

DOI:10.13350/j.cjpb.250305

• 论著 •

紫花前胡素调节 PI3K/AKT 信号通路对流感病毒肺炎小鼠肺损伤的影响*

汤令群, 贺新艳**, 许柏华, 黄献

(广州中医药大学东莞医院(东莞市中医院)儿科, 广东东莞 523000)

【摘要】 目的 探究紫花前胡素(Dec)调节 PI3K/AKT 信号通路对流感病毒肺炎小鼠肺损伤的影响。方法 将小鼠随机分为 Control 组、Model 组、Dec 低剂量(Dec-L)组、Dec 高剂量(Dec-H)组、Dec-H+740Y-P(PI3K/Akt 信号通路激活剂)组和达菲组。检测肺指数、肺指数抑制率、肺组织病毒载量;ELISA 检测肺组织中 IL-17、IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平;HE 染色观察肺组织形态;透射电镜观察小鼠肺组织超微结构;Western blot 检测小鼠肺组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平。结果 Control 组小鼠肺组织形态和超微结构正常;与 Control 组比较,Model 组小鼠肺组织有明显损伤,肺泡细胞核膜、内质网和线粒体结构异常,肺指数,肺组织病毒核酸表达水平、IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平、p-AKT/AKT 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达水平升高,肺组织 IL-10 水平降低($P < 0.05$);与 Model 组比较,Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺组织形态、肺泡细胞核膜、内质网和线粒体结构有明显改善,肺指数、肺组织病毒核酸表达水平、IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平、p-AKT/AKT 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达水平降低,肺组织 IL-10 水平升高($P < 0.05$);740Y-P 可降低 Dec 对流感病毒肺炎小鼠的改善作用($P < 0.05$);Dec-H 组和达菲组小鼠上述各项检测指标处于同一水平($P > 0.05$)。

结论 Dec 可降低流感病毒肺炎小鼠肺组织炎症,减轻肺组织损伤,可能与抑制 PI3K/AKT 信号通路有关。

【关键词】 紫花前胡素;PI3K/AKT 信号通路;流感病毒肺炎;肺损伤

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)03-0292-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Mar. ;20(03):292-296.]

The effect of decursin on lung injury in influenza virus pneumonia mice by regulating the PI3K/AKT signaling pathway

TANG Lingqun, HE Xinyan, XU Baihua, HUANG Xian (*Department of Pediatrics, Guangzhou University of Chinese Medicine Dongguan Hospital, Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongguan 523000, Guangdong, China*)***

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of decursin (Dec) on lung injury in influenza virus pneumonia mice by regulating the PI3K/AKT signaling pathway. **Methods** Mice were randomly assigned into Control group, Model group, Dec low-dose (Dec-L) group, Dec high-dose (Dec-H) group, Dec-H+740Y-P (PI3K/Akt signaling pathway activator) group, and Tamiflu group. Lung index, lung index inhibition rate, and lung tissue viral load were tested. ELISA was used to detect the levels of IL-17, IL-6, IL-10, and TNF- α in lung tissue. HE staining was used to observe the morphology of lung tissue. Observe the ultrastructure of mouse lung tissue by transmission electron microscopy. Detect the proteins expression levels of PI3K/AKT signaling pathway in mouse lung tissue by Western blot. **Results** The morphology and ultrastructure of lung tissue of mice in the Control group were normal. Compared with the Control group, the lung tissue of mice in the Model group showed obvious injury, and the nuclear membrane, endoplasmic reticulum, and mitochondrial structure of alveolar cells were abnormal, the lung index, viral nucleic acid expression levels in lung tissue, IL-17, IL-6, and TNF- α levels, and p-AKT/AKT and p-PI3K/PI3K protein expression levels were higher, and the IL-10 level in lung tissue was lower ($P < 0.05$). Compared with the Model group, the lung tissue morphology, alveolar cell nuclear membrane, endoplasmic reticulum, and mitochondrial structure of mice in the Dec-L group, Dec-H group, and Tamiflu group were obviously improved, the lung index, viral nucleic acid expression levels in lung tissue, IL-17, IL-6, and TNF- α levels, and p-AKT/AKT and p-PI3K/PI3K protein expression levels were lower, and the IL-10 level in lung tissue was higher ($P < 0.05$). 740Y-P could reduce the improvement effect of Dec on influenza virus pneumonia mice ($P < 0.05$). The above-mentioned detection indicators of mice in Dec-H group and Tamiflu group were at the same level ($P > 0.05$). **Conclusion**

* **【基金项目】** 2024 年度广东省中医药局中医药科研项目(No. 20241347)。

** **【通信作者】** 贺新艳, E-mail: 494672138@qq.com

【作者简介】 汤令群(1973-), 女, 广东东莞市人, 本科, 主任护师, 从事儿科临床及基础方面工作研究, E-mail: tllq1973t@126.com

Dec can reduce lung tissue inflammation and alleviate lung tissue injury in mice with influenza virus pneumonia, which may be related to the inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway.

【Keywords】 Decursin; PI3K/AKT signaling pathway; Influenza virus pneumonia; Lung injury

流感病毒是一种流行的呼吸道病原体,感染后主要侵袭呼吸道上皮细胞,导致呼吸道上皮、气道黏膜损伤,易进展为肺炎甚至呼吸衰竭等^[1]。幼儿、老年人、孕妇和患有慢性病的人以及免疫系统受损的人,特别容易受到流感病毒的感染,由于缺乏针对病毒感染的有效预防或治疗药物,这几类人群呼吸道感染引起的死亡率和发病率仍然高于其他疾病^[2]。近年来,尽管在了解呼吸道病毒感染的病原学属性和流行病学特征方面取得了科学进展,但解决抗病毒药物短缺的紧迫问题仍然具有挑战性^[3]。研究显示,PI3K/Akt 信号通路参与多种生理代谢过程,包括细胞生长、蛋白转录、葡萄糖代谢、细胞凋亡以及募集炎症因子等过程^[4]。研究显示抑制 PI3K/Akt 信号通路可减轻细菌病毒共同感染小鼠炎症、氧化应激和肺组织损伤,降低肺炎链球菌再感染^[4]。抑制 PI3K/Akt 信号通路可减轻甲型流感病毒和继发性金黄色葡萄球菌感染小鼠炎症和肺组织损伤,提高小鼠存活率^[5]。紫花前胡素(Dec)是一种从天然植物中提取的二氢吡喃香豆素类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗血小板聚集的作用^[6]。研究显示 Dec 可抑制 PI3K/Akt 信号通路和炎症^[7]。Dec 可降低脂多糖诱导的支气管上皮细胞和肺动脉内皮细胞炎症和氧化应激,提高细胞活力,减轻急性肺损伤^[8]。Dec 可调控 PI3K/Akt 信号通路,且对肺组织具有一定改善作用。Dec 是否可减轻流感病毒小鼠肺损伤尚无报道。基于此,本研究就 Dec 是否可通过调节 PI3K/AKT 信号通路来改善流感病毒肺炎小鼠肺损伤进行研究。

材料与方法

1 材料

1.1 动物 60 只 SPF 级 C57BL/6 小鼠,雌雄各半,18~22 g,购自滨州医学院,许可证号 SCXK(鲁)2021-0005。

1.2 试剂与仪器 Dec 购自 Sigma 公司;PI3K/Akt 信号通路激活剂-740Y-P 购自美国 MCE 公司;IL-17、IL-6、IL-10 和 TNF- α ELISA 试剂盒购自武汉华美生物过程有限公司;甲型流感病毒核酸检测试剂盒、BCA 试剂盒、蛋白提取试剂盒和 HE 染色试剂盒购自上海贝博生物科技有限公司;p-PI3K、p-AKT、PI3K、AKT 和 β -actin 一抗及二抗均购自英国 Abcam 公司;LD-4080 病理切片机购自上海聚慕医疗器械有限公司。

2 实验方法

2.1 分组与造模 将 60 只小鼠随机分为 Control 组、Model 组、Dec 低剂量(Dec-L)组、Dec 高剂量(Dec-H)组、Dec-H+740Y-P 组和达菲组,每组 10 只。除 Control 组其余小鼠建立流感病毒肺炎模型,将小鼠麻醉,然后用 25 (L 病毒稀释液滴鼻感染小鼠,感染量 20 个半数致死量(LD₅₀),建立流感病毒性肺炎小鼠模型^[9]。Control 组则滴鼻等体积的生理盐水。造模成功标志:感染 4 d 后,观察小鼠肺组织中肺泡间质增大,肺泡体积减小,且有大量炎细胞浸润^[10]。

2.2 给药 Dec-L 组和 Dec-H 组小鼠灌胃 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的 Dec^[11],Dec-H+LY294002 组小鼠灌胃 100 mg/kg 的 Dec 并腹腔注射 0.02 mg/kg 的 740Y-P^[12],达菲组小鼠灌胃 27.5 mg/kg 达菲^[13]。Control 组和 Model 组同方式给予等体积生理盐水,1 d/次,给药 3 d。

2.3 肺指数测定 治疗结束后,称量小鼠体质量,麻醉小鼠后取出完整肺组织,称量肺重。肺指数(%) = 肺湿重(g) × 100 / 体质量(g)。肺指数抑制率(%) = [Model 组肺湿重(g) - 实验组肺湿重(g)] / [Model 组肺湿重(g) - Control 组肺湿重(g)]

2.4 RT-PCR 进程肺组织相对病毒载量 定量称取 30 mg 小鼠肺组织,RNA 提取试剂盒提取总 RNA,按照 H1N1 RTPCR 试剂盒说明书配置反应体系混合液,进行 PCR 扩增反应,40 个循环;单点荧光检测在 60 °C。荧光通道检测选择:选用 FAM 和 VIC。

2.5 ELISA 检测肺组织中 IL-17、IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平 称取部分新鲜肺组织,加入生理盐水冰浴研磨,制备组织匀浆,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液加入反应试管,再依次加入 ELISA 试剂盒反应试剂和显色试剂,检测吸光值,根据标线计算各指标水平。

2.6 肺组织形态检测 将肺组织固定后脱水、石蜡包埋、切片,脱蜡并水化处理后进行 HE 染色,PBS 清洗后脱水,二甲苯透明后封片,观察肺组织形态。

2.7 透射电镜观察小鼠肺组织超微结构 切取小鼠部分肺组织,用 4%戊二醛固定,1%四氧化锇再固定,丙酮梯度脱水,脱水剂和环氧树脂渗透液处理,Epon812 包埋,切片,枸橼酸铅和醋酸铀染色,观察肺组织超微形态。

2.8 肺组织 PI3K/AKT 通路蛋白表达检测 称取 1 g 肺组织提取总蛋白后定量分析,热水浴变性蛋白,移

液器取 15 μL 样品进行电泳,转至 PVDF 膜,封闭 2 h,加入 AKT、β-actin、PI3K、p-AKT、p-PI3K 一抗 4 °C 孵育过夜,二抗孵育 2 h,ECL 显色后用 Image J 分析蛋白灰度值。

3 统计分析

Graphpad Prism 8.0.1 分析数据;符合正态分布的数据用($\bar{x} \pm s$)描述;单因素方差分析多组定量数据比较,SNK-q 检验多组间两两比较;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1 Dec 对小鼠肺指数和肺指数抑制率的影响

Model 组小鼠肺指数高于 Control 组($P < 0.05$);Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺指数低于 Model 组($P < 0.05$);Dec-H + 740Y-P 组小鼠肺指数高于 Dec-H 组,肺指数抑制率低于肺指数抑制率($P < 0.05$);达菲组和 Dec-H 组小鼠上述指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 Dec 对小鼠肺指数和肺指数抑制率的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect of Dec on lung index and inhibition rate of lung index in mice

组别	肺指数(%)	肺指数抑制率(%)
Control 组	0.67 ± 0.03	—
Model 组	1.08 ± 0.06 ^a	—
Dec-L 组	0.91 ± 0.05 ^b	41.78 ± 3.56 ^b
Dec-H 组	0.78 ± 0.04 ^{bc}	65.94 ± 4.18 ^{bc}
Dec-H + 740Y-P 组	0.96 ± 0.05 ^d	39.26 ± 3.45 ^d
达菲组	0.76 ± 0.04 ^{bc}	68.51 ± 4.37 ^{bc}

注:^a $P < 0.05$, vs Control 组;^b $P < 0.05$, vs Model 组;^c $P < 0.05$, vs Dec-L 组;^d $P < 0.05$, vs Dec-H 组。

2 Dec 对小鼠肺部病毒载量的影响

Control 组小鼠无流感病毒核酸表达,Model 组、Dec-L 组、Dec-H 组、Dec-H + 740Y-P 组、达菲组病毒载量拷贝数分别为 $(2.36 \pm 0.41) 10^7 / \text{mL}$ 、 $(1.53 \pm 0.23) 10^7 / \text{mL}$ 、 $(0.74 \pm 0.09) 10^7 / \text{mL}$ 、 $(1.82 \pm 0.25) 10^7 / \text{mL}$ 、 $(0.71 \pm 0.09) 10^7 / \text{mL}$ 。Model 组小鼠病毒核酸表达水平高于 Control 组($P < 0.05$);Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺组织病毒核酸表达水平低于 Model 组($P < 0.05$);Dec-H + 740Y-P 组小鼠肺组织病毒核酸表达水平高于 Dec-H 组($P < 0.05$);达菲组和 Dec-H 组小鼠肺组织病毒核酸表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 Dec 对小鼠肺组织炎症因子水平的影响

Model 组小鼠肺组织 IL-17、IL-6 和 TNF-α 水平高于 Control 组,IL-10 水平低于 Control 组($P < 0.05$);Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺组织 IL-17、IL-6 和 TNF-α 水平低于 Model 组,IL-10 水平高于 Model 组($P < 0.05$);Dec-H + 740Y-P 组小鼠肺组

织 IL-17、IL-6 和 TNF-α 水平高于 Dec-H 组,IL-10 水平 Dec-H 组($P < 0.05$);达菲组和 Dec-H 组小鼠肺组织炎症因子水平差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 Dec 对小鼠肺组织炎症因子水平的影响($\text{pg/mL}, \bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effect of Dec on inflammatory factors in lung tissue of mice

组别	IL-17	IL-6	IL-10	TNF-α
Control 组	43.86 ± 5.73	26.53 ± 4.08	87.46 ± 11.37	49.52 ± 6.84
Model 组	174.35 ± 23.92 ^a	138.26 ± 17.14 ^a	21.57 ± 3.04 ^a	257.63 ± 34.72 ^a
Dec-L 组	126.74 ± 15.86 ^b	97.45 ± 13.63 ^b	43.75 ± 6.12 ^b	171.48 ± 22.56 ^b
Dec-H 组	75.56 ± 9.48 ^{bc}	51.82 ± 7.45 ^{bc}	69.83 ± 9.48 ^{bc}	85.76 ± 13.41 ^{bc}
Dec-H + 740Y-P 组	135.41 ± 16.54 ^d	106.78 ± 14.39 ^d	37.34 ± 5.21 ^d	198.34 ± 25.18 ^d
达菲组	72.63 ± 9.17 ^{bc}	53.64 ± 7.86 ^{bc}	71.26 ± 9.85 ^{bc}	82.91 ± 12.65 ^{bc}

注:^a $P < 0.05$, vs Control 组;^b $P < 0.05$, vs Model 组;^c $P < 0.05$, vs Dec-L 组;^d $P < 0.05$, vs Dec-H 组。

4 Dec 对小鼠肺组织形态的影响

Control 组小鼠肺组织形态正常(图 1);Model 组小鼠肺组织肺泡间隔明显增厚,可见部分肺泡代偿性扩张,支气管上皮细胞明显水肿,支气管或肺间质伴有不同程度的炎症细胞浸润;Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺组织损伤程度明显减轻,Dec-H 组和达菲组处于同一水平且优于 Dec-L 组;与 Dec-H 组比较,Dec-H + 740Y-P 组小鼠肺组织损伤程度明显加重。

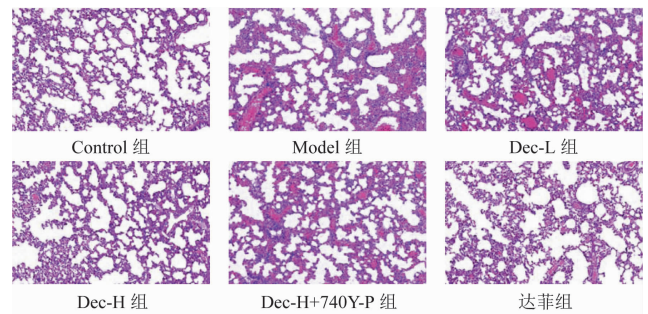


图 1 HE 染色观察小鼠肺组织形态(200×)

Fig. 1 HE staining was used to observe the morphology of mouse lung tissue

5 Dec 对小鼠肺组织超微结构的影响

Control 组小鼠肺泡细胞核膜、线粒体和内质网结构无异常(图 2);Model 组小鼠肺泡细胞核膜变宽,核膜皱褶,线粒体数量减少且结构明显被破坏,内质网结构不清晰;Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组小鼠肺泡细胞形态有明显改善,Dec-H 组和达菲组处于同一水平且优于 Dec-L 组;与 Dec-H 组比较,Dec-H + 740Y-P 组小鼠肺泡细胞核膜、线粒体和内质网结构损伤程度明显加重。

6 Dec 对小鼠肺组织 AKT/PI3K 通路蛋白表达的影响

Model 组小鼠肺组织 p-AKT/AKT 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达水平高于 Control 组($P < 0.05$);Dec-L 组、Dec-H 组和达菲组上述蛋白表达水平低于 Model 组($P < 0.05$);Dec-H + 740Y-P 组上述蛋白表

达水平高于 Dec-H 组 ($P < 0.05$); 达菲组和 Dec-H 组上述蛋白表达水平无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3 和表 3。

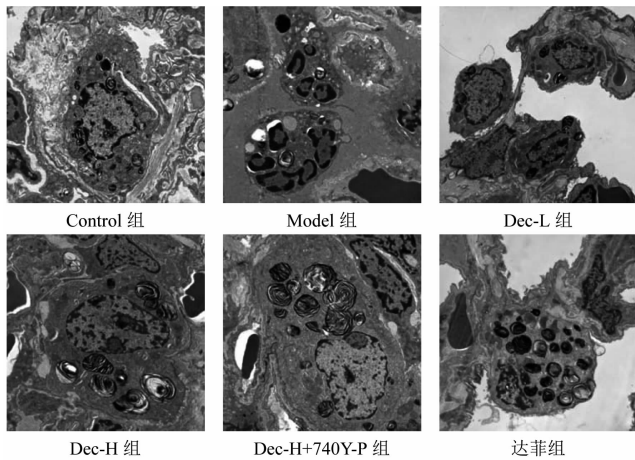
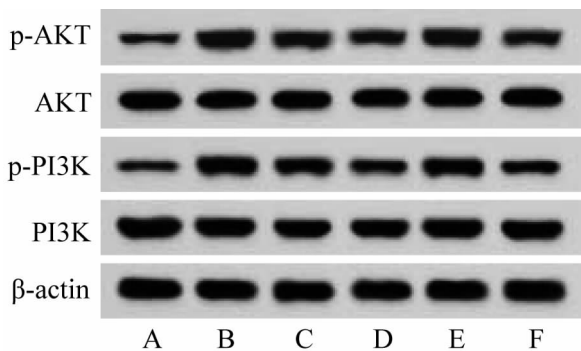


图 2 透射电镜观察小鼠肺组织超微结构 (10 000×)
Fig. 2 The ultrastructure of mouse lung tissue was observed by transmission electron microscopy



A Control 组 B Model 组 C Dec-L 组 D Dec-H 组 E Dec-H+740Y-P 组 F 达菲组

图 3 小鼠肺组织中 AKT/PI3K 通路蛋白表达

Fig. 3 Protein expression of AKT/PI3K pathway in mouse lung tissue

表 3 Dec 对小鼠肺组织中 AKT/PI3K 通路蛋白表达的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Dec on AKT/PI3K pathway protein expression in mouse lung tissue

组别	p-AKT/AKT	p-PI3K/PI3K
Control 组	0.24 ± 0.03	0.18 ± 0.03
Model 组	0.86 ± 0.11 ^a	0.78 ± 0.10 ^a
Dec-L 组	0.65 ± 0.08 ^b	0.57 ± 0.07 ^b
Dec-H 组	0.42 ± 0.06 ^{bc}	0.36 ± 0.05 ^{bc}
Dec-H+740Y-P 组	0.71 ± 0.09 ^d	0.64 ± 0.08 ^d
达菲组	0.40 ± 0.06 ^{bc}	0.35 ± 0.05 ^{bc}

注: ^a $P < 0.05$, vs Control 组; ^b $P < 0.05$, vs Model 组; ^c $P < 0.05$, vs Dec-L 组; ^d $P < 0.05$, vs Dec-H 组。

讨论

流感病毒肺炎是感染季节性和大流行性甲型流感病毒株后肺部炎症引起的严重并发症, 可导致肺部病变、呼吸衰竭和死亡^[14]。目前尚无针对流感病毒引起的严重疾病和肺炎的治疗方法, 临床主要使用抗病毒

药物, 但只有在症状出现后 48 h 内开始治疗才有效, 且长期使用会引起耐药性和副作用^[15]。中医药因其效果好, 毒副作用小的优点而逐渐用于抗病毒的研究。Dec 是一种主要从防风、前胡等药物中提取天然化合物, 具有抗癌、抗炎和抗氧化作用^[6]。Lee 等^[16]研究表明可降低炎症因子表达, 减轻肺组织炎性损伤。猜测 Dec 可能对流感病毒肺炎也具有一定改善作用。

流感病毒是人类呼吸系统的主要病原体, 感染人体后可引起呼吸道上皮、气道黏膜损伤, 引起呼吸道疾病, 严重时发展为急性肺炎甚至呼吸衰竭^[17]。本研究结果显示, 与 Model 组比较, Dec 治疗后可降低流感病毒核酸复制水平, 降低病毒载量。流感病毒感染人体后, 首先引起呼吸道感染, 受感染的呼吸道上皮细胞和血管内皮细胞分泌细胞因子和趋化因子来招募和激活各种免疫细胞。免疫细胞发挥各自的功能, 吞噬病原体和感染细胞或分泌更多细胞因子, 从而扩大免疫反应。过度的免疫反应可引起免疫细胞浸润和细胞因子风暴, 释放大量炎症因子聚集于肺组织, 导致肺水肿, 并使肺泡壁充血扩张、增厚融合, 以及支气管上皮细胞脱落坏死, 最终导致肺组织病变, 发展为流感病毒性肺炎^[18]。IL-17、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的过度释放可造成肺组织器官损伤, 流感病毒性肺炎病变; IL-10 是一种抗炎因子, 可抑制免疫应答^[19]。本研究通过 HE 染色和透射电镜观察发现, Dec 治疗后可减轻肺组织损伤, 改善肺泡细胞核膜形态、内质网和线粒体结构。通过观察炎症因子指标发现, Dec 治疗后可降低炎症因子 IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平, 提高抗炎因子 IL-10 水平, 减轻炎症反应。进一步与阳性药物对比发现, Dec-H 组和达菲组小鼠各项指标达到同一水平。提示 Dec 可降低流感病毒肺炎小鼠肺组织炎症, 减轻肺组织损伤, 改善肺组织形态。

PI3K 被激活后可以促进 PDK1 与 Akt 结合, 将 Akt 磷酸化, 进而参与蛋白质的合成, 研究显示, PI3K/AKT 信号通路参与多种疾病的发生过程^[20]。Yu 等^[20]研究表明抑制 PI3K/AKT 信号通路可降低流感病毒增殖, 提高流感病毒感染小鼠存活率, 减轻肺炎症状。Bae 等^[21]研究显示抑制 PI3K-Akt 信号通路可降低流感病毒核酸复制和病毒蛋白表达。本研究结果显示, 与 Control 组比较, Model 组 p-AKT/AKT 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达水平升高。Dec 治疗可降低 p-AKT/AKT 和 p-PI3K/PI3K 蛋白表达, 抑制 PI3K/AKT 信号通路。为验证 Dec 是否通过抑制 PI3K/AKT 通路来改善流感病毒肺炎小鼠肺损伤, 本研究设置回复实验, 在 Dec 治疗的同时用 740Y-P 干预, 结果显示, 740Y-P 可降低 Dec 对流感病毒肺炎小鼠的改善作用。提示 Dec 改善流感病毒肺炎小鼠肺损伤可能

与抑制 PI3K/AKT 通路有关。

综上所述,Dec 可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来降低流感病毒肺炎小鼠肺组织炎症,减轻肺组织损伤。流感病毒肺炎发生机制复杂,Dec 改善流感病毒肺炎小鼠肺损伤的具体作用机制还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Jin XY, Yang HY, Zhao GY, et al. Comparative pathogenicity of influenza virus-induced pneumonia mouse model following intranasal and aerosolized intratracheal inoculation[J]. *Virol J*, 2024, 21(1):240-252.
- [2] Deng L, Shi Y, Liu P, et al. GeGen QinLian decoction alleviate influenza virus infectious pneumonia through intestinal flora[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141(3):111896-111905.
- [3] Li W, Li T, Zhao C, et al. XiaoEr LianHuaQingGan alleviates viral pneumonia in mice infected by influenza A and respiratory syncytial viruses[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):2355-2366.
- [4] Yang Z, Zou X, Feng P, et al. Inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway or overexpression of beclin1 blocks reinfection of *Streptococcus pneumoniae* after infection of influenza A virus in severe community-acquired pneumonia[J]. *Inflammation*, 2019, 42(5):1741-1753.
- [5] Tang Y, Su R, Gu Q, et al. PI3K/AKT-mediated autophagy inhibition facilitates mast cell activation to enhance severe inflammatory lung injury in influenza A virus- and secondary *Staphylococcus aureus*-infected mice[J]. *Antiviral Res*, 2023, 209(1):105502-105513.
- [6] Muralikrishnan A, Sekar M, Kumarasamy V, et al. Chemistry, pharmacology and therapeutic potential of decursin: A promising natural lead for new drug discovery and development[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3741-3763.
- [7] He L, Pan Y, Yu J, et al. Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- κ B signal pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97(3):107657-107668.
- [8] Zhu J, Dong X. Decursin alleviates LPS-induced lung epithelial cell injury by inhibiting NF- κ B pathway activation[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2023, 51(1):37-43.
- [9] 马媛虹,程淼,王明哲,等. 葛根汤颗粒对甲型流感病毒感染小鼠 TNFR1/NF- κ B/JNK 等炎症和免疫指标的影响[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(8):1332-1335, 1361.
- [10] 刘海燕,付明月,孙海珍,等. 连翘苷调节 SphK1/S1P/S1PR1 信号通路对流感病毒肺炎大鼠肺损伤的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(3):378-382.
- [11] 李宝红,李尽文,欧阳贵锦,等. 紫花前胡素对 CCl₄ 致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *山东化工*, 2019, 48(12):95-96, 98.
- [12] 毕小波,张霞,文继鹏,等. 反复七氟烷暴露对新生大鼠海马细胞凋亡和远期学习记忆能力的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(6):807-813.
- [13] 杨梁钰,周显茂,陈磊,等. 辣木籽水提物对 H1N1 诱导的小鼠病毒性肺炎的治疗作用[J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(8):746-755.
- [14] Liu M, Zhao F, Xu J, et al. Qingjin Huatan decoction protects mice against influenza a virus pneumonia via the chemokine signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317(2):116745-116758.
- [15] Pandey P, Al Rumaih Z, Kels MJT, et al. Therapeutic targeting of inflammation and virus simultaneously ameliorates influenza pneumonia and protects from morbidity and mortality [J]. *Viruses*, 2023, 15(2):318-329.
- [16] Lee SJ, Lee AY, Pak SW, et al. Protective effects of angelica decursiva franchet & savatier on allergic responses through enhancement of Nrf2 and suppression of NF- κ B/MMP-9 in ovalbumin-exposed mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(1):116863-116875.
- [17] Liu M, Li Z, Cui Q, et al. Integrated serum pharmacochimistry and investigation of the anti-influenza A virus pneumonia effect of Qingjin Huatan decoction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323(1):117701-117713.
- [18] Zhang S, Sun F, Zhu J, et al. Phillyrin ameliorates influenza a virus-induced pulmonary inflammation by antagonizing CXCR2 and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Virol J*, 2023, 20(1):262-273.
- [19] 张明惠,米尔扎提? 麦麦提,郝梦,等. 寒喘祖帕颗粒对甲型流感病毒 H1N1/PR8 株感染致小鼠肺炎的作用[J]. *中成药*, 2024, 46(9):3154-3159.
- [20] Yu Y, Zhang Y, Wang S, et al. Inhibition effects of patchouli alcohol against influenza a virus through targeting cellular PI3K/Akt and ERK/MAPK signaling pathways[J]. *Virol J*, 2019, 16(1):163-175.
- [21] Bae J, Kwon HJ, Park JS, et al. Abietane diterpenoids isolated from *torreya nucifera* disrupt replication of influenza virus by blocking the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-Akt and erk signaling pathway[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(3):2284-2295.

【收稿日期】 2024-10-19 【修回日期】 2025-02-10