袁 茵, 等. FoxO1/p38MAPK 信号通路在 LPS 致急性肺损伤中的作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 36-42.

[5] 王焱哲, 梁忠喆, 张莹轩, 等. 左旋紫草素靶向 Wnt/ β -catenin 通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖侵袭迁移的机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6): 724-728.

[6] 侯金秋, 邹 楠, 袁今奇, 等. 左旋紫草素抑制 NF- κ B 信号通路保护 LPS/D-GalN 诱导的小鼠急性肝损伤[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 130-138.

[7] 努力比亚·阿不都克尤木, 胡利萍, 秦冬梅, 等. 左旋紫草素对 ConA 诱导小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2021, 43(10): 2841-2845.

[8] 邓凯文, 肖雯婧, 刘瑞杰, 等. 左旋紫草素通过减轻坏死性凋亡抑制高糖心肌细胞炎症的作用研究[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4): 415-418.

[9] Ju M J, Liu B F, He H Y, *et al.* MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice *via* inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(16): 2001-2018.

[10] 邓 多, 谭会玲, 上官云兰, 等. 云南松松塔对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(7): 1721-1726.

[11] Hu Q, Wang Q, Han C G, *et al.* Sufentanil attenuates inflammation and oxidative stress in sepsis-induced acute lung injury by downregulating KNG1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4298-4306.

[12] 高金利, 张翠颖. 柚皮素对 LPS 诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2023, 45(8): 2736-2741.

[13] Guo K, Jin F G. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor saxagliptin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury *via* regulating the Nrf-2/HO-1 and NF- κ B pathways[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7): 695-702.

[14] Zhang D G, Shen F Q, Ma S T, *et al.* Andrographolide alleviates paraquat-induced acute lung injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(6): 653-661.

[15] 张 媛, 关 静, 蒋 锐, 等. 左旋紫草素对大鼠重症急性胰腺炎并发急性心肌损伤的保护作用研究[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(5): 557-560.

[16] Qiu X P, Chen J J, Li J S, *et al.* PLCE1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting PKC and NF- κ B signaling pathways[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(3): 71-76.

[17] Wu Z F, Pan J, Yang J R, *et al.* LncRNA136131 suppresses apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury by targeting the miR-378a-3p/Rab10 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(8): 3666-3686.

[18] Lin J, Lin Z Z, Lin L Q. MiR-490 alleviates sepsis-induced acute lung injury by targeting MRP4 in new-born mice[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2): 151-158.

[19] Cao A L, Li X T. Bilobalide protects H9c2 cell from oxygen-glucose-deprivation-caused damage through upregulation of miR-27a[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2980-2988.

[20] Wang Y, Wang D, Jin Z. MiR-27a suppresses TLR4-induced renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 967-976.

[21] Liu W J, Zha Z Q, Wang H T. Upregulation of microRNA-27a inhibits synovial angiogenesis and chondrocyte apoptosis in knee osteoarthritis rats through the inhibition of PLK2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22972-22984.