

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0052-06

实验研究·论著

桔梗总皂苷对支气管肺发育不良新生大鼠肺损伤的作用及机制研究

吴朋¹, 李银华¹, 谭心海¹, 闵锋¹, 袁利娟², 郑婷³

(天门市第一人民医院 1. 儿科, 2. 检验科, 湖北 天门 431700; 3. 武汉科技大学附属天佑医院 检验科, 湖北 武汉 430064)

摘要: 目的 探讨桔梗总皂苷(PGS)对高氧致支气管肺发育不良(BPD)新生大鼠肺损伤及HGF/c-Met信号通路的影响。**方法** 将66只SD新生大鼠分为对照组、BPD组、地塞米松(TD)组及桔梗总皂苷低、中、高剂量组, 每组11只。除对照组外, 通过持续吸入高浓度氧(氧体积分数为90%)复制BPD模型。桔梗总皂苷低、中、高剂量组分别腹腔注射50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 桔梗总皂苷, 地塞米松组腹腔注射地塞米松5 mg/kg, BPD组和对照组给予等量生理盐水。连续给药14 d后, 检测各组大鼠肺组织湿重/干重(W/D)值, HE染色法观察各组大鼠肺组织病理变化, 并进行肺组织辐射状肺泡计数(RAC), 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠肺组织中炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平, Western blotting检测蛋白HGF、c-Met、p-c-Met在肺组织的表达。**结果** 与对照组相比, BPD组大鼠肺泡结构不完整, 肺泡腔增大, 肺泡间隔增厚, 且出现炎症细胞浸润, 新生大鼠肺组织W/D值, 炎症因子IL-6、TNF- α 水平, HGF、p-c-Met/c-Met蛋白表达升高($P < 0.05$), 肺组织RAC降低($P < 0.05$); 与BPD组相比, 地塞米松组、桔梗总皂苷低、中、高剂量组新生大鼠肺泡病理改变明显减轻, 大鼠肺组织W/D值、炎症因子IL-6、TNF- α 水平、HGF、p-c-Met/c-Met蛋白表达降低($P < 0.05$), 肺组织RAC升高($P < 0.05$)。**结论** 桔梗总皂苷可减轻BPD新生大鼠肺损伤及肺组织炎症反应, 可能与HGF/c-Met信号通路有关。

关键词: 支气管肺发育不良; 桔梗总皂苷; 肝细胞生长因子/c-Met信号通路; 高氧; 新生大鼠

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

Effect and mechanism of Platycodon grandiflorum saponins on lung injury in neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia

Peng Wu¹, Yin-hua Li¹, Xin-hai Tan¹, Feng Min¹, Li-juan Yuan², Ting Zheng³

(1. Department of Pediatric, 2. Department of Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Tianmen in Hubei, Tianmen, Hubei 431700, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of total saponins of Platycodon grandiflorum (PGS) on lung injury and HGF/c-Met signaling pathway in neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia (BPD) induced by hyperoxia. **Methods** The 66 SD rats were divided into: control (control) group, BPD group, dexamethasone (TD) group, PGS low, medium, and high dose groups, 11 in each group. Except for the Control group, the BPD model was constructed by continuous inhalation of hyperoxia. PGS low, medium and high dose groups were injected intraperitoneally with 50, 100, and 200 mg/kg PGS, the TD group was intraperitoneally injected with TD 5 mg/kg, and the BPD group and control group were given the same amount of saline. After 14 days of intervention, the wet/dry weight (W/D) value of the lung tissue of each group of rats was detected, the pathological changes in the lung

收稿日期: 2021-07-04

tissues of rats were observe by HE staining method in each group, the radial alveolar count (RAC) in lung tissue was carried out, ELISA was used to detect the levels of inflammatory factors interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the lung tissues of rats in each group, and the expressions of HGF, c-Met, and p-c-Met proteins expression were detected by Western blotting. **Results** Compared with the Control group, the BPD group had larger alveolar cavity with incomplete alveolar structure, the alveoli space was thickened, and inflammatory cell infiltration appeared. The W/D value, the expression levels of IL-6, TNF- α , the protein levels of HGF, and p-c-Met/c-Met in lung tissue of neonatal rats were significantly higher ($P < 0.05$), and the RAC in lung tissue was significantly lower ($P < 0.05$); Compared with the BPD group, the pathological changes of the neonatal rats in the TD group, PGS low, medium and high dose groups were significantly reduced, the W/D value, the expression levels of IL-6, TNF- α , the protein levels of HGF and p-c-Met/c-Met in lung tissue of neonatal rats were significantly lower ($P < 0.05$), and the RAC in lung tissue was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusions** Platycodon grandiflorum saponins can alleviate lung injury in neonatal rats with BPD, slow down the inflammatory response of lung tissue, which may be related to the HGF/c-Met signaling pathway.

Keywords: broncho-pulmonary dysplasia; total platycodin; hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway; hyperoxia; broncho-pulmonary dysplasia; neonatal rats

支气管肺发育不良 (broncho-pulmonary dysplasia, BPD) 是婴幼儿时期较为常见的慢性呼吸系统疾病, 其发病率逐年上升, 严重影响婴幼儿的身体发育^[1]。有研究^[2]显示, 在肺的正常发育中, 氧气作为一种环境刺激起重要的调节作用, 长期暴露于高氧环境会干扰肺部的发育, 导致肺泡上皮内稳态失调, 从而发生不可逆的发育异常。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是维持肺泡上皮内稳态的重要途径^[3]。HGF 与其受体 c-Met 结合在肺炎、肺癌等肺疾病中发挥重要作用^[4]。MIRANDA 等^[5]报道抑制 HGF/c-Met 信号通路可有效改善肺损伤。桔梗总皂苷是从桔梗中提取出的一种三萜类化合物, 对镇咳、祛痰、抗肿瘤、抗氧化及免疫增强起主要作用^[6]。桔梗总皂苷可以明显减轻 PM2.5 导致的肺组织病变, 对其损伤具有一定的修复作用^[7], 然而关于桔梗总皂苷在 BPD 的作用报道较少。本研究通过观察桔梗总皂苷对高氧致 BPD 新生大鼠肺组织的影响, 探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 新生大鼠 66 只, 1 日龄, 体重 (5.60 \pm 0.45) g, 由北京科兴中维生物技术有限公司提供, 动物实验许可证号: SYXK(京)2019-0052, 本研究符合动物实验 3R 原则。

1.2 试剂及仪器

地塞米松磷酸钠注射液购自辰欣药业股份有限公司, 桔梗总皂苷、苏木精-伊红染色试剂盒购

自上海碧云天生物技术有限公司, 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 兔源多克隆 HGF 抗体、c-Met 抗体、p-c-Met 抗体购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司, 兔源单克隆抗 β -actin 抗体购自美国 CST 公司, 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白 G (IgG) 二抗购自美国 Novus Biologicals 公司。显微镜购自上海炳宇光学仪器有限公司, 酶联免疫分析仪购自澳大利亚 Techan 公司, 超低温冰箱购自美国 Thermo 公司, 化学发光成像系统、凝胶成像系统购自美国伯乐公司。

1.3 实验方法

1.3.1 高氧致大鼠 BPD 模型的复制与分组 将 SD 新生大鼠随机分为对照组、BPD 组、地塞米松组、桔梗总皂苷低剂量组、桔梗总皂苷中剂量组、桔梗总皂苷高剂量组, 每组 11 只。除对照组外, 其他组通过持续吸入高浓度氧复制大鼠 BPD 模型^[8]。将新生大鼠及其母鼠一同置于高氧箱中, 箱中维持氧体积分数为 90%, 二氧化碳体积分数 < 0.5%, 温度 25℃ 左右, 湿度 50% ~ 70%, 每日开箱 30 min, 更换水、饲料及垫料, 连续 7 d。各组随机挑选 1 只大鼠, 取其肺组织进行 HE 染色。如果肺泡数量减少, 肺泡间隔厚度不均匀, 表明大鼠 BPD 模型复制成功。桔梗总皂苷低、中、高剂量组分别腹腔注射 50 mg/kg、100 mg/kg、200 mg/kg 桔梗总皂苷, 地塞米松组腹腔注射地塞米松 5 mg/kg, BPD 组和对照组给予等量生理盐水, 连续给药 14 d。

1.3.2 标本采集 末次给药 24 h 后, 腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉, 处死各组大鼠, 取其肺组织。剪取 0.5 g 右肺组织用于提取组织蛋白; 另剪取 0.5 g 肺组织 -80℃ 冰箱冷冻保存, 用于 ELISA 实验; 剩余右肺组织常规石蜡切片备用。左肺组织称重、烘干。

1.3.3 计算各组大鼠肺组织湿重/干重(wet weight/dry weight, W/D)值 称取各组大鼠左肺组织湿重(wet weight, W)后, 置于 75℃ 烤箱中 72 h, 称量干重(dry weight, D), 计算各组大鼠 W/D 值。

1.3.4 HE 染色观察各组大鼠肺组织病理变化及放射状肺泡计数(radical alveolar counts, RAC) 取各组大鼠右肺组织常规石蜡切片, HE 染色、脱水、中性树脂封片后, 每张切片选取 5 个视野, 显微镜下观察肺组织病理形态变化, 并计算大鼠肺组织中 RAC。

1.3.5 ELISA 检测各组大鼠肺组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 水平 取大鼠右肺组织, 剪碎并研磨成组织匀浆, 用 ELISA 试剂盒分别检测 IL-6、TNF- α 水平, 操作步骤严格按照说明书操作。

1.3.6 Western blotting 检测各组大鼠肺组织中 HGF、c-Met、p-c-Met 蛋白相对表达量 用 RIPA 组织裂解液提取右肺组织蛋白, 并检测其浓度, 调整上样量, 95℃ 水浴灭活, 上样行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 转膜并封闭, 孵育一抗(HGF、c-Met、p-c-Met、 β -actin 抗体, 1:1 500), 4℃ 过夜, 洗膜后孵育二抗(1:4 500) 37℃, 1 h, 洗膜后显色, 用 Bio-Rad 成像系统检测蛋白灰度信号, β -actin 为内参, Image J 软件定量分析 HGF、c-Met、p-c-Met 蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法

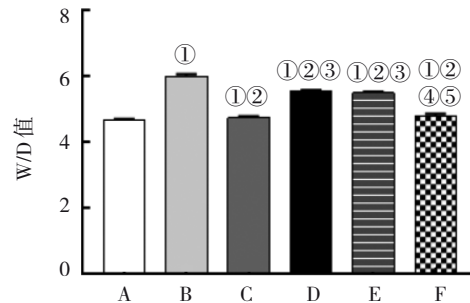
数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用方差分析, 进一步两两比较用 SNK- q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 桔梗总皂苷对 BPD 新生大鼠 W/D 值的影响

对照组、BPD 组、地塞米松组、桔梗总皂苷低剂量组、桔梗总皂苷中剂量组、桔梗总皂苷高剂量组新生大鼠的 W/D 值分别为 (4.68 ± 0.04)、(6.01 ± 0.06)、(4.75 ± 0.05)、(5.54 ± 0.05)、(5.50 ± 0.04) 及 (4.81 ± 0.06)。各组新生大鼠 W/D 值比较, 差异有统计学意义 ($F = 1157.416, P = 0.000$)。进一步两两比较, BPD 组 W/D 值高于对照组 ($P < 0.05$); 地塞米松

组, 桔梗总皂苷低、中、高剂量组 W/D 值低于 BPD 组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷低、中剂量组 W/D 值高于地塞米松组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷高剂量组 W/D 值低于桔梗总皂苷低、中剂量组 ($P < 0.05$)。见图 1。



A: 对照组; B: BPD 组; C: 地塞米松组; D: 桔梗总皂苷低剂量组; E: 桔梗总皂苷中剂量组; F: 桔梗总皂苷高剂量组。①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 BPD 组比较, $P < 0.05$; ③与地塞米松组比较, $P < 0.05$; ④与桔梗总皂苷低剂量组比较, $P < 0.05$; ⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

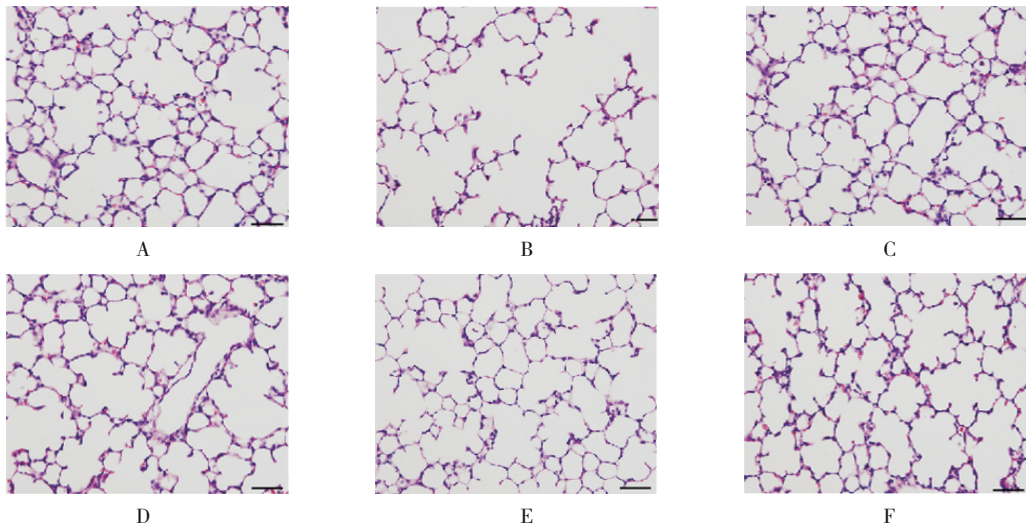
图 1 各组新生大鼠 W/D 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

2.2 桔梗总皂苷对 BPD 新生大鼠肺组织病理变化及 RAC 的影响

对照组新生大鼠肺组织无明显病理变化; BPD 组新生大鼠肺泡结构不完整, 肺泡腔增大, 肺泡间隔增厚, 且出现炎症细胞浸润; 与 BPD 组相比, 地塞米松组、桔梗总皂苷低、中、高剂量组新生大鼠肺泡病理改变减轻(见图 2)。对照组、BPD 组、地塞米松组、桔梗总皂苷低剂量组、桔梗总皂苷中剂量组、桔梗总皂苷高剂量组新生大鼠的 RAC 分别为 (14.06 ± 1.02) 个、(6.76 ± 0.53) 个、(12.13 ± 1.00) 个、(9.64 ± 0.61) 个、(9.73 ± 0.55) 个及 (11.86 ± 1.12) 个。各组新生大鼠肺组织 RAC 比较, 差异有统计学意义 ($F = 91.104, P = 0.000$)。进一步两两比较, BPD 组新生大鼠肺组织 RAC 低于对照组 ($P < 0.05$); 地塞米松组, 桔梗总皂苷低、中、高剂量组 RAC 高于 BPD 组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷低、中剂量组 RAC 低于地塞米松组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷高剂量组新生大鼠肺组织 RAC 高于桔梗总皂苷低、中剂量组 ($P < 0.05$) (见图 3)。

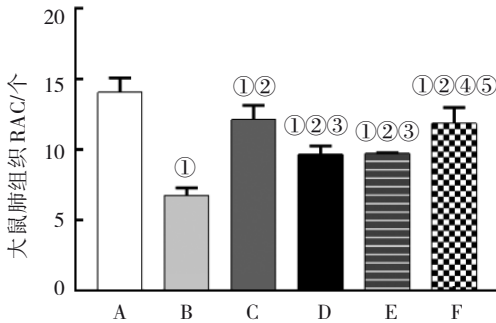
2.3 桔梗总皂苷对 BPD 新生大鼠肺组织炎症因子 IL-6、TNF- α 的影响

各组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较, BPD 组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平高于对照组



A: 对照组; B: BPD 组; C: 地塞米松组; D: 桔梗总皂苷低剂量组; E: 桔梗总皂苷中剂量组; F: 桔梗总皂苷高剂量组。

图 2 各组新生大鼠肺组织病理变化 (× 50 μm)



A: 对照组; B: BPD 组; C: 地塞米松组; D: 桔梗总皂苷低剂量组; E: 桔梗总皂苷中剂量组; F: 桔梗总皂苷高剂量组。①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 BPD 组比较, $P < 0.05$; ③与地塞米松组比较, $P < 0.05$; ④与桔梗总皂苷低剂量组比较, $P < 0.05$; ⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 各组新生大鼠肺组织 RAC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

($P < 0.05$); 地塞米松组、桔梗总皂苷低、中、高剂量组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平低于 BPD 组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷低、中剂量组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平高于地塞米松组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷高剂量组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平低于桔梗总皂苷低、中剂量组 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 4。

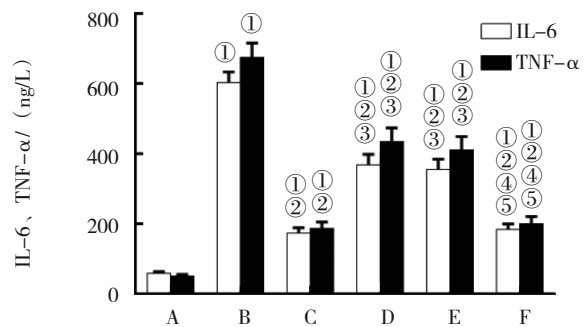
2.4 桔梗总皂苷对 BPD 新生大鼠肺组织 HGF、c-Met、p-c-Met 蛋白表达的影响

各组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较, BPD 组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量高于对照组 ($P < 0.05$); 地塞米松组、桔梗总皂苷低、中、高剂量组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量低于 BPD

表 1 各组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)	TNF- α /(ng/L)
对照组	58.11 ± 5.49	50.34 ± 5.38
BPD 组	603.42 ± 30.16 ^①	675.42 ± 40.12 ^①
地塞米松组	174.64 ± 14.03 ^{①②}	186.97 ± 18.06 ^{①②}
桔梗总皂苷低剂量组	367.45 ± 30.84 ^{①②③}	435.07 ± 38.27 ^{①②③}
桔梗总皂苷中剂量组	353.83 ± 30.52 ^{①②③}	411.25 ± 37.85 ^{①②③}
桔梗总皂苷高剂量组	183.42 ± 16.07 ^{①②④⑤}	201.04 ± 19.67 ^{①②④⑤}
F 值	684.419	576.557
P 值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 BPD 组比较, $P < 0.05$; ③与地塞米松组比较, $P < 0.05$; ④与桔梗总皂苷低剂量组比较, $P < 0.05$; ⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较, $P < 0.05$ 。



A: 对照组; B: BPD 组; C: 地塞米松组; D: 桔梗总皂苷低剂量组; E: 桔梗总皂苷中剂量组; F: 桔梗总皂苷高剂量组。①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 BPD 组比较, $P < 0.05$; ③与地塞米松组比较, $P < 0.05$; ④与桔梗总皂苷低剂量组比较, $P < 0.05$; ⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图 4 各组新生大鼠肺组织 IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

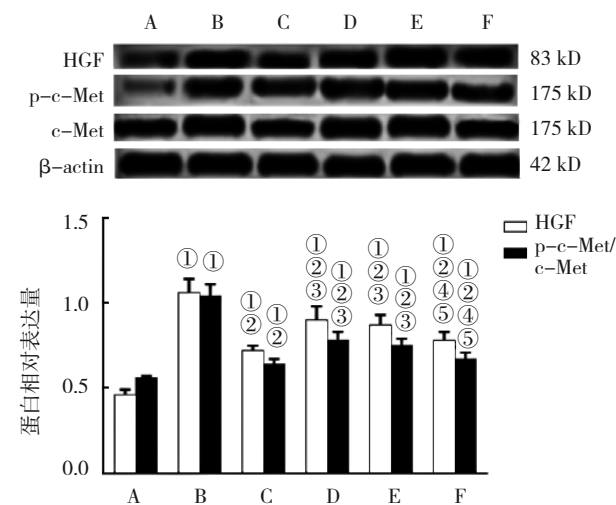
组 ($P < 0.05$); 桔梗总皂苷低、中剂量组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量高于地塞米

松组 ($P < 0.05$)；桔梗总皂苷高剂量组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量低于桔梗总皂苷低、中剂量组 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 5。

表 2 各组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HGF	p-c-Met/c-Met
对照组	0.46 ± 0.03	0.56 ± 0.01
BPD组	1.06 ± 0.08 ^①	1.04 ± 0.07 ^①
地塞米松组	0.72 ± 0.03 ^{①②}	0.64 ± 0.03 ^{①②}
桔梗总皂苷低剂量组	0.90 ± 0.08 ^{①②③}	0.78 ± 0.05 ^{①②③}
桔梗总皂苷中剂量组	0.87 ± 0.06 ^{①②③}	0.75 ± 0.04 ^{①②③}
桔梗总皂苷高剂量组	0.78 ± 0.05 ^{①②④⑤}	0.67 ± 0.04 ^{①②④⑤}
F 值	118.773	143.793
P 值	0.000	0.000

注：①与对照组比较， $P < 0.05$ ；②与BPD组比较， $P < 0.05$ ；③与地塞米松组比较， $P < 0.05$ ；④与桔梗总皂苷低剂量组比较， $P < 0.05$ ；⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较， $P < 0.05$ 。



A: 对照组；B: BPD组；C: 地塞米松组；D: 桔梗总皂苷低剂量组；E: 桔梗总皂苷中剂量组；F: 桔梗总皂苷高剂量组。①与对照组比较， $P < 0.05$ ；②与BPD组比较， $P < 0.05$ ；③与地塞米松组比较， $P < 0.05$ ；④与桔梗总皂苷低剂量组比较， $P < 0.05$ ；⑤与桔梗总皂苷中剂量组比较， $P < 0.05$ 。

图 5 各组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

BPD 是婴幼儿易发生的慢性呼吸道疾病，其主要病理变化是肺泡发育不良。BPD 会引起呼吸障碍、肺组织水肿、脓毒血症等症状，引起机体产生大量细胞因子而造成肺损伤^[9-10]。本研究发现，与对照组比较，BPD 组新生大鼠肺泡融合泡腔增大，间隔增加，出现炎症细胞浸润，肺组织 RAC 降低，W/D

值升高，与尹玲玲等^[11]研究结果一致，提示 BPD 新生大鼠模型复制成功，肺组织出现损伤。由于 BPD 的具体发病机制尚不完全清楚，因此研究其发病机制，找寻新型有效的治疗药物，对其临床诊治具有重要意义。桔梗总皂苷是中药桔梗中主要活性物质，常用于润喉和化痰，并促进脓液的排出^[12-13]。董双勇等^[14]研究显示，桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤具有明显的保护作用。本研究发现，桔梗总皂苷不同剂量组较 BPD 组新生大鼠肺泡病理变化明显减轻，肺组织 RAC 升高，W/D 值降低，其中桔梗总皂苷高剂量组较桔梗总皂苷低、中剂量组治疗效果显著，且与地塞米松组治疗效果相似，提示桔梗总皂苷可以缓解高氧诱导的 BPD 新生大鼠肺部组织损伤，且与桔梗总皂苷剂量有关。

炎症反应是 BPD 发病机制中的研究热点，高氧引起的 BPD 主要特征是肺组织中性粒细胞出现浸润等反应，炎症反应严重会导致肺组织血管生成和肺泡形成异常^[15-16]。IL-6、TNF- α 是促炎症因子，参与机体的炎症反应^[17]，边红恩等^[18]研究显示 BPD 新生大鼠肺组织中细胞炎症因子 IL-1、TNF- α 分泌量增加。本研究发现，与对照组相比，BPD 组肺组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 水平升高，提示 BPD 组新生大鼠体内促炎因子分泌异常，促进炎症反应的发生，引起肺部组织损伤。张潇月等^[19]研究显示，TNF- α 、IL-6 参与高氧暴露所致支气管肺发育不良的发病过程，且 IL-6 是其发病的关键因子。张凤梅等^[20]研究显示抑制炎症因子分泌可以有效减轻 BPD 新生大鼠肺损伤。本研究发现，桔梗总皂苷不同剂量组较 BPD 组新生大鼠肺组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 水平降低，且桔梗总皂苷高剂量组较桔梗总皂苷低、中剂量组 IL-6、TNF- α 水平降低，提示桔梗总皂苷可以抑制 IL-6、TNF- α 分泌，减轻 BPD 新生大鼠肺部组织炎症反应，缓解其肺部损伤，且与桔梗总皂苷剂量有关。

HGF 在新生儿肺泡形成过程中发挥重要作用，HGF 主要由成纤维细胞分泌，参与肺泡上皮细胞的增殖、分化等过程，c-Met 是 HGF 的受体，HGF 与 c-Met 结合后，c-Met 发生磷酸化激活下游靶基因，在肺泡上皮细胞的发育和修复过程中至关重要^[21-22]。LOFTUS 等^[23]研究显示，在肺损伤疾病中，HGF、c-Met 表达升高。本研究发现，与对照组相比，BPD 组

肺组织中 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白表达升高,提示新生大鼠 BPD 的发生引起 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白表达变化,新生大鼠 BPD 引起的肺损伤与 HGF/c-Met 信号通路有关。研究显示,HGF/c-Met 和 TGF- α /EGFR 信号可以增强机体肺泡上皮细胞的先天免疫应答,促进炎症因子分泌^[24-25]。推测高氧诱导的 BPD 新生大鼠体内 HGF/c-Met 信号通路异常活化,炎症因子分泌失调,造成肺部严重损伤。本研究显示,桔梗总皂苷不同剂量组较 BPD 组新生大鼠肺组织 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白表达降低,提示桔梗总皂苷可以抑制 HGF、p-c-Met/c-Met 蛋白表达,推测桔梗总皂苷可能通过抑制 HGF/c-Met 通路激活,减少炎症因子分泌,减轻机体炎症反应,缓解肺损伤。

综上所述,桔梗总皂苷可能通过抑制 HGF/c-Met 信号通路激活,减少炎症因子分泌,减轻机体炎症反应,对 BPD 新生大鼠肺组织发挥保护作用。桔梗总皂苷生物活性较多,需要进一步探究其对 BPD 治疗的具体机制。

参 考 文 献 :

- [1] VOYNOW J A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 11(24): 17-18
- [2] WANG J, DONG W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Gene*, 2018, 15(678): 177-183.
- [3] JUNG J, YANG K, KIM H J, et al. RhoA-dependent HGF and c-Met mediate gas6-induced inhibition of epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of lung alveolar epithelial cells[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 565.
- [4] WANG L S, WANG H, ZHANG Q L, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy for ischemic diseases[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(4): 413-423.
- [5] MIRANDA O, FAROOQUI M, SIEGFRIED J M. Status of agents targeting the HGF/c-Met axis in lung cancer[J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 280.
- [6] 王笑英, 韩玲, 干泳华. 桔梗总皂苷抗大鼠肺纤维化作用的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 84-85.
- [7] 姚琳, 张俊威, 孟庆杰, 等. 桔梗总皂苷对 PM2.5 致肺损伤大鼠表面活性物质相关蛋白 A 表达的影响[J]. *中国药业*, 2018, 452(1): 23-26.
- [8] 岳冬梅, 佟雅洁, 薛辛东. 高氧对支气管肺发育不良新生鼠肺泡上皮细胞的影响[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(12): 891-895.
- [9] TRACY M K, BERKELHAMER S K. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary outcomes of prematurity[J]. *Pediatr Ann*, 2019, 48(4): 148-153.
- [10] PRINCIPI N, DI PIETRO G M, ESPOSITO S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 36-49.
- [11] 尹玲玲, 叶贞志, 唐丽君, 等. 大黄对高氧致新生大鼠支气管肺发育不良的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 410-415.
- [12] 祝恒健, 黄凯锋, 王维亮, 等. 经方中桔梗的应用规律[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 4391-4393.
- [13] 谢雄雄, 张迟, 曾金祥, 等. 中药桔梗的化学成分和药理活性研究进展[J]. *中医药通报*, 2018, 17(5): 70-76.
- [14] 董双勇, 徐远胜, 王弋, 等. 桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤保护作用及机制[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(12): 1413-1417.
- [15] SAVANI R C. Modulators of inflammation in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(7): 459-470.
- [16] PAPAGIANIS P C, PILLOW J J, MOSS T J. Bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2019, 4(30): 34-41.
- [17] 黄启丽, 任静, 谢燕媚, 等. 重组人促红细胞生成素对新生大鼠高体积分数氧肺损伤细胞炎症的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(5): 383-388.
- [18] 边红恩, 陈团营. 沙参麦冬汤对新生大鼠支气管肺发育不良的保护作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(6): 1327-1333.
- [19] 张满月, 蔡成, 楚晓云, 等. 高体积分数氧暴露对早产新生大鼠肺组织微小 RNA-125b, 肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素 6 表达的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(16): 1244-1248.
- [20] 张凤梅, 李可欣, 刘旭薇, 等. 重组人 Elafin 对慢性高氧诱导新生小鼠支气管肺发育不良中炎症因子及 NF- κ B 信号通路的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(11): 1517-1522.
- [21] ITO Y, CORRELL K, SCHIEL J A. Lung fibroblasts accelerate wound closure in human alveolar epithelial cells through hepatocyte growth factor/c-Met signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(1): 94-105.
- [22] 林晓莹, 汪虹, 谭元. 肝细胞生长因子在创面修复中的作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 40(6): 822-826.
- [23] LOFTUS T J, KANNAN K B, MIRA J C. Modulation of the HGF/c-Met axis impacts prolonged hematopoietic progenitor mobilization following trauma and chronic stress[J]. *Shock*, 2020, 6(3): 1-12.
- [24] ITO Y, CORRELL K, ZEMANS R L, et al. Influenza induces IL-8 and GM-CSF secretion by human alveolar epithelial cells through HGF/c-Met and TGF- α /EGFR signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(11): 1178-1188.
- [25] LIU L Q, WANG Z H, YAO H Y. Hepatocyte growth factor can guide treatment of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(5): 3432-3438.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 吴朋, 李银华, 谭心海, 等. 桔梗总皂苷对支气管肺发育不良新生大鼠肺损伤的作用及机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 52-57.

Cite this article as: WU P, LI Y H, TAN X H, et al. Effect and mechanism of Platycodon grandiflorum saponins on lung injury in neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 52-57.