

灵芝多糖调控 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 通路对重症胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用

张丽娟^{1a}, 高红娟^{1b}, 李振宇^{1c}, 贾英田², 袁 堃³

1. 四川省金堂县第一人民医院 a. 重症医学科, b. 急诊科, c. 肛肠科, 四川 成都 610400; 2. 西南医科大学附属中医医院肛肠科, 四川 泸州 646000; 3. 成都市第一人民医院呼吸与重症医学科, 四川 成都 610000

【摘要】 目的 探讨灵芝多糖 (GLP) 调控 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路对重症急性胰腺炎 (SAP) 大鼠肺损伤的保护作用机制。**方法** 制备 SAP 大鼠模型, 分为假手术组, SAP 组, GLP 低、高剂量组, GLP 高剂量+脂多糖 (LPS) 组, 检测肺功能指标、动脉血气指标、肺含水量; HE 染色检测肺组织病理改变; 血清淀粉酶、BALF 与血清促炎因子水平; 肺组织丙二醛 (MDA)、过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平; 免疫印迹检测肺组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达。**结果** 相比假手术组, SAP 组肺组织损伤明显, 潮气量 (TV)、呼气峰流速 (PEF)、动脉血氧分压、CAT 与 SOD 水平降低 ($P < 0.05$), 吸气阻力 (Ri)、二氧化碳分压、肺含水量、血清淀粉酶、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、MDA、TLR4 水平与 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 显著升高 ($P < 0.05$); 相比 SAP 组, GLP 低、高剂量组上述指标变化则相反 ($P < 0.05$), 高剂量 GLP 对 SAP 组大鼠各指标作用更强 ($P < 0.05$); LPS 可减弱 GLP 对 SAP 组大鼠各指标的作用。**结论** GLP 可抑制 SAP 大鼠炎症与氧化应激, 减轻其肺组织损伤, 改善其动脉血气指标, 并修复其肺功能, 可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号激活实现的。

【关键词】 灵芝多糖; Toll 样受体 4/核转录因子- κ B; 重症胰腺炎; 肺损伤; 保护作用

【中图分类号】 R576

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0061-06

Protective effect of ganoderma lucidum polysaccharides on lung injury in rats with severe pancreatitis by regulating the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway ZHANG Li-juan^{1a}, GAO Hong-juan^{1b}, LI Zhen-yu^{1c}, JIA Ying-tian², YUAN kun³ 1a. Department of Critical Care Medicine, 1b. Department of Emergency, 1c. Anorectal Department, Jintang First People's Hospital, Chengdu 610400, China; 2. Anorectal Department, The Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610000, China

【Corresponding author】 LI Zhen-yu

【Abstract】 Objective To investigate the protective mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharides (GLP) on lung injury in rats with severe acute pancreatitis (SAP) by regulating the Toll like receptor 4 (TLR4)/nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) pathway. **Methods** The SAP rat model was prepared. They were divided into a sham surgery group, a SAP group, a low-dose GLP group and a high-dose GLP group and a high-dose GLP + lipopolysaccharide (LPS) group. Lung function indicators, arterial blood gas indicators and lung water content were detected. HE staining was applied to detect pathological changes in lung tissues. Levels of serum amylase, bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and serum pro-inflammatory factors were measured. Levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in the lung tissues were also detected. Immunoblotting was applied to detect the expression of TLR4/NF- κ B signaling pathway related proteins in lung tissues. **Results** Compared with the sham surgery group, the SAP group showed significant lung injury. Tidal volume (TV), peak expiratory flow (PEF), arterial oxygen partial pressure and lung tissue CAT and SOD levels were decreased ($P < 0.05$). Ri, partial pressure of carbon dioxide, lung water content, expressions of serum amylase, TNF- α , IL-1 β , MDA, TLR4 protein and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the SAP group, the changes of the above indexes in the low-dose and the high-dose GLP groups were opposite ($P < 0.05$). The effect of high-dose GLP on the indexes in the SAP group was stronger. LPS could weaken the effect of GLP on the indicators of the SAP group rats. **Conclusions** GLP can inhibit the inflammation and oxidative stress in SAP rats, alleviate the lung tissue damage, improve the arterial blood gas indicators and repair the lung function. It is possibly achieved by inhibiting the activation of TLR4/NF- κ B signal.

【Key words】 Ganoderma lucidum polysaccharides; TLR4/NF- κ B; Severe pancreatitis; Lung injury; Protective effect

重症胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是消化系统常见危重病, 可致多器官损伤, 肺脏常受累引发急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征, 是 SAP 患者重要死因之一^[1,2]。SAP 引发的全身性炎症与

氧化应激反应是肺损伤的主要原因, 限制炎症及抗氧化处理是防治的关键^[3,4]。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 的主要识别因子, 刺激其激活可促使转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号活化, 在全身炎症性疾病中起重要调控作用, 阻止 TLR4/NF- κ B 信号通路活化可减轻相关肺损

【基金项目】 四川省中医药管理局中医药科研专项课题 (编号: 2020390); 四川省抗癌协会科研专项资金 (编号: XH2023130)

【通讯作者】 李振宇

伤^[5-7]。灵芝多糖(ganoderma lucidum polysaccharide, GLP)是灵芝主要功效成分,可通过其抗炎与抗氧化功效而减轻 LPS 诱导的小鼠急性肝损伤^[8,9],且黄晗等^[10]的研究表明 GLP 能减轻脓毒症大鼠炎症、肺功能损伤并抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活。故本文通过制备 SAP 大鼠模型,探究 GLP 调控 TLR4/NF- κ B 通路对其肺损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60 只健康 SD 大鼠(雄性,SAF级,周龄约 6 周,体重 215~245 g),在相对湿度 50%~65%、温度 22~25 ℃、通风 9~12 次/h、光照 12 h 明/12 h 暗的独立动物房内饲养,房内维持屏障环境,大鼠从安徽省医科大学[SCXK(皖)2022-001]采购。实验动物造模于 2023 年 9 月至 2024 年 10 月在金堂县第一人民医院科研实验中心进行。本研究经医院伦理委员会审批通过(批件号:2025 年 KT 第 011 号)

1.2 主要试剂与仪器 牛磺胆酸钠(北京莱耀生物科技有限公司),纯度:HPLC $\geq$ 97%,批号 91138;GLP(北京索莱宝科技有限公司),质量分数 $\geq$ 90%,货号 SAP8740;LPS(北京金克隆生物技术有限公司),纯度 $\geq$ 99%,批号 917A031;SOD 活性检测试剂盒、HE 染色试剂盒、CAT 检测试剂盒、辣根过氧化物酶偶联山羊抗兔 IgG 二抗、MDA 检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);兔源 Anti-Rat GAPDH、Anti-Rat TLR4、Anti-Rat p-NF- κ B p65 与 Anti-Rat NF- κ B p65 一抗(美国 CST 公司);大鼠 IL-1 β 、TNF- α 与淀粉酶 ELISA 试剂盒(英国 Abcam 公司)等。

RAPIDPoint 500 型血气分析仪(德国, Siemens 公司);FinePointe WBP 型无创肺功能检测系统(美国, DSI Buxco 公司);VE 型蛋白垂直电泳与印迹系统(美国, Cytiva 公司);Eclipse NI_CI 型生物显微镜(日本, Nikon 公司);SLFAD 型酶标仪(美国, Bio Tek 公司);6250 型冷冻切片(中国深圳, 达科为医疗设备有限公司)等。

1.3 制备 SAP 大鼠模型并分组干预 参照文献^[11]以逆行胰胆管注射牛磺胆酸钠的方法制备 SAP 模型:通过腹腔注射 1.2 g/kg 的乌拉坦麻醉大鼠,开腹找到胰胆管,向其中注射质量分数 1 ml/kg 的 5%牛磺胆酸钠溶液,注射速度 0.2 ml/min,注射后观察大鼠胰腺,发现其颜色变的暗红即表示造模成功,关腹后缝合伤口、消毒,将造模成功大鼠随机分为 4 组, SAP 组、GLP 低剂量组、GLP 高剂量组、GLP 高剂量+脂多糖组每组各 12 只,另取 12 只大鼠仅开腹后做翻转胰腺处理,设为假手术组。

造模完成后对大鼠进行分组干预:GLP 和 LPS 均溶于生理盐水中,分别制为 10、20 mg/ml 的 GLP

药液^[10]和 1.5 mg/ml 的 LPS 药液^[12], GLP 低剂量(100 mg/kg)组、GLP 高剂量(200 mg/kg)组、GLP 高剂量(200 mg/kg)+脂多糖(15 mg/kg)组大鼠分别以 10 mg/ml GLP 药液、20 mg/ml GLP 药液、20 mg/ml GLP 药液和 1.5 mg/ml 的 LPS 药液干预, GLP 做灌胃处理, LPS 做腹腔注射处理,体积均为 10 ml/kg,每天干预 1 次,持续干预 14 d。

1.4 检测各组大鼠肺功能并采集标本 药物干预完成后 24 h 对各组大鼠肺功能进行检测,用无创肺功能检测系统测定潮气量(tidal volume, TV)、吸气阻力(resistance inSAPiratory, Ri)、呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)来评测各组大鼠肺功能。

1.5 检测各组大鼠动脉血气指标、肺水肿情况并采集标本 各组大鼠于肺功能检测后以乙醚进行麻醉,开腹取其腹主动脉血,用血气分析仪检测其中二氧化碳分压和氧分压;另采集腹主动脉血, 1500 r/min、4 ℃离心 10 min 后取上清备用(存在-20 ℃冰箱);脱颈处理各组大鼠,每组随机选出 6 只,开胸取肺脏后称量其湿重,随后进行干燥并称量其干重,算出肺含水量[(湿重-干重)/干重]。

每组剩余的 6 只大鼠作气管插管并开胸暴露肺脏,结扎右主支气管后,用注射器吸 1 ml 生理盐水自气管缓慢注入左肺中进行灌洗,当左肺颜色变苍白并膨胀时抽回灌洗液,以同样方式重复灌洗 3 次,得到灌洗液约 3 ml, 1500 r/min、4 ℃离心 10 min 后取上清,获得各组大鼠肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)备用(存在-20 ℃冰箱);取出大鼠肺脏剪下右肺,取约 0.6 g 肺组织备用(存在液氮);剩余右肺组织经预冷生理盐水清洗、OCT 包埋、液氮冷冻后做连续病理切片备用。

1.6 HE 染色检测各组大鼠肺组织病理改变 各组大鼠肺组织冰冻切片经室温下复温、预冷丙酮固定后行 HE 染色,染色方法参照 HE 试剂盒说明书,镜下观察各组大鼠肺组织病理形态并拍摄其图片。

1.7 检测各组大鼠血清淀粉酶、BALF 及血清促炎因子、肺组织氧化应激因子水平 各组大鼠血清与 BALF 在冰水浴中解冻后通过 ELISA 法检测血清淀粉酶、血清与 BALF 中促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)水平,检测方法参照 ELISA 试剂盒说明书。1.5 中存在液氮中的各组大鼠肺组织,在冰水浴中与 RAPI 裂解液一起高速研磨,得匀浆液后 3000 r/min、4 ℃离心 20 min,取上清用 BCA 法测蛋白浓度,按照总 SOD 活性检测试剂盒、CAT 与 MDA 检测试剂盒制造商说明书中指导分别检测其中 SOD、CAT、MDA 水平。

1.8 免疫印迹法检测各组大鼠肺组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达 在沸水浴中变性 1.7

中剩余的肺组织样品液中蛋白,上样(每孔 15 μg 蛋白量),于 110V 恒压下行 SDS-PAGE 电泳、40 mA 稳流下行湿转印迹,封闭所得膜上蛋白(5%脱脂奶粉溶液孵育),剪下各组 TLR4、NF- κB p65、p-NF- κB p65 于 GAPDH 蛋白条带,分别用兔源 Anti-Rat GAPDH、Anti-Rat TLR4、Anti-Rat p-NF- κB p65 与 Anti-Rat NF- κB p65 一抗孵育,接着用辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 二抗孵育,显色、拍照,用 Image-pro 6.0 软件定量各组蛋白灰度值,并以内参 GAPDH 为基准量化各组 TLR4、p-NF- κB p65、NF- κB p65 相对表达并计算 p-NF- κB p65/NF- κB p65 比值。

1.9 统计学方法 应用 GraphPad Prism 8.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,

多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺功能与动脉血气指标比较 相比假手术组,SAP 组大鼠 Ri、二氧化碳分压升高,TV、PEF、氧分压降低($P<0.05$);相比 SAP 组,GLP 低剂量组、GLP 高剂量组大鼠 Ri、二氧化碳分压降低,TV、PEF、氧分压升高($P<0.05$);相比 GLP 低剂量组,GLP 高剂量组大鼠 Ri、二氧化碳分压降低,TV、PEF、氧分压升高($P<0.05$);相比 GLP 高剂量组,GLP 高剂量+LPS 组大鼠 Ri、二氧化碳分压升高,TV、PEF、氧分压降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠肺功能与动脉血气指标比较

组别	Ri (kPa. s/L)	TV (ml)	PEF (ml/s)	氧分压 (mmHg)	二氧化碳分压 (mmHg)
假手术组	25.73 $\pm$ 4.23	2.61 $\pm$ 0.26	21.03 $\pm$ 1.47	97.68 $\pm$ 1.35	40.01 $\pm$ 0.86
SAP 组	68.56 $\pm$ 5.84 ^a	1.25 $\pm$ 0.13 ^a	13.24 $\pm$ 0.85 ^a	65.84 $\pm$ 1.40 ^a	58.43 $\pm$ 1.25 ^a
GLP 低剂量组	47.18 $\pm$ 4.23 ^b	1.83 $\pm$ 0.18 ^b	16.95 $\pm$ 1.10 ^b	80.13 $\pm$ 1.22 ^b	49.31 $\pm$ 1.13 ^b
GLP 高剂量组	27.21 $\pm$ 3.61 ^{bc}	2.49 $\pm$ 0.21 ^{bc}	20.47 $\pm$ 1.21 ^{bc}	95.42 $\pm$ 1.64 ^{bc}	41.26 $\pm$ 1.28 ^{bc}
GLP 高剂量+LPS 组	65.94 $\pm$ 5.12 ^d	1.36 $\pm$ 0.18 ^d	13.81 $\pm$ 1.32 ^d	67.05 $\pm$ 1.51 ^d	56.75 $\pm$ 1.34 ^d
<i>F</i>	229.200	121.867	107.977	1334.531	619.626
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a 与假手术组比较, $P<0.05$;b 与 SAP 组比较, $P<0.05$;c 与 GLP 低剂量组比较, $P<0.05$;d 与 GLP 高剂量组比较, $P<0.05$

2.2 各组大鼠肺组织病理改变特征比较 假手术组大鼠肺组织无病理改变;SAP 组大鼠肺组织发生明显病理损伤:肺组织结构不清,肺泡坍塌发生部分融合,肺泡壁变厚,肺泡之间的间隔部分消失,肺间质发生水肿并浸润大量炎性细胞,肺含水量相较于假手术组升高($P<0.05$);GLP 低剂量组、GLP 高

剂量组大鼠肺组织病理损伤相较于 SAP 组减轻,且肺含水量降低($P<0.05$);GLP 高剂量组大鼠肺组织病理损伤相较于 GLP 低剂量组减轻,且肺含水量降低($P<0.05$);GLP 高剂量+LPS 组大鼠肺组织病理损伤相较于 GLP 高剂量组加重,且肺含水量升高($P<0.05$)。见图 1、表 2。

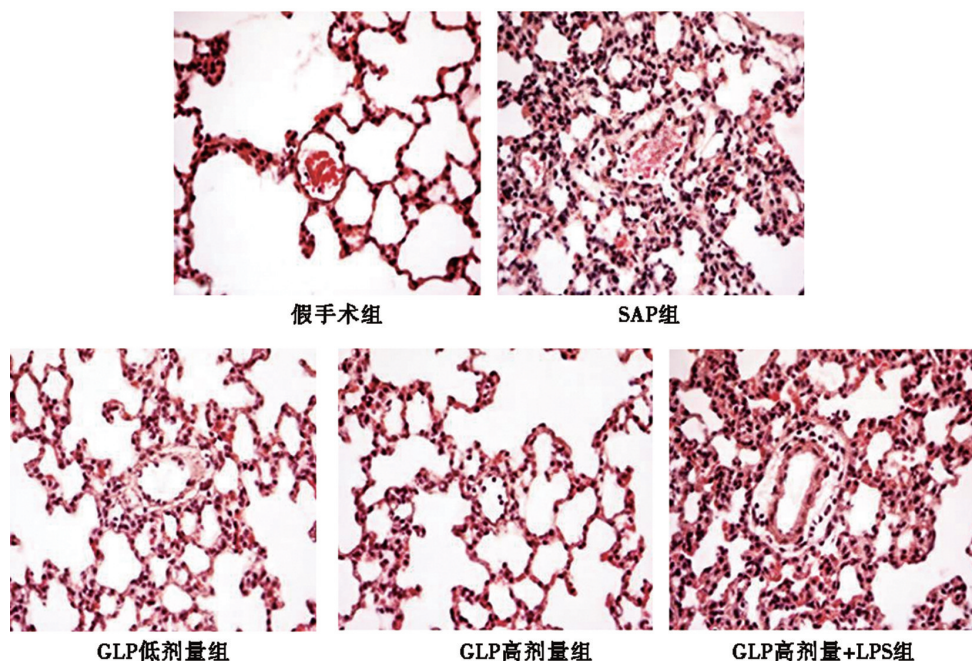


图 1 HE 染色检测各组大鼠肺组织病理改变($\times 200$)

表 2 各组大鼠肺含水量比较 (n=6)

组别	肺含水量
假手术组	3.32±0.20
SAP 组	4.73±0.35 ^a
GLP 低剂量组	4.02±0.26 ^b
GLP 高剂量组	3.43±0.17 ^{bc}
GLP 高剂量+LPS 组	4.69±0.34 ^d
F	35.828
P	<0.001

a 与假手术组比较, $P<0.05$; b 与 SAP 组比较, $P<0.05$; c 与 GLP 低剂量组比较, $P<0.05$; d 与 GLP 高剂量组比较, $P<0.05$

2.3 各组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子

表 3 各组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子水平比较

组别	BALF (n=6)		血清 (n=12)		
	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	淀粉酶 (U/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
假手术组	35.52±5.26	27.64±3.83	1214.54±62.86	47.15±7.84	35.69±5.10
SAP 组	117.43±9.82 ^a	112.45±7.27 ^a	5327.48±87.37 ^a	132.46±11.37 ^a	138.41±9.57 ^a
GLP 低剂量组	78.25±7.61 ^b	71.93±5.50 ^b	3416.25±73.65 ^b	91.91±9.04 ^b	87.15±7.21 ^b
GLP 高剂量组	39.86±5.54 ^{bc}	30.97±4.12 ^{bc}	1295.63±70.59 ^{bc}	51.28±7.61 ^{bc}	38.96±5.37 ^{bc}
GLP 高剂量+LPS 组	110.79±9.15 ^d	106.12±6.97 ^d	5286.76±90.12 ^d	124.02±10.95 ^d	130.27±9.14 ^d
F	148.669	295.172	8187.804	209.777	502.830
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a 与假手术组比较, $P<0.05$; b 与 SAP 组比较, $P<0.05$; c 与 GLP 低剂量组比较, $P<0.05$; d 与 GLP 高剂量组比较, $P<0.05$

2.4 GLP 对各组大鼠肺组织氧化应激的影响

SAP 组大鼠肺组织 CAT、SOD 水平相较于假手术组降低, 而 MDA 水平升高 ($P<0.05$); GLP 低剂量组、GLP 高剂量组大鼠肺组织 CAT、SOD 水平相较于 SAP 组升高, 而 MDA 水平降低 ($P<0.05$); GLP 高

水平比较 SAP 组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)水平相较于假手术组显著升高 ($P<0.05$); GLP 低剂量组、GLP 高剂量组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)水平相较于 SAP 组降低 ($P<0.05$); GLP 高剂量组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)水平相较于 GLP 低剂量组降低 ($P<0.05$); GLP 高剂量+LPS 组大鼠血清淀粉酶、BALF 和血清促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)水平相较于 GLP 高剂量组升高 ($P<0.05$)。见表 3。

剂量组大鼠肺组织 CAT、SOD 水平相较于 GLP 低剂量组升高, 而 MDA 水平降低 ($P<0.05$); GLP 高剂量+LPS 组大鼠肺组织 CAT、SOD 水平相较于 GLP 高剂量组降低, 而 MDA 水平升高 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 各组大鼠肺组织氧化应激因子 MDA、CAT、SOD 水平 (n=6)

组别	MDA (nmol/mg Pro)	CAT (U/mg Pro)	SOD (U/mg Pro)
假手术组	2.31±0.47	34.16±4.52	53.02±8.31
SAP 组	9.82±0.75 ^a	12.30±2.79 ^a	19.45±5.11 ^a
GLP 低剂量组	6.26±0.62 ^b	22.91±3.05 ^b	35.14±6.25 ^b
GLP 高剂量组	2.95±0.50 ^{bc}	32.87±4.16 ^{bc}	50.89±7.93 ^{bc}
GLP 高剂量+LPS 组	9.27±0.81 ^d	13.04±3.12 ^d	20.96±5.17 ^d
F	174.299	50.612	33.913
P	<0.001	<0.001	<0.001

a 与假手术组比较, $P<0.05$; b 与 SAP 组比较, $P<0.05$; c 与 GLP 低剂量组比较, $P<0.05$; d 与 GLP 高剂量组比较, $P<0.05$

2.5 各组大鼠肺组织 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白

表达的比较 SAP 组大鼠肺组织 TLR4 蛋白表达及 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 相较于假手术组升高 ($P<0.05$); GLP 低剂量组、GLP 高剂量组大鼠肺组织 TLR4 蛋白表达与 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 相较于 SAP 组降低 ($P<0.05$); GLP 高剂量组大鼠肺组织 TLR4 蛋白表达与 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 相较于 GLP 低剂量组降低 ($P<0.05$); GLP 高剂量+LPS 组大鼠肺组织 TLR4 蛋白表达与 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65

相较于 GLP 高剂量组升高 ($P<0.05$)。见图 2、表 5。

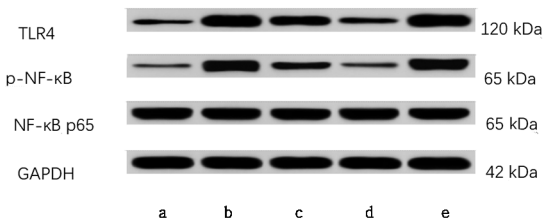


图 2 免疫印迹检测各组大鼠肺组织 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白表达 a:假手术组;b:SAP 组;c:GLP 低剂量组;d:GLP 高剂量组;e:GLP 高剂量+LPS 组

表 5 各组大鼠肺组织 TLR4 蛋白表达与
p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较 (n=6)

组别	TLR4/GAPDH	p-NF-κB p65/NF-κB p65
假手术组	0.20±0.02	0.07±0.01
SAP 组	1.17±0.13 ^a	0.86±0.10 ^a
GLP 低剂量组	0.68±0.07 ^b	0.45±0.06 ^b
GLP 高剂量组	0.22±0.03 ^{bc}	0.08±0.02 ^{bc}
GLP 高剂量+LPS 组	1.14±0.12 ^d	0.84±0.09 ^d
F	178.736	203.041
P	<0.001	<0.001

a 与假手术组比较, $P<0.05$; b 与 SAP 组比较, $P<0.05$; c 与 GLP 低剂量组比较, $P<0.05$; d 与 GLP 高剂量组比较, $P<0.05$

3 讨论

SAP 作为一种不可预测的胃肠道危急重症性疾病,常引发多器官功能受损,其中肺脏作为常见的易感器官,在 SAP 病情进展中极易出现组织和功能损伤,极大增加了患者治疗难度和死亡率,因此探寻 SAP 引发肺损伤的防治方法具有重大临床价值^[13,14]。本文采用逆行胰胆管注射牛磺胆酸钠的方法制备 SAP 模型,结果显示造模大鼠发生肺泡形态受损、肺泡壁明显增厚、肺泡间隔部分消失、间质水肿并伴有大量炎性细胞浸润等病理损伤,肺功能减退,提示 SAP 模型大鼠构建成功且其发生明显肺损伤。

过量胰酶和促炎因子进入血液循环引发全身性“瀑布样”炎症级联反应、高水平的氧化应激,是 SAP 所致肺损伤发生的主要病理机制,通过降低氧化应激水平并抑制炎症可有效减轻 SAP 引发的肺损伤并保护肺功能^[15,16]。GLP 是自灵芝中提取的一种多糖类成分,可起到抗氧化、抗病毒、抗凋亡、免疫调节、抗炎等药理功效,可通过抑制高强度训练小鼠氧化应激^[17],还可通过抑制炎性细胞浸润和促炎因子表达而显著减轻 LPS 引发的小鼠急性肺损伤^[18],因而推测 GLP 可能是防治 SAP 所致肺损伤的治疗药物。本文结果显示, SAP 模型大鼠以 GLP 处理后,其肺组织病理损伤减轻,大鼠 TV、PEF、动脉血氧分压、肺组织 CAT 与 SOD 水平升高,而大鼠 Ri、二氧化碳分压、肺含水量、血清淀粉酶水平、BALF 及血清促炎因子 TNF-α、IL-1β 水平、肺组织 MDA 水平降低,表明 GLP 可降低血液中胰酶、促炎因子水平,提升抗氧化酶活力,抑制氧化应激与炎症反应,进而减轻 SAP 大鼠肺水肿、肺组织损伤症状并改善其肺功能,且高剂量 GLP 上述药理作用更强,本文进一步证实了 GLP 的肺保护作用,并揭示了 GLP 可对 SAP 大鼠发挥治疗作用,显著减轻其肺损伤,提示 GLP 在 SAP 的临床治疗中具有很大研发应用价值。

TLR4/NF-κB 作为组织细胞重要的炎症、氧化应激调控信号通路,在肺部疾病的发生发展中发挥着关键调控作用,下调 TLR4/NF-κB 信号通路蛋白表达可减轻哮喘小鼠气道高反应性和过敏性气道炎症^[19],还可通过减轻炎症显著延缓慢性阻塞性肺病引发的肺功能损伤^[20],抑制 TLR4/NF-κB 信号激活可有效减轻 SAO 诱导的大鼠肺不严重和功能损伤^[21]。本文免疫印迹检测结果显示,TLR4 蛋白表达与 NF-κB p65 磷酸化水平在 SAP 模型大鼠肺组织中相较于假手术组显著升高,以 GLP 处理可逆转上述蛋白病理变化,表明 TLR4/NF-κB 信号通路可能在 GLP 减轻 SAP 大鼠肺损伤过程中发挥关键调控作用;以 GLP 和 TLR4 激活剂 LPS 联合干预的 SAP 大鼠肺组织病理损伤,相比 GLP 单独干预更加严重,且其 TV、PEF、动脉血氧分压、肺组织 CAT 与 SOD 水平相比 GLP 单独干预时降低, Ri、二氧化碳分压、肺含水量、血清淀粉酶水平、BALF 及血清促炎因子 TNF-α、IL-1β 水平、肺组织 MDA 水平相比 GLP 单独干预时升高,表明 LPS 可消除 GLP 对 SAP 大鼠的抗氧化与抗炎功效,减弱 GLP 对 SAP 大鼠肺损伤的减轻作用以及对其肺功能的改善作用,进而逆转 GLP 对 SAP 大鼠的肺保护作用,揭示 GLP 是通过抑制 TLR4 信号激活来减轻 SAP 大鼠肺损伤的。

综上, GLP 可减弱 TLR4 表达与 NF-κB 的磷酸化,继而抑制胰酶、促炎因子释放,增强抗氧化活性,显著降低 SAP 大鼠炎症反应与氧化应激水平,进而减轻大鼠肺损伤症状并改善其肺功能,阻止 TLR4/NF-κB 信号通路激活传导可能是 GLP 发挥上述肺保护作用的药理机制。本研究证实了 GLP 对 SAP 所致肺损伤的治疗潜力,有利于 SAP 所致肺损伤防治技术的改进。

【参考文献】

- [1] Lee PJ, Papachristou GI, Speake C, et al. Immune markers of severe acute pancreatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2024, 40(5): 389-395.
- [2] Dong X, Lan B, Luo Y, et al. Severe acute pancreatitis-associated lung injury: a comprehensive quadruple analysis of animal models [J]. Dig Dis Sci, 2025, 70(11):3815-3829.
- [3] Chen X, Chen X, Yan D, et al. GV-971 prevents severe acute pancreatitis by remodeling the microbiota-metabolic-immune axis [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):8278-8295.
- [4] Zhang Z, Luo Y, Zhuang X, et al. Emodin alleviates lung injury via the miR-217-5p/Sirt1 axis in rats with severe acute pancreatitis [J]. J Pharmacol Sci, 2024, 156(3):188-197.
- [5] Yang B, Ma L, Wei Y, et al. Isorhamnetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting mTOR signaling

- pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(3):387-399.
- [6] Mei QX, Hu JH, Huang ZH, et al. Pretreatment with chitosan oligosaccharides attenuate experimental severe acute pancreatitis via inhibiting oxidative stress and modulating intestinal homeostasis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(6):942-953.
- [7] Hu Q, Tao R, Hu X, et al. Effects of piperlonguminine on lung injury in severe acute pancreatitis the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Eur J Histochem, 2023, 67(2):3639-3647.
- [8] 张若冰, 杨玉赫, 李陈雪, 等. 灵芝多糖药理作用及机制的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5):879-887.
- [9] 李向辉, 吴艳玲, 崔振宇. 灵芝多糖对脂多糖诱导小鼠肝损伤的保护效应[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10):2443-2446.
- [10] 黄晗, 李凤芝, 李杨, 等. 灵芝多糖对脓毒症急性肺损伤大鼠肺功能及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中草药, 2021, 52(8):2351-2356.
- [11] 许慧, 蒋峰华, 张慧明. 川陈皮素对急性重症胰腺炎大鼠肺损伤的影响及机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(6):1458-1464.
- [12] 王清兵, 路超, 于刚. 基于 TLR4 通路依托咪酯对感染性休克大鼠急性肺损伤的保护作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11):42-47.
- [13] Liu X, Zheng Y, Meng Z, et al. Gene regulation of neutrophils mediated liver and lung injury through NETosis in acute pancreatitis[J]. Inflammation, 2025, 48(1):393-411.
- [14] Shen G, Wen H, Li H, et al. Emodin protects against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury by activating Nrf2/HO-1/GPX4 signal and inhibiting ferroptosis in vivo and in vitro[J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1):57-71.
- [15] Yang Q, Yue C, Huang X, et al. Functional mechanism of baicalin in alleviating severe acute pancreatitis-acute lung injury by blocking the TLR4/MyD88/TRIF signaling pathway[J]. Histol Histopathol, 2024, 39(10):1381-1394.
- [16] Soliman GA, Alamri MA, Abdel-Rahman RF, et al. Tephrosia purpurea, with (-)-Pseudosemiglabin as the major constituent, alleviates severe acute pancreatitis-mediated acute lung injury by modulating HMGB1 and IL-22[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6):2572-2592.
- [17] 田星, 路丛丛. 基于 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路和氧化应激效应研究白肉灵芝多糖对小鼠运动性疲劳的保护作用[J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(1):127-136.
- [18] 施青青, 王超群, 张玉英, 等. 灵芝多糖和三萜减轻小鼠急性肺损伤作用的比较研究[J]. 合肥工业大学学报:自然科学版, 2022, 45(8):1139-1146.
- [19] Xiao S, Wang Q, Gao H, et al. Dexmedetomidine alleviates airway hyperresponsiveness and allergic airway inflammation through the TLR4/NF- κ B signaling pathway in mice[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(3):74-83.
- [20] Li Y, Zhao J, Shao H, et al. Preventive effect of total flavonoids of Trollius altaicus on a chronic obstructive pulmonary disease rat model based on the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(4):222-240.
- [21] He J, Liu MW, Wang ZY, et al. Protective effects of the notoginsenoside R1 on acute lung injury by regulating the miR-128-2-5p/Tollip signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis[J]. Innate Immun, 2022, 28(1):19-36.
- (收稿日期:2025-10-08;修回日期:2026-01-29)
(本文编辑:林 赞)

《实用医院临床杂志》论文撰写要求

1. 文题:力求简明、醒目,反映文章的主题。中文文题以 20 个汉字以内为宜,必要时可加副标题,题名中应避免使用非公知公用的缩略语、字符、代号及结构式和公式。

2. 作者:作者姓名在文题下按序排列,排序在投稿时确定,在编排过程中不再变更。中国作者姓名的汉语拼音采用姓前名后,中间为空格,姓氏的全部字母大写,复姓连写。外国作者姓名写法遵照国际惯例。作者单位名称(列出科室)、地址及邮编列于作者姓名之下一行。不同单位的作者,在姓名右上角加注不同的阿拉伯数字序号,工作单位序号与作者序号应一致。作者简介附在文后,文章的第一作者可按以下顺序简介:姓名、出生年、性别、民族、籍贯、学历/学位、职称、主要社会兼职及研究方向。

3. 摘要:论著须附中外文摘要,摘要(Abstract)必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四部分,采用第三人称叙述,不用“本文”等主语。中文摘要不超过 300 字。英文摘要应与中文摘要一致,400 个实词左右。

4. 关键词:中外文摘要下分别列关键词。尽量采用美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》的医学主题词表(MeSH)中所列的词。一般列出 2~8 个关键词,各词汇之间空一格,用分号“;”隔开。

5. 统计学符号:按《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:样本的算术平均数用 $\bar{x}$ (英小斜)表示,不用 $\bar{X}$ (英大斜)或 M ;标准差 s (英小斜),不用 SD ;标准误用 s_x (英小斜),不用 SE 或 SEM , t 检验用 t (英小斜); F 检验用 F (英大斜);卡方检验用 χ^2 (希小斜);相关系数用 r (英小斜);自由度用 ν (纽)(希小斜);概率率用 P (英大斜);样本数用 n (英小斜)。

本刊编辑部