

· 基础研究 ·

人参皂苷 Rb1 对高氧诱导新生仔鼠肺损伤的改善作用及机制研究

农常亮¹ 黄楚洪² 冯金明¹ 徐千惠¹ 何潇¹ 莫锦丽¹ 史学凯¹ 黄玉维¹
南宁市第二人民医院¹儿科,²介入超声科(南宁 530031)

【摘要】 目的 观察人参皂苷 Rb1(ginsenoside Rb1, G-Rb1)对高氧诱导新生仔鼠肺损伤的改善作用及相关机制。**方法** 模型组、Rb1组、Rb1联合 ML385组建立新生仔鼠高氧肺损伤模型。Rb1联合 ML385组腹腔注射 G-Rb1(10 mg/kg)+灌胃 ML385(20 mg/kg), Rb1组腹腔注射 G-Rb1(10 mg/kg)+灌胃等量生理盐水,空白组、模型组腹腔注射、灌胃等量生理盐水。检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性;检测肺表面活性物质蛋白-D(alveolar surface active substance-D, SP-D)含量;检测肺组织核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2 related factor2, Nrf2)蛋白表达量。**结果** 与模型组比较,Rb1组 MDA 水平、SP-D 水平降低,SOD 活性、Nrf2 蛋白表达量升高($P < 0.05$);与 Rb1组比较,Rb1联合 ML385组 MDA 水平、SP-D 水平升高,SOD 活性、Nrf2 蛋白表达量降低($P < 0.05$)。**结论** G-Rb1 可改善新生仔鼠肺损伤,提升机体抗氧化能力,抑制肺组织氧化应激反应,激活 Nrf2/ARE 通路可能是其发挥作用的机制之一。

【关键词】 人参皂苷 Rb1; 高氧; 新生大鼠; 肺损伤

【中图分类号】 R722.1

Improvement of hyperoxia-induced lung injury via ginsenoside Rb1 in newborn rats and its mechanism

NONG Changliang*, HUANG Chuhong, FENG Jinming, XU Qianhui, HE Xiao, MO Jinli, SHI Xuekai, HUANG Yuwei. *Department of Pediatrics, Nanning Second People's Hospital, Nanning 530031, China

Corresponding author: SHI Xuekai E-mail: sxxkk@126.com

【Abstract】 Objective To observe the improvement effect of ginsenoside Rb1 (G-Rb1) on lung injury of neonatal rats induced by hyperoxia, and to explore its mechanism. **Method** Hyperoxic lung injury model of neonatal rats was established in model group, Rb1 group, and Rb1 combined with ML385 group. Rb1 combined with ML385 group was intraperitoneally injected with G-Rb1 (10 mg/kg) + intragastric ML385 (20 mg/kg); Rb1 group with G-Rb1 (10 mg/kg) + gavage the same amount of normal saline and the blank group and model group with the same amount of normal saline + gavage with the same amount of normal saline. The activity of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD), the content of lung surface active substance protein-D (SP-D) and the expression of Nrf2 protein in lung tissue were detected. **Results** Compared with those in model group, MDA level and SP-D level in Rb1 group were decreased, but SOD activity and Nrf2 protein expression were increased ($P < 0.05$). Compared with those in Rb1 group, MDA level, and SP-D level in Rb1 combined with ML385 group were increased, but SOD activity, and Nrf2 protein expression were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** G-Rb1 can improve lung injury of newborn mice, enhance the body's antioxidant capacity, and inhibit the oxidative stress response of lung tissue. Activation of the Nrf2/ARE pathway may be one of its mechanisms.

【Key words】 ginsenoside Rb1; hyperoxia; newborn rats; lung injury

氧疗是临床常用的治疗措施之一,可显著提高血氧饱和度,满足机体组织器官对氧气的需求^[1]。高浓度氧疗被广泛应用于危重新生儿救治中,大幅度提升了低血压症新生儿及早产儿存活

率,但长时间处于高氧环境可造成肺损伤,进而发展为不可逆性肺纤维化,造成新生儿支气管肺发育不良,严重影响患儿成长^[2]。目前临床对新生儿高氧肺损伤尚无有效治疗手段,多采用激素类抗炎药物及肺表面活性剂,但效果不理想且副作用强,故未能得到推广。因此,寻找安全、高效的预防方式,对于预防及改善新生儿高氧肺损伤、减少肺功能障碍、瘫痪、智力发育缓慢等后遗症具有

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.02.004

基金项目:广西医药卫生科研课题(编号:Z20180584)

通信作者:史学凯 E-mail: sxxkk@126.com

积极意义。人参皂苷 Rb1(ginsenoside Rb1, G-Rb1)是自中药人参中提取的一种固醇类化合物,具有多种生物学功能,如抗氧化、抗炎、增强机体免疫力、延缓衰老、提升记忆力等^[3]。有研究表明^[4], G-Rb1可降低大鼠肺泡组织氧化酶活性,减缓慢阻肺病理改变,从而治疗肺气肿,提示其肺功能保护作用。然而,目前鲜有关于其对新生儿高氧肺损伤治疗的研究。本研究通过建立新生仔鼠高氧肺损伤模型,观察 G-Rb1对新生仔鼠高氧肺损伤的改善作用,并探讨相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级SD大鼠20只,雌雄比例各半,9周龄,体质量(300±50)g,购自上海灵畅生物科技有限公司,生产许可SCXK(沪)2018-0003。

1.2 药物、主要试剂、仪器 G-Rb1(纯度>99%),上海沪震实业有限公司;核因子E2相关因子2(nuclear factor-E2 related factor2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response elements, ARE)通路抑制剂ML385,上海一研生物科技有限公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、肺表面活性物质蛋白-D(alveolar surface active substance-D, SP-D)酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,上海江莱生物科技有限公司;兔抗大鼠Nrf2、醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]一抗,美国R&D公司。

Elx808酶标仪,美国BioTek公司;CKX41显微镜,日本奥林巴斯株式会社;JY600电泳仪、JY04S-3凝胶成像分析系统,北京君意东方电泳设备有限公司。

1.3 新生仔鼠高氧肺损伤模型建立及干预^[5-7]

将雌雄SD大鼠按1:1比例合笼配对,获得孕鼠7只,共得73只新生仔鼠,3d后随机分为空白组(18只)、模型组(19只)、Rb1组(18只)、Rb1联合ML385组(18只)。除空白组外的各组仔鼠建立高氧肺损伤模型,将仔鼠与其母鼠分别置于玻璃氧箱内,输入氧气使氧箱内氧气浓度维持在80%,湿度维持在50%~70%,空白组同样置于玻璃氧箱内,输入正常空气,其余条件同其他组,保持7d。每日开箱1h,期间Rb1联合ML385组腹腔注射G-Rb1(10 mg/kg),10 min后灌胃ML385生理盐水溶液(20 mg/kg),Rb1组腹腔注射G-Rb1(10 mg/kg),灌胃等量生理盐水,空白组、模型组腹腔注射等量生理盐水,灌胃等量生理盐水,每日1次,干预7d。干预期间,模型组、Rb1联合ML385组死亡5只

仔鼠,Rb1组死亡3只。

1.4 组织取材 干预结束后次日,各组随机选取12只仔鼠,腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,脱颈处死,其中6只开胸取全肺,称取肺湿重,后放入65℃恒温箱,干燥24h后取出称取干重。计算肺湿/干重比(W/D值)=全肺湿重/全肺干重;剩余6只暴露气管后左肺注入预冷生理盐水,行支气管肺泡灌洗术,收集肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),4℃1200 r/min离心8 min(离心半径10 cm),取其上清液,分成3份,置于-80℃冰箱冷冻保存,用于后续检测;切取部分右肺组织,分成两份,一份置于4%多聚甲醛固定24 h,石蜡包埋,切片机切为4 μm厚度连续切片用于HE染色,一份放入-80℃冰箱保存,用于Western blot实验。

1.5 BALF中MDA、SOD活性水平及SP-D含量检测 取冷冻保存的BALF,按照试剂盒说明书要求设计实验步骤,采用硫代巴比妥酸法检测MDA含量,羟胺法检测SOD活性;采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测BALF中SP-D含量,根据试剂盒说明书要求设计实验步骤,酶标仪测定波长450 nm位置吸光度值,通过标准曲线计算SP-D含量。

1.6 HE染色观察肺组织病理学变化 取肺组织切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精水洗,蒸馏水冲洗2 min,苏木精液染色5 min,蒸馏水冲洗,盐酸酒精分化,蒸馏水浸泡10 min,促蓝液蓝化,蒸馏水冲洗,伊红液复染2 min,常规脱水、透明,中性树脂封固,置于光镜下观察肺组织病理学变化,并拍照记录。

1.7 肺组织Nrf2、NQO1蛋白相对表达量检测 取冷冻保存的肺组织,眼科剪剪碎,研磨器充分研磨,PBS匀浆,加入预冷的RIPA裂解液,置于离心管内,8500 r/min离心15 min(离心半径12 cm),采用BCA法提取总蛋白并定量。取40 μg待测样本,与5倍体积上样缓冲液混匀,水浴加热煮沸5 min变性蛋白,同条件离心取上清,电压80 V行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,湿法转膜,封闭液封闭2 h,TBST洗膜,加入兔抗大鼠Nrf2、NQO1一抗(工作浓度1:500),4℃摇床孵育过夜,TBST洗膜,加入二抗(工作浓度1:2000),常温孵育2 h,ECL显色,暗室曝光,经凝胶成像系统拍照分析,蛋白表达量为条带灰度值/内参GAPDH条带灰度值。

1.8 统计学方法 采用IBM SPSS 20.0统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差表示,方差分析检验多样本计量资料,以t检验行两样本比较。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组仔鼠肺 W/D 值比较 空白组、模型组、Rb1 组、Rb1 联合 ML385 组新生仔鼠肺 W/D 值分别为 (4.97 ± 0.52) 、 (5.87 ± 0.61) 、 (5.19 ± 0.54) 、 (5.38 ± 0.56) ，与空白组比较，模型组肺 W/D 值升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，Rb1 组肺 W/D 值降低 ($P < 0.05$)；与 Rb1 组比较，Rb1 联合 ML385 组肺 W/D 值升高 ($P < 0.05$)。

2.2 各组仔鼠 BALF 中 MDA、SOD 活性水平比较 与空白组比较，模型组 MDA 水平升高，SOD 活性降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，Rb1 组肺 MDA 水平降低，SOD 活性升高 ($P < 0.05$)；与 Rb1 组比较，Rb1 联合 ML385 组水平升高，SOD 活性降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组仔鼠 SP-D 水平比较 空白组、模型组、Rb1 组、Rb1 联合 ML385 组新生仔鼠 SP-D 含量分别为 (2.58 ± 0.26) ng/L、 (4.71 ± 0.50) ng/L、 (3.04 ± 0.31) ng/L、 (4.12 ± 0.43) ng/L，与空白组比较，模型组 SP-D 水平升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，Rb1 组 SP-D 水平降低 ($P < 0.05$)；与 Rb1 组比较，Rb1

表 1 各组 BALF 中 MDA、SOD 活性水平比较

Tab.1 Comparison of MDA and SOD activity levels of BALF in each group $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MDA (nmol/mg)	SOD (UN/mg)
空白组	6	0.31 ± 0.04	8.59 ± 1.27
模型组	6	0.78 ± 0.09^a	5.86 ± 0.69^a
Rb1 组	6	0.50 ± 0.07^b	7.71 ± 0.88^b
Rb1 联合 ML385 组	6	0.62 ± 0.07^c	6.20 ± 0.75^c
F 值		48.359	11.534
P 值		< 0.001	< 0.001

注：与空白组比较，a $P < 0.05$ ；与模型组比较，b $P < 0.05$ ；与 Rb1 组比较，c $P < 0.05$

联合 ML385 组 SP-D 水平升高 ($P < 0.05$)。

2.4 各组仔鼠肺组织病理学变化 HE 染色结果显示，空白组肺组织完整，肺泡结构清晰，无病理学变化；模型组肺组织结构破坏严重，肺泡间距增加，可见大量炎性细胞浸润；Rb1 组和 Rb1 联合 ML385 组肺组织结构异常，肺泡间距增加较少，炎性细胞数量浸润程度均低于模型组，Rb1 组比 Rb1 联合 ML385 组病理改善更明显。见图 1。

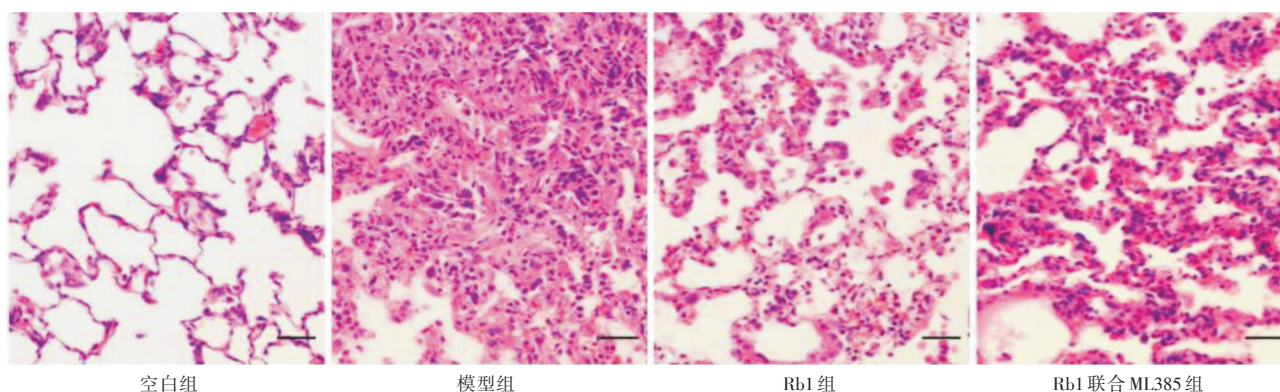


图 1 HE 染色观察各组肺组织病理变化 ($\times 200$, 标尺 $50 \mu\text{m}$)

Fig.1 HE staining to observe the pathological changes of lung tissues in each group ($\times 200$, scale $50 \mu\text{m}$)

2.5 各组仔鼠肺组织 Nrf2、NQO1 蛋白表达量比较 与空白组比较，模型组 Nrf2、NQO1 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，Rb1 组肺 Nrf2、NQO1 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$)；与 Rb1 组比较，Rb1 联合 ML385 组 Nrf2、NQO1 蛋白表达量降低 ($P < 0.05$)。见表 2、图 2。

3 讨论

高氧肺损伤以肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞损伤为主要病理改变，表现为进行性呼吸窘迫、低氧血症，威胁患儿生命健康^[8]。目前新生儿高氧肺损伤的发病机制尚未被完全阐明，一般认为与氧化应激反应、免疫细胞异常活化、肺表面活

表 2 各组肺组织 Nrf2、NQO1 蛋白表达量比较

Tab.2 Comparison of Nrf2 and NQO1 protein expression of lung tissues in each group $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MDA (nmol/mg)	SOD (UN/mg)
空白组	6	0.31 ± 0.04	8.59 ± 1.27
模型组	6	0.78 ± 0.09^a	5.86 ± 0.69^a
Rb1 组	6	0.50 ± 0.07^b	7.71 ± 0.88^b
Rb1 联合 ML385 组	6	0.62 ± 0.07^c	6.20 ± 0.75^c
F 值		48.359	11.534
P 值		< 0.001	< 0.001

注：与空白组比较，a $P < 0.05$ ；与模型组比较，b $P < 0.05$ ；与 Rb1 组比较，c $P < 0.05$

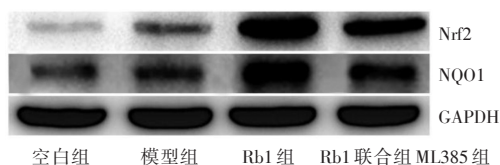


图2 各组仔鼠肺组织 Nrf2、NQO1 蛋白表达

Fig.2 Expression of Nrf2 and NQO1 protein in the lung tissues of offspring in each group

性物质改变、炎性细胞因子增多、毛细血管屏障破坏、细胞凋亡等因素有关,其中氧化应激反应机制被大多数人所认同^[9]。由于新生儿肺发育不全、抗氧化酶活性低,导致抗氧化系统超负荷,打破氧化-抗氧化动态平衡,肺组织氧自由基过量,造成氧中毒,直接损伤肺组织细胞,引起炎症反应,招募并激活免疫细胞,进一步损伤肺组织^[10]。

新生SD仔鼠在免疫反应、病理生理及组织发育等方面与新生儿相似性很强,采用该仔鼠建立高氧肺损伤模型,并在该基础上进行实验研究可行性与科学性较强。肺W/D值是肺部水肿程度的直接指标,可反映肺损伤程度,肺损伤后大量液体渗出转移至肺间质,肺湿重增大,W/D值升高^[11-12]。MDA是机体内自由基与细胞脂质膜的过氧化产物,具有细胞毒性,可诱导蛋白质、核酸、脂质等物质交联,破坏生物膜,其水平可反映机体氧化应激反应严重程度,SOD是氧自由基清除酶,广泛分布于机体代谢器官组织,可维持机体氧化-抗氧化动态平衡,其活性水平可反应机体抗氧化能力^[13]。SP-D是一种大分子表面活性蛋白,作为肺部重要的免疫调节剂,在免疫防御过程中发挥重要作用,其可识别并结合微生物、非微生物颗粒或坏死细胞,提升免疫细胞的吞噬能力及杀伤力,又可间接调控促炎因子,保护肺损伤,可作为高氧肺损伤的生物标记物^[14]。人参是我国名贵中药材,取自五加科植物人参的干燥根,性温,味甘、微苦、微温,归脾、肺经,可补气固脱、补脾益肺、安益智神,张元素所著《医学启源》记载,可治肺气促,短气、少气,补中缓中,泻肺脾胃中火邪^[15]。G-Rb1是人参主要活性成分之一,可提升神经系统兴奋性,改善心肌功能,增强机体抵抗力。SHAUKAT等^[16]研究认为,G-Rb1可缓解过度炎症导致急性呼吸窘迫综合征,从而对金黄色葡萄球菌诱导的急性肺损伤小鼠产生治疗作用,提示G-Rb1在肺部疾病中的作用。本研究结果显示,与模型组比较,Rb1组肺W/D值、MDA水平、SP-D水平降低,SOD活性升高,提示G-Rb1可改善新生仔鼠肺损伤,提升机体抗氧化能力。

Nrf2/ARE信号通路是机体重要的抗氧化应激

信号通路,在多种疾病的氧化-抗氧化动态平衡调节过程中扮演重要角色,其中Nrf2是CNC调节蛋白家族成员,是一种高度保守的转录因子,ARE是机体重要的抗氧化反应驱动序列,可被多种氧化性物质激活,启动抗氧化酶转录,NQO1是Nrf2下游抗氧化靶蛋白,可降解毒性化合物,抑制其参与氧化还原反应^[17-18]。机体正常状态下,Nrf2与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)结合低表达于胞质中,当受到氧自由基刺激后,Nrf2表达升高并与Keap1分离,转移至胞核与ARE序列结合,激活Nrf2/ARE信号通路,启动多个下游基因如NQO1转录,大量释放抗氧化酶,不同因子相互作用进一步提升机体抗氧化能力^[19-20]。LIAN等^[21]研究认为,激活Nrf2/ARE通路可减轻间歇性缺氧诱导的肺损伤,从而治疗阻塞性睡眠呼吸暂停大鼠,提示Nrf2/ARE通路对肺部的保护作用。本研究结果显示,与模型组比较,Rb1组肺Nrf2、NQO1蛋白表达量升高,且在G-Rb1基础上增用Nrf2/ARE通路抑制剂ML385可减弱G-Rb1对高氧肺损伤的改善作用,提示可能通过介导该通路,抑制肺组织氧化应激反应,从而对高氧肺损伤新生仔鼠产生保护作用。目前关于G-Rb1毒理学安全性的系统研究尚少,尽管天然食物及传统中草药成分常规食用是安全的,但其有效成分经过现代科学技术提炼、浓缩后的安全资料相对缺乏。田辉等^[22]在观察人参皂甙的安全性时发现,其符合特殊食品安全毒理学要求。但有学者认为^[23],暴露于50 μg/mL的胚胎与未暴露的胚胎相比具有显著较低的中位形态学评分,提示其具有一定的胚胎毒性。但因其应用时间较短且较少应用于临床,安全性仍有待长期观察,尤其应加强对其应用于妊娠患者中的安全性的关注。

综上所述,G-Rb1可改善新生仔鼠肺损伤,提升机体抗氧化能力,抑制肺组织氧化应激反应,激活Nrf2/ARE通路可能是其发挥作用的机制之一。然而,G-Rb1对肺损伤的治疗可能通过多条通路发挥作用,在后续实验中需进一步研究。

参考文献

- [1] GENTLE S J, ABMAN S H, AMBALAVANAN N. Oxygen therapy and pulmonary hypertension in preterm infants[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(3):611-619.
- [2] CHEN S, WU Q, ZHONG D, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice through NLRP3 inflammasome and NF-κB pathway[J]. Respir Res, 2020, 21(1):140.
- [3] 张璟璇,袁美春,李海霞,等. 人参皂苷Rb₁对氧-糖剥夺诱导的大鼠原代皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中成药,

- 2019, 42(10):2339-2344.
- [4] 潘志鹏, 王俊, 段晨霞, 等. 人参皂甙 Rb1 通过促肺泡细胞线粒体自噬以抑制凋亡在大鼠肺气肿模型治疗的机制[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(5):665-670.
- [5] 尹玲玲, 唐丽君, 黄为民. 大黄对新生大鼠支气管肺发育不良的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(1):60-63.
- [6] 杨根梦, 李利华, 何翠华, 等. NR2B/CREB 在人参皂苷 Rb1 调节甲基苯丙胺诱导大鼠条件位置偏爱中的作用[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5):604-608.
- [7] 杨丽, 赵岗, 樊秀梅, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路研究芹菜素改善妊娠期糖尿病大鼠氧化应激损伤[J]. 中国医药导报, 2020, 17(13):27-31.
- [8] NAGANO N, TANAKA K, OZAWA J, et al. Attenuation of hyperoxic lung injury in newborn thioredoxin-1-overexpressing mice through the suppression of proinflammatory cytokine mRNA expression[J]. Biomedicine, 2020, 8(3):66.
- [9] KUL M, GÖNÜL E, AKCAN A B, et al. The effects of omega-3 fatty acids on the newborn rat hyperoxic lung injury[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(14):2434-2440.
- [10] STADING R, COUROUCL X, LINGAPPAN K, et al. The role of cytochrome P450 (CYP) enzymes in hyperoxic lung injury[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(2):171-178.
- [11] ZHAO H, CHEN H, XIAOYIN M, et al. Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis[J]. Inflammation, 2019, 42(2):426-439.
- [12] 何义, 林飞, 潘灵辉, 等. 程序性细胞死亡因子-1 在大鼠肺缺血再灌注损伤中的作用[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(8):1216-1221.
- [13] WEI W, PENG J, LI J. Curcumin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced myocardial injury[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6):4821-4830.
- [14] XU L, JIANG J, LI Y, ZHANG L, et al. Genetic variants of SP-D confer susceptibility to radiation pneumonitis in lung cancer patients undergoing thoracic radiation therapy[J]. Cancer Med, 2019, 8(5):2599-2611.
- [15] 张勇, 黄黛, 贾新州. 人参皂苷 Rg1 对嗅球摘除抑郁症大鼠模型的抗炎和神经保护作用及其机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(13):1573-1579.
- [16] SHAUKAT A, GUO Y F, JIANG K, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates staphylococcus aureus - induced acute lung injury through attenuating NF- κ B and MAPK activation[J]. Microb Pathog, 2019, 132:302-312.
- [17] MENG M, ZHANG R, HAN R, et al. The polysaccharides from the Grifola frondosa fruiting body prevent lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury via the miR-122-Nrf2/ARE pathways[J]. Food Funct, 2021, 12(5):1973-1982.
- [18] 刘冰, 杨智承, 袁芳. 血小板衍生生长因子受体抑制剂 CP-868596 对 A549 细胞毒性的影响及机制[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20):3124-3128.
- [19] VESKEMAA L, GRAW J A, PICKERODT P A, et al. Tert-butylhydroquinone augments Nrf2 - dependent resilience against oxidative stress and improves survival of ventilator-induced lung injury in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(1):17-28.
- [20] WANG T, SUN X Y, LI A L, et al. Botrysphin D attenuates arsenic-induced oxidative stress in human lung epithelial cells via activating Nrf2/ARE signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 518(3):526-532.
- [21] LIAN N, ZHANG S, HUANG J, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced lung injury by activating the Nrf2/ARE pathway[J]. Lung, 2020, 198(2):323-331.
- [22] 田辉, 田洁, 王玉娥, 等. 人参皂甙与淫羊藿苷复方制剂安全性及抗氧化功能实验研究[J]. 公共卫生与预防医学, 2011, 22(3):3-7.
- [23] CHAN L Y, CHIU P Y, LAU T K. Embryotoxicity study of ginsenoside Rc and Re in in vitro rat whole embryo culture[J]. Reprod Toxicol, 2004, 19(1):131-134.

(收稿:2021-08-12 编辑:吴淑金)