

- 25(14): 1492-1494; 1498.
- [22] 明 荷, 谢 寒, 何 可. 康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(4): 684-688.
- [23] 刘胜帅, 王朋川, 徐雨生, 等. 美洲大蠊提取物 Ento-B 对 2, 4-二硝基氯苯联合醋酸诱导大鼠溃疡性结肠炎的作用及机制初探[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2313-2316.
- [24] 毛叶勤, 陈 琳, 吴 育, 等. 蒲公英水提物对大鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. 中成药, 2022, 44(3): 752-757.
- [25] Zhang Z, Liu J, Shen P, et al. *Zanthoxylum bungeanum* pericarp extract prevents dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice via the regulation of TLR4 and TLR4-related signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 41: 127-135.
- [26] Zhang H, Wu Z M, Yang Y P, et al. Catalpol ameliorates LPS-induced endometritis by inhibiting inflammation and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(10): 816-827.
- [27] Hu L H, Liu J Y, Yin J B. Eriodictyol attenuates TNBS-induced ulcerative colitis through repressing TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in rats[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(9): 812-818.

## 木犀草素对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺纤维化及 JAK2/STAT3 信号通路的影响

蔡 君<sup>1</sup>, 林振伟<sup>1</sup>, 林晓文<sup>2</sup>

(1. 莆田市第一医院全科医学科, 福建 莆田 351199; 2. 莆田市第一医院重症医学科, 福建 莆田 351199)

**摘要:** 目的 探讨木犀草素对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 大鼠肺纤维化的作用。方法 采用脂多糖诱导建立 ARDS 大鼠模型, 腹腔注射木犀草素 (5、10、15 mg/kg) 给药, 连续 3 周。给药结束后, 观察大鼠生存率; HE 染色和 Masson 染色观察肺组织病理变化; ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1) 水平, 以及肺组织羟脯氨酸 (Hyp)、胶原酶 I (Col-I) 水平; Western blot 法检测肺组织细胞上皮型钙黏附素 (E-cadherin)、神经型钙黏附素 (N-cadherin)、 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA)、Col-I、自噬效应蛋白 (Beclin-1)、微管相关蛋白轻链 3B (LC3B)、JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达。结果 与对照组比较, 模型组大鼠生存率降低; HE 染色评分和 Masson 染色评分升高 ( $P < 0.01$ ); 血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 水平, 以及肺组织 HYP、Col-I 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 肺组织 Beclin-1、LC3B、E-Cadherin 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ),  $\alpha$ -SMA、Col-I、N-Cadherin 蛋白表达, 以及 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达比值升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 木犀草素各剂量组大鼠生存率增加; HE 染色评分和 Masson 染色评分降低 ( $P < 0.01$ ); 血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 水平, 以及肺组织 HYP、Col-I 水平降低 ( $P < 0.01$ ); 肺组织 Beclin-1、LC3B、E-Cadherin 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ),  $\alpha$ -SMA、Col-I、N-Cadherin 蛋白表达, 以及 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达比值降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 木犀草素可能通过阻断 JAK2/STAT3 信号通路激活, 提高自噬相关蛋白表达, 降低炎症因子水平, 减轻肺组织病理损伤, 抑制上皮-间充质转化 (EMT) 过程, 从而对 ARDS 大鼠肺纤维化起到缓解作用。

**关键词:** 木犀草素; 急性呼吸窘迫综合征; 肺纤维化; 炎症; 上皮-间充质转化; JAK2/STAT3 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)07-2411-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.046

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种临床常见的急性肺部疾病, 其特征是肺泡、肺毛细血管内皮细胞损伤而引起严重的低氧血症和呼吸衰竭<sup>[1]</sup>。ARDS 的发病机制复杂, 涉及多种炎症介质、细胞因子的异常激活, 以及细胞凋亡、氧化应激、免疫反应的紊乱<sup>[2]</sup>。肺纤维化是 ARDS 后期常见的并发症, 其特点是肺泡结构的破坏和异常纤维组织的增生, 导致肺

功能进行性下降<sup>[3]</sup>。

Janus 激酶 2 (janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transduction and transcription activator 3, STAT3) 信号通路是细胞内重要的传导途径之一<sup>[4]</sup>。研究发现, 在纤维化疾病中阻断 JAK2/STAT3 信号传导途径能减轻炎症反应, 降低心肌纤维化程度, 从而提高急性心肌梗死大鼠心脏功能<sup>[5]</sup>。

收稿日期: 2024-08-13

基金项目: 福建省 2022 年自然科学基金联合资金科技项目 (2022J011068)

作者简介: 蔡 君 (1986—), 女, 副主任医师, 从事重症医学、全科医学研究。Tel: 15860011563, E-mail: 19959511695@163.com

木犀草素是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物,具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等<sup>[6]</sup>,能通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路减轻慢性阻塞性肺疾病炎症和氧化应激<sup>[7]</sup>,还能促进JAK2/STAT3信号通路激活<sup>[8]</sup>,但其在ARDS相关肺纤维化中的作用机制尚不明确。本研究旨在探讨木犀草素缓解ARDS大鼠肺纤维化的作用机制,以期对相关治疗提供参考。

## 1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠80只,雌雄各半,体质量200~220 g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司[实验动物生产许可证号SCXK(沪)2022-0004]。实验通过动物伦理委员会批准(批准文号为20230830)。

1.2 试剂 木犀草素(批号HY-N0162,纯度99.01%)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS,批号HY-D1056)、巴瑞替尼(批号HY-15315)均购于美国MedChemExpress公司;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(批号C0105M)、Masson染色试剂盒(批号C0189S)、蛋白裂解液(批号P0013J)均购于上海碧云天生物技术股份有限公司;肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )试剂盒(批号ml002859)、转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)试剂盒(批号ml002856)、胶原酶I(Col-I)试剂盒(批号ml003303)、羟脯氨酸(Hyp)测试盒(批号ml092985)均购于上海酶联生物科技有限公司;细胞上皮型钙黏附素(E-cadherin)、神经型钙黏附素(N-cadherin)、微管相关蛋白轻链3B(microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B)、自噬效应蛋白(Beclin-1)、 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I型胶原(Col-I)、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3及二抗均购于英国Abcam公司。

1.3 仪器 VE180电泳槽、VE186转膜槽、EPS300电泳仪、Tanon5200凝胶成像仪均购于上海天能科技有限公司,酶标仪购于赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

## 2 方法

2.1 ARDS肺纤维化模型建立 大鼠适应性饲养1周后,随机为对照组、模型组和木犀草素低、中、高剂量组,每组12只。除对照组外其余各组均建模<sup>[9]</sup>。大鼠麻醉后分离并暴露气管,将LPS(5 mg/kg)滴入气管内并轻轻旋转,以期确保分布均匀,对照组大鼠则滴入相同剂量生理盐水,24 h后出现呼吸急促、精神不振、活动减少等症状,表明模型建立成功。模型建立48 h后,木犀草素低、中、高剂量组分别腹腔注射木犀草素5、10、15 mg/kg,对照组和模型组则给予等量生理盐水,每天1次,连续3周。

2.2 取材 给药结束后,抽取大鼠血液2 mL,室温静置,3 000 r/min离心5 min,收集上层血清,在-80℃下保存,用于炎症因子水平检测。处死大鼠,取左肺组织,于4%多聚甲醛中固定,用于HE染色和Masson染色;取右肺组织,在-80℃下保存,用于炎症因子水平检测和Western blot检测。

2.3 肺组织HE染色及Masson染色 大鼠左肺组织于4%多聚甲醛中固定72 h,经逐级脱水、透明处理、浸蜡后进行石蜡包埋和切片,分别行HE染色和Masson染色,于200倍光学显微镜下观察损伤程度评分和纤维化面积。根据肺泡壁增厚、炎症细胞浸润和出血情况对切片进行HE染色评分,无损伤,计0分;轻微损伤,计1分;中等程度损伤,计2分;重度损伤,计3分;极其严重损伤,计4分。再根据纤维化面积进行Masson染色评分,无纤维化现象,计0分;轻微纤维化,计1分;中度纤维化,计2分;重度纤维化,计3分;极其严重纤维化,计4分<sup>[10]</sup>。

2.4 炎症因子检测 取大鼠肺组织,生理盐水清洗去除残留血液和杂质,加入蛋白裂解液,组织研磨器研磨成匀浆,匀浆以12 000 r/min离心10 min,取上清液,按照ELISA试剂盒说明书检测血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1水平及肺组织Col-I、HYP水平。

2.5 Western blot法检测蛋白表达 大鼠肺组织加入RIPA裂解液进行裂解,BCA法测定蛋白浓度,SDS-PAGE凝胶电泳分离,湿转印法转移到聚氟乙烯膜上,5%脱脂奶粉溶液封闭膜,加一抗JAK2、p-JAK2、p-STAT3、STAT3、E-cadherin、N-cadherin、LC3B、Beclin-1、 $\alpha$ -SMA、Col-I、GAPDH孵育,再加相应二抗,化学发光法检测膜上信号,Image J软件对结果进行分析,计算目的蛋白相对表达量。

2.6 统计学分析 通过SPSS 21.0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和F检验,组间两两比较采用t检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

3.1 大鼠生存率 实验终点时,模型组死亡3只,木犀草素低、中剂量组各死亡1只,对照组、模型组和木犀草素低、中、高剂量组生存率分别为100.00%、75.00%、91.67%、91.67%、100.00%。

3.2 木犀草素对ARDS大鼠肺组织病理形态的影响

3.2.1 HE染色 如图1、表1所示,与对照组比较,模型组大鼠肺泡腔内有大量液体积聚,血管通透性升高,导致肺泡壁厚度增加,肺泡间隔界限不明确,并伴有大量炎症细胞渗透,HE染色评分升高( $P<0.01$ );与模型组比较,木犀草素各剂量组大鼠肺泡壁厚度减小,炎症细胞浸润减少,HE染色评分降低( $P<0.01$ )。

表1 各组大鼠肺组织HE染色评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	动物数/只	HE染色评分/分
对照组	12	2.04 $\pm$ 0.55
模型组	9	10.96 $\pm$ 2.38 <sup>##</sup>
木犀草素低剂量组	11	7.11 $\pm$ 2.10 <sup>**</sup>
木犀草素中剂量组	11	6.32 $\pm$ 1.84 <sup>**</sup>
木犀草素高剂量组	12	4.96 $\pm$ 1.52 <sup>**</sup>

注:与对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

3.2.2 Masson染色 如图2、表2所示,与对照组比较,模型组大鼠肺部支气管和血管周围间质内有成纤维细胞增殖,同时胶原纤维显著增加,肺泡壁上有大量胶原纤维积

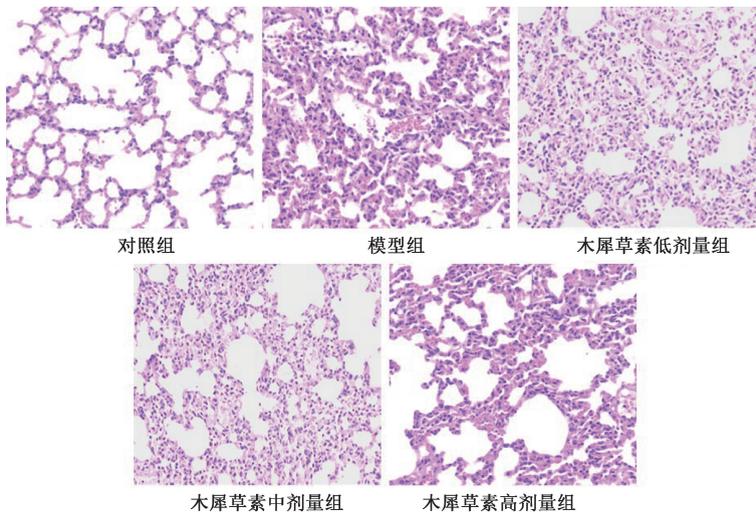


图1 各组大鼠肺组织 HE 染色图 (×200)

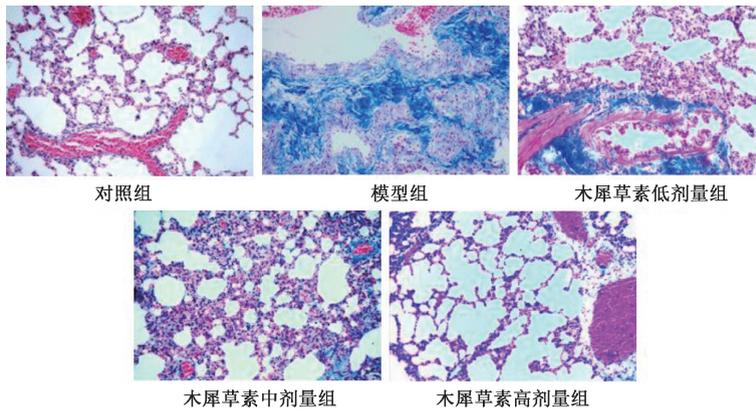


图2 各组大鼠肺组织 Masson 染色图 (×200)

聚, Masson 染色评分升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 木犀草素各剂量组大鼠肺组织胶原纤维累积及成纤维细胞增殖显著减少, Masson 染色评分降低 ( $P < 0.01$ )。

3.3 木犀草素对 ARDS 大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 及肺组织 HYP、Col-I 水平的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 及肺组织 HYP、Col-I 水平升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 木犀草素各剂量组血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 及肺组织 HYP、Col-I 水平降低 ( $P < 0.01$ ), 见表3。

表3 各组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 及肺组织 HYP、Col-I 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	血清		肺组织	
		TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	TGF- $\beta$ 1/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	HYP/(mg·g <sup>-1</sup> )	Col-I/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照组	12	78.52±11.15	6.51±1.25	0.56±0.12	4.37±0.68
模型组	9	167.48±22.53 <sup>##</sup>	17.14±2.84 <sup>##</sup>	3.06±0.53 <sup>##</sup>	13.53±2.15 <sup>##</sup>
木犀草素低剂量组	11	143.28±19.32 <sup>**</sup>	13.55±2.59 <sup>**</sup>	2.34±0.41 <sup>**</sup>	11.74±1.86 <sup>**</sup>
木犀草素中剂量组	11	129.93±16.08 <sup>**</sup>	11.19±2.10 <sup>**</sup>	2.07±0.38 <sup>**</sup>	9.21±1.55 <sup>**</sup>
木犀草素高剂量组	12	106.19±13.30 <sup>**</sup>	9.58±1.78 <sup>**</sup>	1.79±0.31 <sup>**</sup>	7.43±1.38 <sup>**</sup>

注: 与对照组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

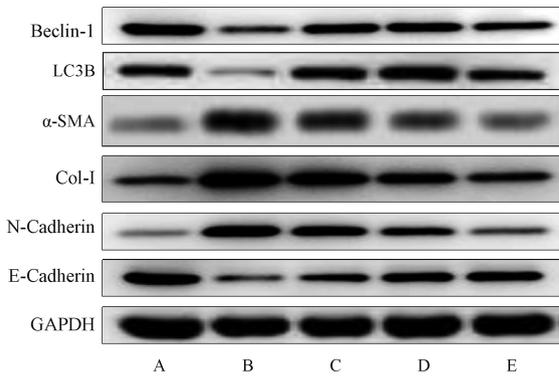
3.4 木犀草素对 ARDS 大鼠肺组织 Beclin-1、LC3B、 $\alpha$ -SMA、Col-I、N-cadherin、E-cadherin 蛋白表达的影响 如图3、表4所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织 Beclin-1、LC3B、E-cadherin 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ),  $\alpha$ -SMA、

表2 各组大鼠肺组织 Masson 染色评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	Masson 染色评分/分
对照组	12	0.21±0.05
模型组	9	3.25±0.54 <sup>##</sup>
木犀草素低剂量组	11	2.31±0.32 <sup>**</sup>
木犀草素中剂量组	11	1.85±0.29 <sup>**</sup>
木犀草素高剂量组	12	0.86±0.18 <sup>**</sup>

注: 与对照组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

Col-I、N-cadherin 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 木犀草素各剂量组大鼠肺组织 Beclin-1、LC3B、E-cadherin 蛋白表达升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),  $\alpha$ -SMA、Col-I、N-cadherin 蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。



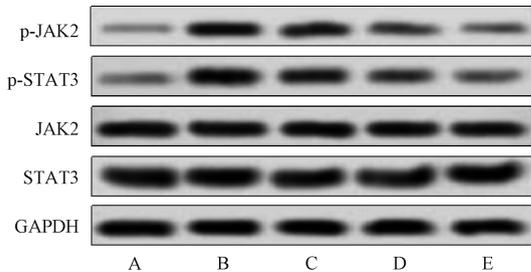
注：A为对照组，B为模型组，C~E分别为木犀草素低、中、高剂量组。

图3 各组大鼠肺组织 Beclin-1、LC3B、α-SMA、Col-I、N-cadherin、E-cadherin 蛋白印迹图

表4 各组大鼠肺组织 Beclin-1、LC3B、α-SMA、Col-I、N-cadherin、E-cadherin 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	Beclin-1	LC3B	α-SMA	Col-I	N-Cadherin	E-Cadherin
对照组	12	1.11±0.18	1.21±0.15	0.34±0.05	0.45±0.08	0.31±0.09	1.21±0.21
模型组	9	0.56±0.09 <sup>##</sup>	0.25±0.05 <sup>##</sup>	0.96±0.13 <sup>##</sup>	1.06±0.18 <sup>##</sup>	1.34±0.29 <sup>##</sup>	0.32±0.06 <sup>##</sup>
木犀草素低剂量组	11	0.78±0.13 <sup>*</sup>	1.15±0.18 <sup>**</sup>	0.67±0.11 <sup>**</sup>	0.79±0.16 <sup>*</sup>	0.91±0.15 <sup>*</sup>	0.65±0.12 <sup>**</sup>
木犀草素中剂量组	11	0.86±0.14 <sup>**</sup>	1.28±0.20 <sup>**</sup>	0.50±0.08 <sup>**</sup>	0.61±0.13 <sup>**</sup>	0.78±0.19 <sup>**</sup>	0.77±0.15 <sup>**</sup>
木犀草素高剂量组	12	0.91±0.13 <sup>**</sup>	1.02±0.14 <sup>**</sup>	0.36±0.06 <sup>**</sup>	0.49±0.09 <sup>**</sup>	0.58±0.15 <sup>**</sup>	0.98±0.19 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。



注：A为对照组，B为模型组，C~E分别为木犀草素低、中、高剂量组。

图4 各组大鼠肺组织 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 蛋白印迹图

表5 各组大鼠肺组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
对照组	12	0.25±0.07	0.20±0.08
模型组	9	1.01±0.18 <sup>##</sup>	1.08±0.23 <sup>##</sup>
木犀草素低剂量组	11	0.58±0.15 <sup>**</sup>	0.63±0.16 <sup>**</sup>
木犀草素中剂量组	11	0.35±0.11 <sup>**</sup>	0.41±0.13 <sup>**</sup>
木犀草素高剂量组	12	0.30±0.09 <sup>**</sup>	0.34±0.11 <sup>**</sup>

注：与对照组比较，<sup>##</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

引起急性呼吸衰竭<sup>[12]</sup>。即使在采用最大支持性通气、体外膜氧合等先进治疗手段的情况下，ARDS患者肺功能仍可能出现不可逆的恶化<sup>[13]</sup>，故需开发能够针对本病的创新治疗策略，以改善患者预后和生活质量。

木犀草素是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物，可预防四氯化碳诱导的急性肝损伤或纤维化，同时抑制成

3.5 木犀草素对 ARDS 大鼠肺组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响 如图4、表5所示，与对照组比较，模型组大鼠肺组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达比值升高 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，木犀草素各剂量组大鼠肺组织 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达比值降低 ( $P < 0.01$ )。

#### 4 讨论

ARDS 是一种严重的急性肺损伤并发症，发病率和死亡率均较高，其主要病理表现为肺部纤维化，通常是由于肺部炎症、细胞外基质持续损伤及修复过程引起的<sup>[11]</sup>。ARDS 中的肺泡水肿液含有高水平的炎症细胞因子，如 IL-1β、IL-6、TNF-α、TGF-β1 等，在高浓度时可促进上皮细胞向成纤维细胞的转变，导致肺泡损伤，并伴随羟脯氨酸、胶原蛋白含量增加，最终形成纤维化沉积，导致肺纤维化，

纤维细胞增殖并诱导细胞凋亡，减轻纤维化水平<sup>[14-15]</sup>。JAK2/STAT3 信号通路在肺纤维化中可促进 TGF-β1 诱导的肌成纤维细胞活化和炎症反应<sup>[16]</sup>。此外，在脂多糖诱导下，通过调控 JAK2/STAT3 信号通路导致 E-cadherin 表达降低，TNF-α、TGF-β、COL-1、α-SMA 表达增加，使得肺泡上皮细胞发生上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，破坏了肺实质细胞，同时增加了博来霉素诱导的肺部炎症反应及肺纤维化的形成<sup>[17-18]</sup>。研究发现，木犀草素可通过抑制 JAK/STAT 通路来减轻炎症相关的 ARDS<sup>[19]</sup>；本研究结果显示，木犀草素各剂量组大鼠血清 TNF-α、TGF-β1 水平和肺组织 HYP、Col-I 水平升高，肺组织 E-cadherin 表达升高，而 N-cadherin、α-SMA、Col-I 表达及 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 水平降低。

Beclin-1 和 LC3B 是自噬过程中的关键调控蛋白，在硼霉素诱导的肺纤维化中其表达降低，而注射 3-MA 自噬抑制剂后肺纤维化进一步恶化<sup>[20]</sup>；TGF-β1 介导的 UHRF1 上调通过其启动子的甲基化诱导抑制了 Beclin-1，最终导致成纤维细胞活化和体外肺纤维化而敲低 UHRF1，显著阻止了成纤维细胞增殖，并重新激活了肺成纤维细胞中 Beclin-1 表达<sup>[21]</sup>，提示自噬与 ARDS 肺纤维化密切相关，并且激活的 JAK2/STAT3 信号转导可直接抑制自噬调节因子 Beclin-1 的转录，导致自噬抑制<sup>[22]</sup>。本研究结果显示，木犀草素各剂量组大鼠肺组织中自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3B 表达升高，表明它可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路来促进自噬过程，发挥对 LPS 诱导的 ARDS 肺纤维化大鼠保护作用。

综上所述，木犀草素通过调节 JAK2/STAT3 信号通路，保护肺泡上皮细胞，防止上皮-间充质转化相关蛋白表达改

变,减少炎症因子释放,降低胶原代谢相关蛋白表达,抑制炎症反应和纤维化进程,从而对肺组织提供保护,同时还可激活自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3B 表达,促进自噬过程,有助于减轻 LPS 诱导的 ARDS 肺纤维化模型大鼠肺部病理损伤。由此表明,木犀草素可用于 ARDS 相关肺纤维化的治疗,但仍需进一步研究来阐明其具体作用机制和临床安全性。

#### 参考文献:

[ 1 ] Bos L D J, Ware L B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156.

[ 2 ] Kaku S, Nguyen C D, Htet N N, et al. Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 ( 8 ): 723-737.

[ 3 ] Nguyen N, Xu S, Lam T Y W, et al. ISM1 suppresses LPS-induced acute lung injury and post-injury lung fibrosis in mice[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 72-74.

[ 4 ] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 1(2): 102-107.

[ 5 ] 冯莉莉,曹慧,李贺. 茯苓酸通过调节 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路减轻急性心肌梗死大鼠的心肌纤维化[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9): 1539-1545.

[ 6 ] 姜亚玲,李文渊,冯爽,等. 木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6889-6902.

[ 7 ] Li M, Wang H, Lu Y, et al. Luteolin suppresses inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease through inhibition of the NOX4-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(4): e820.

[ 8 ] 杨晓晔,豆发福,李恒. 木犀草素基于 JAK/STAT 信号通路对 SGC7901 胃癌细胞的作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(7): 514-517.

[ 9 ] 袁静,从人愿,夏金婵,等. 黄芩苷调节巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(1): 9-15.

[ 10 ] Mu X, Wang H, Li H. Silencing of long noncoding RNA H19 alleviates pulmonary injury, inflammation, and fibrosis of acute respiratory distress syndrome through regulating the microRNA-423-5p/FOXA1 axis[J]. *Exp Lung Res*, 2021, 47(4): 183-197.

[ 11 ] Bao X, Liu X, Liu N, et al. Inhibition of EZH2 prevents acute

respiratory distress syndrome (ARDS)-associated pulmonary fibrosis by regulating the macrophage polarization phenotype[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 194.

[ 12 ] Huppert L A, Matthay M A, Ware L B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 31-39.

[ 13 ] Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: an international multicenter prospective cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(8): 1002-1012.

[ 14 ] Han Z, Batudeliggen, Chen H, et al. Luteolin attenuates CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury by inhibiting ferroptosis via SLC7A11[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 193.

[ 15 ] Zhang X, Liu W, Wei S. Luteolin affects keloid fibroblast proliferation and apoptosis by regulating FRAT1 gene expression[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(3): 185-190.

[ 16 ] Ruan H, Luan J, Gao S, et al. Fedratinib attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via the JAK2/STAT3 and TGF- $\beta$ 1 signaling pathway[J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 44-49.

[ 17 ] Qin Y, Zhao P, Chen Y, et al. Lipopolysaccharide induces epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells cocultured with macrophages possibly via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(2): 224-234.

[ 18 ] You X, Jiang X, Zhang C, et al. Dihydroartemisinin attenuates pulmonary inflammation and fibrosis in rats by suppressing JAK2/STAT3 signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(3): 1110-1127.

[ 19 ] Chen L, Yu T, Zhai Y, et al. Luteolin enhances transepithelial sodium transport in the lung alveolar model: integrating network pharmacology and mechanism study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 101-109.

[ 20 ] Dong Z, Yin E G, Yang M, et al. Role and mechanism of Keap1/Nrf2 signaling pathway in the regulation of autophagy in alleviating pulmonary fibrosis[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022(1): 356-358.

[ 21 ] Cheng D, Wang Y, Li Z, et al. Liposomal UHRF1 siRNA shows lung fibrosis treatment potential through regulation of fibroblast activation[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(22): e162831.

[ 22 ] Liu Z, Hu K, Chen Y S, et al. JAK2/STAT3 inhibition attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury via promoting autophagy: *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 2857-2867.