·论著·

# 银杏叶提取物通过调控p38 MAPK/MLCK信号通路对高氧诱导的急性肺损伤小鼠肠黏膜屏障的保护作用

何英[1],邢周雄[1],程云[2],耿争光[1],付豹[1],傅小云[1]
(遵义医科大学附属医院 1.重症医学科;2.急诊科,贵州 遵义 563000)

**摘要** **目的** 探讨银杏叶提取物(GBE)通过p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/肌球蛋白轻链激酶(MLCK)信号通路,对高氧诱导的急性肺损伤(ALI)小鼠肠黏膜屏障的保护作用。**方法** 将C57BL/6J小鼠随机分为对照组、ALI组、低剂量GBE组、高剂量GBE组和高剂量GBE+茴香菌素(anisomycin)组,每组10只。测定小鼠氧分压($PaO_2$)、二氧化碳分压($PaCO_2$)以及肺湿重与干重比值(W/D);组织学染色观察肺和小肠组织病理变化并评分;酶联免疫吸附试验检测血清炎性细胞因子、D-乳酸(D-LA)和小肠sIgA水平;Western blotting检测相关蛋白表达。**结果** 与对照组相比,ALI组小鼠$PaO_2$及闭合蛋白(occludin)、密封蛋白(claudin)、闭合小带蛋白1(ZO-1)蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),$PaCO_2$、W/D、肺和小肠病理评分、炎性细胞因子、D-LA、DAO、sIgA水平以及p-p38 MAPK/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平显著升高($P<0.05$)。与ALI组比,低剂量GBE组和高剂量GBE组上述指标呈相反变化,且高剂量GBE组改善更显著。而高剂量GBE+anisomycin组与高剂量GBE组比较,治疗作用显著减弱($P<0.05$)。**结论** GBE可能通过调控p38 MAPK/MLCK信号通路,减轻炎症反应,并升高肠黏膜屏障相关蛋白的表达水平,对肠黏膜屏障发挥保护作用。

**关键词** 银杏叶提取物;高氧;急性肺损伤;肠黏膜屏障;p38 MAPK/MLCK;炎症
**中图分类号** R563 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)02-0127-06
**网络出版地址** https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20260108.1447.026
**DOI**:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.006

## Effect of *Ginkgo biloba* extract on the intestinal mucosal barrier by regulating the p38 MAPK/MLCK signaling pathway in mice with hyperoxia-induced acute lung injury

HE Ying[1],XING Zhouxiong[1],CHENG Yun[2],GENG Zhengguang[1],FU Bao[1],FU Xiaoyun[1]
(1. Department of Critical Care Medicine,Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,Zunyi 563000,China;2. Department of Emergency,Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,Zunyi 563000,China)

**Abstract** **Objective** To explore the effects of *Ginkgo biloba* extract (GBE) on the intestinal mucosal barrier in mice with hyperoxia-induced acute lung injury (ALI) via the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/myosin light chain kinase (MLCK) signaling pathway. **Methods** C57BL/6J mice were randomly divided into control, ALI, low-dose GBE, high-dose GBE, and high-dose GBE+anisomycin, with 10 mice in each group. Oxygen partial pressure ($PaO_2$), carbon dioxide partial pressure ($PaCO_2$), and the ratio of lung wet weight to dry weight (W/D) were measured. Histological staining was used to observe and score pathological changes in the lung and intestinal tissues. Serum inflammatory cytokines, D-lactic acid (D-LA), and intestinal sIgA levels were detected using an enzyme-linked immunosorbent assay. The expression of related proteins was assessed by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the ALI group showed significantly decreased $PaO_2$ and expression of occludin, claudin, and zonula occludens-1 (ZO-1) proteins ($P<0.05$), while $PaCO_2$, W/D, lung and intestinal pathological scores, inflammatory cytokines, D-LA, diamine oxidase (DAO), sIgA levels, and p-p38 MAPK/p38 MAPK and MLCK protein expression were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the ALI group, the low- and high-dose GBE groups exhibited opposite changes, with more pronounced improvements in the high-dose GBE group. The high-dose GBE+anisomycin group showed significantly attenuated therapeutic effects compared to the high-dose GBE group ($P<0.05$). **Conclusion** GBE may protect the intestinal mucosal barrier by regulating the p38 MAPK/MLCK signaling pathway, reducing inflammation, and increasing the expression levels of intestinal mucosal barrier-related proteins.

**Keywords** *Ginkgo biloba* extract; hyperoxia; acute lung injury; intestinal mucosal barrier; p38 MAPK/MLCK; inflammation

**基金项目**:贵州省科技计划(黔科合支撑[2022]一般179);遵义市科技计划(遵市科合HZ字(2023)207号)
**作者简介**:何英(1986-),女,副主任医师,硕士.
**通信作者**:傅小云,E-mail:422318085@qq.com
**收稿日期**:2025-08-28
**网络出版时间**:2026-01-08 17:27:18

急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是一种高发且危及生命的肺部疾病，表现为严重低氧血症、肺组织过度水肿和呼吸衰竭，可导致多器官损害[1]。人体黏膜组织相互关联，呼吸系统疾病常伴肠道并发症，肠–肺轴在健康和疾病中发挥关键作用。慢性肺部疾病如哮喘等常伴肠道紊乱[2]。肠黏膜屏障是抵御外界有害因素的首道防线，对维持肠道健康至关重要。虽然肺与肠道的紧密联系受到关注，但呼吸系统疾病致肠道并发症的机制有待深入研究。p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）/肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase，MLCK）信号通路在肠道抗炎和免疫调节中起关键作用，其激活会破坏ALI大鼠的肠黏膜机械屏障[3]。银杏叶提取物（*Ginkgo biloba* extract，GBE）是从银杏叶中提取的混合物，具有抗炎、抗氧化和血管松弛等特性。GBE可调节肠杆菌群，抑制肠道炎症，修复急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障[4]，还能抑制p38 MAPK通路，改善慢性阻塞性肺疾病大鼠相关症状[5]。然而，尚无研究证实GBE是否通过p38 MAPK/MLCK信号通路影响ALI小鼠的肠黏膜屏障。本研究通过构建ALI小鼠模型，基于p38 MAPK/MLCK信号通路，初步探讨GBE对ALI小鼠肠黏膜屏障的潜在保护机制。

## 1　材料与方法

### 1.1　主要试剂

GBE，购自万邦德制药集团有限公司；p38 MAPK激活剂茴香菌素（anisomycin）、白细胞介素–1β（interleukin-1β，IL-1β）和苏木素–伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色试剂盒，购自上海碧云天生物技术股份有限公司；肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）试剂盒，购自美国eBioscience公司；单核细胞趋化因子1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）、D–乳酸（D-lactic acid，D-LA）酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒，购自上海科艾博生物有限公司；二胺氧化酶（diamine oxidase，DAO）和分泌型免疫球蛋白A（secretory immunoglobulin A，sIgA）ELISA试剂盒，购自上海酶联生物科技有限公司；抗体均购自美国abcam公司。

### 1.2　动物模型的建立和分组

50只SPF级雄性C57BL/6J小鼠，8周龄，体重（22 ± 10）g，购自贵州省疾病预防控制中心，许可证号为SYXK（贵）2024-0002。

将50只小鼠随机分为对照组、ALI组、低剂量GBE组、高剂量GBE组、高剂量GBE+anisomycin组，每组10只。参考文献[6]的方法，构建高氧诱导的ALI小鼠模型。ALI组、低剂量GBE组、高剂量GBE组、高剂量GBE+anisomycin 组小鼠在特制高氧箱饲养3 d，箱内$O_2$浓度稳定在90%以上，$CO_2$浓度控制在0.5%以下，若小鼠出现呼吸频率加快、口鼻紫绀及活动迟缓等典型高氧暴露症状，且血气分析显示氧分压（pantial pressure of oxygen，$PaO_2$）显著降低、二氧化碳分压（pantial pressure of carbon dioxide，$PaCO_2$）显著升高，符合高氧性肺损伤的典型低氧血症伴二氧化碳潴留特征，判定模型成功建立[6]。低剂量GBE组小鼠每日50 mg/kg GBE溶液灌胃，共7 d；高剂量GBE组小鼠每日150 mg/kg GBE溶液灌胃，共7 d；高剂量GBE+anisomycin组小鼠每日150 mg/kg GBE溶液灌胃，并腹腔注射2 mg/kg anisomycin溶液，共7 d。对照组小鼠常规饲养。本研究经遵义医科大学附属医院实验动物伦理委员会审核批准（zyfy-an-2024-0529）。

### 1.3　$PaO_2$和$PaCO_2$测定

末次给药24 h后，小鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠（0.1 mL/10 g）麻醉后，用血气针从腹主动脉抽血2 mL，采用血气分析仪（美国Instrumentation Laboratory公司）准确测定动脉血$PaO_2$和$PaCO_2$。

### 1.4　样品采集

测定$PaO_2$和$PaCO_2$后，收集小鼠血清，于–20 ℃冻存。处死小鼠，取右侧肺组织置于4%多聚甲醛中，左侧肺组织吸干渗液和血液后称湿重，70 ℃烘干24 h称干重，计算肺湿重与干重比值（wet/dry，W/D）。采集小肠组织，部分固定，部分洗净后–80 ℃冻存。

### 1.5　组织学染色

肺和小肠组织常规脱水、石蜡包埋制切片，采用HE染色试剂盒染色后封片固定。光学显微镜下观察并拍照，参照文献[6]，采用双盲法评估肺损伤。评估包含4个项目：肺泡水肿、肺泡出血、炎症细胞浸润以及肺泡壁增厚。每个项目的评分标准：无病变为0分，轻度为1分，中重度为2分，重度为3分，极重度为4分。4项得分相加得出肺损伤评分总分。根据Chiu's评分[7]判定小肠黏膜损伤程度。

### 1.6　ELISA

取冻存的100 mg小肠组织进行研磨，离心后收集上清液。根据ELISA试剂盒说明书，检测小鼠血清中TNF-α、MCP-1、IL-1β、D-LA和DAO的水平，以及小肠组织中sIgA的水平。

1.7　Western blotting

检测闭合蛋白（occludin）、密封蛋白（claudin）、闭合小带蛋白1（zonula occludens-1，ZO-1）、磷酸化p38 MAPK（p-p38 MAPK）/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平。研磨剩余小肠组织，提取蛋白并测浓度。取40 μg蛋白样品，电泳后转印至PVDF膜。漂洗、封闭，加一抗4 ℃孵育过夜，TBST洗涤后，加二抗室温孵育1 h，ECL显色。以GAPDH为内参，分析目的蛋白的相对表达水平。

1.8　统计学分析

采用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-$q$检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　GBE对高氧诱导ALI小鼠$PaO_2$、$PaCO_2$、W/D的影响

与对照组相比，ALI组小鼠$PaO_2$显著降低，$PaCO_2$和W/D显著升高（$P < 0.05$）。与ALI组相比，低剂量GBE组和高剂量GBE组小鼠$PaO_2$显著升高，$PaCO_2$和W/D显著降低（$P < 0.05$）。与低剂量GBE组相比，高剂量GBE组小鼠$PaO_2$显著升高，$PaCO_2$和W/D显著降低（$P < 0.05$）。与高剂量GBE组相比，高剂量GBE+anisomycin组小鼠$PaO_2$显著降低，$PaCO_2$和W/D显著升高（$P < 0.05$）。见表1。

表1　各组小鼠$PaO_2$、$PaCO_2$、W/D、肺损伤评分和肠道Chiu’s评分的比较

Tab.1　Comparison of $PaO_2$, $PaCO_2$, W/D value, lung injury score, and intestinal Chiu’s score in mice of each group

| Group | $n$ | $PaO_2$ (mmHg) | $PaCO_2$ (mmHg) | W/D | Lung injury score | Chiu’s score |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 10 | 107.51 ± 9.84 | 31.38 ± 2.79 | 3.78 ± 0.19 | 2.10 ± 0.16 | 0.35 ± 0.05 |
| ALI | 10 | 57.47 ± 5.96[1)] | 58.24 ± 4.06[1)] | 7.05 ± 0.57[1)] | 8.86 ± 0.43[1)] | 4.49 ± 0.57[1)] |
| Low-dose GBE | 10 | 75.35 ± 7.03[2)] | 50.01 ± 2.84[2)] | 6.14 ± 0.33[2)] | 6.95 ± 0.51[2)] | 3.12 ± 0.36[2)] |
| High-dose GBE | 10 | 94.08 ± 8.29[2),3)] | 37.19 ± 3.36[2),3)] | 4.59 ± 0.38[2),3)] | 3.67 ± 0.32[2),3)] | 1.03 ± 0.16[2),3)] |
| High-dose GBE+anisomycin | 10 | 79.64 ± 7.84[4)] | 48.38 ± 3.72[4)] | 5.81 ± 0.46[4)] | 6.76 ± 0.40[4)] | 2.85 ± 0.29[4)] |
| $F$ | | 46.867 | 99.701 | 101.273 | 507.290 | 246.234 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. ALI group; 3) $P < 0.05$ vs. low-dose GBE group; 4) $P < 0.05$ vs. high-dose GBE group.

2.2　GBE对高氧诱导ALI小鼠肺组织和肠道组织病理变化的影响

对照组小鼠的肺组织结构保持正常状态，肺泡轮廓清晰，肺泡壁未出现明显增厚，炎症反应轻微，肺损伤评分维持在较低水平。ALI组小鼠的肺组织中出现了炎症细胞浸润现象，肺泡壁显著增厚，同时伴有肺组织水肿，肺损伤评分显著高于对照组（$P < 0.05$）。与ALI组相比，低剂量GBE组和高剂量GBE组小鼠的肺组织损伤程度减轻，肺损伤评分显著降低（$P < 0.05$）。与低剂量GBE组相比，高剂量GBE组小鼠的肺组织损伤程度减轻，肺损伤评分显著降低（$P < 0.05$）。与高剂量GBE组相比，高剂量GBE+anisomycin组的肺组织损伤加重，肺损伤评分显著增加（$P < 0.05$）。见表1、图1。

对照组小鼠的小肠组织结构未见异常。与对照组相比，ALI组小鼠的小肠绒毛出现肿胀、坏死现象，Chiu’s评分显著升高（$P < 0.05$）。与ALI组相比，低剂量GBE组和高剂量GBE组小鼠的小肠损伤程度减轻，Chiu’s评分显著降低（$P < 0.05$）。与高剂量GBE组相比，高剂量GBE+anisomycin组小鼠的小肠绒毛坏死和脱落情况更加严重，Chiu’s评分显著升高（$P < 0.05$）。见表1、图1。

2.3　GBE对高氧诱导ALI小鼠炎性细胞因子、D-LA、DAO和sIgA水平的影响（表2）

与对照组相比，ALI组TNF-α、MCP-1、IL-1β、D-LA、DAO和sIgA水平显著升高（$P < 0.05$）。与ALI组相比，低剂量GBE组和高剂量GBE组TNF-α、MCP-1、IL-1β、D-LA、DAO和sIgA水平显著降低（$P < 0.05$）。与低剂

量GBE组相比，高剂量GBE组TNF-α、MCP-1、IL-1β、D-LA、DAO和sIgA水平显著降低（$P<0.05$）。与高剂量GBE组相比，高剂量GBE+anisomycin组TNF-α、MCP-1、IL-1β、D-LA、DAO和sIgA水平显著升高（$P<0.05$）。

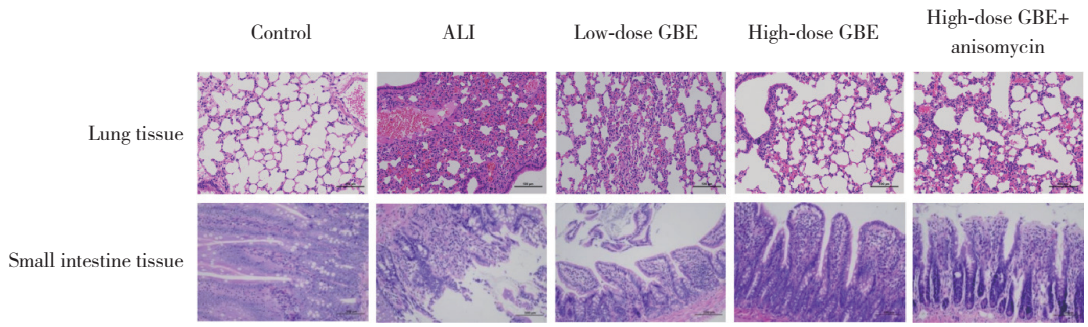



图1　各组小鼠肺组织和小肠组织病理变化　HE染色×200

Fig.1　Pathological changes of the lung and small intestine of mice in each group　HE staining×200

表2　各组小鼠炎性细胞因子、D-LA、DAO和sIgA水平的比较

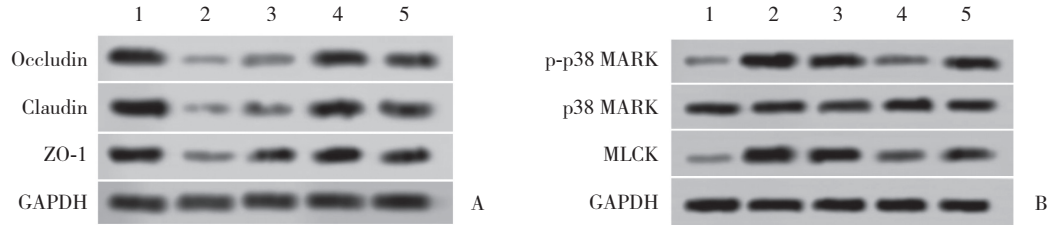
Tab.2　Comparison of the levels of inflammatory cytokines，D-LA，DAO，and sIgA in mice of each group

| Group | $n$ | TNF-α (pg/mL) | MCP-1 (pg/mL) | IL-1β (pg/mL) | D-LA (mg/L) | DAO (U/L) | sIgA (μg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 10 | 41.32 ± 3.85 | 55.65 ± 6.14 | 13.09 ± 2.14 | 2.15 ± 0.19 | 1.53 ± 0.25 | 2.16 ± 0.31 |
| ALI | 10 | 141.08 ± 16.47[1)] | 271.32 ± 23.95[1)] | 68.82 ± 5.43[1)] | 7.02 ± 0.45[1)] | 5.89 ± 0.42[1)] | 6.75 ± 0.53[1)] |
| Low-dose GBE | 10 | 112.54 ± 11.34[2)] | 184.58 ± 19.73[2)] | 49.43 ± 4.29[2)] | 5.64 ± 0.49[2)] | 4.16 ± 0.34[2)] | 5.21 ± 0.46[2)] |
| High-dose GBE | 10 | 56.19 ± 6.16[2),3)] | 84.96 ± 9.29[2),3)] | 25.70 ± 3.57[2),3)] | 3.20 ± 0.28[2),3)] | 2.40 ± 0.29[2),3)] | 3.49 ± 0.37[2),3)] |
| High-dose GBE+anisomycin | 10 | 89.94 ± 8.28[4)] | 167.49 ± 18.45[4)] | 43.26 ± 4.31[4)] | 4.97 ± 0.51[4)] | 3.94 ± 0.47[4)] | 5.14 ± 0.69[4)] |
| $F$ | | 158.633 | 256.722 | 277.296 | 230.013 | 216.014 | 129.613 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

1) $P<0.05$ vs. control group；2) $P<0.05$ vs. ALI group；3) $P<0.05$ vs. low-dose GBE group；4) $P<0.05$ vs. high-dose GBE group.

2.4　GBE对高氧诱导ALI小鼠肠黏膜屏障和p38 MAPK/MLCK信号通路相关蛋白表达水平的影响

与对照组相比，ALI组occludin、claudin和ZO-1蛋白表达水平显著降低，p-p38 MAPK/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。与ALI组相比，低剂量GBE组和高剂量GBE组occludin、claudin和ZO-1蛋白表达水平显著升高，p-p38 MAPK/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。与低剂量GBE组相比，高剂量GBE组occludin、claudin和ZO-1蛋白表达水平显著升高，p-p38 MAPK/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。与高剂量GBE组相比，高剂量GBE+anisomycin组occludin、claudin和ZO-1蛋白表达水平显著降低，p-p38 MAPK/p38 MAPK和MLCK蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。见图2、表3。




A，intestinal barrier-related proteins；B，p38 MAPK/MLCK signaling pathway-related proteins. 1，control group；2，ALI group；3，low-dose GBE group；4，high-dose GBE group；5，high-dose GBE+anisomycin group.

图2　Western blotting检测各组小鼠肠黏膜屏障和p38 MAPK/MLCK信号通路相关蛋白表达

Fig.2　Expression of intestinal mucosal barrier- and p38 MAPK/MLCK signaling pathway-related proteins in mice of each group as detected by Western blotting

表3　各组小鼠肠黏膜屏障和p38 MAPK/MLCK信号通路相关蛋白表达水平的比较

Tab.3　Comparison of the expression levels of intestinal mucosal barrier- and p38 MAPK/MLCK signaling pathway-related proteins in mice of each group

| Group | *n* | Occludin | Claudin | ZO-1 | p-p38 MAPK/p38 MAPK | MLCK |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 10 | 0.96 ± 0.08 | 1.09 ± 0.09 | 1.05 ± 0.10 | 0.17 ± 0.02 | 0.23 ± 0.03 |
| ALI | 10 | 0.11 ± 0.01[1)] | 0.12 ± 0.02[1)] | 0.16 ± 0.02[1)] | 1.12 ± 0.09[1)] | 1.21 ± 0.12[1)] |
| Low-dose GBE | 10 | 0.19 ± 0.01[2)] | 0.28 ± 0.03[2)] | 0.42 ± 0.03[2)] | 0.94 ± 0.08[2)] | 0.95 ± 0.09[2)] |
| High-dose GBE | 10 | 0.82 ± 0.06[2),3)] | 0.89 ± 0.07[2),3)] | 0.87 ± 0.09[2),3)] | 0.34 ± 0.04[2),3)] | 0.43 ± 0.05[2),3)] |
| High-dose GBE+anisomycin | 10 | 0.61 ± 0.04[4)] | 0.65 ± 0.05[4)] | 0.55 ± 0.04[4)] | 0.72 ± 0.06[4)] | 0.66 ± 0.04[4)] |
| *F* | | 600.720 | 490.565 | 299.643 | 385.572 | 280.873 |
| *P* | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. ALI group; 3) $P < 0.05$ vs. low-dose GBE group; 4) $P < 0.05$ vs. high-dose GBE group.

## 3　讨论

高浓度氧疗虽然可以提高急性呼吸衰竭和严重低氧血症患者的生存率，但长期超生理浓度吸氧会导致肺部氧化失衡，引发炎症失控，导致急性高氧性肺损伤。肠黏膜屏障完整性与ALI的发展紧密相关。在ALI等病理状态下，肠屏障受损，细菌脂多糖入血引发内毒素血症，导致炎症介质激增、局部免疫防御损害，加剧肺部氧化应激，加重ALI病理过程，并导致肠道菌群失调和肠屏障进一步破坏[8]。本研究通过高氧环境暴露成功构建了ALI小鼠模型。ALI小鼠血清中TNF-α、MCP-1和IL-6水平显著升高，肠组织严重损伤，Chiu's评分增高，表明炎症反应与肠黏膜受损紧密相关。D-LA、DAO能够反映肠黏膜通透性和肠道机械屏障完整性，sIgA是肠黏膜体液免疫关键抗体。本研究中，ALI小鼠肠组织中三者水平均显著升高，表明ALI小鼠肠黏膜屏障功能受损。GBE含多种有效成分，有抗炎、抗氧化和增强免疫功能作用，可用于治疗ALI等呼吸系统疾病[9]。此外，GBE还能缓解动脉粥样硬化小鼠的肠道炎症，修复肠屏障[10]。本研究显示，GBE干预后，ALI小鼠肺部和肠道病理损伤显著减轻，病理评分降低，血清炎性细胞因子、D-LA、DAO和肠组织sIgA水平均降低，提示GBE可改善ALI小鼠肺部和肠黏膜损伤，保护肠黏膜屏障。

肠黏膜屏障功能的关键防线之一是机械屏障，紧密连接和黏附连接作为跨膜多蛋白复合物，为机械屏障提供结构稳定性，参与细胞极性建立，由occludin、claudin、连接黏附分子和ZO-1等组成，上述蛋白对确保上皮细胞屏障功能正常运作至关重要，常作为评估肠黏膜屏障损伤程度的重要指标。研究显示，ALI小鼠肠道组织中claudin-1、occludin和ZO-1表达显著下调[11]，而GBE可通过上调这些蛋白表达，维持结肠炎小鼠的肠屏障功能[12]。本研究还发现，在不同剂量的GBE治疗后，ALI小鼠肠道组织中这3种蛋白表达水平显著升高，提示GBE可改善ALI小鼠肠道机械屏障功能。

p38 MAPK属于MAPK家族，炎症反应发生时，p-p38 MAPK会激活上皮紧密连接关键调控信号节点MLCK，改变紧密连接蛋白定位，促使紧密连接屏障开放。而抑制p38 MAPK/MLCK通路可减轻炎症反应和肠黏膜屏障损伤[13]。研究[14]发现，GBE可通过抑制MAPK通路改善大鼠急性胰腺炎和相关肺损伤。本研究发现，ALI小鼠肠组织中p-p38 MAPK和MLCK的表达水平显著上调，经不同剂量的GBE治疗后，这种现象被显著逆转且呈剂量依赖性。使用p38 MAPK通路激活剂anisomycin进行挽救实验，结果显示，其显著减弱了GBE对ALI小鼠肺组织和肠道组织的病理损伤修复作用，同时下调了紧密连接相关蛋白的表达水平。这表明，GBE可能通过抑制p38 MAPK/MLCK信号通路来修复ALI小鼠肠黏膜屏障。

综上所述，GBE可能通过调控p38 MAPK/MLCK信号通路，减轻炎症反应，并增加肠黏膜屏障相关蛋白的表达水平，发挥保护肠黏膜屏障效应。

**参考文献：**

[1] GE P, LUO YL, OKOYE CS, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: a trouble-

some trio for acute pancreatitis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110770. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770.
[2] QU L, CHENG Q, WANG Y, et al. COPD and gut-lung axis: how microbiota and host inflammasome influence COPD and related therapeutics [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 868086. DOI: 10.3389/fmicb.2022.868086.
[3] 马鸣, 汪坤, 杨艳华, 等. 基于p38 MAPK/MLCK信号通路探讨通腑泻肺灌肠液对急性肺损伤大鼠肠道屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49 (21): 5919-5931. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240802.707.
[4] 高吟, 张立红, 胡锡池, 等. 银杏叶提取物通过抑制炎症和调节肠杆菌群落减轻急性胰腺炎大鼠的肠黏膜屏障损伤的机制 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.01.005.
[5] 杨晓敏, 张蓓, 张鹏飞, 等. 基于p38MAPK通路探讨银杏叶提取物对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道黏液高分泌及血管重塑的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (9): 1624-1630. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.005.
[6] 钟旭, 唐国强, 刘迁, 等. 异鼠李素通过调控TLR4/NF-κB信号通路对高氧诱导大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (9): 1797-1802. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.09.002.
[7] 常利娅, 冷玉芳, 赵紫岑, 等. 黄芪甲苷调控细胞焦亡减轻肠缺血再灌注损伤的分子作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30 (19): 116-123. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240619.
[8] ZHOU X, LIAO YX. Gut-lung crosstalk in sepsis-induced acute lung injury [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 779620. DOI: 10.3389/fmicb.2021.779620.
[9] 吴喆, 孙燕玲, 林丽. 银杏叶提取物对PM2.5致大鼠急性肺损伤的作用研究 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2022, 36 (3): 212-215. DOI: 10.16751/j.cnki.2095-4646.2022.03.0212.
[10] WANG Y, XU YY, XU XW, et al. *Ginkgo biloba* extract ameliorates atherosclerosis via rebalancing gut flora and microbial metabolism [J]. Phytother Res, 2022, 36 (6): 2463-2480. DOI: 10.1002/ptr.7439.
[11] HUA F, CUI E, LV L, et al. Fecal microbiota transplantation from HUC-MSC-treated mice alleviates acute lung injury in mice through anti-inflammation and gut microbiota modulation [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1243102. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1243102.
[12] CHEN T, CHEN Y, LI K, et al. *Ginkgo biloba* extract preventively intervenes in *Citrobacter rodentium*-induced colitis in mice [J]. Nutrients, 2023, 15 (8): 2008. DOI: 10.3390/nu15082008.
[13] 张培培, 杨欣, 梁国强, 等. 加味白头翁汤通过p38 MAPK-MLCK信号通路影响溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜紧密连接蛋白 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (21): 5719-5726. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210604.401.
[14] MOSTAFA RE, ABDELRAHMEN SS, SALEH DO. L-arginine-induced acute pancreatitis and its associated lung injury in rats: down-regulation of TLR-4/MAPK-p38/JNK signaling pathway via *Ginkgo biloba* extract EGb 761 [J]. Iran J Basic Med Sci, 2024, 27 (8): 959-966. DOI: 10.22038/IJBMS.2024.76162.16480.

（编辑　陈　姜）

（上接第126页）

motes neurological function recovery of rats after cerebral ischemia/reperfusion by upregulating the expression of heat shock protein A5 [J]. Curr Med Sci, 2022, 42 (2): 267-273. DOI: 10.1007/s11596-022-2537-0.
[4] 彭志锋, 张继红, 杨德兵. 早期跑步运动对大鼠脑缺血/再灌注损伤后神经行为与神经元凋亡的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36 (1): 39-42. DOI: 10.12047/j.cjap.5857.2020.008.
[5] 杨鑫勇, 王凯华, 刘丹宁. 小鼠脑缺血再灌注损伤与线粒体自噬的关系研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (2): 48-55. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.007.
[6] LI J, YANG DM, LI ZP, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases [J]. Ageing Res Rev, 2023, 84: 101817. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101817.
[7] CHANG MC, PARK CR, RHIE SH, et al. Early treadmill exercise increases macrophage migration inhibitory factor expression after cerebral ischemia/reperfusion [J]. Neural Regen Res, 2019, 14 (7): 1230-1236. DOI: 10.4103/1673-5374.251330.
[8] MORRIS GP, WRIGHT AL, TAN RP, et al. A comparative study of variables influencing ischemic injury in the longa and Koizumi methods of intraluminal filament middle cerebral artery occlusion in mice [J]. PLoS One, 2016, 11 (2): e0148503. DOI: 10.1371/journal.pone.0148503.
[9] 廖伶艺, 高长越, 高强. 阿尔茨海默病的功能障碍病理机制及康复治疗研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37 (6): 834-839. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.06.022.
[10] 范荣国, 廖恒, 穆敬平, 等. 跑轮训练对大鼠脑缺血再灌注损伤的康复作用及机制研究 [J]. 心脑血管病防治, 2023, 23 (2): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2023.02.004.
[11] LAN R, WU JT, WU T, et al. Mitophagy is activated in brain damage induced by cerebral ischemia and reperfusion via the PINK1/Parkin/p62 signalling pathway [J]. Brain Res Bull, 2018, 142: 63-77. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.06.018.
[12] 高兴, 卢燕婉. 炎症反应在卒中后认知功能障碍患者中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40 (7): 617-621. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2023.0143.
[13] DEHQANIZADEH B, MOHAMMADI ZF, KALANI AHT, et al. Effect of early exercise on inflammatory parameters and apoptosis in CA1 area of the hippocampus following cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. Brain Res Bull, 2022, 182: 102-110. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.011.
[14] LIU XJ, ZHANG C, ZHANG C, et al. Heat shock protein 70 inhibits cardiomyocyte necroptosis through repressing autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52 (6): 690-698. DOI: 10.1007/s11626-016-0039-8.
[15] ZHANG Y, TIAN ZM, WAN HY, et al. Deltonin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in correlation with modulation of autophagy and inflammation [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 871-879. DOI: 10.2147/NDT.S227988.
[16] ZHU WJ, LIU F, WANG L, et al. pPolyHb protects myocardial H9C2 cells against ischemia-reperfusion injury by regulating the Pink1-Parkin-mediated mitochondrial autophagy pathway [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47 (1): 1248-1255. DOI: 10.1080/21691401.2019.1594243.

（编辑　于　溪）