

# 环黄芪醇抑制炎症反应缓解支气管肺发育不良的机制研究



贺小红<sup>1</sup>, 张宗丽<sup>1, 2</sup>, 全佳<sup>1</sup>, 李涛<sup>1, 2</sup>, 席世兵<sup>1, 2</sup>

1. 湖北医药学院附属太和医院儿科 (湖北十堰 442000)
2. 湖北医药学院附属太和医院儿科疾病研究所 (湖北十堰 442000)

**【摘要】目的** 采用网络药理学和体外实验相结合的方法, 探讨环黄芪醇 (cycloastragenol, CAG) 抑制炎症反应治疗支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的作用和机制。**方法** 利用网络药理学技术筛选并预测 CAG 通过调控炎症反应治疗 BPD 的关键靶点和信号通路。将获得的关键靶点进行分子对接, 进一步通过体外实验进行作用验证并探索可能的机制。**结果** 通过网络药理学分析得到 CAG、炎症和 BPD 的交集靶点 92 个。蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络显示, TNF、AKT1、NFKB1、STAT3、EGFR、HIF1A、TLR4 等可能是 CAG 治疗 BPD 的关键靶点。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析表明, CAG 治疗 BPD 主要通过 HIF-1、IL-17 等信号通路发挥作用。分子对接分析发现, CAG 对 TNF、TLR4、HIF1A 具有较高的亲和力。在体外 BPD 细胞模型中, 定量逆转录聚合酶链式反应 (quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR) 结果显示, 模型组中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-17A 的 mRNA 水平显著升高, 而 HIF-1 $\alpha$  明显下降, TLR4 变化无统计学意义。CAG 干预显著降低了 TNF- $\alpha$  和相关炎症因子的表达, HIF-1 $\alpha$  表达则明显升高。同时 Western Blot 结果也验证了 CAG 可有效抑制 TNF- $\alpha$  蛋白水平。**结论** CAG 可能通过抑制 TNF- $\alpha$  和相关炎症因子的表达, 同时提高 HIF-1 $\alpha$  的表达来改善上皮细胞炎症反应, 从而达到缓解 BPD 的作用。

**【关键词】** 环黄芪醇; 支气管肺发育不良; 炎症; 网络药理学; 分子对接

**【中图分类号】** R 722.6; R 966 **【文献标识码】** A

## Mechanism of inhibiting inflammation and alleviating bronchopulmonary dysplasia by cycloastragenol

HE Xiaohong<sup>1</sup>, ZHANG Zongli<sup>1,2</sup>, QUAN Jia<sup>1</sup>, LI Tao<sup>1,2</sup>, XI Shibing<sup>1,2</sup>

1. Department of Pediatrics, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

2. Institute of Pediatric Disease, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: XI Shibing, Email: xishibing2009@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the effect and mechanism of cycloastragenol (CAG) in the treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD) by inhibiting inflammatory response through

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202502089

基金项目: 湖北省儿科联盟医学科研项目 (HPAMRP202405); 湖北医药学院研究生科技创新项目 (YC2023031)

通信作者: 席世兵, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: xishibing2009@163.com

network pharmacology combined with in vitro experiment. **Methods** Network pharmacology was used to screen and predict key targets and signaling pathways of CAG in treating BPD by regulating inflammatory response. The key targets obtained were molecular-docked and further verified by in vitro experiments to explore the possible mechanisms. **Results** Through network pharmacological analysis, 92 intersection targets of CAG, inflammation, and BPD were obtained. The protein-protein interaction (PPI) network showed that TNF, AKT1, NFKB1, STAT3, EGFR, HIF1A, TLR4, etc., may be the key targets of CAG in treating BPD. The results of the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis showed that the effects of CAG treatment on BPD were mainly through HIF-1, IL-17 and other signaling pathways. Molecular docking analysis showed that CAG had a high affinity to TNF, TLR4, and HIF1A. In the in vitro BPD cell model, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) results showed that mRNA levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IL-17A in the model group were significantly increased, while HIF-1 $\alpha$  was significantly decreased, and TLR4 changes were not statistically significant. After CAG intervention, the expression of TNF- $\alpha$  and related inflammatory factors was significantly decreased, and the expression of HIF-1 $\alpha$  was significantly increased. Meanwhile, Western Blot results also verified that CAG could effectively inhibit the level of TNF- $\alpha$  protein. **Conclusion** CAG may improve the inflammatory response of epithelial cells by inhibiting the expression of TNF- $\alpha$  and related inflammatory factors while increasing the expression of HIF-1 $\alpha$  to alleviate BPD.

**【Keywords】** Cycloastragenol; Bronchopulmonary dysplasia; Inflammation; Network pharmacology; Molecular docking

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿最常见的疾病之一, 在妊娠不足 28 周的早产儿中, 其发病率高达 40%<sup>[1]</sup>。随着新生儿围产医学的不断进步, 早产儿的生存率大幅提高, 但 BPD 的发病率却持续上升<sup>[2]</sup>。BPD 可能导致早产儿死亡或患终身呼吸系统功能障碍与神经发育相关后遗症<sup>[3]</sup>。BPD 的发病机制复杂且尚未被完全揭示, 目前尚缺乏安全且有效的临床防治手段, 迫切需要在分子机制层面寻求更为精准的干预措施, 以改善早产儿的长期预后。研究表明, 各种病理因素导致的炎症反应是 BPD 发病机制中的关键环节<sup>[4]</sup>。因此, 探索炎症反应及其干预方法, 对研究 BPD 的疾病机制及防治具有重要临床意义<sup>[5]</sup>。

环黄芪醇 (cycloastragenol, CAG) 是从黄芪中提取的一种化合物, 是黄芪甲苷中具有生物活性的三萜苷元<sup>[6]</sup>。近年来, 随着天然药物提取技术的不断进步, 采用溶剂浸提、超声辅助提取及高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 等方法能有效提高天然产物的提取纯度和产率, 为后续药理研究和应用提供了坚实的原料基础<sup>[7-8]</sup>。研究表明, CAG 具有抑制异常炎症反应和氧化反应的作用, 能通过抑制整合素  $\alpha$ L、脾酪氨酸激酶及下游靶蛋白

Vav1 鸟嘌呤核苷酸交换因子来预防和改善哮喘<sup>[9]</sup>。此外, CAG 在保护心血管、抗衰老、抗肿瘤及治疗糖尿病肾病等方面也显示出广泛的药理活性, 其对炎症、氧化应激及细胞凋亡的调控作用已在多种疾病模型中得到证实<sup>[10-12]</sup>。尽管已有大量关于 CAG 在其他疾病中的研究, 但目前关于 CAG 在 BPD 中发挥抗炎及改善肺部损伤的具体作用和分子机制仍缺乏系统而深入的研究。

本研究通过网络药理学方法筛选 CAG 调节炎症反应治疗 BPD 的作用靶点, 通过生物信息学方法探索其可能的作用机制, 最后通过体外实验验证 CAG 的药理作用, 以揭示 BPD 发病机制中炎症反应的关键调控节点, 为开发针对早产儿 BPD 的精准治疗方案提供参考, 同时推动 CAG 在呼吸系统疾病治疗中的应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 试剂

环黄芪醇 (成都仪睿生物公司, 货号 YRH053-231201); DMEM 高糖培养基 (美国 Hyclone 公司, 货号 SH30243.01); 胎牛血清 (货号 abs983)、TNF- $\alpha$  抗体 (货号 abs146482) 购于上海爱必信生物科技有限公司; 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) (货号

C6005)、RIPA裂解液(货号WB3100)购于苏州新赛美生物科技有限公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司,货号WB3100);增强型蛋白酶抑制剂混合(货号PR20016)、 $\beta$ -tubulin抗体(货号80713-1-RR)均购于武汉三鹰生物公司;总RNA提取试剂及蛋白酶抑制剂(北京天根生化科技有限公司,DP424);HiScript Q RT SuperMix for qPCR(货号R122-01)、Taq Pro Universal SYBR qPCR Master Mix(货号Q712-02)购于南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

## 1.2 细胞

人肺癌细胞(A549细胞,CL-0016)购自武汉普诺赛科技有限公司。

## 1.3 方法

### 1.3.1 细胞培养与造模

在DMEM高糖培养基中补充10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素双抗,配制得到完全培养基,并将A549细胞置于完全培养基中,在含有37℃、5%CO<sub>2</sub>的湿润细胞培养箱中培养,待细胞长至80%汇合度时进行细胞传代。参考先前的研究<sup>[13]</sup>,为制备BPD体外细胞模型,将A549细胞置于37℃、5%CO<sub>2</sub>、85%氧气及95%湿度的培养箱中处理48h。选择85%氧气并持续处理48h,是为了在体外模拟早产儿接受高氧治疗时所经历的氧化应激状态。高氧环境可诱导细胞内活性氧的产生,进而触发炎症反应和细胞损伤,这与早产儿临床上因高氧暴露导致的病理变化一致,从而部分再现BPD的病理生理特征。对于药物实验组,在高氧处理前先用CAG预处理3h,再置于相同高氧条件下培养48h,以评估CAG在缓解氧化应激、抑制炎症反应和保护细胞免受损伤方面的作用。

### 1.3.2 CCK-8法检测细胞活力

取处于对数生长期正常处理的A549细胞以 $5 \times 10^3$ 个/孔的密度接种于96孔板中,按照0  $\mu$ M、0.5  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、5  $\mu$ M、10  $\mu$ M、20  $\mu$ M、40  $\mu$ M、80  $\mu$ M的浓度给予CAG处理48h,结束后向每孔加入10  $\mu$ L CCK-8溶液,放入细胞培养箱中孵育1h,然后在450 nm处测量吸光度,计算细胞存活率,评估CAG对BPD的治疗作用。

### 1.3.3 药物和疾病相关靶点获取

从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获取CAG的化学结构,并将其

导入TargetNet(<http://targetnet.scbdd.com/>)、SuperPred(<http://prediction.charite.de/>)、CTD(<http://ctdbase.org/>)、SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库中,以“Homo sapiens”为筛选条件预测CAG相关靶点。通过文献获取CAG的靶点进行补充,合并去重后得到CAG的靶点。通过基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取BPD相关转录组学数据(GSE32472),该数据集提供了62例出生后第28天的BPD患儿和38例同期非BPD患儿的血液样本微阵列图谱。以 $P < 0.05$ ,  $|\log_2FC| > 0.05$ 为阈值,使用Limma程序包进行差异分析,得到BPD的差异表达基因。此外,从DisGeNET(<https://www.disgenet.com/>)和GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、TTD(<https://db.idrblab.net/>)和OMIM(<https://omim.org/>)数据库中获取BPD和炎症的相关靶点。最后对CAG、BPD靶点及炎症相关靶点进行Venn分析(<https://bioinfo.cn.csic.es/tools/venny/index.html>),以筛选CAG改善BPD的潜在作用靶点。

### 1.3.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

以“Homo sapiens”“medium confidence=0.400”、隐藏游离点为条件,从STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)中获取潜在作用靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)信息,使用Cytoscape 3.9.1软件构建PPI网络,结果以度(Degree)值排序。利用cytoNCA和CytoHubba插件对PPI网络进行拓扑分析,以确定CAG改善BPD的核心靶点。

### 1.3.5 基因本体论功能分析和京都基因与基因组百科全书富集分析

将交集靶点导入微生信在线平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>),限定物种为“Homo sapiens”,阈值为 $P < 0.05$ ,进行基因本体论(Gene Ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,结果以 $P$ 值进行排序,并将排名前10条条目进行可视化分析。

### 1.3.6 “药物-靶点-疾病”相关网络构建

为了进一步揭示CAG改善BPD的分子机制,参考既往研究<sup>[14-15]</sup>,整理药物-靶点-疾病之间的关系,并通过Cytoscape 3.9.1软件绘制“药物-

靶点-疾病”网络。

### 1.3.7 分子对接

为进一步评估分析结果的可靠性,通过分子对接计算 CAG 与核心靶点的靶向结合潜力。从 PubChem 数据库下载 CAG 结构文件,从 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 下载核心靶点的蛋白结构,采用 PyMOL 3.1 软件对蛋白结构进行预处理,包括去水、加氢、确定活性口袋等。然后使用 AutoDock 4.2.6 软件计算蛋白和化合物的结合能,采用 PyMOL 3.1 软件对结果进行可视化。

### 1.3.8 定量逆转录聚合酶链式反应检测

取处于对数生长期正常处理的 A549 细胞以  $2 \times 10^4$  个/孔的密度接种于 6 孔板中,设置对照组、模型组和 CAG 给药组,其中对照组为正常 A549 细胞、其余各组为高氧处理的 A549 细胞,对照组和模型组均不进行处理,CAG 给药组按照  $0.5 \mu\text{M}$  的浓度预处理 3 h,高氧组刺激 48 h,处理结束后收集细胞。使用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,检测 260 nm 和 280 nm 下吸光度比值

(OD260/OD280) 用于评估 RNA 纯度,按照 PCR 试剂盒厂商提供的说明书将 RNA 逆转录为 cDNA,然后使用特异性引物进行定量逆转录聚合酶链式反应 (quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测,结果以  $\beta$ -Actin 为内参进行归一化,使用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  法计算 mRNA 的相对表达量,引物序列见表 1。

### 1.3.9 蛋白质免疫印迹检测

细胞分组和给药方法与 1.3.8 部分一致,提取细胞总蛋白,使用 12% 的 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,电泳程序为 80 V 30 min, 120 V 1 h。将蛋白转到 PVDF 膜上后使用快速封闭液封闭 1 h, TBST 漂洗后加入一抗  $4^\circ\text{C}$  孵育过夜。结束后 TBST 漂洗 3 次,然后加入 HRP 标记山羊抗兔二抗室温孵育 2 h, TBST 再次漂洗 3 次后使用 ECL 试剂进行化学发光,在凝胶成像系统中采集图像,使用 ImageJ 1.52 软件进行统计分析。

### 1.3.10 统计分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。计量资料以均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间

表1 引物序列

Table 1. Primer sequence

基因名称	正向 (5'-3')	反向 (5'-3')
<i><math>\beta</math>-Actin</i>	AAACTGGAACGGTGAAGGCTG	AGAGAAGTGGGTGGCTTTT
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	GAGCCCAAGCCCTGCTATG	CGGGCCGATTGATCTCAGC
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	TTCGACACATGGGATAACGAGG	TTTTTGCTGTGACTCCCGG
<i>IL-6</i>	ACTCACCTCTTCAGAACGAATT	CCATCTTTGGAAGGTTTCAG
<i>IL-8</i>	CAAACCTTTCCACCCCAAAT	CTCAGCCCTCTTCAAAAAC
<i>TLR4</i>	AGACCTGTCCCTGAACCCAT	CGATGGACTTCTAAACCAGCCA
<i>HIF-1<math>\alpha</math></i>	CACCACAGGACAGTACAGGAT	CGTGCTGAATAATACCCTCACA
<i>IL-17A</i>	CATTGCTGCTACTGCTACTGCTGCT	GAGGTGGATCGGTTGTAGTAATCTGAGGA

比较采用  $t$  检验,多组间比较使用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 环黄芪醇对A549细胞活力的影响

CCK-8 结果显示,使用不同浓度的 CAG 刺激 A549 细胞,  $40 \mu\text{M}$  以下浓度对细胞活力并无显著影响,见图 1。因此选用  $0.5 \mu\text{M}$  剂量组的 CAG 进行后续细胞实验。

### 2.2 交集靶点筛选

通过 SuperPred、SwissTarget 和 TargetNet 等数据库及文献获取共筛选 327 个 CAG 靶点(图 2-A),从转录组学数据中共获得 509 个靶点,包括 339

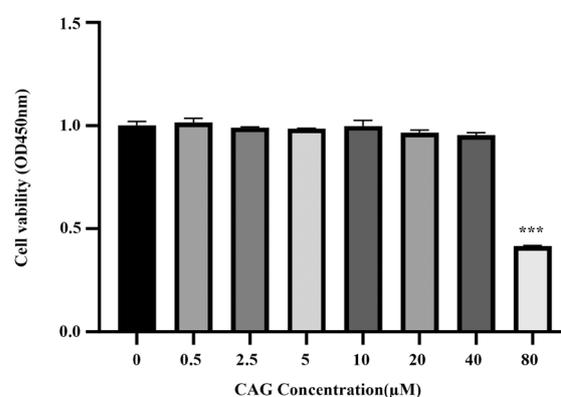


图1 环黄芪醇对A549细胞活力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 1. Effect of the cycloastragenol on A549 cell viability ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

注: \*\*\* $P < 0.001$ 。

个上调基因和 170 个下调基因 (图 2-B)，结合疾病数据库收集，共得到 1 749 个 BPD 相关靶点。此外，还从疾病数据库收集到 4 118 个炎症潜在靶点 (图 2-C)。最后，Venn 分析结果显示共有 92 个交集靶点 (图 2-D)。“药物-靶点-疾病”调控网络分析结果表明，CAG 通过调控炎症反应改善 BPD 主要通过这 92 个交集靶点发挥作用 (图 2-E)。

### 2.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络分析结果

将交集靶点基因列表上传到 STRING 数据库，构建 PPI 网络 (图 3-A)。网络共有 91 个节点、943 条边，结果显示 Degree 值最大的 10 个节点依次为 TNF、AKT1、STAT3、TLR4、EGFR、NFKB1、MMP9、HIF1A、PTGS2、HSP90AA1 (图 3-B)。拓扑分析结果表明，TNF、TLR4、HIF1A 是 CAG 通过调控炎症反应改善 BPD 的核心靶点 (图 3-C 至图 3-E、表 2)。

### 2.4 基因本体论功能分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

GO 富集分析结果显示，共有 2 209 项条目富集到生物过程 (biological process, BP)、

105 项条目富集到细胞组分 (cellular component, CC)、143 项条目富集到分子功能 (molecular function, MF)。选取排名前 10 的 GO 条目进行可视化，结果显示，BP 主要富集在活性氧代谢过程的调控 (regulation of reactive oxygen species metabolic process)、细胞对氧化应激的反应 (cellular response to oxidative stress) 和细胞对化学应激的反应 (cellular response to chemical stress) 等；CC 主要富集在囊腔 (vesicle lumen)、膜筏 (membrane raft)、膜微结构域 (membrane microdomain) 等；MF 主要富集在丝氨酸型内肽酶活性 (serine-type endopeptidase activity)、丝氨酸型肽酶活性 (serine-type peptidase activity)、丝氨酸水解酶活性 (serine hydrolase activity) 等 (图 4)。上述结果表明，CAG 可能通过以上过程对 BPD 起治疗作用。KEGG 通路富集共得到 231 条信号通路，按 P 值大小排序选取前 10 的条目进行可视化，结果表明，潜在作用靶点主要与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 和 IL-17 信号通路 (IL-17 signaling

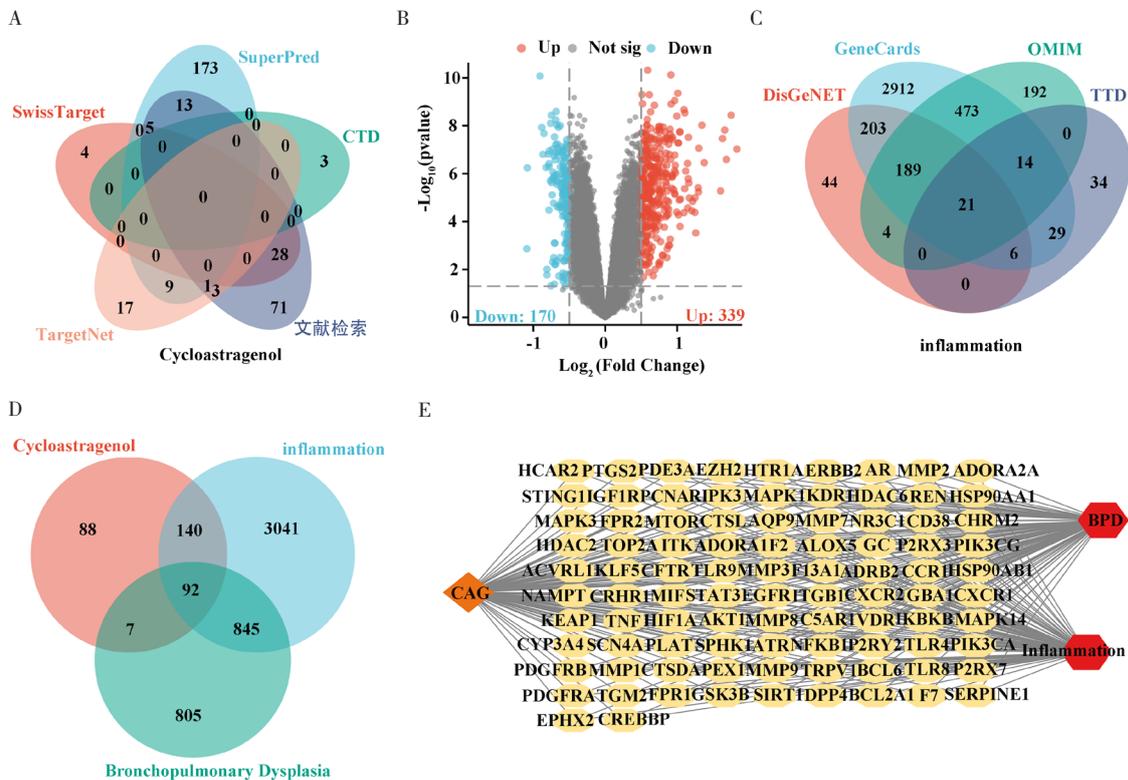


图2 环黄芪醇、炎症与支气管肺发育不良的相关靶点

Figure 2. Related targets of cycloastragenol, inflammation, and bronchopulmonary dysplasia

注：A. 环黄芪醇靶点；B. 支气管肺发育不良差异基因靶点；C. 炎症靶点；D. 交集基因靶点韦恩图；E. “药物-靶点-疾病”网络关系图。

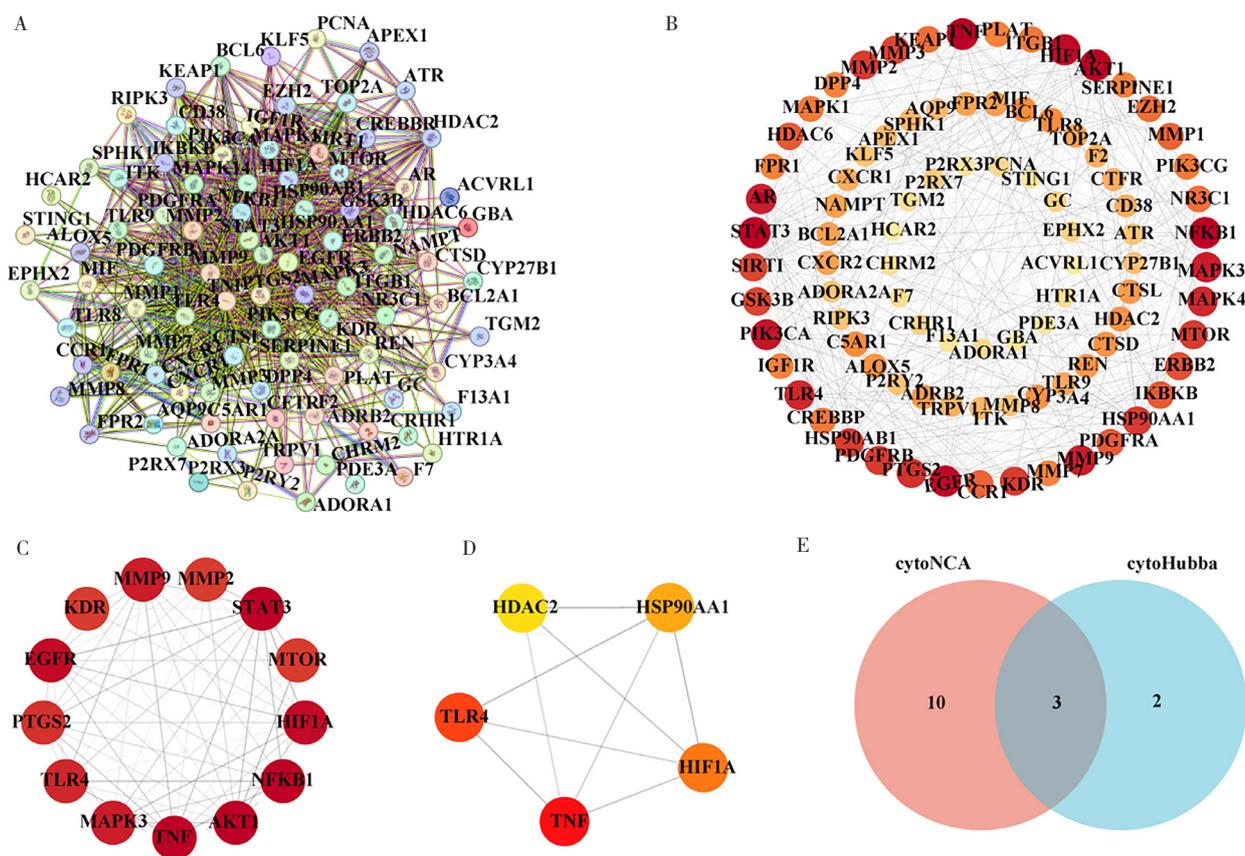


图3 环黄芪醇抑制炎症反应治疗支气管肺发育不良相关靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络  
 Figure 3. The protein-protein interaction network of cycloastragenol inhibiting inflammatory response in bronchopulmonary dysplasia-related targets

注：A. 蛋白质-蛋白质相互作用网络图；B. 蛋白质-蛋白质相互作用网络度（degree）值图；C. cytoNCA算法得分前13位靶点的互作网络图；D. cytoHubba算法得分前5位靶点的互作网络图；E. 两种算法的韦恩图。

表2 靶点信息

Table 2. The information of targets

靶点	Degree	Betweenness	Closeness	Eigenvector	LAC
TNF	30	21.289 570 68	1	0.224 704 996	20.8
HIF1A	29	16.978 243 12	0.967 741 935	0.220 768 467	20.827 586 21
TLR4	26	12.878 559 8	0.882 352 941	0.200 033 501	19.153 846 15

注：Degree(度)表示节点直接连接数，反映节点在网络中的连接程度；Betweenness（介数中心性）衡量节点在最短路径中作为桥梁的频次；Closeness（紧密中心性）表示节点与其他节点距离的平均倒数；Eigenvector（特征向量中心性）反映节点及其相连高影响力节点的影响；LAC（局部平均连通性）表示节点邻居间的平均连接度。

pathway) 等密切相关 (图 5), 表明 CAG 可能通过调控这些通路发挥治疗 BPD 的作用。

### 2.5 分子对接结果

PPI 网络分析结果表明, TNF、TLR4 和 HIF1A 为 CAG 改善 BPD 的核心靶点。对 CAG 和 3 个靶点进行分子对接 (图 6), 结果表明 CAG 与 TNF 的结合能最低 (表 3)。一般而言, 结合能小于 -5 kcal/mol, 表示配体与受体结合性能较好, 结合能越小则对接越好, 靶点与分子作用的可能性越大。由此表明, 在三个候选靶标中, CAG 可能主要通过抑制 TNF 对 BPD 发挥改善作用。

### 2.6 支气管肺发育不良关键靶点及炎症因子的表达验证

采用 85% 氧气处理 A549 细胞 48 h 构建 BPD 模型后, 检测网络药理学预测的关键靶点 (TNF、TLR4、HIF1A) 以及在 BPD 病理过程中发挥重要作用的炎症因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17A) 的 mRNA 表达水平。qRT-PCR 结果显示, 与常氧对照组相比, 高氧处理 (BPD 模型) 组中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及 IL-17A 的 mRNA 表达显著升高, 而 HIF-1 $\alpha$  的表达水平明显下降, TLR4 的变化则无统计学意义 (图 7-A 至图 7-G)。

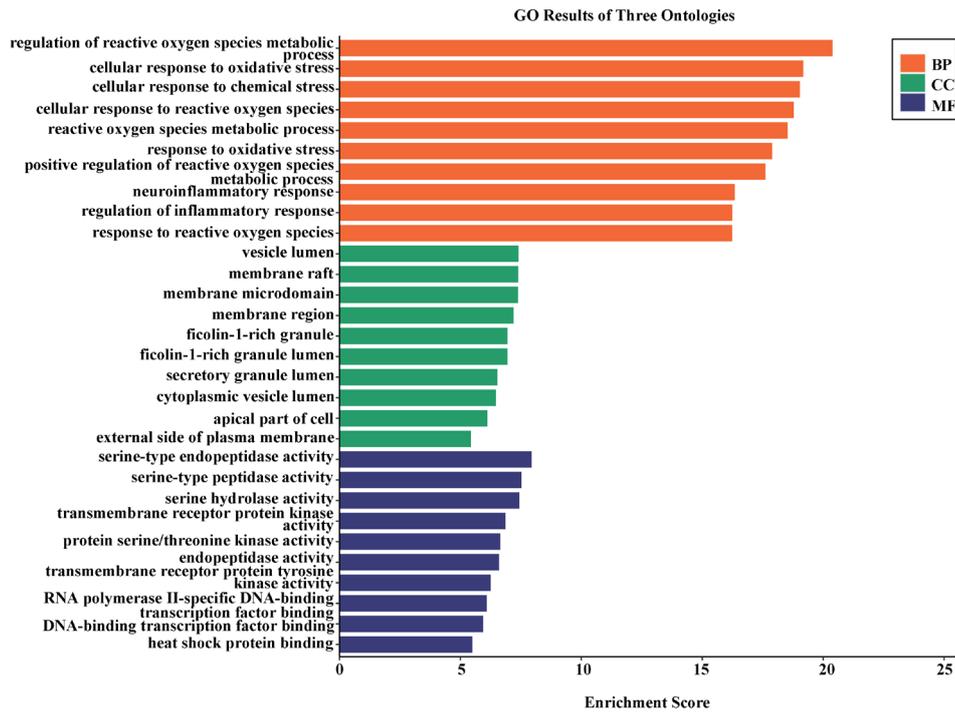


图4 基因本体论富集分析结果

Figure 4. Results of Gene Ontology enrichment analysis

注: BP, biological process, 生物过程; CC, cellular component, 细胞组分; MF, molecular function, 分子功能。

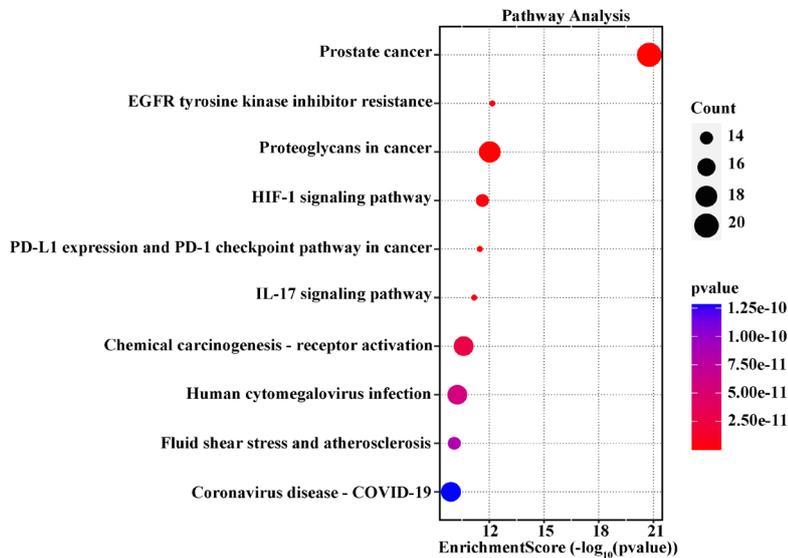


图5 京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

Figure 5. Results of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis

在 BPD 中, HIF-1 $\alpha$  通过调控细胞对低氧和氧化应激的适应性反应促进血管生成以及调节炎症信号通路, 发挥着关键的保护作用, 其表达下降可能与肺发育受阻及炎症加剧密切相关<sup>[16]</sup>。以上结果提示, 在 BPD 的发病机制中, TNF 和 HIF1A 及相关炎症因子可能作为关键炎症调控因子, 为 CAG 缓解 BPD 提供了潜在的分子靶标。

## 2.7 环黄芪醇在支气管肺发育不良模型中抑制炎症反应的验证

基于 A549 细胞构建的体外 BPD 模型, 评估 CAG 对炎症相关基因表达的调控作用。qRT-PCR 结果显示, 相较于常氧组, 高氧组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-17A 的 mRNA 表达显著升高, 而 HIF-1 $\alpha$  表达则明显降

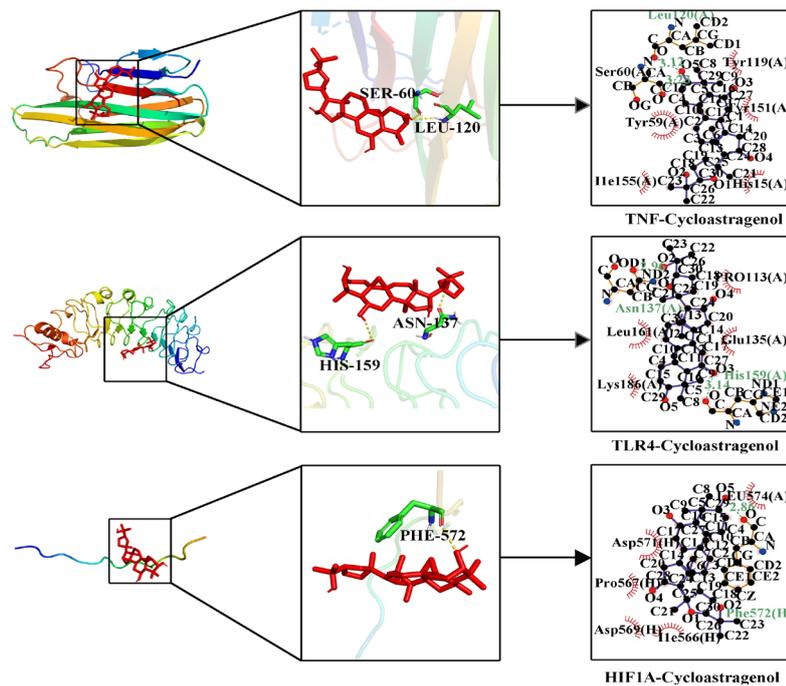


图6 环黄茛醇与核心靶点的分子对接分析

Figure 6. Molecular docking analysis of cycloastragenol and key targets

表3 环黄茛醇与关键靶点分子对接结果

Table 3. Results of molecular docking between cycloastragenol and key targets

化合物	关键靶点	分子结构	结合能 (kcal/mol)
环黄茛醇	TNF	1A8M	-8.2
	TLR4	2Z62	-7.9
	HIF1A	1LM8	-6.9

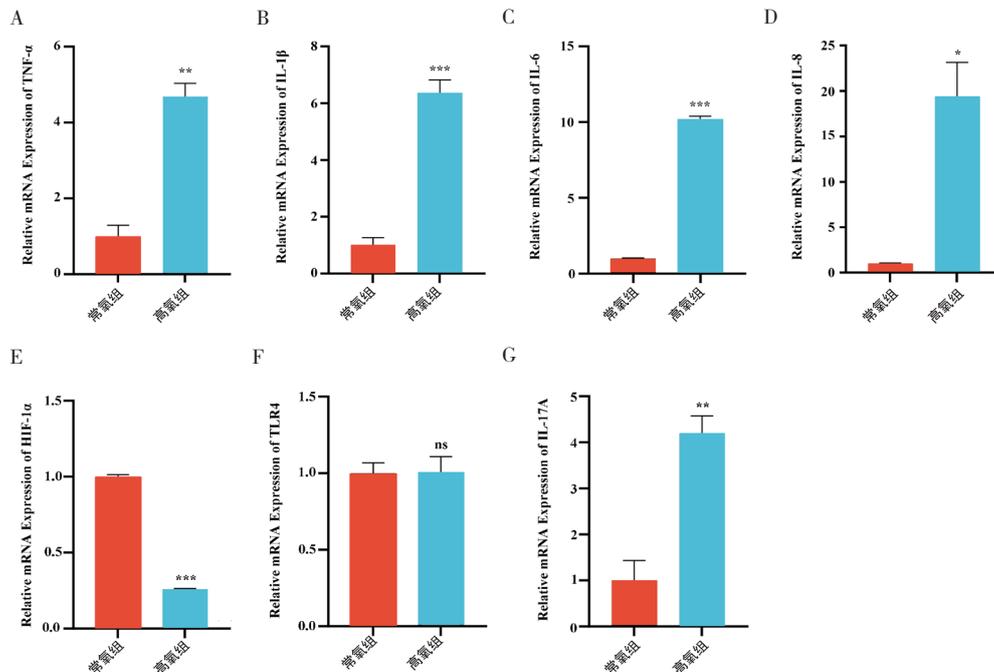


图7 关键靶点及炎症因子mRNA的表达水平 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 7. mRNA expression levels of key targets and inflammatory factors ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

注: A. TNF- $\alpha$ 的mRNA表达水平; B. IL-1 $\beta$ 的mRNA表达水平; C. IL-6的mRNA表达水平; D. IL-8的mRNA表达水平; E. HIF-1 $\alpha$ 的mRNA表达水平; F. TLR4的mRNA表达水平; G. IL-17A的mRNA表达水平。与常药组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , ns表示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

低。在高氧+CAG组中，TNF- $\alpha$ 和相关炎症因子（IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17A）的表达均显著低于高氧组，且HIF-1 $\alpha$ 的表达水平得到部分恢复（图8-A至图8-F）。此外，Western Blot分析

结果也证实了CAG显著抑制了TNF- $\alpha$ 蛋白的表达（图8-G）。表明CAG通过下调TNF- $\alpha$ 和相关炎症因子，并通过调控HIF-1 $\alpha$ ，有效缓解了高氧诱导的肺损伤。

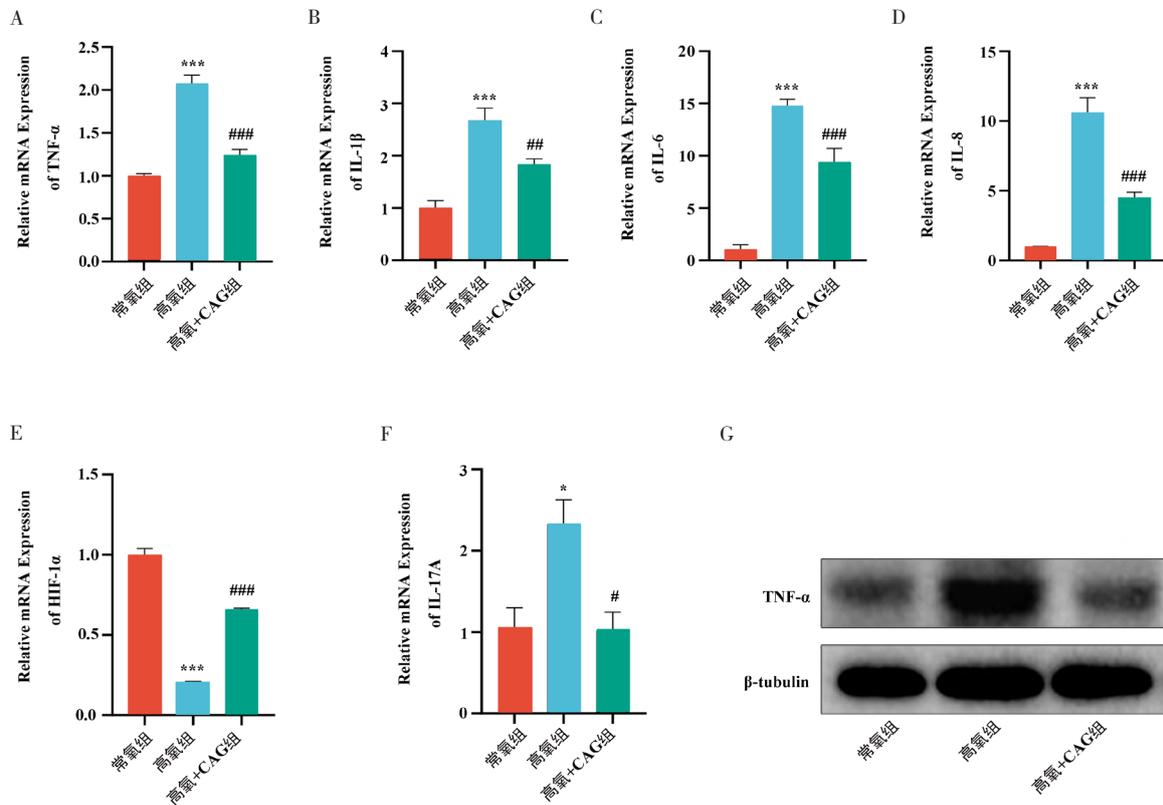


图8 环黄芪醇对85%高氧处理A549细胞中相关靶点及炎症因子表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Figure 8. Effects of cycloastragenol on the expression of related targets and inflammatory factors in 85% hyperoxic A549 cells ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

注：CAG，cycloastragenol，环黄芪醇；A. TNF- $\alpha$ 的mRNA表达水平；B. IL-1 $\beta$ 的mRNA表达水平；C. IL-6的mRNA表达水平；D. IL-8的mRNA表达水平；E. HIF-1 $\alpha$ 的mRNA表达水平；F. IL-17A的mRNA表达水平；G. Western Blot分析CAG对TNF- $\alpha$ 蛋白表达水平的影响。与常氧组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\*\* $P < 0.001$ ；与高氧组比较，# $P < 0.05$ ，### $P < 0.01$ ，#### $P < 0.001$ 。

### 3 讨论

BPD是发生于早产儿的一种慢性肺部疾病<sup>[5]</sup>，其发病率高，具有致死风险，也可导致远期严重并发症，如肺血管疾病和神经系统后遗症<sup>[17]</sup>。BPD被认为是由多种因素共同作用于未成熟的肺组织而导致的肺发育阻滞。其中，炎症是促成BPD的核心因素和关键环节，可触发肺泡和（或）肺血管的发育障碍<sup>[18]</sup>。近年来，BPD治疗取得了一定进展。在早期诊断与管理方面，通过整合临床定义、影像学技术和生物标志物检测，BPD的早期识别和分期治疗更加精准<sup>[19]</sup>。多学科联合护理模式的逐步形成可以为重症BPD患儿提供全面且持续的支持，改善其长期呼吸功能及神经发育预后<sup>[20]</sup>。此外，干细胞治疗作为一项新兴

疗法，具有减轻肺部炎症、改善肺泡结构、抑制纤维化进程及提高存活率等作用<sup>[21]</sup>。但是目前仍缺乏较为有效的BPD预防及治疗手段。CAG是一种具有多种生物活性的三萜类化合物<sup>[22]</sup>，常用于治疗高血压、心血管疾病、糖尿病肾病、病毒性肝炎和各种炎症相关疾病<sup>[23]</sup>。研究表明，CAG具有抗凋亡、抗肿瘤、抗炎和抗氧化等多种药理活性<sup>[24]</sup>。在慢性银屑病模型小鼠皮肤损伤中，观察到CAG减少了巨噬细胞的浸润，同时显著下调脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）激活的骨髓源巨噬细胞内促炎因子的分泌<sup>[25]</sup>。此外，CAG还被证实可以抑制MAPK信号通路，通过抑制炎症反应和氧化应激，减少基质金属蛋白酶的表达，从而对腹主动脉瘤起到保护作用<sup>[26]</sup>。

本研究在体外细胞模型中证实了CAG对

BPD 的治疗潜力, 并通过网络药理学分析筛选发现 TNF、HIF1A 和 TLR4 为 CAG 改善 BPD 的核心靶点。TNF 基因主要编码 TNF- $\alpha$  蛋白表达, 在免疫调节、细胞生长与凋亡等过程与大部分炎症性肺部疾病病理过程中发挥重要作用, 如慢性阻塞性肺病、哮喘、急性呼吸窘迫综合征及急性肺损伤<sup>[27-28]</sup>。TNF- $\alpha$  可以通过触发炎症反应, 激活血管内皮活性, 调控免疫细胞向组织聚集及加速组织损伤过程<sup>[29]</sup>。TNF- $\alpha$  还可能通过影响脂质代谢、促进内皮细胞激活及触发血管炎症反应而参与动脉粥样硬化的发病机制<sup>[30]</sup>。研究表明, BPD 与体内促炎因子失衡有关, 促炎因子的大量释放会加重未成熟肺的损伤, 从而导致 BPD 的发生, 其中 TNF- $\alpha$  是 BPD 发病过程中的重要炎症因子, 是 BPD 的高危因素<sup>[31-32]</sup>。因此, 抑制 TNF- $\alpha$  及其相关信号通路被认为是缓解 BPD 炎症反应的有效策略。本研究结果显示, CAG 能够显著降低 TNF- $\alpha$  的表达, 提示其可能通过抑制 TNF- $\alpha$  及相关靶点发挥抗炎作用, 从而改善 BPD 的病理状态。这一机制与现有文献中关于天然药物调控 TNF- $\alpha$  通路的报道相一致<sup>[33-34]</sup>, 进一步支持了 CAG 在 BPD 治疗中的潜在应用价值。近期多项研究也报道了天然药物可以通过调控 TNF- $\alpha$  途径减轻肺部炎症<sup>[35-37]</sup>, 提示 CAG 在 BPD 治疗中可能通过类似机制发挥作用。

此外, TLR4 和 HIF1A 也被确定为 CAG 改善 BPD 的核心靶点, Toll 样受体 4 属于 Toll 样受体家族, 可诱导对入侵病原体的促炎反应<sup>[38]</sup>。研究表明, LPS 与 TLR4 间的相互作用可以触发炎症细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、白介素 -1 $\beta$ 、白介素 -6、白介素 -8 和白介素 -12) 的分泌, 通过与不同受体结合作为内源性炎症介质加剧机体炎症<sup>[39]</sup>。HIF1A 是缺氧诱导因子家族成员, 其编码的 HIF-1 $\alpha$  在机体供氧受限时被激活以促进组织适应缺氧<sup>[40]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是内源性活性氧的关键细胞靶标之一, 可进一步调控参与炎症、代谢、供氧和细胞存活的应激反应基因的表达<sup>[41]</sup>。研究证实, 在急性肺损伤期间, 肺泡上皮细胞内由 HIF-1 $\alpha$  介导的糖酵解活性增加, 有助于缓解炎症反应<sup>[42]</sup>。本研究发现, 高氧诱导的 BPD 模型中 HIF-1 $\alpha$  的 mRNA 表达显著下降, 表明高氧处理可能削弱了细胞的适应性调控和抗炎能力。而在 CAG 处理组中, HIF-1 $\alpha$  表达水平得到部分恢复, 表明 CAG 可能通过恢复 HIF-1 $\alpha$

的表达来增强细胞对氧化应激的适应性, 进而缓解炎症反应。总体来看, CAG 通过抑制 TNF- $\alpha$  相关的炎症通路及恢复 HIF-1 $\alpha$  水平, 共同作用于减轻 BPD 的炎症损伤。

KEGG 富集分析结果表明, CAG 改善 BPD 的潜在作用靶点被显著富集到 HIF-1 信号通路。研究表明, HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下激活一系列适应性基因表达, 不仅调控细胞代谢和存活, 还参与调节炎症反应<sup>[43-44]</sup>。下调 PD-L1 或 HIF-1 $\alpha$  可抑制 LPS 诱导的肺上皮细胞和血管内皮细胞的凋亡, 减轻炎症<sup>[40]</sup>。这提示在 BPD 中, HIF-1 信号通路可能通过调节细胞对氧化应激的适应性和凋亡过程, 对炎症损伤产生重要影响。此外, IL-17 信号通路也被显著富集。IL-17 信号通路在调控炎症和免疫应答中也发挥关键作用<sup>[45]</sup>, 阻断 3 型固有淋巴样细胞和 IL-17 信号传导可改善绒毛膜羊膜炎引起的实验性 BPD 的肺泡破坏<sup>[46]</sup>。这些研究表明, CAG 可能通过调控 HIF-1 和 IL-17 信号通路, 改善肺部细胞对缺氧和炎症刺激的适应性, 进而缓解 BPD 的病理变化。本研究在分子对接中也观察到 CAG 与 TNF、HIF-1A 可以紧密结合, 表明靶向 TNF 和 HIF-1 $\alpha$  可能是一种有效的 BPD 治疗策略。尽管目前 CAG 对 TNF 和 HIF-1 $\alpha$  的靶向抑制作用仍需进一步研究阐明, 但体外实验已证实 CAG 能有效抑制 TNF- $\alpha$  活性, 同时降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及 IL-17A 等促炎因子的表达。这表明 CAG 抑制该信号通路介导的炎症反应, 并通过调控包括 HIF-1 在内的多条信号通路来缓解炎症反应和 BPD 的发生发展。

本研究探讨了 CAG 在 BPD 治疗中的潜在作用机制, 为未来研究提供了新的思路和靶点, 但仍存在一定局限性: 一方面, 虽然 A549 细胞构建的 BPD 体外模型在文献中广泛使用, 但作为肺癌细胞系, 其与早产儿肺泡上皮细胞在生理状态上存在差异; 另一方面, 目前的实验主要展示了 CAG 对 TNF- $\alpha$  及其他炎症因子的调控作用, 尚未直接证明其对 BPD 表型改善的效果。未来将采用更接近生理状态的细胞或动物模型, 通过细胞形态学观察、动物模型中的肺功能评估, 以及使用抑制剂或基因敲除等方法进一步明确 CAG 的调控机制。

综上, 本研究采用网络药理学与体外实验相结合的方法探讨了 CAG 对 BPD 的作用。研究结

果显示, CAG 通过抑制 TNF- $\alpha$  等关键促炎因子的表达, 并可能调控 HIF-1 及 IL-17 等信号通路, 从而减轻炎症反应和细胞损伤, 为改善 BPD 提供了理论依据。分子对接实验进一步表明, CAG 与 TNF、TLR4 和 HIF1A 之间具有较高的亲和力, 支持其多靶点抗炎机制。CAG 作为一种天然药物, 在缓解肺部炎症和改善 BPD 病理状态方面具有潜在应用价值。未来的研究应重点通过动物模型和临床前试验进一步验证其疗效, 同时深入探讨其分子机制, 为早产儿 BPD 的精准治疗提供新策略。

### 参考文献

- Gentle SJ, Travers CP, Clark M, et al. Patent ductus arteriosus and development of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(7): 921–928. DOI: [10.1164/rccm.202203-0570OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0570OC).
- Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(3): 446–455. DOI: [10.1038/s41390-020-0993-4](https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4).
- Kwok TC, Sharkey D. Bedside assessment of pulmonary gas exchange in very preterm infants: a pathophysiological approach to bronchopulmonary dysplasia diagnosis?[J]. *Thorax*, 2021, 76(7): 642–643. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2021-216912](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-216912).
- Balany J, Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 90. DOI: [10.3389/fmed.2015.00090](https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00090).
- Shukla VV, Ambalavanan N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(7): 690–695. DOI: [10.1007/s12098-021-03766-w](https://doi.org/10.1007/s12098-021-03766-w).
- Park D, Jung JH, Ko HM, et al. Antitumor effect of cycloastragenol in colon cancer cells via p53 activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15213. DOI: [10.3390/ijms232315213](https://doi.org/10.3390/ijms232315213).
- Thomford NE, Senthelane DA, Rowe A, et al. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1578. DOI: [10.3390/ijms19061578](https://doi.org/10.3390/ijms19061578).
- Uwineza PA, Waśkiewicz A. Recent advances in supercritical fluid extraction of natural bioactive compounds from natural plant materials[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3847. DOI: [10.3390/molecules25173847](https://doi.org/10.3390/molecules25173847).
- Zhu X, Liu B, Ruan Z, et al. TMT-based quantitative proteomic analysis reveals downregulation of ITGAL and Syk by the effects of cycloastragenol in OVA-induced asthmatic mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6842530. DOI: [10.1155/2022/6842530](https://doi.org/10.1155/2022/6842530).
- Yung LY, Lam WS, Ho MK, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol stimulate the phosphorylation of extracellular signal-regulated protein kinase in multiple cell types[J]. *Planta Med*, 2012, 78(2): 115–121. DOI: [10.1055/s-0031-1280346](https://doi.org/10.1055/s-0031-1280346).
- Yu Y, Zhou L, Yang Y, et al. Cycloastragenol: an exciting novel candidate for age-associated diseases[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2175–2182. DOI: [10.3892/etm.2018.6501](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6501).
- Deng G, Zhou L, Wang B, et al. Targeting cathepsin b by cycloastragenol enhances antitumor immunity of CD8 T cells via inhibiting MHC-I degradation[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10): e004874. DOI: [10.1136/jitc-2022-004874](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004874).
- Yang M, Chen Y, Huang X, et al. ETS1 ameliorates hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia in mice by activating Nrf2/HO-1 mediated ferroptosis[J]. *Lung*, 2023, 201(4): 425–441. DOI: [10.1007/s00408-023-00639-1](https://doi.org/10.1007/s00408-023-00639-1).
- Zhao Y, Tao J, Chen Z, et al. Functional drug-target-disease network analysis of gene-phenotype connectivity for curcumin in hepatocellular carcinoma[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e12339. DOI: [10.7717/peerj.12339](https://doi.org/10.7717/peerj.12339).
- Rutherford KD, Mazandu GK, Mulder NJ. A systems-level analysis of drug-target-disease associations for drug repositioning[J]. *Brief Funct Genomics*, 2018, 17(1): 34–41. DOI: [10.1093/bfpg/elix015](https://doi.org/10.1093/bfpg/elix015).
- Zhu Y, Hou H, Li Y, et al. Hyperoxia exposure induces ferroptosis and apoptosis by downregulating PLAGL2 and repressing HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway in newborn alveolar type II epithelial cell[J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2387465. DOI: [10.1080/13510002.2024.2387465](https://doi.org/10.1080/13510002.2024.2387465).
- Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(2): 174–180. DOI: [10.1111/pan.14365](https://doi.org/10.1111/pan.14365).
- Tsotakos N, Ahmed I, Umstead TM, et al. All trans-retinoic acid modulates hyperoxia-induced suppression of NF- $\kappa$ B-dependent Wnt signaling in alveolar A549 epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272769. DOI: [10.1371/journal.pone.0272769](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272769).
- Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia[J]. *BMJ*, 2021, 375: n1974. DOI: [10.1136/bmj.n1974](https://doi.org/10.1136/bmj.n1974).
- Miller AN, Shepherd EG, El-Ferzli G, et al. Multidisciplinary bronchopulmonary dysplasia care[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(11): 989–1002. DOI: [10.1080/17476348.2023.2283120](https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2283120).
- Omar SA, Abdul-Hafez A, Ibrahim S, et al. Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborns[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1275. DOI: [10.3390/cells11081275](https://doi.org/10.3390/cells11081275).
- Wang G, Ma C, Chen K, et al. Cycloastragenol attenuates osteoclastogenesis and bone loss by targeting RANKL-induced Nrf2/Keap1/ARE, NF- $\kappa$ B, calcium, and NFATc1 pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 810322. DOI: [10.3389/fphar.2021.810322](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.810322).
- Hwang ST, Kim C, Lee JH, et al. Cycloastragenol can negate constitutive STAT3 activation and promote paclitaxel-induced apoptosis in human gastric cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152907. DOI: [10.1016/j.phymed.2019.152907](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152907).
- Szychlinska MA, Calabrese G, Ravalli S, et al. Cycloastragenol as an exogenous enhancer of chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. a morphological study[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 347. DOI: [10.3390/cells9020347](https://doi.org/10.3390/cells9020347).
- Melin LG, Dall JH, Lindholt JS, et al. Cycloastragenol inhibits experimental abdominal aortic aneurysm

- progression[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 359. DOI: [10.3390/biomedicines10020359](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020359).
- 26 Deng G, Chen W, Wang P, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105682. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105682](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105682).
- 27 Jarosz-Griffiths HH, Holbrook J, Lara-Reyna S, et al. *TNF* receptor signalling in autoinflammatory diseases[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(10): 639–648. DOI: [10.1093/intimm/dxz024](https://doi.org/10.1093/intimm/dxz024).
- 28 Bohr A, Tsapis N, Foged C, et al. Treatment of acute lung inflammation by pulmonary delivery of anti-TNF- $\alpha$  siRNA with PAMAM dendrimers in a murine model[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 156: 114–120. DOI: [10.1016/j.ejpb.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.009).
- 29 Kalliolias GD, Ivashkiv LB. *TNF* biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49–62. DOI: [10.1038/nrrheum.2015.169](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169).
- 30 Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(7): 390–400. DOI: [10.1038/nrrheum.2015.40](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.40).
- 31 Zhang Z, Jiang J, Li Z, et al. The change of cytokines and gut microbiome in preterm infants for bronchopulmonary dysplasia[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 804887. DOI: [10.3389/fmicb.2022.804887](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.804887).
- 32 Zhang Z, Wu W, Hou L, et al. Cytokines and exhaled nitric oxide are risk factors in preterm infants for bronchopulmonary dysplasia[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6648208. DOI: [10.1155/2021/6648208](https://doi.org/10.1155/2021/6648208).
- 33 Xiao P, Hu Z, Lang J, et al. Mannose metabolism normalizes gut homeostasis by blocking the *TNF- $\alpha$* -mediated proinflammatory circuit[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(2): 119–130. DOI: [10.1038/s41423-022-00955-1](https://doi.org/10.1038/s41423-022-00955-1).
- 34 Xu X, Piao HN, Aosai F, et al. Aretigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGBl/*TLR4*/NF- $\kappa$ B and *TNF- $\alpha$* /TNFR1/NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224–5245. DOI: [10.1111/bph.15261](https://doi.org/10.1111/bph.15261).
- 35 Wang R, Li Q, Wu P, et al. Fe-capsaicin nanozymes attenuate sepsis-induced acute lung injury via NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 73–90. DOI: [10.2147/ijn.S436271](https://doi.org/10.2147/ijn.S436271).
- 36 Jie XL, Luo ZR, Yu J, et al. Pi-Pa-Run-Fei-Tang alleviates lung injury by modulating IL-6/*JAK2*/*STAT3*/IL-17 and PI3K/*AKT*/NF- $\kappa$ B signaling pathway and balancing Th17 and Treg in murine model of OVA-induced asthma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116719. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116719](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116719).
- 37 Zhang B, Zeng M, Zhang Q, et al. Ephedrae herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance[J]. *Mol Immunol*, 2022, 152: 14–26. DOI: [10.1016/j.molimm.2022.09.009](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.09.009).
- 38 Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. *TLR4* and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1233–1261. DOI: [10.1007/s00018-020-03656-y](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y).
- 39 Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 432. DOI: [10.3390/nu10040432](https://doi.org/10.3390/nu10040432).
- 40 Zhao S, Gao J, Li J, et al. PD-L1 regulates inflammation in LPS-induced lung epithelial cells and vascular endothelial cells by interacting with the HIF-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 1969–1981. DOI: [10.1007/s10753-021-01474-3](https://doi.org/10.1007/s10753-021-01474-3).
- 41 Shi J, Yu T, Song K, et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury in vivo and in vitro by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1 $\alpha$ /HO-1 signaling pathway[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101954. DOI: [10.1016/j.redox.2021.101954](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101954).
- 42 Roy RM, Allawzi A, Burns N, et al. Lactate produced by alveolar type II cells suppresses inflammatory alveolar macrophages in acute lung injury[J]. *FASEB J*, 2023, 37(12): e23316. DOI: [10.1096/fj.202301722R](https://doi.org/10.1096/fj.202301722R).
- 43 Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- $\kappa$ B activation: a review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10701. DOI: [10.3390/ijms221910701](https://doi.org/10.3390/ijms221910701).
- 44 Zhao M, Wang S, Zuo A, et al. HIF-1 $\alpha$ /*JMJD1A* signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 40. DOI: [10.1186/s11658-021-00283-8](https://doi.org/10.1186/s11658-021-00283-8).
- 45 Megeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892–906. DOI: [10.1016/j.immuni.2019.03.021](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021).
- 46 Cai J, Lu H, Su Z, et al. Dynamic changes of NCR(-) type 3 innate lymphoid cells and their role in mice with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 497–508. DOI: [10.1007/s10753-021-01543-7](https://doi.org/10.1007/s10753-021-01543-7).

收稿日期: 2025 年 02 月 26 日 修回日期: 2025 年 04 月 17 日

本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 贺小红, 张宗丽, 全佳, 等. 环黄芪醇抑制炎症反应缓解支气管肺发育不良的机制研究[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(6): 418–429. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502089](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502089).

He XH, Zhang ZL, Quan J, et al. Mechanism of inhibiting inflammation and alleviating bronchopulmonary dysplasia by cycloastragenol[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(6): 418–429. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502089](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502089).