

曹银利,孙亚洲,崔清洋,等. 罗汉果皂苷 V 对胎粪吸入综合征大鼠的保护作用及其初步机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 62-68.

Cao YL, Sun YZ, Cui QY, et al. Protective effect and possible mechanism of mogroside V in rats with meconium aspiration syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(9): 62-68.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.09.009

罗汉果皂苷 V 对胎粪吸入综合征大鼠的保护作用及其初步机制研究

曹银利*, 孙亚洲, 崔清洋, 何晓敬, 李珍珍

(新乡医学院第一附属医院儿科, 河南 新乡 453000)

【摘要】 目的 观察罗汉果皂苷 V 对胎粪吸入综合征(MAS)大鼠急性肺损伤的保护作用,并初步探讨其作用机制。**方法** 将 48 只健康 Wistar 大鼠随机分为假手术组、模型组、罗汉果皂苷 V 低、中、高剂量组(2.5、5、10 mg/kg)和地塞米松组(0.5 mg/kg),8 只/组;采用经口直视气管插管法构建 MAS 模型;罗汉果皂苷 V 低、中、高剂量组及地塞米松组于造模后灌胃给药,模型组和假手术组给予等量生理盐水灌胃。采用 HE 染色观察肺组织病理变化;测量肺组织湿干质量比(W/D);ELISA 法检测血清和肺泡灌洗液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-10)、白介素 1 β (IL-1 β) 水平;比色法检测肺组织中丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)活性;Western blot 检测肺组织 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、磷酸化 JNK(p-JNK)蛋白表达。**结果** 与假手术组比较,模型组肺组织病理评分、W/D 升高($P<0.05$),肺泡灌洗液及血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平升高($P<0.05$),肺组织 MDA 与 MPO 水平升高、SOD 水平降低($P<0.05$),肺组织 p-JNK 蛋白表达水平上调($P<0.05$)。与模型组比较,罗汉果皂苷 V 中、高剂量组及地塞米松组肺组织病理评分、W/D 降低($P<0.05$),肺泡灌洗液及血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平降低($P<0.05$),肺组织 MDA 与 MPO 水平降低、SOD 水平升高($P<0.05$);罗汉果皂苷 V 中、高剂量组肺组织 p-JNK 蛋白表达水平下调($P<0.05$)。**结论** 罗汉果皂苷 V 可能通过抑制 JNK 磷酸化,减轻 MAS 病程中炎性和氧化应激损伤而发挥急性肺损伤保护作用。

【关键词】 胎粪吸入综合征;罗汉果皂苷 V;肺损伤;炎症;c-Jun 氨基末端激酶

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0062-07

Protective effect and possible mechanism of mogroside V in rats with meconium aspiration syndrome

CAO Yinli*, SUN Yazhou, CUI Qingyang, HE Xiaojing, LI Zhenzhen

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China)

【Abstract】 Objective To observe the protective effect of mogroside V against acute lung injury in rats with meconium aspiration syndrome (MAS) and to explore its possible mechanism. **Methods** Forty-eight healthy Wistar rats were randomly divided into sham operation, model, low-, medium- and high-dose mogroside V groups (2.5, 5 and 10 mg/kg) and a dexamethasone group (0.5 mg/kg) with eight mice per group. MAS models were established by oral tracheal intubation. After modeling, low-, medium- and high-dose mogroside V groups, and the dexamethasone group were

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190444)。

[作者简介] 曹银利(1979—),女,硕士,研究方向:新生儿重症相关诊疗研究。E-mail:xyxy2006@163.com

administered the indicated doses of drugs, whereas model and sham operation groups were administered the same volume of normal saline. Pathological changes of lung tissues were observed by HE staining. The wet-to-dry weight ratio (W/D) of lung tissues was calculated. The levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-1 β in serum and bronchoalveolar lavage fluid were measured by ELISA. Malondialdehyde (MDA) and activity of superoxide dismutase (SOD) in lung tissues were detected by colorimetry. Protein expression of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and phosphorylated JNK (p-JNK) in lung tissues was detected by Western blot. **Results** Compared with the sham operation group, the pathological score of lung tissues and W/D were increased ($P<0.05$), TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels were increased in bronchoalveolar lavage fluid and serum ($P<0.05$), MDA and MPO were increased in lung tissues, the SOD level was decreased ($P<0.05$), and p-JNK protein expression in lung tissues was upregulated in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the pathological score of lung tissues and W/D were decreased ($P<0.05$), TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels were decreased in bronchoalveolar lavage fluid and serum ($P<0.05$), MDA and MPO were decreased in lung tissues, while the SOD level was increased in medium- and high-dose mogroside V groups, and the dexamethasone group ($P<0.05$). p-JNK protein expression was downregulated in lung tissues in medium- and high-dose mogroside V groups ($P<0.05$). **Conclusions** Mogroside V may reduce inflammatory and oxidative stress damage in MAS rats by inhibiting JNK phosphorylation and thus protect them against acute lung injury.

【Keywords】 meconium aspiration syndrome; mogroside V; lung injury; inflammation; c-Jun N-terminal kinase (JNK)

胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是胎儿发生宫内窘迫或产时窒息时排出的胎粪被吸入呼吸道并引起气道阻塞、炎症反应造成急性肺损伤,严重可导致呼吸衰竭以及多脏器功能损害,病死率达 3%~12%^[1-2]。目前研究表明,胎粪吸入所致的呼吸道炎症、氧化应激损伤等是 MAS 所致急性肺损伤中的关键病理机制^[3]。然而,目前临床上针对该病仍缺乏有效的治疗手段。我国传统中药罗汉果被用作肺缓和剂,具有润肺、清热、利咽等多种功效。罗汉果皂苷是罗汉果提取物中的主要成分,被发现具有抗氧化、护肝、抗疲劳、抗肿瘤、抗炎抑菌、止咳祛痰等广泛的药理活性^[4-6]。在动物模型中,罗汉果皂苷可以抑制阿霉素诱导的心肌细胞凋亡,改善心肌损伤和心功能^[7]。报道显示,罗汉果皂苷 V 对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用^[8]。在 MAS 病程中,引起急性肺损伤的始动因素不同,罗汉果皂苷 V 对 MAS 所致的急性肺损伤是否具有保护作用尚不清楚。本研究旨在观察罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠急性肺损伤的保护作用,并初步探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性新生 Wistar 大鼠 48 只,体重 (28 $\pm$ 4) g, 14~28 日龄,购自河南省实验动物中心 [SCXK (豫) 2017-0001], 饲养于本院实验动物中心 [SYXK (豫) 2020-0011]。本研究经新乡医学院第一附属

医院伦理委员批准 (IACUC-20201016), 并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

罗汉果皂苷 V (纯度 $\geq$ 98%, 成都曼思特生物科技有限公司, 批号 200903); 兔抗鼠 JNK (美国 CST 公司, 批号 201106); p-JNK (美国 CST 公司, 批号 201008); GAPDH 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 批号 210107); TNF- α (批号 201204)、IL-6 (批号 201105)、IL-1 β (批号 200901) ELISA 检测试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司; MDA (批号 210309)、SOD (批号 210407) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。一次性静脉留置针 (Thermo 24G); 酶标免疫分析仪 (Biotek MK3)。

1.3 实验方法

1.3.1 胎粪溶液制备

收集本院产科健康新生儿娩出后初次胎粪, 冷冻干燥 24 h 后研磨成粉末状, 以生理盐水配置为 60 mg/mL 混悬液, -20 $^{\circ}$ C 保存。

1.3.2 动物模型制备与分组

将 48 只新生 Wistar 大鼠随机分为假手术组、模型组、罗汉果皂苷 V 低、中、高剂量组和地塞米松组, 每组 8 只。大鼠 MAS 模型建立方式参考文献^[8]: 将大鼠以 40 mg/kg 2% 苯巴比妥钠腹腔内注射麻醉, 仰卧位固定于 45 $^{\circ}$ 角倾斜的操作台上; 将开口器小心放入口腔并固定在下门齿上; 待声门开放, 用一端连接有 2 mL 一次性塑料滴管且拔除针芯的 24 号 Y 型静脉留置针软管小心插入。插管成功

后经滴管缓慢注入 2 mL/kg 的预先配置好的胎粪混悬液(使用生理盐水稀释至 60 mg/mL),同时轻轻挤压塑料滴管,30 s 后快速拔管。假手术组采用同样的手术方式,但术中不使用生理盐水替代胎粪注入;实验中剔除胎粪注入后 6 h 内死亡的大鼠。MAS 模型建立后 30 min 插胃管,罗汉果皂苷 V 低、中、高剂量组参考文献^[9]分别灌胃 2.5、5、10 mg/kg 罗汉果皂苷 V(以 0.3 mL 生理盐水溶解),地塞米松组灌胃 0.5 mg/kg 地塞米松;假手术组和模型组同时给予等量生理盐水。

1.3.3 各组大鼠样本采集及处理

灌胃后 6 h^[8],使用苯巴比妥钠将大鼠麻醉,采集大鼠股动脉血 2 mL,制备抗凝血,分离血清,应用血气分析仪进行血气分析,检测动脉血氧分压(PaO₂);然后左心室放血处死,采集血样离心后留取血清;结扎右肺行左肺肺泡灌洗并收集肺泡灌洗液;分离右肺组织,将右上肺组织置于 10% 福尔马林中固定 24 h,将剩余的肺组织于 -80℃ 保存。

1.3.4 大鼠肺组织 HE 染色及病理评分

取固定后的肺组织,依次脱水、透明、包埋和 4 μm 连续切片。将切片按步骤行苏木精和伊红染色。封片后在光镜下每张切片随机取 10 个视野观察,并参照 Turhan 等^[10]方法进行评分,即按 3 个特征分为 0~4 分,(1)白细胞浸润范围:0 分为 0%,1 分为 0~25%,2 分为 >25%~50%,3 分为 >50%~75%,4 分别为 >75%~100%;(2)肺泡腔白细胞量:0=无,1=偶有,2=大量,3=几乎充满肺泡腔,4=肺泡腔充满白细胞并扩张;(3)肺泡腔渗出物量:0=无渗出物,1=偶见,2=清晰可见,3=几乎充满,4=肺泡腔充满渗出物并扩张。

1.3.5 大鼠肺组织湿/干重比(W/D)测定

取部分右下肺组织,吸干表面水分并称量其湿重(W)后,将其置烤箱中,设置烘干温度为 70℃,烘烤 24 h 至恒重,称量并记录干重(D),计算肺组织 W/D。

1.3.6 大鼠肺组织 MDA、SOD、MPO 检测

取部分肺组织匀浆后离心,采用比色法检测上清液丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)以及髓过氧化物酶(MPO)水平,操作严格按照试剂盒说明进行。

1.3.7 ELISA 法检测大鼠血清及肺泡灌洗液中 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平

将采集的血样和肺泡灌洗液离心后取上清液,

ELISA 法检测 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量,均按相应试剂盒说明操作,最后使用酶标仪测定 450 nm 处吸光度值,并根据绘制的标准曲线计算各样品中待测指标含量水平。

1.3.8 Western blot 检测大鼠肺组织相关蛋白表达

使用 BCA 法定量提取的肺组织蛋白后,取 40 μg 蛋白上样经 SDS-PAGE 电泳转印至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h 后,分别加入 GAPDH、JNK、p-JNK 一抗 4℃ 孵育过夜;洗膜后加入二抗,室温继续孵育 2 h;使用 ECL 法显色,Image J 分析条带灰度值。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 20.0 统计数据,以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,多组间比较采取单因素方差分析,两两比较使用 SNK 法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠肺组织病理损伤的影响

光镜下可见假手术组大鼠肺泡腔清晰,肺泡及间质无明显充血、渗出及炎症细胞浸润,肺组织病理评分为(4.14±0.26)分;模型组大鼠肺泡壁毛细血管充血,肺泡腔及间质渗出增多,炎性细胞浸润明显,肺组织病理评分为(7.29±2.11)分,较假手术组明显升高($P < 0.05$);低剂量罗汉果皂苷 V 处理后肺组织损伤及炎性细胞浸润有所改善,肺组织病理评分为(6.95±2.93)分,但与模型组比较无统计学差异($P > 0.05$),而中高剂量罗汉果皂苷 V 及地塞米松处理后,肺组织损伤明显减轻,炎性细胞浸润显著改善,肺组织病理评分分别为(6.24±0.82)分、(5.46±0.71)分和(5.59±0.85)分,均较模型组明显降低($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠 PaO₂、W/D 及 MPO 水平的影响

与假手术组比较,模型组 W/D 及肺组织 MPO 水平升高($P < 0.05$),PaO₂ 水平降低($P < 0.05$);与模型组比较,罗汉果皂苷 V 中、高剂量组及地塞米松组 W/D 及肺组织 MPO 水平均降低($P < 0.05$),PaO₂ 水平升高($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠炎症细胞因子水平的影响

与假手术组比较,模型组肺泡灌洗液及血清

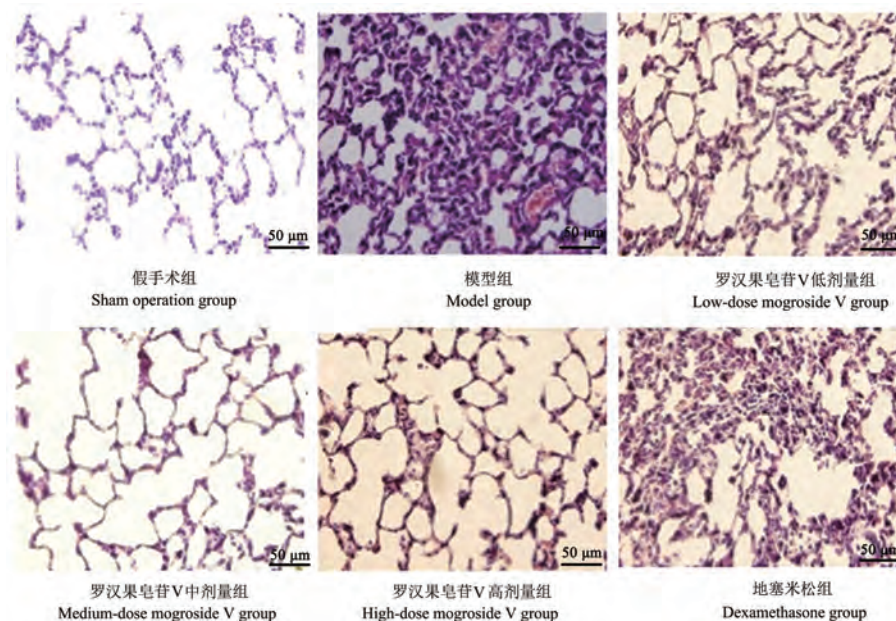
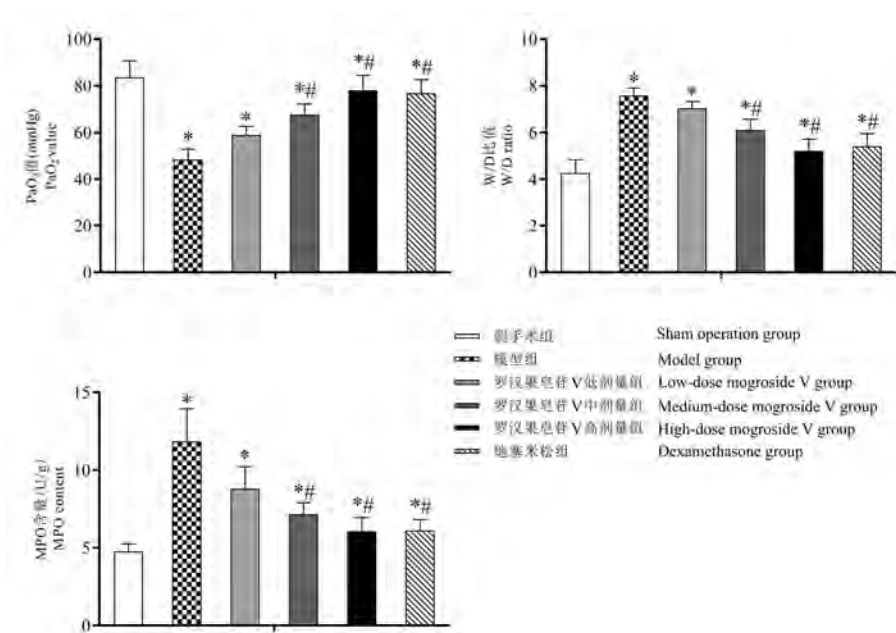


图 1 各组大鼠肺组织病理改变

Figure 1 Pathological changes of lung tissues of rats in each group



注:与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠 PaO₂、W/D 及 MPO 水平比较

Note. Compared with sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

Figure 2 Comparison of PaO₂, W/D and MPO levels of rats in each group

TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 罗汉果皂苷 V 中、高剂量组及地塞米松组肺泡灌洗液及血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均降低 ($P < 0.05$)。见图 3、图 4。

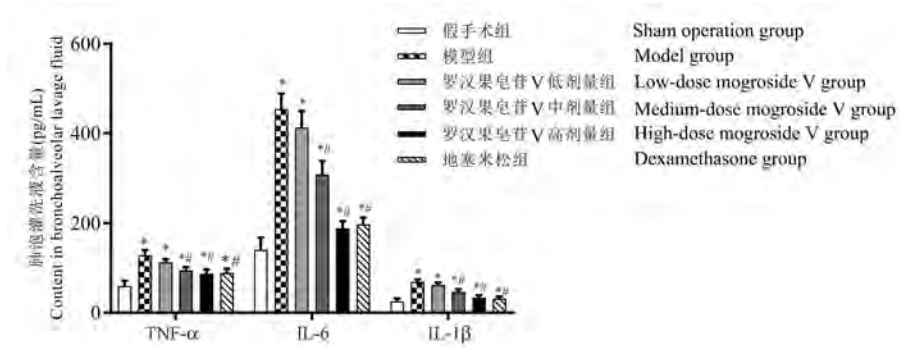
2.4 罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠肺组织 SOD、MDA 水平的影响

与假手术组比较, 模型组 MDA 水平升高 ($P < 0.05$), SOD 水平降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 罗

汉果皂苷 V 中、高剂量组及地塞米松组 MDA 水平降低 ($P < 0.05$), SOD 水平升高 ($P < 0.05$)。见图 5。

2.5 罗汉果皂苷 V 对 MAS 大鼠 JNK 信号通路的影响

与假手术组比较, 模型组 p-JNK 水平升高 ($P < 0.05$), JNK 水平无显著改变 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 罗汉果皂苷 V 中、高剂量组 p-JNK 水平降低 ($P < 0.05$), JNK 水平无显著改变 ($P > 0.05$)。见图 6。

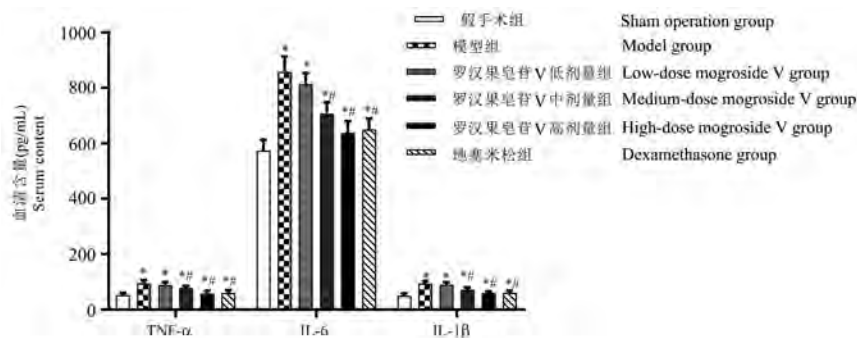


注: 与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较

Note. Compared with sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

Figure 3 Comparison of TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels in bronchoalveolar lavage fluid of rats in each group

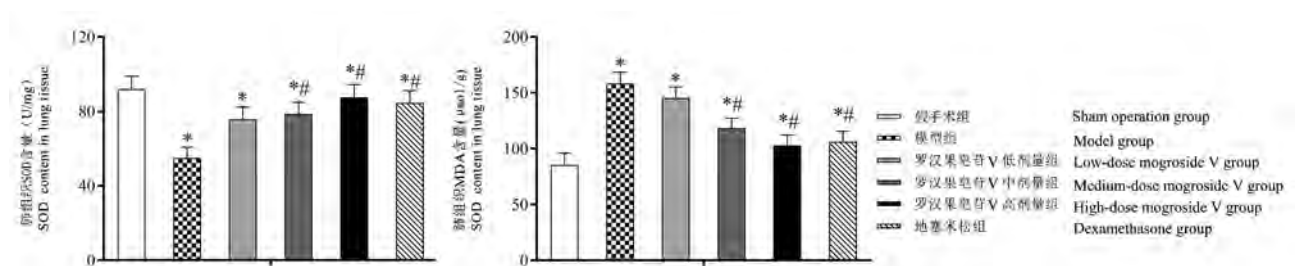


注: 与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较

Note. Compared with sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

Figure 4 Comparison of serum TNF- α , IL-6 and IL-1 β levels of rats in each group

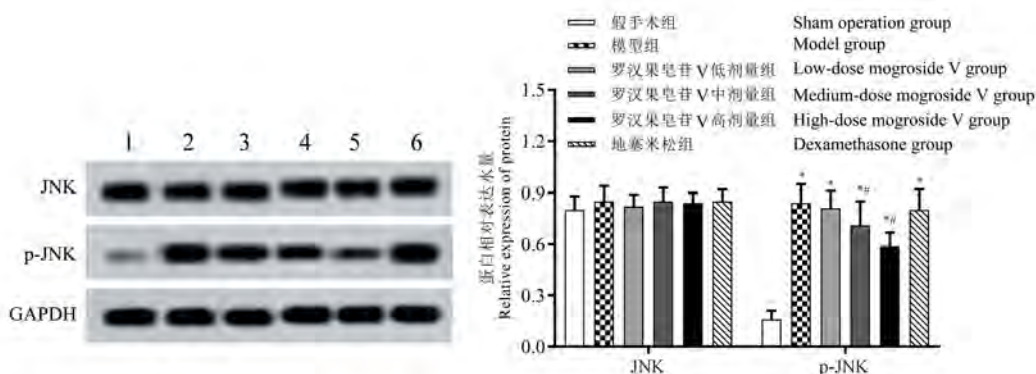


注: 与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠肺组织 SOD、MDA 水平比较

Note. Compared with sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

Figure 5 Comparison of SOD and MDA levels in lung tissues in each group



注:1:假手术组;2:模型组;3~5:罗汉果皂苷 V 低、中、高剂量组;6:地塞米松组。与假手术组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠肺组织 JNK、p-JNK 蛋白表达

Note. 1, Sham operation group. 2, Model group. 3~5, Low-dose, medium-dose and high-dose mogroside V groups. 6, Dexamethasone group.

Compared with sham operation group, * $P < 0.05$. Compared with model group, # $P < 0.05$.

Figure 6 Expressions of JNK and p-JNK proteins in the lung tissues of rats in each group

3 讨论

炎症及氧化应激损伤已被证实是 MAS 诱导急性肺损伤的重要机制。地塞米松作为临床上常用的激素类药物,被证实能通过抑制炎症因子形成对急性肺损伤具有保护作用,但糖皮质激素可能导引起新生儿感染、消化道出血等副作用,其临床应用受限。本实验选择地塞米松作为阳性对照药物,探讨罗汉果皂苷 V 对 MAS 急性肺损伤的保护作用。本研究中采用经口直视气管插管法建立新生大鼠 MAS 模型,在注入胎粪后大鼠出现呼吸、肤色改变等明显的急性肺损伤表现,组织病理学分析发现模型组大鼠肺组织间隙渗出较多,炎性浸润明显,符合 MAS 急性肺损伤的病理改变^[11]。另外模型组肺 W/D 较假手术组增加,由此可见本研究成功构建了大鼠 MAS 模型。罗汉果皂苷 V 是从罗汉果中提取的天然产物,据报道罗汉果皂苷 V 在小鼠过敏性哮喘模型中显示出抗炎作用^[12]。本研究结果显示,使用 5、10 mg/kg 罗汉果皂苷 V 处理 MAS 大鼠明显降低了促炎细胞因子、W/D、MPO 水平以及肺组织病理损伤,且不同剂量罗汉果皂苷 V 的作用效果表现出明显的剂量依赖趋势,其中高剂量的罗汉果皂苷 V 抗炎、改善 W/D 及肺组织病理损伤的效果与 0.5 mg/kg 地塞米松相近,对 MAS 模型大鼠显示出良好的治疗潜力。

TNF- α 、IL-6、IL-1 β 是参与 MAS 急性肺损伤炎症过程的典型细胞因子,主要由单核细胞和巨噬细胞释放^[13]。本研究评估了各组促炎细胞因子水平

变化,发现 MAS 模型血液和肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 显著升高,而 5、10 mg/kg 罗汉果皂苷 V 治疗组上述促炎细胞因子水平显著下降。此外,本研究检测到胎粪吸入后 6 h 左右, MAS 模型大鼠肺组织中 MPO 水平明显升高, MPO 是中性粒细胞的激活标志,证明 MAS 病程中存在中性粒细胞过度活化,炎症因子的过度表达。在肺组织病理学检查中,同样也发现炎症细胞数量减少。水肿是炎症的典型特征,罗汉果皂苷 V 被报道有抑制小鼠耳水肿的作用。本研究测定了取样肺组织的 W/D 比值,结果提示与模型组相比, 5、10 mg/kg 罗汉果皂苷 V 可降低 W/D 比值,提示其对肺水肿有抑制作用。以上这些结果提示罗汉果皂苷 V 对 MAS 急性肺损伤的保护作用可能与抑制炎症反应有关。

氧化应激是 MAS 致急性肺损伤的另一机制。氧化应激使肺组织内对抗氧化损伤的抗氧化酶 SOD 活力降低,脂质过氧化产物产生增加^[14]。MDA 是体现脂质过氧化程度的重要标志物,相关报道显示 MDA 水平与肺损伤大鼠病情程度具有紧密联系^[15],本研究结果提示 5、10 mg/kg 罗汉果皂苷 V 升高 SOD 活力,减少肺组织 MDA 形成,以抑制氧化应激对 MAS 新生大鼠的肺损伤作用。JNK 信号转导通路是介导炎症介质和氧化应激产生的途径之一。既往研究显示, JNK 激活可能激活下游信号通路触发炎症状态,加剧 MAS 进展^[16]。JNK 磷酸化是其活化并促进下游靶基因表达的关键标志,为阐明罗汉果皂苷 V 抗炎、抗氧化作用的可能分子机制,本研究中使用 Western blot 实验分析了 JNK 及

p-JNK 蛋白的表达变化,结果发现 MAS 模型组 p-JNK 蛋白表达显著上调,而中、高剂量罗汉果皂苷 V 可以明显抑制 JNK 的磷酸化水平,因此推测罗汉果皂苷 V 可能通过抑制 JNK 磷酸化激活,减轻新生大鼠 MAS 病程中炎性和氧化应激损伤。Shi 等^[9]研究发现,罗汉果皂苷 V 对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用,其机制与抑制核因子 κ B 的激活有关。NF- κ B 是 Toll 样受体信号通路的下游转录因子,Toll 样受体家族在识别 LPS 等配体后激活并引起 NF- κ B 的活化,促进促炎细胞因子的释放^[17];而在 MAS 病程中,诱发肺部炎症反应的始动因素为胎粪吸入,其所涉及的信号通路与 LPS 诱导的急性肺损伤可能不同;结合本研究结果笔者认为罗汉果皂苷 V 改善 MAS 急性肺损伤的机制不同于上述报道。

综上所述,罗汉果皂苷 V 可能通过抑制 JNK 磷酸化激活,减轻 MAS 病程中炎性和氧化应激损伤而发挥急性肺损伤保护作用。

参考文献:

- [1] 黄静,林新祝. 新生儿胎粪吸入综合征并发肺出血的临床特征及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 6-10.
- [2] 姜莉,李宇宁,张兴道,等. 牛肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(1): 135-138.
- [3] Kumar A, Kumar P, Basu S. Endotracheal suctioning for prevention of meconium aspiration syndrome: a randomized controlled trial [J]. Eur J Pediatr, 2019, 178(12): 1825-1832.
- [4] Liu H, Wang C, Qi X, et al. Antiglycation and antioxidant activities of mogroside extract from *Siraitia grosvenorii* (Swingle) fruits [J]. J Food Sci Technol, 2018, 55(5): 1880-1888.
- [5] Tao L, Yang J, Cao F, et al. Mogroside III E, a novel anti-fibrotic compound, reduces pulmonary fibrosis through toll-like receptor 4 pathways [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 361(2): 268-279.
- [6] Chen J, Jiao D, Li Y, et al. Mogroside V inhibits hyperglycemia-induced lung cancer cells metastasis through reversing EMT and damaging cytoskeleton [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19(11): 885-895.
- [7] 黄文蔚,洪李锋,郭璠,等. 罗汉果皂苷对阿霉素心肌损伤大鼠氧化应激和凋亡调节作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(6): 39-42.
- [8] 宋嘉. 胎粪吸入诱导新生大鼠急性肺损伤信号通路及西地那非作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [9] Shi DF, Zheng M, Wang Y, et al. Protective effects and mechanisms of mogroside V on LPS-induced acute lung injury in mice [J]. Pharm Biol, 2014, 52(6): 729-734.
- [10] Turhan AH, Atc A, Muslu N, et al. The effects of pentoxifylline on lung inflammation in a rat model of meconium aspiration syndrome [J]. Exp Lung Res, 2012, 38(5): 250-255.
- [11] 吴芳,李宛卫,陈龙,等. 采用新生大鼠制备胎粪吸入综合征动物模型的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(19): 2148-2152.
- [12] Song J, Qian B, Pan C, et al. Protective activity of mogroside V against ovalbumin-induced experimental allergic asthma in Kunming mice [J]. J Food Biochem, 2019, 43(11): e12973.
- [13] 杨莉,郑建臣,王玉华,等. 桑黄素对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的保护作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2438-2445.
- [14] Kopincova J, Mikolka P, Kolomaznik M, et al. Modified porcine surfactant enriched by recombinant human superoxide dismutase for experimental meconium aspiration syndrome [J]. Life Sci, 2018, 203(1): 121-128.
- [15] 陈芋熹,史佳,吴建华,等. 外源性 NAD 对大鼠内毒素性急性肺损伤时线粒体膜电位的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(12): 1506-1508.
- [16] Li GQ, Chen M. Cardioprotective effect of erythropoietin in rats with acute myocardial infarction through JNK pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 153-160.
- [17] Kopincova J, Mikolka P, Kolomaznik M, et al. Selective inhibition of NF- κ B and surfactant therapy in experimental meconium-induced lung injury [J]. Physiol Res, 2017, 66(2): 227-236.

[收稿日期] 2022-07-01