

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.008

车前草提取物对缺氧性肺动脉高压大鼠模型氧化应激的影响*

邓 堂^{1,2} 钟士杰^{1,2} 刘华江² 张名林² 魏胜超² 廖 勇² 史键山²金桂云^{1,2Δ} 吕鹏飞^{3Δ}

(1 海南医学院第一附属医院介入血管外科 海南 海口 570000; 2 海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室 海南 海口 570000; 3 海南医学院第一附属医院乳腺外科 海南 海口 570000)

摘要 目的:研究车前草提取物(PW)的抗氧化性对缺氧性肺动脉高压(HPH)大鼠模型氧化应激的影响,分析并测定 PW 中发挥氧化的主要成分。**方法:**随机选取 18 只 SD 雄性大鼠分为 3 组:CONT 组、HPH 组、HPH+PW 组。CONT 组和 HPH 组予生理盐水灌胃,HPH+PW 组予车前草提取物灌胃,连续灌胃 4 周,测定大鼠肺动脉压力(mPAP),肺功能相关指标(0.4 sFEV、FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF)后处死。试剂盒测定各组大鼠肺泡灌洗液中 SOD、CAT、LDH、MDA 含量。液相色谱-质谱分析鉴定 PW 中的有效成分并测定 PW 有效成分对超氧阴离子的清除能力。**结果:**HPH 组与 PW 组相比,mPAP 显著升高(** $P<0.01$),0.4 sFEV、FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF 显著降低(** $P<0.01$),HPH+PW 可逆转上述趋势。HPH 组与 Cont 组相比,SOD、CAT 显著降低(** $P<0.01$),LDH、MDA 显著升高(** $P<0.01$),HPH+PW 可逆转上述趋势。液相色谱-质谱分析并鉴定出 PW 中含有车前子苷、高车前苷、β-谷甾醇、齐墩果酸、熊果酸、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷、葡萄糖 8 种有效成分,其中桃叶珊瑚苷的超氧阴离子清除能力最强。**结论:**PW 可提高 HPH 大鼠抗氧化酶含量,减轻氧化应激反应并降低肺动脉压力,改善肺功能;PW 有效成分中桃叶珊瑚苷(AU)的抗氧化能力最强。

关键词:车前草提取物;缺氧性肺动脉高压;抗氧化;氧化应激

中图分类号:R-33;R544.16;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-41-06

Effect of Plantago Depressa Willd Extract on Oxidative Stress in a Rat Model of Hypoxic Pulmonary Hypertension*

DENG Tang^{1,2}, ZHONG Shi-jie^{1,2}, LIU Hua-jiang², ZHANG Ming-lin², WEI Sheng-chao², LIAO Yong², SHI Jian-shan²,JIN Gui-yun^{1,2Δ}, LÜ Peng-fei^{3Δ}

(1 Department of Interventional Radiology and Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570000, China; 2 Key Laboratory of Emergency and Trauma of Hainan Medical University, Ministry of Education, Haikou, Hainan, 570000, China; 3 Department of Breast surgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of antioxidant properties of plantain extract (PW) on oxidative stress in a rat model of hypoxic pulmonary hypertension (HPH), and to analyze and determine the main components of PW that exert antioxidant effects. **Methods:** Eighteen SD male rats were randomly selected and divided into three groups: the CONT group, the HPH group, and the HPH+PW group. the CONT and HPH groups were gavaged with saline, and the HPH+PW group was gavaged with PW for 4 weeks. MPAP, pulmonary function-related indexes (0.4 sFEV, FVC, 0.4 sFEV/FVC, and MMEF) were measured in rats after gavage. MMEF) and then executed. The kits were used to determine the contents of SOD, CAT, LDH and MDA in the alveolar lavage fluid of rats in each group. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis was performed to identify the active ingredients in PW and to determine the scavenging ability of PW active ingredients on superoxide anion. **Results:** In the HPH group, mPAP was significantly higher (** $P<0.01$) and 0.4 sFEV, FVC, 0.4 sFEV/FVC, and MMEF were significantly lower (** $P<0.01$) compared with the PW group, and HPH+PW reversed these trends. mPAP was significantly lower (** $P<0.01$) and LDH and MDA were significantly higher (** $P<0.01$) compared with the Cont group. (** $P<0.01$), and HPH+PW could reverse the above trend. Liquid chromatography-mass spectrometry analysis and identification of PW contained eight active ingredients of psyllium, hypericin, β-sitosterol, oleanolic acid, ursolic acid, kynurenine, peach leaf coral glucoside, glucose, of which peach leaf coral glucoside had the strongest superoxide anion scavenging ability. **Conclusion:** PW can increase the content of antioxidant enzymes in HPH rats, reduce oxidative stress, reduce pulmonary artery pressure, and improve pulmonary function. Aucubin (AU) has the strongest antioxidant capacity among the active components of PW.

Key words: Extract of Plantago depressa Willd; Hypoxic pulmonary hypertension; Antioxidant; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.16; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-41-06

* 基金项目:海南省重点研发社会发展项目(ZDYF2022SHFZ293);国家自然科学基金项目(31560267);海南省自然科学基金(820RC764)

作者简介:邓堂(1986-),男,硕士,主要研究方向:外周血管疾病,E-mail:45917823@qq.com

Δ 通讯作者:金桂云,E-mail:13976609625@163.com;

吕鹏飞,E-mail:sky125585117@163.com

(收稿日期:2022-05-27 接受日期:2022-06-23)

前言

缺氧性肺动脉高压 (Hypoxic pulmonary hypertension, HPH) 是一种以活动后呼吸困难及乏力为主要表现的临床综合征^[1,2]。全球范围有关 HPH 的流行病学调查很少, 但该病临床常见, 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、限制性肺疾病等均可引起 HPH, 其中 COPD 是 HPH 最常见的病因, 伴发 HPH 的患病率约为 20%-91%^[3]。在长期低氧刺激下, 体内氧化 / 抗氧化平衡失调, 过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶生成减少, 乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA) 等氧化应激指标升高, 肺动脉平滑肌细胞 (PASMCs) 凋亡通路抑制, 血管平滑肌层增厚, 肺动脉狭窄重塑, 肺动脉压力升高, 肺功能降低, 最终导致 HPH^[4-6]。目前 HPH 患者生存期有限, 临床上暂无有效治愈手段, 针对该病 FDA (美国食品和药物管理局) 无批准药物治疗方法, HPH 也因此被认为是大血管领域的 " 癌症 "。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)》将长期氧疗作为 HPH 首要推荐方案^[7], 但长期氧疗耗时长, 许多患者难以耐受, 且氧疗只能改善部分肺泡缺氧, 对肺动脉压力降低有限。如何提高 HPH 患者抗氧化能力, 逆转肺动脉重塑, 降低肺动脉压力, 改善肺功能, 仍是一个亟待解决的问题。车前草 (*Plantago depressa* Willd, PW) 别名车茶草, 蛤蟆叶, 喜温潮湿的环境而盛产于沿海地带, 是一种药用价值高, 全草均可入药的野生中草药^[7], 具有抗氧化、抗炎、抗菌、提高免疫力、抗肿瘤等作用^[8-11]; PW 内含车前子苷、高车前苷、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷等多种化学成分^[12,13]。在本研究中, 我们使用 PW 干预 HPH 大鼠模型, 发现 PW 能提升 HPH 大鼠抗氧化能力, 降低氧化应激指标, 对 PW 提取物进一步分析鉴定显示, 桃叶珊瑚苷 (Aucubin, AU) 抗氧化功效最强。

1 资料与方法

1.1 实验动物

随机选取 SD 雄性大鼠 (SPF 级) 18 只, 重量 (160±10)g, 周龄 6~7 周, 动物来源公司: 湖南天勤公司, 饲养环境: 海南医学院动物实验室, 实验已经海南医学院动物伦理委员会认证批准。

1.2 实验试剂

野生车前草粗略提取物, 超氧阴离子清除能力试剂盒 (碧云天公司), CAT、SOD、LDH、MDA 试剂盒 (南京建成公司)。

1.3 车前草提取物制备

车前草采摘自海南省儋州市, 称取 1 g 样本用液氮研磨后转移到 50 mL 三角瓶中, 加入 10 mL 乙醇, 于室温、200 W 条件下超声提取 30 min (间隔 5 min 振荡一次), 12000 r/min 转速下离心 10 min, 取上清液, 待测。按照上述方法, 称取 5 g 样本, 加入 50 mL 乙醇, 超声提取 30 min 后, 离心后取上清液得到 40 mL。重复操作 10 次 (即 50 g 样本), 制得 400 mL 上清液, 4℃ 冷藏备用^[14]。

1.4 实验方法

1.4.1 造模与分组 选取 160±10 g 的 SD 雄性大鼠 18 只, 置于常压低氧舱造模, 维持舱内氧浓度在 10% 左右, 并保证分布均匀, 用无水氯化钙和钠石灰吸收低氧舱内的水蒸气与二氧化碳, 维持舱内温度恒定在 22-24℃, 昼夜比为 1:1, 缺氧 12 h/天,

连续低氧条件饲养 4 周。4 周后经右颈静脉置管使用 MedLab-U 生物信号采集处理系统测定各组大鼠肺动脉压力 (mPAP)。随机筛选出 mPAP>25 mmHg 的 12 只大鼠作为 HPH 组及 HPH+PW 组。

大鼠分为 3 组, 对照组 (Cont 组)、缺氧性肺动脉高压 (HPH 组)、车前草干预组 (HPH+PW 组), 每组各 6 只。随机选取 6 只健康大鼠作为 Cont 组, Cont 组及 HPH 组均用生理盐水 (NS) 灌胃, HPH+PW 组根据大鼠公斤体重按浓度 0.125 g/mL, 8 g/kg 的 PW 灌胃, 4 周后进行相关指标检测。

1.4.2 肺功能测定 本实验使用的肺功能检测系统购自上海塔望科技公司, 大鼠禁食水 1 天, 检测前腹腔注射戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉各组大鼠, 经皮气管切开插管, 固定气管插管, 连接仪器, 予 FEV 模式检测 0.4 sFEV (第 0.4 秒用力呼气容积)、FVC (用力肺活量)、0.4sFEV/FVC、MMEF (最大呼气中段流速)。

1.4.3 肺动脉压力检测 本实验使用的肺动脉压力检测系统 (MedLab-U 采集系统) 购自南京美易科技公司, 检测前经皮切开暴露右侧颈静脉, 穿刺插管, 连接压力测定导管及仪器, 对肺动脉压力动态曲线图进行记录, 数据分析, 每次测定选取 5 个连续波谷的平均值^[16]。

1.4.4 肺泡灌洗液中抗氧化酶 (CAT、SOD) 及氧化应激指标 (MDA、LDH) 含量测定 取 3 mL 无菌 NS 反复灌洗支气管 3 次, 收集于无菌管中, 离心后收集上清, 按照过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA) 检测试剂盒说明书操作, 测定各样品孔 OD 值, 根据吸光度值统计出肺泡灌洗液中 CAT、SOD、MDA、LDH 的实际含量。

1.4.5 车前草提取物有效成分鉴定分析 将车前子苷、高车前苷、β-谷甾醇、齐墩果酸、熊果酸、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷、葡萄糖标准品分别用乙醇配置成 1 μg/mL 的标准溶液进样 10 μL 检测; 葡萄糖使用超纯水配置成 1 μg/mL 的标准溶液进样 10 μL 检测。检测所用的仪器为岛津超高效液相色谱仪 (LC-30) 连接 SCIEX 5600+ 质谱仪, 设定好参数及色谱-质谱条件, 进样检测。

1.4.6 车前草提取物有效成分抗氧化能力检测 ① 称取约 50 mg 样品于研钵中, 进行液氮研磨, 研磨后转入 2 mL 离心管中, 加入 1 mL 80% 乙醇, 于 50℃ 200W 条件下超声振荡 30 min (间隔 5 min 振荡混匀一次), 室温下 12000 rpm, 离心 10 min, 取上清待测; ② 用 80% 乙醇稀释各标准品至 1 mg/mL 待测; ③ 可见分光光度计预热 30 min 并调至 570 nm, 蒸馏水调零, 所有试剂至室温 (25℃); ④ 在 EP 管中依次加入样本混匀, 于 37℃ 反应 10 min, 使用超氧阴离子清除能力试剂盒检测, 于波长 570 nm 下测定吸光值 A。⑤ 根据计算公式: 超氧阴离子清除率 I% = $[1 - (A_{\text{测定}} - A_{\text{对照}}) \div A_{\text{空白}}] \times 100\%$, 计算出 PW 内有效成分的超氧阴离子清除率^[15]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件对肺动脉压力、肺功能、肺泡灌洗液中抗氧化酶及氧化应激指标进行统计分析, 并表示为均值±标准差。Cont 组与 HPH 组、PW 组与 HPH 组之间成对比较, 采用两独立样本均数 T 检验。若 P<0.05 则认为差异有统计学意义, P<0.01 差异有显著性。

2 结果

2.1 各组大鼠日常表现

HPH 组大鼠反应较迟钝,虚弱无力,体毛稀疏,蜷缩少动,精神倦怠,食量和体重下降;Cont 组大鼠反应灵活,体毛浓密,食量和体重正常;PW 组大鼠的反应、精神、体毛、食量和体重均处于 Cont 组和 HPH 组之间。

2.2 肺功能、肺动脉压力检测

与 Cont 组比,HPH 组 0.4sFEV、FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF 均显著降低 (** $P<0.01$);与 HPH 组比,HPH+PW 组上述指标均显著增高 ($^{##}P<0.01$)。与 Cont 组比,HPH 组 mPAP 显著增高 (** $P<0.01$);与 HPH 组比,HPH+PW 组 mPAP 显著降低 ($^{##}P<0.01$)。

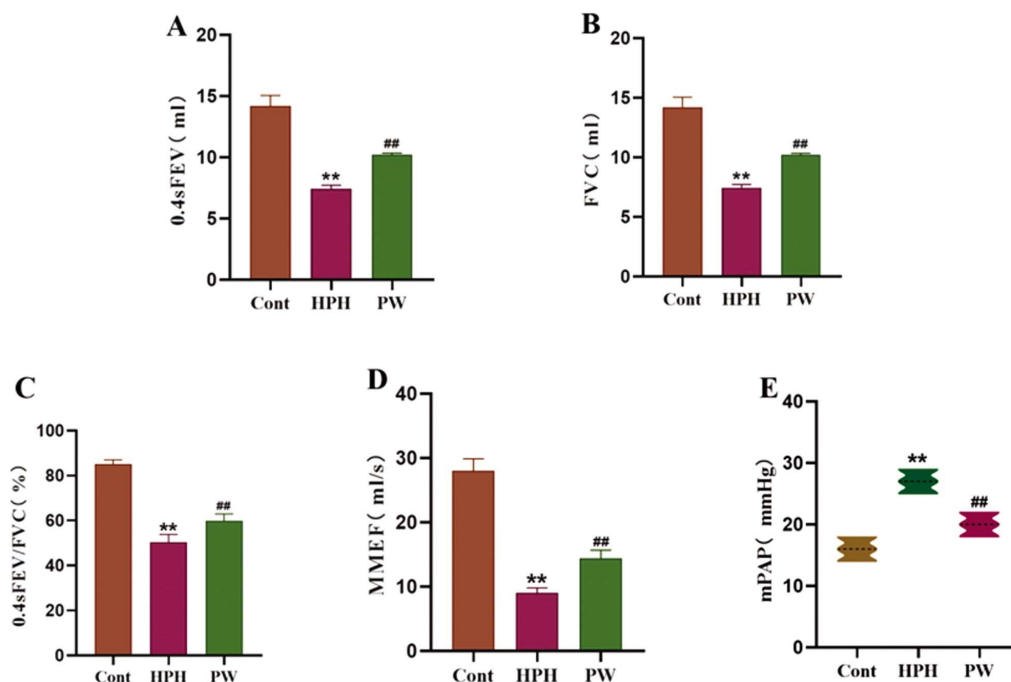


图 1 1A-1D 为气管插管检测各组大鼠肺功能指标(0.4sFEV、FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF);1E 为右心导管检测各组大鼠肺动脉平均压(mPAP); Fig.1 1A-1D are the pulmonary function indexes (0.4sFEV, FVC, 0.4sFEV/FVC, MMEF) detected by endotracheal intubation; 1E is the mean pulmonary artery pressure (mPAP) detected by right heart catheterization;

Note: N=6, $\bar{x} \pm s$, * means compared with Cont group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, # means compared with HPH group, # $P<0.05$, $^{##}P<0.01$.

2.3 肺泡灌洗液中抗氧化酶(SOD、CAT)及氧化应激指标(LDH、MDA)含量测定

与 Cont 组比,HPH 组大鼠 SOD、CAT 显著降低 (** $P<0.01$),LDH、MDA 显著升高 (** $P<0.01$)。与 HPH 组比,HPH+PW 组大鼠 SOD、CAT 显著增高 ($^{##}P<0.01$),LDH、MDA 显著降低 ($^{##}P<0.01$)。

2.4 液相色谱-质谱分析鉴定车前草提取物有效成分

PW 分析鉴定出 β -谷甾醇(β -Sitosterol)、车前子苷(Psyllium)、京尼平苷酸(Geniposide)、高车前苷(Homo phytoside)、葡萄糖(Glucose)、齐墩果酸(Oleanolic acid)、桃叶珊瑚苷(Aucubin, AU)、熊果酸(Ursolic acid)8 种有效成分。

2.5 车前草提取物有效成分的抗氧化能力检测

PW 各有效成分超氧阴离子清除率为: β -Sitosterol 21.5%、Psyllium 50.6%、Geniposide 53.75%、Homo phytoside 20.39%、Glucose 11.49%、Oleanolic acid 21.78%、Aucubin 65.9%、Ursolic acid 13.72%。

3 讨论

慢性缺氧引起机体氧化应激反应升高,刺激肺动脉平滑肌细胞过度增殖,导致肺动脉血管重塑,从而出现肺动脉压力升

高,是 HPH 重要的病理生理特征^[16-18],但迄今为止,HPH 患者肺动脉血管重塑的关键环节尚不清楚。有研究表明,缺氧能降低机体内抗氧化酶的表达及活性,如抗氧化酶(SOD、CAT、GSH-PX、GR)生成减少,抗氧化活力降低,机体产生大量活性氧(ROS),诱导 LDH、MDA、GSH/GSSH 等氧化应激指标增高,刺激 PSMCs 增殖,进而肺动脉平滑肌层变厚,肺动脉管腔变窄,血管重塑加重,肺动脉压力增高,促进 HPH 的发生与发展^[19-21]。因此,如何有效提高 HPH 患者抗氧化能力,减轻氧化应激反应,成为治疗 HPH 潜在方法之一,近年来备受关注。

随着 2021 年 1 月国务院《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》通知的发布,中草药的开发与研究越来越受重视^[22]。PW 最早被《神农本草经》收录入药,列为上品,药用价值高,其内有很多种化学成分,目前已知的有效成分包括黄酮及其苷类、多糖类化合物、三萜与苯乙醇苷类物质、环烯醚萜及其苷类、微量元素及挥发油等^[23]。多糖类化合物主要由 D-葡萄糖酸、D-葡萄糖、D-半乳糖及 L-阿拉伯糖等组成,研究表明多糖类化合物具有抗氧化及增强免疫力的作用:Taha Barkaoui 等发现 PW 提取物中的多糖类化合物能降低乙酸铅中毒大鼠血清中的丙二醛(MDA)水平、提高超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的水平,使大鼠抗

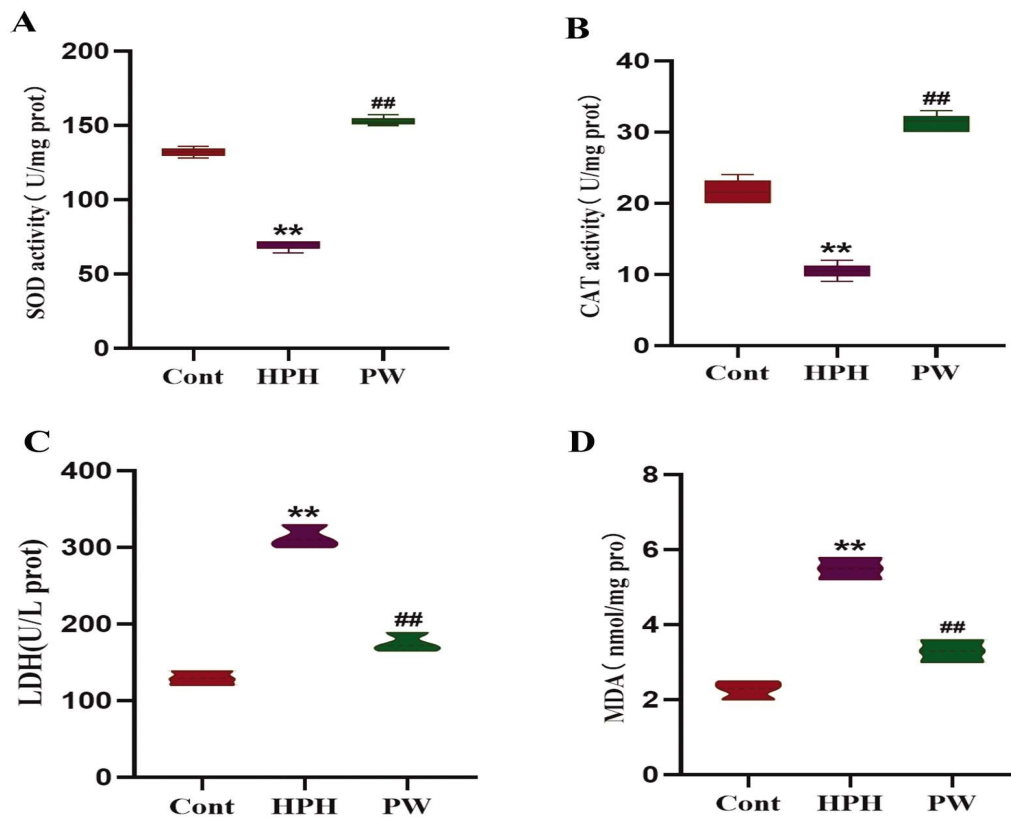


图 2 3A-3B 为肺泡灌洗液中抗氧化酶(SOD、CAT)含量;3C-3D 为肺泡灌洗液中氧化应激指标(LDH、MDA)含量;

Fig.2 3A-3B are the contents of antioxidant enzymes (SOD, CAT) in the bronchoalveolar lavage fluid; 3C-3D are the contents of oxidative stress indicators (LDH, MDA) in the bronchoalveolar lavage fluid.

Note: $n=6$, $\bar{x} \pm s$, * means compared with Cont, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, # means compared with HPH, # $P<0.05$, ## $P<0.01$.

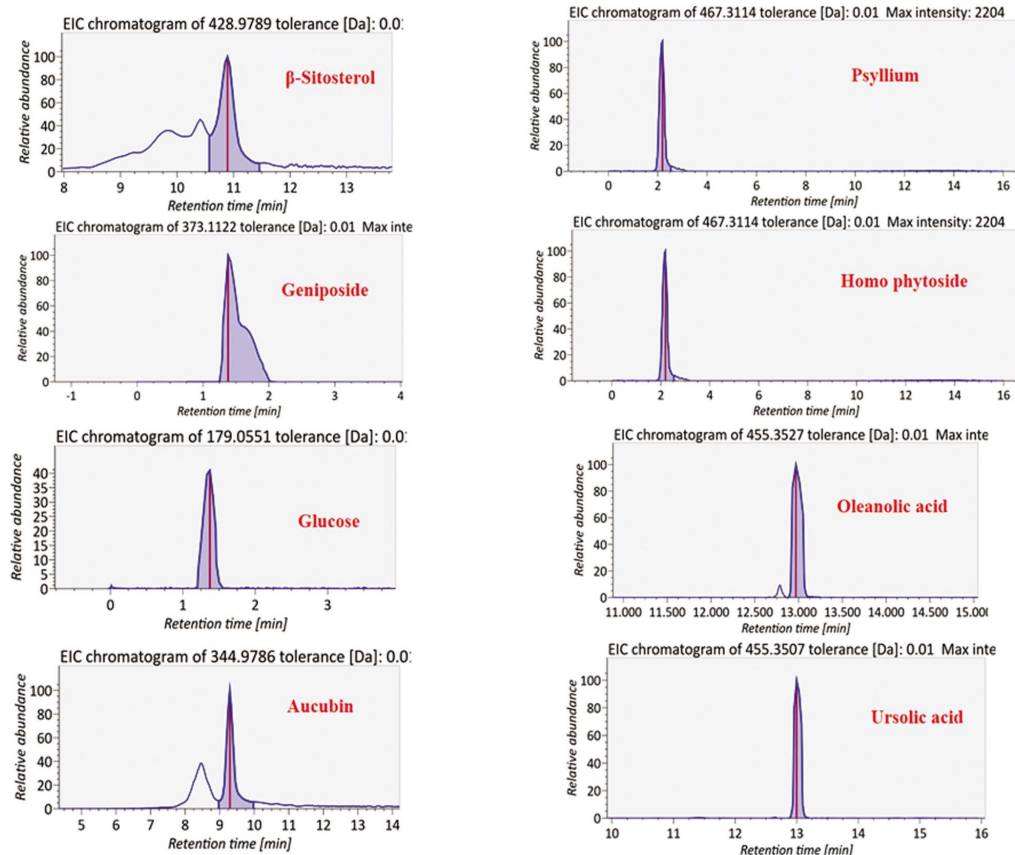


图 3 PW 有效成分液相色谱 - 质谱分析鉴定

Fig.3 Identification of the active ingredients of PW by liquid chromatography-mass spectrometry

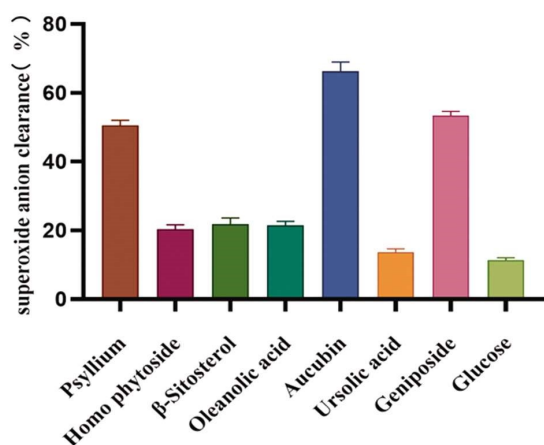


图4 车前草提取物中不同有效成分的超氧阴离子自由基清除率

Fig.4 Superoxide anion free radical scavenging rate of different active ingredients in psyllium extract

氧化能力提升^[24,25];Han N等发现PW提取物中的多糖类化合物(1-鼠李糖,半乳糖,阿拉伯糖,葡萄糖和d-半乳糖醛酸)可以清除羟基(OH⁻)、1,1-二苯基-2-吡啶并胍基(DPPH)和2,2-叠氮基双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)酸(ABTS)自由基,以此发挥抗氧化作用^[26]。本项目前期在进行COPD相关课题研究时亦证实了PW具有抗氧化性,我们发现COPD大鼠中伴有HPH的比例约80%,使用PW粗略提取物干预伴有HPH表现的大鼠,可提高大鼠抗炎能力,抑制缺氧诱导因子(HIF-1 α)表达,减轻炎症反应,改善肺动脉重塑、降低肺动脉压力。车前草能抑制HIF-1 α 表达,表明PW具有较强的抗氧化能力^[27]。但是PW中发挥抗氧化的有效成分是什么,PW是否可以通过提高HPH大鼠抗氧化能力,减轻氧化应激反应,从而降低肺动脉压力并改善肺功能呢?这一问题引起我们的思考。在本研究中,为了排除前期研究COPD模型的干扰,我们使用常压低氧舱重新制作HPH大鼠模型,再次使用车前草提取物干预HPH模型鼠,研究发现大鼠肺泡灌洗液抗氧化酶(SOD、CAT)含量显著提升,氧化应激指标(LDH、MDA)明显减少,大鼠肺动脉压力降低,肺功能改善。为了分析并鉴定PW中发挥抗氧化作用的主要成分,我们对PW有效成分进行液相色谱-质谱分析,经超氧阴离子清除能力检测发现AU抗氧化能力最强。AU是杜仲、车前草、地黄等中药材的有效成分之一,其化学名为 β -D-吡喃葡萄糖苷,属于环烯醚萜苷类化合物,是最具生物活性的天然抗氧化剂及解毒剂之一^[28,29],在治疗剂量内对细胞及动物几乎无毒副作用^[30]。有研究表明在神经退行性疾病大鼠模型中,AU可显著减轻H₂O₂诱导的PC12细胞核损伤,降低氧化应激水平,提高抗氧化酶活性,减少PC12凋亡^[31]。AU还可清除创伤性脑损伤大鼠过度生成的ROS,减轻脑水肿,改善神经和认知缺陷^[32]。众多研究表明AU是中草药抗氧化的“明星化合物”,有关AU的抗氧化研究是近年的热点话题,我们前期已证实PW可改善HPH大鼠肺动脉血管重塑,降低肺动脉压力,但具体机制尚不明确^[27],结合本研究我们推测PW提取物中的AU可能具有抑制PASMCs增殖的功效,直接参与改善HPH大鼠肺动脉血管重塑,目前AU与HPH的相关研究暂未见报导。

综上所述,我们研究发现PW具有较强的抗氧化性,研究表明,其可下调HPH大鼠氧化应激指标,因而有助于降低肺动脉压力,改善肺功能。在PW的众多有效成分中其AU的抗氧化能力最强,但AU是否能进一步提高HPH大鼠抗氧化能力,改善肺动脉重塑,降低肺动脉压力,有待我们后续深入研究。

参考文献(References)

- [1] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (5): 557-582
- [2] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and Hypoxia [J]. Eur Respir J, 2019, 53 (1): 1801914
- [3] 中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(01): 11-51
- [4] de Raaf MA, Schalij I, Gomez-Arroyo J, et al. SuHx rat model: partly reversible pulmonary hypertension and progressive intima obstruction [J]. Eur Respir J, 2014, 44(1): 160-168
- [5] Barman SA, Li X, Haigh S, et al. Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(5): L784-L797
- [6] Chi PL, Cheng CC, Hung CC, et al. MMP-10 from M1 macrophages promotes pulmonary vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(1): 331-348
- [7] Mukherjee S, Pujol CA, Jana S, et al. Chemically sulfated arabinoxylans from Plantago ovata seed husk: Synthesis, characterization and antiviral activity[J]. Carbohydr Polym, 2021, 256: 117555
- [8] Farcaş AD, Moş AC, Părvu AE, et al. In Vivo Pharmacological and Anti-inflammatory Evaluation of Xerophyte Plantago sempervirens Crantz[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 5049643
- [9] Genc Y, Harput US, Saracoglu I. Active compounds isolated from Plantago subulata L. via wound healing and antiinflammatory activity guided studies[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241: 112030
- [10] Fu S, Luo X, Wu X, et al. Activation of the melanocortin-1 receptor by NDP-MSH attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis through PI3K/Akt/Nrf2 pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 8864100
- [11] Ji X, Hou C, Guo X. Physicochemical properties, structures, bioactivities and future prospective for polysaccharides from Plantago L. (Plantaginaceae): A review [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 135: 637-646
- [12] Zhang J, Wen C, Zhang H, et al. Review of isolation, structural properties, chain conformation, and bioactivities of psyllium polysaccharides[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 139: 409-420
- [13] Muhammad BA, Taher M, Mutalabisin MF, et al. Chemical constituents and medical benefits of Plantago major [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 96: 348-360
- [14] Wu EY, Sun WJ, Wang Y, et al. Optimization of Ultrasonic-Assisted Extraction of Total Flavonoids from Abrus Cantoniensis (Abriherba) by Response Surface Methodology and Evaluation of Its Anti-Inflammatory Effect[J]. Molecules, 2022, 27(7): 2036
- [15] 曹静, 罗佳媛, 吴典, 等. 血管内皮生长因子 A 对缺氧性肺动脉高

- 压新生大鼠肺血管重塑的影响及其机制研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(01): 103-110
- [16] Zhang Y, Yuan RX, Bao D. TGF- β 1 promotes pulmonary arterial hypertension in rats via activating RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4988-4996
- [17] 于秀石, 朱佳, 魏丽丽, 等. IGF-1 上调 miR-155 表达对新生大鼠缺氧性肺动脉高压肺组织损伤的影响及其作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 31-38
- [18] Yao J, Fang X, Zhang C, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia induced pulmonary vascular remodeling via the Notch signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 89
- [19] Zhang X, Jing S, Lin H, et al. Anti-fatigue effect of anwulignan via the NRF2 and PGC-1 α signaling pathway in mice [J]. Food Funct, 2019, 10(12): 7755-7766
- [20] Cui Y, Chang R, Zhang T, et al. Chinese Herbal Formula (CHF03) Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Through Inhibiting Lipogenesis and Anti-Oxidation Mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1190
- [21] Sun X, Chen L, He Z. PI3K/Akt-Nrf2 and Anti-Inflammation Effect of Macrolides in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Curr Drug Metab. 2019, 20(4): 301-304
- [22] 《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》印发[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(3): 23-25
- [23] Muhammad BA, Taher, M, Mutalabisin, MF, et al. Chemical constituents and medical benefits of *Plantago major* [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 96: 348-360
- [24] Li Y, Wang X. Chrysin Attenuates High Glucose-Induced BMSC Dysfunction via the Activation of the PI3K/AKT/Nrf2 Signaling Pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 165-182
- [25] Barkaoui T, Hamimed S, Bellamine H, et al. Alleviated Actions of *Plantago albicans* Extract on Lead Acetate-Produced Hepatic Damage in Rats Through Antioxidant and Free Radical Scavenging Capacities [J]. J Med Food, 2020, 23(11): 1201-1215
- [26] Han N, Wang L, Song Z, et al. Optimization and antioxidant activity of polysaccharides from *Plantago depressas* [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 93(Pt A): 644-654
- [27] 钟士杰, 邓堂, 林开文, 等. 车前草提取物对缺氧性肺动脉高压 SD 大鼠模型肺动脉压力、肺功能及炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2035-2039
- [28] Potočnjak I, Marinić J, Batičič L, et al. Aucubin administered by either oral or parenteral route protects against cisplatin-induced acute kidney injury in mice[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 142: 111472
- [29] Wu QQ, Xiao Y, Duan MX, et al. Aucubin protects against pressure overload-induced cardiac remodelling via the β 3 -adrenoceptor-neuronal NOS cascades[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(9): 1548-1566
- [30] Huang TL, Yang SH, Chen YR, et al. The therapeutic effect of aucubin-supplemented hyaluronic acid on interleukin-1 β -stimulated human articular chondrocytes[J]. Phytomedicine, 2019, 53: 1-8
- [31] Xue HY, Gao GZ, Lin QY, et al. Protective effects of aucubin on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells[J]. Phytother Res, 2012, 26(3): 369-374
- [32] Wang H, Zhou XM, Wu LY, et al. Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 188
- (上接第 40 页)
- [22] Chen C, Ni Y, Jiang B, et al. Anti-aging derivatives of cycloastragenol produced by biotransformation [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(16): 2685-2690
- [23] Ghafourian A, Ghafourian S, Sadeghifard N, et al. Vitiligo: symptoms, pathogenesis and treatment [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2014, 27(4): 485-489
- [24] Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan[J]. Clin Drug Invest, 2006, 26(5): 235-246
- [25] Park SH, Kim DS, Kim WG, et al. Terrein: a new melanogenesis inhibitor and its mechanism [J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(22): 2878-2885
- [26] Yu F, Lu Y, Zhong Z, et al. Mitf involved in innate immunity by activating tyrosinase-mediated melanin synthesis in *Perla penguin* [J]. Front Immunol, 2021, 12: 626493
- [27] Zhou S, Zeng H, Huang J, et al. Epigenetic regulation of melanogenesis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 69: 101349
- [28] Wong PM, Yang L, Yang L, et al. New insight into the role of exosomes in vitiligo[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(11): 102664
- [29] Kim ES, Park SJ, Goh MJ, et al. Mitochondrial dynamics regulate melanogenesis through proteasomal degradation of MITF via ROS-ERK activation [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2014, 27(6): 1051-1062
- [30] Hu S, Huang J, Pei S, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide inhibits UVB-induced melanogenesis by antagonizing cAMP/PKA and ROS/MAPK signaling pathways [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7330-7340
- [31] Sun L, Guo C, Yan L, et al. Syntenin regulates melanogenesis via the p38 MAPK pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 733-738
- [32] Bellei B, Maresca V, Flori E, et al. p38 regulates pigmentation via proteasomal degradation of tyrosinase [J]. J Biol Chem, 2010, 285(10): 7288-7299