

## 苦参碱调控PI3K/AKT信号通路对呼吸道合胞病毒感染小鼠肺部炎症的作用机制研究

俞艳梅<sup>1</sup>,詹 峰<sup>1</sup>,钟 冲<sup>1</sup>,吴向英<sup>1</sup>,李维春<sup>2</sup>,王 勇<sup>3</sup>,廖万清<sup>4</sup>,杜明威<sup>4</sup>,杨利华<sup>5</sup>

(1.安徽医科大学附属滁州医院/滁州市第一人民医院儿科,滁州 239000;2.安徽医科大学附属滁州医院/滁州市第一人民医院检验科,滁州 239000;3.安徽医科大学附属滁州医院/滁州市第一人民医院药剂科,滁州 239000;4.上海市医学真菌分子生物学重点实验室,上海 200003;5.东部战区海军医院急诊科,舟山 316000)

**摘要** 目的:基于PI3K/AKT信号通路观察苦参碱对呼吸道合胞病毒(RSV)感染小鼠的保护作用机制。方法:采用RSV病毒悬液滴鼻感染C57BL/6J小鼠建立模型。实验分为3组:对照组、RSV组、RSV+苦参碱组,每组10只。苏木精—伊红(HE)染色及Masson染色法观察小鼠肺组织病理学变化,酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定小鼠肺泡灌洗液炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白介素-6(IL-6)水平,蛋白免疫印迹(western blotting)检测肺组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Bax、Bcl-2、Caspase-3及PI3K/AKT信号通路关键蛋白的表达,免疫组化检测肺组织Bax、Caspase-3、PI3K、AKT表达。结果:与对照组比较,RSV组可见明显肺水肿,肺组织细胞呈现染色体聚集,核膜收缩,出现显著的肺部病变症状,同时,肺组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平上升,Bax和Caspase-3表达水平升高,Bcl-2、P-PI3K、P-AKT表达水平降低(均P<0.05)。与RSV组相比,RSV+苦参碱组小鼠肺水肿显著缓解,肺部病变症状显著减轻,肺组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Bax、Caspase-3表达水平显著降低,Bcl-2、P-PI3K、P-AKT表达显著升高(均P<0.05)。结论:苦参碱可抑制RSV导致的小鼠肺部炎症反应,促进肺组织细胞凋亡,其机制可能与激活PI3K/AKT信号通路有关。

**关键词** 呼吸道合胞病毒;苦参碱;PI3K/AKT信号通路

**中图分类号:**R725.6   **文献标志码:**A   **文章编号:**1005-930X(2024)07-0996-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.008

### Exploring the mechanism of matrine on lung inflammation in mice infected with respiratory syncytial virus by regulating PI3K/AKT signaling pathway

YU Yanmei<sup>1</sup>, ZHAN Feng<sup>1</sup>, ZHONG Chong<sup>1</sup>, WU Xiangying<sup>1</sup>, LI Weichun<sup>2</sup>, WANG Yong<sup>3</sup>, LIAO Wanqing<sup>4</sup>, DU Mingwei<sup>4</sup>, YANG Lihua<sup>5</sup>. (1. Department of Pediatrics, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University / Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou 239000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University / Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou 239000, China; 3. Department of Pharmacy, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University / Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou 239000, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Medical Fungal Molecular Biology, Shanghai 200003, China; 5. Department of Emergency, Eastern Theater Command Naval Hospital, Zhoushan 316000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the protective mechanism of matrine against respiratory syncytial virus (RSV) infection in mice based on the PI3K/AKT signaling pathway. **Methods:** The model of C57BL/6J mice infected with RSV virus by suspension nasal drops was established. The experiment was divided into three groups: control group, RSV group, RSV+matrine group, with 10 mice in each group. Pathological changes in mouse lung tissue

[基金项目] 滁州市科技计划项目(No.2022ZD012)

[通信作者] 詹峰,E-mail:FengZhan23z@163.com;杨利华,E-mail:yanglihua92@163.com

[收稿日期] 2024-04-25

were observed using hematoxylin-eosin staining (HE) and Masson staining. The levels of inflammatory factors tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) in pulmonary alveolar lavage fluid of mice were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blotting was performed to detect the expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Bax, Bcl-2, Caspase-3 and key proteins in the PI3K/AKT signaling pathway in lung tissue, and immunohistochemistry was used to detect the expression of Bax, Caspase-3, PI3K and AKT in lung tissue. **Results:** Compared with the control group, mice in the RSV group exhibited significant pulmonary edema, chromosomal aggregation in lung tissue cells, nuclear membrane pyknosis, marked symptoms of lung lesions, increased levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in lung tissue, increased expression levels of Bax and Caspase-3, and decreased expression levels of Bcl-2, P-PI3K and P-Akt (all  $P < 0.05$ ). Compared with the RSV group, mice in the RSV+matrine group showed significantly alleviated pulmonary edema and pulmonary disease symptoms, significantly decreased expression levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Bax and Caspase-3 in lung tissue, and significantly increased expression levels of Bcl-2, P-PI3K and P-Akt (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Matrine can inhibit the RSV-induced lung inflammation in mice and promote lung cell apoptosis, and its mechanism may be related to the activation of PI3K/AKT signaling pathway.

**Keywords** respiratory syncytial virus; matrine; PI3K/AKT signal pathway

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)属于副黏病毒科的肺病毒属,仅有一种血清型,主要经空气飞沫和密切接触传播。RSV主要引起6个月以下婴儿患细支气管炎和肺炎等下呼吸道感染,以及较大儿童和成人的鼻炎、感冒等上呼吸道感染。RSV是免疫功能低下个体感染的主要病原体,并与持续性喘息和哮喘的发展有关,严重影响婴幼儿和老年人的健康。在全球范围内,RSV作为婴幼儿病毒性下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI),包括细支气管炎和肺炎)的主要原因,在5岁以下儿童中导致3 300万例新的急性LRTI发作,每年导致360万人住院,约10万人因RSV死亡;在65岁以上的成年人中,RSV占LRTI的5%~10%<sup>[1]</sup>。RSV感染是造成婴幼儿病毒性呼吸道感染住院的首要因素,严重危害儿童健康,尤其对早产儿、患有先天性心脏病或原发性免疫缺陷的婴幼儿造成的疾病更重。RSV感染引起的肺炎在临幊上被认为是一种常见的间质性肺炎类型,特别是在婴幼儿中。患者常常出现持续高热、频繁的咳嗽以及呼吸急促的症状。RSV感染可能会更加严重,导致呼吸功能严重受损,甚至出现心力衰竭等危及生命的并发症<sup>[2]</sup>。目前,临幊上主要采用抗病毒药物来治疗RSV感染,以期减轻症状和缩短疾病持续时间。然而,由于对RSV感染的机制了解不足,现有的抗病毒药物并不针对RSV肺炎的病因进行治疗,因此疗效有限且副作用较多<sup>[3-4]</sup>。

PI3K/AKT通路是一种细胞内信号转导途径,响应细胞外信号,促进代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成。这一过程是通过一系列下游底物的丝氨酸或苏氨酸磷酸化介导的,涉及的关键基因为磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)。PI3K是一种重要的细胞内信号传导酶,具有双重活性,既能作为丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine kinase proteins, Ser/Thr)激酶,也能作为磷脂酰肌醇激酶。其参与调节多种细胞功能,包括增殖、分化和葡萄糖转运等。AKT是一种Ser/Thr特异性蛋白激酶,在细胞存活和凋亡中起着重要作用。研究表明,PI3K-AKT信号通路在调控细胞抗病毒、抗炎症进程中发挥重要作用<sup>[5-6]</sup>。

苦参碱(图1)是从苦参中提取的生物活性成分,具有抗病毒和抗炎等功效,并且不会引起明显的毒性或副作用<sup>[7]</sup>。研究表明,苦参碱具有潜在的治疗急性重症胰腺炎诱导的急性肺损伤的能力。结果显示,苦参碱通过激活UCP2/SIRT3/PGC1 $\alpha$ 信号通路来发挥其保护作用<sup>[8]</sup>。然而,目前关于苦参碱对RSV感染小鼠的作用和机制尚未有报道<sup>[8]</sup>。本研究通过建立小鼠RSV感染模型,探讨苦参碱对RSV感染后肺部损伤的保护作用及其对PI3K/AKT信号通路的调控作用,为RSV感染的治疗提供新思路。

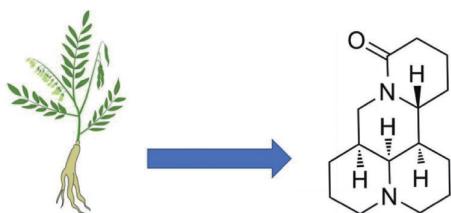


图1 苦参碱的来源及结构式

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

取30只SPF级雄性C57BL/6J小鼠,6~8周龄,体质量( $(22.1\pm2.2)$ g),购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物生产许可证号为:SCXK(京)2019-0010。所有小鼠饲养在恒温22~24℃、湿度50%~60%、12 h 明暗交替的环境中。本实验已取得滁州市第一人民医院伦理委员会审核通过(编号:CZDYRM-20230826)。

### 1.2 病毒毒株

RSV(RSV-Long)毒株由中国预防医学科学院病毒所提供,保存于液氮罐中。

### 1.3 药物与主要试剂

苦参碱(批号:217-06-13,纯度≥98%)由成都瑞芬思德丹生物科技有限公司提供。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒由上海碧云天生物科技有限公司提供;TNF- $\alpha$ 抗体、IL-1 $\beta$ 抗体、IL-6抗体、Bax抗体、Bcl-2抗体、Caspase-3抗体、 $\beta$ -actin抗体、AKT抗体、磷酸化(phosphorylation, P-)AKT抗体、PI3K抗体均由武汉三鹰生物科技有限公司提供;P-PI3K抗体由江苏亲科生物研究中心有限公司提供。

### 1.4 实验仪器

Multiskan FC酶标仪由赛默飞世尔科技(中国)有限公司提供;RM2135组织切片机由德国Leica公司提供;蛋白印迹电泳仪和凝胶电泳图像分析仪由伯乐生命医学产品(上海)有限公司提供。

### 1.5 方法

**1.5.1 造模、分组及给药** 将30只C57BL/6J小鼠随机分为对照组、RSV组和RSV+苦参碱组,每组10只。除对照组外,其余各组均用乙醚麻醉,然后滴鼻感染RSV病毒液(100 μL/d),持续2 d,建立RSV感染模型。对照组用等体积磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)滴鼻。RSV组和RSV+苦参碱组在感染后的2 h内,腹腔注射苦参碱(100 mg/kg),连续注射3 d,同时对照组则注射等体积的

PBS溶液。感染和给药结束后,收集小鼠的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和肺组织样本。

**1.5.2 肺组织病理学观察** 取小鼠部分新鲜肺组织,用4%多聚甲醛固定24 h,石蜡包埋、切片,4 μm厚连续切片,行苏木精—伊红(HE)染色、Masson染色,显微镜下观察肺组织病理学变化。采用Smith评分方法<sup>[9]</sup>评估肺损伤(包括肺水肿、肺泡及间质炎症、肺泡及间质出血、肺不张和透明膜形成等),采用半定量分析方法,无损伤为0分,病变范围<25%为1分,病变范围25%~50%为2分,病变范围>50%~75%为3分,病变>75%为4分。总肺损伤评分为上述两项评分之和。每张切片选择10个高倍镜视野,取平均值。

**1.5.3 免疫组化染色检测Bax、Caspase3、P-AKT和P-PI3K蛋白表达** 取各组肺组织石蜡切片,根据试剂盒说明书步骤进行免疫组化染色。根据细胞染色强度进行评分,无阳性着色(阴性)为0分,淡黄色(弱阳性)为1分,棕黄色(阳性)为2分,棕褐色(强阳性)为3分;根据阳性细胞百分比进行评分,≤25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分,将两项评分相乘得出最终评分。

**1.5.4 小鼠肺泡灌洗液(BALF)中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平检测** 收集各组BALF,离心,取上清液,按照ELISA试剂盒说明书步骤进行操作,用酶标仪检测吸光度,绘制标准曲线,计算BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的含量。

**1.5.5 蛋白免疫印迹(western blotting)检测** 取小鼠肺组织,用RIPA裂解液在冰上裂解30 min,离心,取上清液;用BCA法检测蛋白浓度;取20 μg蛋白,SDS-PAGE电泳分离蛋白,将蛋白转移至PVDF膜;5%脱脂牛奶封闭1 h以阻止非特异性结合,加入一抗TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、Bax、Bcl-2、Caspase-3、 $\beta$ -actin、AKT、P-AKT、PI3K、P-PI3K稀释液(均1:1 000)摇床4℃孵育过夜,洗膜,加入兔抗羊IgG抗体稀释液(1:8 000)室温下孵育2 h;ECL显色,RAD凝胶电泳图像分析仪捕获蛋白条带图像。用Image J软件分析蛋白质条带灰度值。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析,并使用GraphPad Prism 9.0进行图表制作。多组间的比较采用单因素分析,组间两两比较采用LSD-t检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织病理学的影响

HE染色结果显示,对照组肺泡间隔均匀,无明显增厚或变粗现象,肺泡腔内无水肿及渗出液,支气管及其周围无炎性细胞浸润,支气管腔内也无炎性细胞或分泌物等异常情况;毛细血管未见扩张、充血或出血等病理改变。RSV组肺泡间隔显著增宽,厚度不均一,部分肺泡出现充血、出血等病理变化;炎性细胞大量聚集,主要以淋巴细胞为主,肺泡腔内炎性细胞充满,甚至可见淡红色透明水肿液和红细胞;支气管及其周围也大量聚集炎性细胞,管腔内充满炎性细胞和其他分泌物;RSV+苦参碱组可见肺泡间隔明显变薄,肺泡内炎性细胞明显减少,肺泡毛细血管充血、水肿现象也显著减轻,见图2A。

Masson染色结果显示,RSV组肺组织出现严重坏死和结缔组织增生,RSV+苦参碱组缓解这个情况,见图2B。与RSV组比较,RSV+苦参碱组的肺

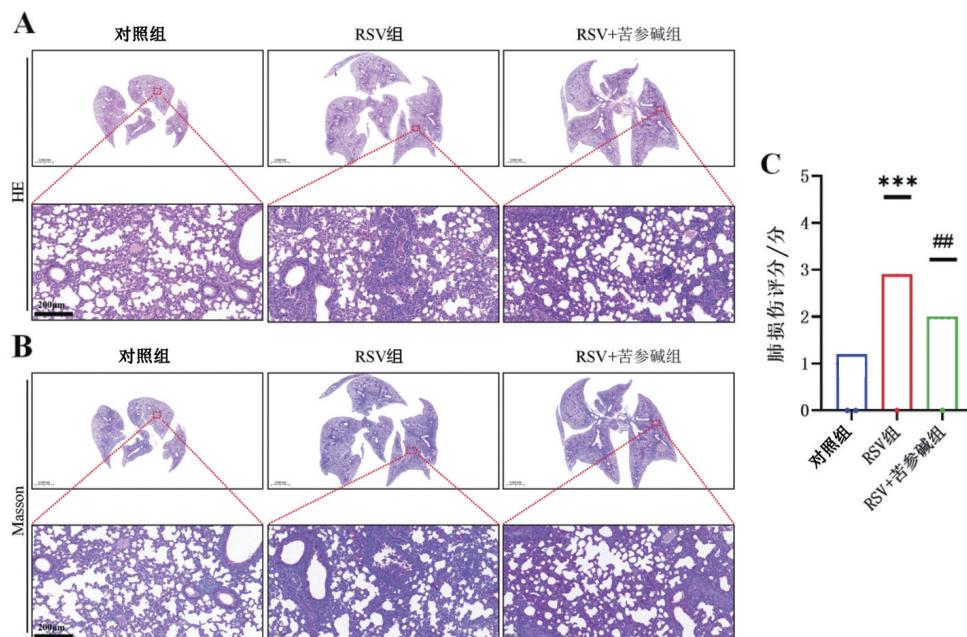
组织坏死和结缔组织增生显著减少( $P<0.01$ ),见图2C。

## 2.2 苦参碱对RSV感染小鼠BALF中炎症因子水平的影响

如图3所示,RSV组小鼠BALF中的炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6水平较对照组显著上升( $P<0.001$ );与RSV组相比,RSV+苦参碱组小鼠BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6水平下降( $P<0.05$ )。

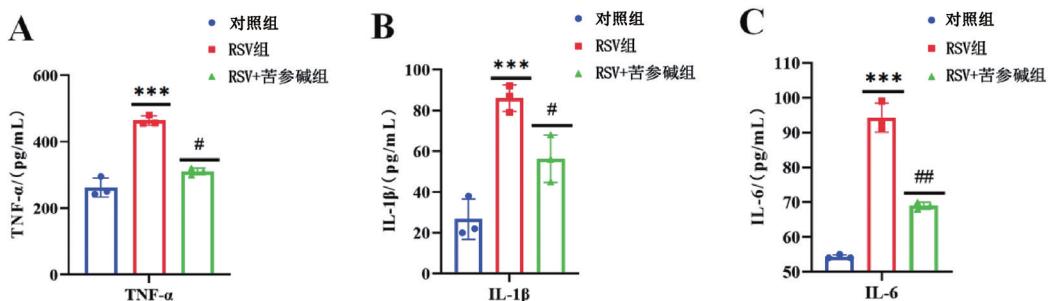
## 2.3 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织炎症因子水平的影响

与对照组比较,RSV组小鼠肺组织中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6蛋白表达水平显著升高( $P<0.001$ );与RSV组相比,RSV+苦参碱组小鼠肺组织中的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ ),见图4。



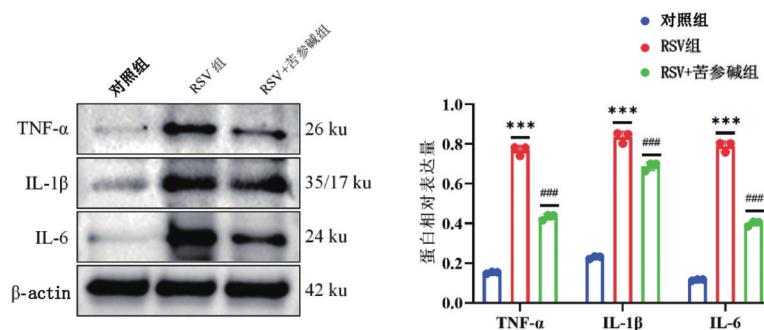
A:各组HE染色图( $\times 100$ );B:各组Masson染色图( $\times 100$ );C:各组肺损伤评分比较;与对照组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与RSV组比较,## $P<0.01$ 。

图2 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织病理学的影响



与对照组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与RSV组比较,## $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

图3 苦参碱对RSV感染小鼠BALF中TNF- $\alpha$ (A)、IL-1 $\beta$ (B)及IL-6(C)水平的影响



与对照组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与RSV组比较,## $P<0.001$ 。

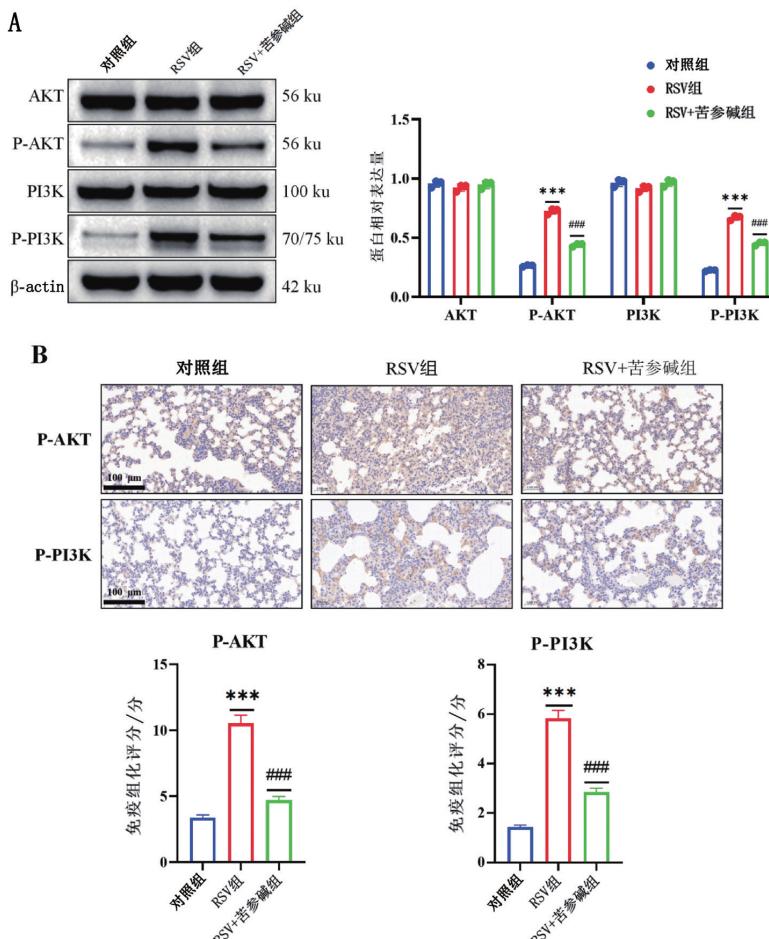
图4 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6蛋白表达的影响

#### 2.4 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的影响

与对照组相比,RSV组小鼠肺组织中P-AKT、P-PI3K蛋白表达水平上升( $P<0.05$ );与RSV组相比,RSV+苦参碱组P-AKT、P-PI3K蛋白表达水平显著降低( $P<0.05$ );各组AKT和PI3K蛋白表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图5。

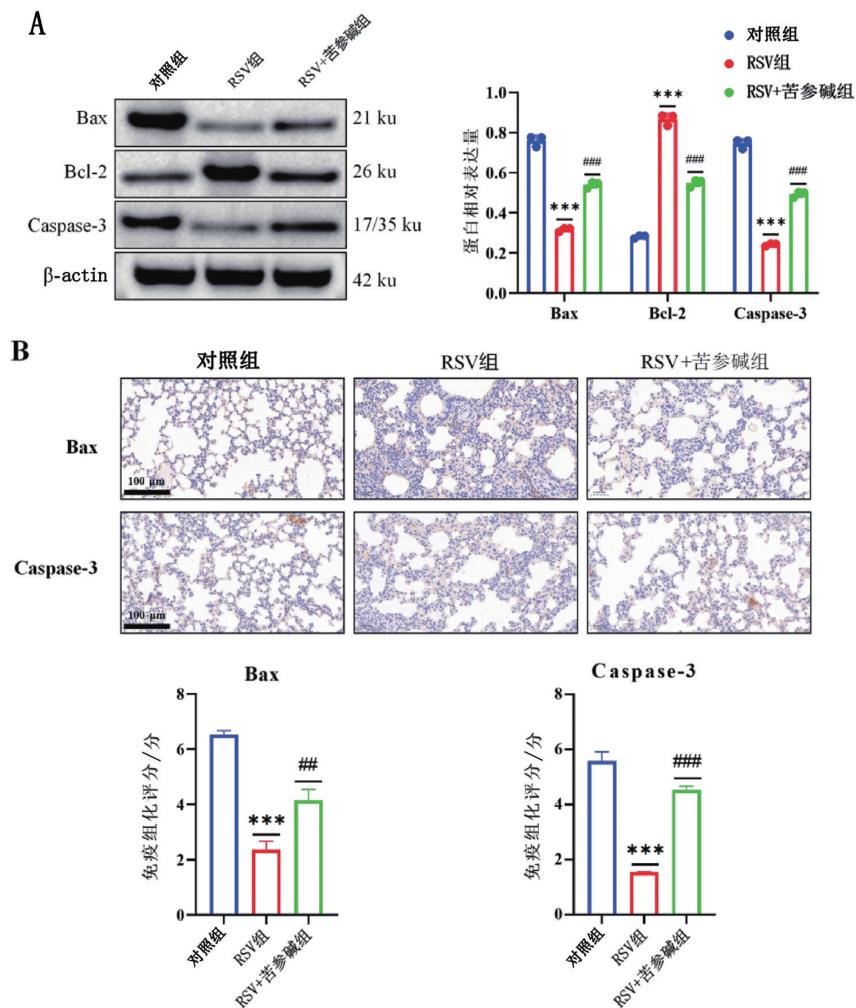
#### 2.5 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织增殖及凋亡蛋白表达水平的影响

与对照组相比,RSV组小鼠肺组织中凋亡相关蛋白Bax、Caspase-3表达水平显著降低,Bcl-2蛋白的表达水平上升(均 $P<0.05$ );与RSV组相比,RSV+苦参碱组Bax、Caspase-3蛋白表达水平显著上升,Bcl-2蛋白表达水平降低( $P<0.05$ ),见图6。



A: Western blotting结果及定量结果比较;B:免疫组化分析;与对照组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与RSV组比较,## $P<0.001$ 。

图5 苦参碱对RSV感染小鼠肺组织PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的影响



A: Western blotting 结果及定量结果比较;B: 免疫组化分析;与对照组比较,\*\*\* $P<0.001$ ;与 RSV 组比较,## $P<0.01$ ,### $P<0.001$ 。

图6 苦参碱对 RSV 感染小鼠肺组织凋亡蛋白表达水平的影响

### 3 讨 论

RSV 是广泛存在的呼吸道病原体,在全球范围内造成许多疾病。临幊上,RSV 感染常表现为发热、咳嗽、呼吸困难等症状,严重情况下可能导致器官损伤及其他并发症。据统计,RSV 感染在学龄前儿童下呼吸道感染中占比达 60%,是导致婴幼儿肺炎的主要危险因素之一<sup>[10]</sup>。尽管利巴韦林和免疫球蛋白在临幊上被广泛使用以减轻 RSV 感染患者的症状,但它们存在严重的毒副作用,并且 RSV 感染的高反复率限制了它们的长期应用。鉴于这些问题,寻找一种新的治疗方法显得尤为重要。本研究通过建立 RSV 感染小鼠模型,旨在探索苦参碱是否具有保护肺组织免受 RSV 感染损害的潜力,以期为 RSV 感染的治疗提供新的治疗策略和理论基础。

苦参碱是一类生物碱,由豆科植物苦参、山豆

根等植物通过有机溶剂提取而成。它具有广泛的生物学活性,包括抗氧化、降血糖以及抗肿瘤等作用<sup>[11]</sup>。近年来,研究人员对苦参碱的药理作用进行了深入研究,并发现其具有抑制已激活的炎症信号通路的能力。这种作用使得苦参碱成为一种潜在的抗炎药物。Li 等<sup>[12]</sup>研究显示,苦参碱可能通过影响 NF-κB 信号通路来调节炎症反应,从而具有潜在的抗炎作用。本研究采用 RSV 作为感染剂,通过滴鼻接种的方式将其引入 C57BL/6J 小鼠体内,成功建立了 RSV 感染肺炎的小鼠模型。观察结果显示,RSV 组小鼠的肺间隔出现明显的增宽。同时,肺泡壁上皮细胞也显示受损,在肺间质中可观察到炎性细胞的浸润,进一步证实了肺部炎症反应的存在。此外,肺组织及 BALF 中炎症因子 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 水平显著升高,表明 RSV 肺炎模型建立成功。进一步的研究表明,苦参碱干预后,RSV 感染小鼠

的肺部损伤及纤维化程度显著下降。同时,BALF 中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平明显下降,肺组织中增殖相关蛋白表达显著下降,而凋亡相关蛋白表达明显上升。综上所述,苦参碱不仅能够抑制 RSV 感染引起的肺部损伤,还能够抑制 RSV 诱导的炎症反应。

PI3K/AKT 是一种重要的细胞内信号传导通路,在细胞生物学中具有广泛的影响。该通路通过磷酸化和激活多种蛋白因子,调节细胞的多种生理功能。其中,AKT 是 PI3K 信号传导中的核心分子,能够调节细胞的存活、增殖和代谢等关键过程。而 Caspase-3 则是 PI3K/AKT 通路的下游分子之一,它是一种半胱天冬氨酸蛋白酶,负责介导细胞程序性死亡或凋亡的执行阶段。近年来,大量的体内外实验研究证实 PI3K/AKT 信号通路在肺部炎症反应中扮演着重要的负向调控作用<sup>[13]</sup>。同时,研究显示苦参碱能够通过调节 PI3K/AKT 通路活性来抑制细胞凋亡和缺铁性贫血,从而减轻败血症诱导的心肌损伤<sup>[14]</sup>。但是,关于 PI3K/AKT 信号通路在 RSV 感染肺部后的作用尚未有报道。本研究的结果显示,RSV 组小鼠肺组织中 PI3K/AKT 信号通路被激活,P-PI3K 及 P-AKT 蛋白表达显著上升。然而,苦参碱干预后,小鼠肺组织中 P-PI3K 及 P-AKT 蛋白表达明显下降,表明苦参碱能够抑制 RSV 小鼠肺组织中的 PI3K/AKT 信号通路,从而减轻炎症反应。

综上所述,苦参碱作为一种生物活性化合物,在减轻 RSV 感染引起的肺部损伤和炎症反应中发挥着重要作用。研究表明,苦参碱可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,降低炎症因子的释放和炎性细胞的浸润,从而保护肺组织免受 RSV 感染的损害。然而,除了 PI3K/AKT 通路之外,苦参碱是否还通过调节其他信号通路来影响肺部损伤的发展尚不清楚。进一步的研究有助于全面了解苦参碱的作用机制,并为其在 RSV 感染治疗中的临床应用提供更多的理论依据。

## 参考文献:

- [1] RAMILO O, RODRIGUEZ- FERNANDEZ R, MEJIAS A. Respiratory syncytial virus infection: old challenges and new approaches[J]. The journal of infectious diseases, 2023, 228(1): 4-7.
- [2] NAM H H, ISON M G. Respiratory syncytial virus infection in adults[J]. BMJ, 2019, 366: l5021.
- [3] AGAC A, KOLBE S M, LUDLOW M, et al. Host responses to respiratory syncytial virus infection[J]. Viruses, 2023: 15.
- [4] 徐淑静, 刘新泳, 展 鹏. 呼吸道合胞病毒抑制剂研究新进展[J]. 药学学报, 2020, 55(4): 597-610.
- [5] THAPA N, CHEN M, HORN H T, et al. Anderson, phosphatidylinositol-3-OH kinase signalling is spatially organized at endosomal compartments by microtubule-associated protein 4 [J]. Nature cell biology, 2020, 22:1357-1370.
- [6] BASILE M S, CAVALLI E, MCCUBREY J, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway: A potential pharmacological target in COVID-19[J]. Drug discovery today, 2022, 27: 848-856.
- [7] LIU F, LI Y, YANG Y, et al. Study on mechanism of matrine in treatment of COVID-19 combined with liver injury by network pharmacology and molecular docking technology[J]. Drug delivery, 2021, 28: 325-342.
- [8] JIN H, ZHAO K, LI J, et al. Matrine alleviates oxidative stress and ferroptosis in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by activating the UCP2/SIRT3/PGC1 $\alpha$  pathway[J]. International immunopharmacology, 2023, 117:109981.
- [9] 郑国安, 张俊明, 周艳艳, 等. 三种不同诱因制作急性肺损伤动物模型的比较[J]. 实验动物科学, 2014, 31(4): 21-23, 63.
- [10] SMITH D K, SEALES S, BUDZIK C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children[J]. American family physician, 2017, 95: 94-99.
- [11] 荆宇洁, 杨晓鹃, 郝宏霞, 苦参碱通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制人乳突状卵巢癌细胞增殖并诱导其凋亡[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(10): 2027-2033.
- [12] LI M, YING M, GU S, et al. Matrine alleviates hypoxia-induced inflammation and pulmonary vascular remodeling via RPS5/NF- $\kappa$ B signalling pathway[J]. Journal of biochemical and molecular toxicology, 2023: e23583.
- [13] WANG W, ZHENG F, ZHANG A. Arsenic-induced lung inflammation and fibrosis in a rat model: Contribution of the HMGB1/RAGE, PI3K/AKT, and TGF- $\beta$ 1/SMAD pathways[J]. Toxicology and applied pharmacology, 2021, 432:115757.
- [14] XIAO Y, YU Y, HU L, et al. Matrine alleviates sepsis-induced myocardial injury by inhibiting ferroptosis and apoptosis[J]. Inflammation, 2023, 46:1684-1696.

## 本文引用格式:

俞艳梅, 詹 峰, 钟 冲, 等. 苦参碱调控 PI3K/AKT 信号通路对呼吸道合胞病毒感染小鼠肺部炎症的作用机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(7): 996-1002. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.008  
YU Y M, ZHAN F, ZHONG C, et al. Exploring the mechanism of matrine on lung inflammation in mice infected with respiratory syncytial virus by regulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(7): 996-1002. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.008