

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

羟基红花黄色素 A 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期小鼠中性粒细胞迁移的影响

Effects of hydroxysafflor yellow A on neutrophil migration in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease mice

王忠芳¹, 吉自敏^{2a}, 林志强^{2b},
李永兵^{2a}, 吕建华^{2a}(1. 濮阳医学高等专科学校 护理学院, 河南
濮阳 457000; 2. 濮阳市人民医院, a. 药剂科; b.
呼吸与危重症医学科, 河南 濮阳 457000)WANG Zhong - fang¹, JI Zi - min^{2a},
LIN Zhi - qiang^{2b}, LI Yong - bing^{2a},
LÜ Jian - hua^{2a}(1. College of Nursing, Puyang Medical
College, Puyang 457000, Henan Province,
China; 2. a. Department of Pharmacy; b.
Department of Respiratory and Critical
Care Medicine, Puyang People's
Hospital, Puyang 457000, Henan
Province, China)基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建
基金资助项目 (LHGJ20221015)作者简介: 王忠芳 (1980 -), 女, 副主任护师, 主
要从事急危重症方向的相关工作

通信作者: 吉自敏, 副主任药师

MP: 18539378728

E - mail: 750608781@qq.com

摘要:目的 探索羟基红花黄色素 A (HSYA) 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 小鼠的治疗作用, 及其作用机制。方法 将小鼠随机分为对照组、模型组和低、中、高剂量实验组, 每组 20 只。对照组正常饲养, 其他组通过基于香烟烟雾 (CS) 和不可分型的流感嗜血杆菌感染来建立 AECOPD 小鼠模型。从 CS 暴露第 12 周开始, 低、中、高剂量实验组分别灌胃给予 25、50、100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ HSYA, 对照组和模型组均灌胃给予等量 0.9% NaCl。5 组小鼠每天给药 1 次, 连续给药 2 周。用 Buxco 肺功能测试系统检测小鼠功能残气量 (FRC), 用流式细胞仪检测支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的中性粒细胞百分比, 用蛋白质印迹法检测肺组织中磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt) 的表达水平。

结果 中、高剂量实验组和模型组、对照组的 FRC 分别为 (0.31 ± 0.01)、(0.27 ± 0.01)、(0.37 ± 0.02) 和 (0.25 ± 0.01) L, 中性粒细胞百分比分别为 (37.96 ± 2.88)%、(28.41 ± 1.64)%、(60.27 ± 2.12)% 和 (11.33 ± 0.31)%。磷酸化 PI3K/PI3K 比值分别为 1.59 ± 0.08、1.30 ± 0.06、2.28 ± 0.08 和 1.00 ± 0.06, 磷酸化 Akt/Akt 比值分别为 1.33 ± 0.11、1.15 ± 0.03、1.76 ± 0.11 和 1.00 ± 0.06。中、高剂量实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论 HSYA 可能通过抑制 PI3K/Akt 途径来减少中性粒细胞活性, 从而抑制炎症反应, 减轻肺损伤。

关键词: 羟基红花黄色素 A; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 中性粒细胞迁移; 炎症反应; 磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶/蛋白激酶 B 途径

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.008

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)08-1091-05

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of hydroxysafflor yellow A (HSYA) on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) mice and its mechanism of action.

Methods Mice were randomly divided into control group, model group and experimental - L, - M, - H groups, with 20 mice per group. The control group was raised normally, and the other groups were exposed to cigarette smoke (CS) and non - typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) infection to establish an AECOPD mouse model. Starting from the 12th week of CS exposure, experimental - L, - M, - H groups were administered 25, 50 and 100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ HSYA by gavage, and control and model groups were given 0.9% NaCl by gavage. Five groups were administered once a day for 2 weeks. The functional residual capacity (FRC) of the mice was measured using the Buxco lung function

test system. The percentage of neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was measured using flow cytometry. The expression levels of phosphatidylinositol - 3 - kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt) in lung tissues were detected by Western blot. **Results** The FRC of experimental - M, - H groups, model group and control group were (0.31 ± 0.01) , (0.27 ± 0.01) , (0.37 ± 0.02) and (0.25 ± 0.01) L; the neutrophil percentages were $(37.96 \pm 2.88)\%$, $(28.41 \pm 1.64)\%$, $(60.27 \pm 2.12)\%$ and $(11.33 \pm 0.31)\%$; the phosphorylated PI3K/PI3K ratios were 1.59 ± 0.08 , 1.30 ± 0.06 , 2.28 ± 0.08 and 1.00 ± 0.06 ; the phosphorylated Akt/Akt ratios were 1.33 ± 0.11 , 1.15 ± 0.03 , 1.76 ± 0.11 and 1.00 ± 0.06 , respectively. Compared with model group, the differences of above indexes in experimental - M, - H groups were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** HSYA may reduce neutrophil activity by inhibiting the PI3K/Akt pathway, thereby inhibiting inflammatory responses and alleviating lung injury.

Key words: hydroxysafflor yellow A; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; neutrophil migration; inflammation response; phosphatidylinositol - 3 - kinase/protein kinase B pathway

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是一种具有免疫学变化的复杂疾病, 通常由呼吸道感染引起^[1]。中性粒细胞是 COPD 患者气道中最丰富的炎性细胞之一, 也是抵抗外源性病原体的第一道防线, 在机体发生感染后, 其迅速迁移到感染部位调节免疫反应, 然而, 中性粒细胞过度的迁移会引起局部组织损伤并加重病情^[2]。AECOPD 与中性粒细胞迁移有关^[3]。羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 是红花 (*Carthamus tinctorius* L.) 的主要药理活性成分^[4], 其具有抑制大鼠或小鼠肺部炎症的作用^[5]。WANG 等^[6]研究显示, HSYA 可以抑制香烟烟雾和脂多糖诱导的 COPD 模型大鼠的气道重塑。本研究旨在探索 HSYA 对香烟烟雾诱导的 AECOPD 小鼠模型的治疗作用, 及其对中性粒细胞迁移的影响。

材料与方法

1 材料

动物 雌性 BALB/C 小鼠, 鼠龄 8 周, 体质量 18 ~ 22 g, 江苏集萃药康生物科技股份有限公司提供。动物生产许可证号: SCXK (苏) 2023 - 0009。本实验经濮阳医学高等专科学校动物伦理委员会批准 (伦理批号: 2023 科研第 17 号)。

菌株 不可分型流感嗜血杆菌 (non - typeable *Haemophilus influenzae*, NTHi) 菌株, 购自北京生物制品研究所。

药品与试剂 HSYA, 纯度: $\geq 98\%$, 批号: SH8260, 北京索莱宝科技有限公司生产。香烟, 河南安阳卷烟厂生产; 苏木精 - 伊红 (hematoxylin - eosin, HE) 染色液、白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6)、

IL - 8 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒, 均由北京索莱宝科技有限公司生产; β - actin、磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 (phosphatidylinositol - 3 - kinase, PI3K)、磷酸化 PI3K (phosphorylated - PI3K, p - PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、磷酸化 (phosphorylated - Akt, p - Akt) 一抗以及辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的二抗, 均由美国 Abcam 公司生产。

仪器 NAM Buxco 肺功能测试系统, 美国 Buxco 公司产品; NanoDrop 2000c 分光光度计, 美国 Thermo Scientific 公司产品; JY300C 电泳仪, 广州市赛拓仪器科技有限公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[7]

小鼠适应饲养 1 周后, 置于 $1\text{ m} \times 1\text{ m} \times 1\text{ m}$ 的小室内, 暴露于 20 支点燃的香烟烟雾中 2 h (焦油 11.0 mg、烟碱量 0.7 mg 和一氧化碳 13.0 mg), 每天 2 次, 持续 14 周, 构建 AECOPD 小鼠模型, 在第 12 周末给予小鼠滴鼻 $1 \times 10^8\text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 NTHi 30 μL 。

2.2 动物分组与给药方法

将小鼠随机分为对照组、模型组和低、中、高剂量实验组, 每组 20 只。对照组给予正常饲养, 其余 4 组按“2.1”的方法进行造模。从第 12 周起, 在香烟吸入前 2 h, 低、中、高剂量实验组分别灌胃给予 25、50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ HSYA, 对照组和模型组均灌胃给予等量 0.9% NaCl。5 组小鼠每天给药 1 次, 连续给药 2 周。

2.3 Buxco 肺功能测试系统检测肺功能^[8]

末次给药后, 通过腹腔注射 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠进行麻醉, 待深度麻醉后, 将每只小鼠固定好, 进行气管插管通气。通过肺活量计自动测量肺功能参数, 包括功能残气量 (functional residual capacity, FRC)

和 100 ms 用力呼气量/用力肺活量 (100 ms forced expiratory volume/forced vital capacity, FEV0.1/FVC)。

2.4 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 的收集^[9]

将小鼠气管分离并连接到装有无菌磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer solution, PBS) 1 mL 的微型注射器上,肺腔用 PBS 连续洗涤 3 次,回收液体,在 4 ℃ 下,以 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min。收集细胞沉淀用于中性粒细胞检测,收集上清液用于细胞因子检测。

2.5 HE 染色法检测肺组织病理学^[10]

分离小鼠肺组织,用 PBS 洗涤,用 4% 多聚甲醛固定并包埋在石蜡中,切片经脱蜡水化处理后,依次用苏木精染色 10 min,分化液分化 30 s,伊红染色 30 s,脱水,透明,封片,在镜下观察,以评估组织病理学特征。

2.6 流式细胞仪检测 BALF 中性粒细胞数量和百分比^[11]

收集 BALF,在 4 ℃ 下,以 3 000 r · min⁻¹ 离心 10 min,收集沉淀,用 PBS 重悬细胞后,分别与 PE 大鼠抗小鼠 CD11b 和 APC 大鼠抗小鼠 Ly6G 在 4 ℃ 避光孵育 30 min,用 PBS 冲洗 2 次,并用流式细胞仪检测中性粒细胞数量和百分比。

2.7 ELISA 法检测 BALF 中的 IL-6 和 IL-8 水平^[10]

收集 BALF 的上清液用于炎症细胞因子检测。严格按照试剂盒说明书的步骤进行操作,用 ELISA 法检测 IL-6 和 IL-8 水平。

2.8 蛋白质印迹法检测 PI3K 和 Akt 的表达水平^[12]

用 RIPA 裂解缓冲液裂解肺组织并提取总蛋白,然后用二辛可宁酸法测蛋白浓度。取蛋白 50 μg 上样至 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶上,进行电泳分离,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。将膜用 5% 牛血清白蛋白封闭 2 h,然后与一抗 (β-actin、PI3K、p-PI3K、Akt 和 p-Akt) 4 ℃ 孵育过夜。第 2 天将膜与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1 h。用增强化学发光试剂进行显影,以 β-actin 作为内参,用 Image J 软件进行分析。

3 统计学处理

用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析 (ANOVA) 及 LSD-*t* 检验。

结 果

1 HSYA 改善 AECOPD 小鼠的肺功能

低、中、高剂量实验组分别给予 25、50、

100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ HSYA,对照组和模型组均给予等量 0.9% NaCl。

模型组与对照组相比,小鼠的 FRC 显著升高,FEV0.1/FVC 显著降低,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),说明小鼠的肺功能恶化。低、中、高剂量实验组与模型组相比,小鼠的 FRC 均显著降低,FEV0.1/FVC 均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见表 1。

2 HSYA 抑制 AECOPD 小鼠的炎症反应

模型组与对照组相比,中性粒细胞数量和百分比及 IL-6、IL-8 水平均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。低、中、高剂量实验组与模型组相比,中性粒细胞数量和百分比及 IL-6、IL-8 水平均显著降低,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

3 HSYA 改善 AECOPD 小鼠的肺形态并抑制炎症反应

HE 染色结果显示:对照组肺组织形态正常,无明显病变;模型组肺组织支气管上皮组织破坏、细胞间隙扩张、肺泡间隔增厚;低、中、高剂量实验组与模型组相比,上皮组织破坏减少,肺部病理形态明显改善。结果见图 1。

4 HSYA 抑制 AECOPD 小鼠肺组织 PI3K/Akt 途径

如图 2 所示:对照组、模型组和低、中、高剂量实验组的 p-PI3K/PI3K 比值分别为 1.00 ± 0.06 、 2.28 ± 0.08 、 1.89 ± 0.13 、 1.59 ± 0.08 和 1.30 ± 0.06 ,p-Akt/Akt 比值分别为 1.00 ± 0.06 、 1.76 ± 0.11 、 1.52 ± 0.10 、 1.33 ± 0.11 和 1.15 ± 0.03 。模型组与对照组相比,p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 比值均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$);低、

表 1 5 组小鼠肺功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of lung function among five groups of mice ($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	<i>n</i>	FRC (L)	FEV0.1 /FVC
Control	—	20	0.25 ± 0.01	0.98 ± 0.03
Model	—	20	0.37 ± 0.02 *	0.67 ± 0.03 *
Experimental - L	25	20	0.33 ± 0.01 **	0.76 ± 0.04 **
Experimental - M	50	20	0.31 ± 0.01 **	0.82 ± 0.04 **
Experimental - H	100	20	0.27 ± 0.01 **	0.90 ± 0.06 **

FRC: Functional residual capacity; FEV0.1/FVC: 100 ms forced expiratory volume/forced vital capacity; Compared with control group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$

表2 5组小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in five groups of mice ($\bar{x} \pm s$)

Group	Neutrophil count ($\times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$)	Neutrophil percentage (%)	IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-8 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
Control	9.83 $\pm$ 0.70	11.33 $\pm$ 0.31	52.45 $\pm$ 3.09	56.27 $\pm$ 1.08
Model	54.29 $\pm$ 2.92 *	60.27 $\pm$ 2.12 *	203.65 $\pm$ 10.97 *	226.83 $\pm$ 9.83 *
Experimental - L	41.43 $\pm$ 1.80 *#	48.33 $\pm$ 2.03 *#	161.09 $\pm$ 3.52 *#	171.91 $\pm$ 11.82 *#
Experimental - M	31.92 $\pm$ 1.31 *#	37.96 $\pm$ 2.88 *#	121.34 $\pm$ 7.66 *#	144.27 $\pm$ 5.41 *#
Experimental - H	21.66 $\pm$ 1.07 *#	28.41 $\pm$ 1.64 *#	102.82 $\pm$ 3.36 *#	109.98 $\pm$ 5.50 *#

Dose and *n* refer to table 1; IL-6; Interleukin-6; Compared with control group, **P* < 0.05; Compared with model group, #*P* < 0.05.

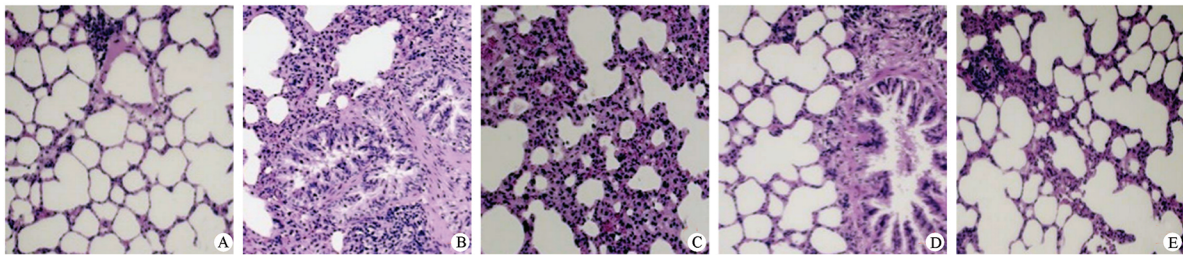


图1 5组小鼠肺组织的病理学变化(苏木精-伊红染色, $\times 400$)

Figure 1 Pathological changes of lung tissue in five groups of mice (hematoxylin-eosin staining, $\times 400$)

A: Control group; B: Model group; C, D, E: Experimental - L, - M, - H groups, respectively.

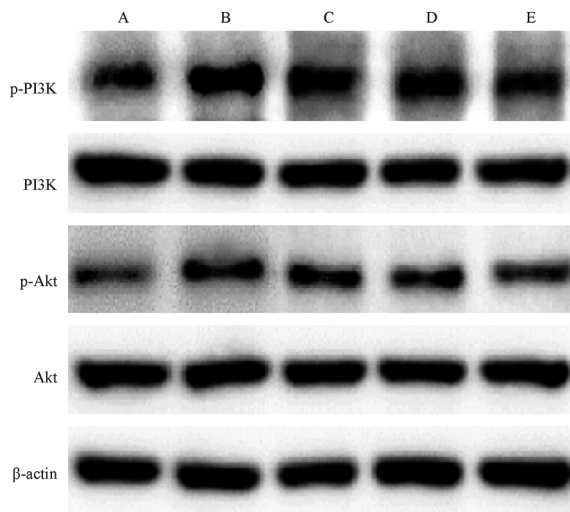


图2 5组小鼠肺组织中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和蛋白激酶(Akt)的蛋白条带

Figure 2 Protein bands of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase (Akt) in lung tissue of mice among five groups

p-PI3K; Phosphorylated PI3K; p-Akt; Phosphorylated Akt; A - E refer to figure 1.

中、高剂量实验组与模型组相比, p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 比值均显著降低, 在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

讨论

NTHi 是导致 AECOPD 的主要病原体之一^[13]。NTHi 表面的病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)通过激活气道上皮细胞上的模式识别受体来触发先天免疫系统,引起促炎细胞因子的合成和释放,导致中性粒细胞的募集加剧疾病的进展。因此,减少中性粒细胞炎症是治疗 AECOPD 的关键。本研究发现, HSYA 可以减轻 AECOPD 小鼠的肺损伤,降低 BALF 中的中性粒细胞数量和百分比,抑制 IL-6 和 IL-8 的表达,从而改善 AECOPD 小鼠的肺功能。JIN 等^[14]用 35.6、53.3 和 80.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ HSYA 治疗博来霉素诱导的急性肺炎和慢性肺纤维化模型大鼠 7 d, 结果发现, HSYA 可以有效降低肺组织的炎症反应, 下调 *TNF- α* 、*IL-1 β* 和 *IL-6* mRNA 的表达水平。JIN 等^[15]研究报道, HSYA 可以减轻脂多糖诱导的人内皮细胞系 Eahy926 炎症损伤。在一项针对脑缺血再灌注损伤动物模型中, HSYA 显著抑制了中性粒细胞的浸润^[16]。上述研究表明, HSYA 对 AECOPD 的保护作用可能与其抗炎活性和抑制中性粒细胞活性有关。

ZHANG 等^[17]研究发现, PI3K 信号在 COPD 小鼠

肺泡巨噬细胞中被激活,导致 $\text{TNF} - \alpha$ 、 $\text{IL} - 1\beta$ 和 $\text{IL} - 6$ 等促炎细胞因子水平显著增加,从而加重炎症反应。此外,PI3K/Akt 信号通路在中性粒细胞的不同过程中起着至关重要的作用。HOENDERDOS 等^[18] 研究发现,抑制 PI3K 信号通路有助于抑制中性粒细胞脱颗粒。在一项斑马鱼的研究中表明,中性粒细胞的趋化性依赖于 PI3K^[19]。本研究发现,HSYA 负调节 PI3K/Akt 通路抑制中性粒细胞迁移。HUO 等^[20] 研究表明,HSYA 通过失活 PI3K/Akt 信号通路抑制慢性肾功能衰竭大鼠血管平滑肌细胞的活力和迁移。也有研究显示,HSYA 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制脂多糖诱导的非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[21]。上述研究表明,HSYA 在多种疾病中对 PI3K/Akt 信号通路有调控作用,在 AECOPD 中,其可能通过抑制 PI3K/Akt 途径来降低中性粒细胞活性,从而减轻 AECOPD 中的炎症反应。

本研究提示:HSYA 可能通过抑制 PI3K/Akt 通路来减少中性粒细胞活性,抑制炎症反应并减轻肺损伤,从而发挥对 AECOPD 小鼠肺功能的保护作用。

参考文献:

- [1] 李敬,王坤. 羧甲司坦片联合沙丁胺醇气雾剂治疗慢性阻塞性肺病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(2):155—159.
- [2] SHAYKHIEV R, CRYSTAL R G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: A mini - review [J]. *Gerontology*, 2013, 59(6):481—489.
- [3] KAMIIDE Y, INOMATA N, FURUYA M, *et al.* Ghrelin ameliorates catabolic conditions and respiratory dysfunction in a chronic obstructive pulmonary disease model of chronic cigarette smoke - exposed rats [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 755: 88—94. 2015 - 05 - 15 [2024 - 05 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771457/>.
- [4] FENG Z M, HE J, JIANG J S, *et al.* NMR solution structure study of the representative component hydroxysafflor yellow A and other quinochalcone C - glycosides from *Carthamus tinctorius* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(2):270—274.
- [5] SUN C Y, PEI C Q, ZANG B X, *et al.* The ability of hydroxysafflor yellow A to attenuate lipopolysaccharide - induced pulmonary inflammatory injury in mice [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(12):1788—1795.
- [6] WANG Y, XUE C, DONG F, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates small airway remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10):1591—1598.
- [7] 陈科伶,付正丰,黄青松,等. 小青龙汤化学成分分析及其对慢性阻塞性肺疾病急性发作期小鼠的作用[J]. 中成药,2022,44(12):4037—4040.
- [8] 李德富,陈建安,袁良,等. 机动车尾气诱发大鼠慢性阻塞性肺疾病并上调气道上皮细胞 COX - 2/PGE2/EP 受体信号通路[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(2):193—201.
- [9] 郭鹏翔,杨扶德,王志旺,等. 党参对慢性阻塞性肺疾病小鼠肿瘤坏死因子 - α 与核转录因子 - κB 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(16):1930—1934,1944.
- [10] 张亚昱,高进. 靶向调控表面活性物质蛋白 B 对新生大鼠胎粪吸入性肺损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(10):1446—1450.
- [11] 陈适,何琳. rhG - CSF 联合 PEG - rhG - CSF 治疗小鼠中性粒细胞减少症的研究[J]. 中国医药科学,2023,13(24):13—16.
- [12] 梁坤,耿鑫,刘艳芬. 五味子多糖调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(7):1210—1218.
- [13] HEIJINK I H, POUWELS S D, LEIJENDEKKER C, *et al.* Cigarette smoke - induced damage - associated molecular pattern release from necrotic neutrophils triggers proinflammatory mediator release [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(5):554—562.
- [14] JIN M, WANG L, WU Y, *et al.* Protective effect of hydroxysafflor yellow A on bleomycin - induced pulmonary inflammation and fibrosis in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(1):32—39.
- [15] JIN M, SUN C Y, ZANG B X. Hydroxysafflor yellow A attenuate lipopolysaccharide - induced endothelium inflammatory injury [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1):36—41.
- [16] SUN X, WEI X, QU S, *et al.* Hydroxysafflor yellow A suppresses thrombin generation and inflammatory responses following focal cerebral ischemia - reperfusion in rats [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(14):4120—4124.
- [17] ZHANG P, XIN X, FANG L, *et al.* HMGB1 mediates *Aspergillus fumigatus* - induced inflammatory response in alveolar macrophages of COPD mice *via* activating MyD88/NF - κB and syk/PI3K signalings [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 125—132. 2017 - 10 - 29 [2024 - 05 - 16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078091/>.
- [18] HOENDERDOS K, LODGE K M, HIRST R A, *et al.* Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury [J]. *Thorax*, 2016, 71(11):1030—1038.
- [19] YOO S K, DENG Q, CAVNAR P J, *et al.* Differential regulation of protrusion and polarity by PI3K during neutrophil motility in live zebrafish [J]. *Dev Cell*, 2010, 18(2):226—236.
- [20] HUO C, WANG L, WANG Q, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibits the viability and migration of vascular smooth muscle cells induced by serum from rats with chronic renal failure *via* inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2):850.
- [21] JIANG M, ZHOU LY, XU N, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide - induced non - small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(6):1319—1333.

(收稿日期 2024 - 10 - 10)