

基于网络药理学和分子对接探讨桔梗皂苷D干预机械通气相关肺损伤的潜在作用机制

于晋祥¹, 张海琨¹, 贾丽锋¹, 马鹏程¹, 赵 彤¹, 刘嘉祺¹, 张念亮^{1,2}, 赵 涛^{1,2*}

¹山东第二医科大学麻醉学院, 山东 潍坊

²山东省医药卫生围术期精准麻醉与器官保护机制研究重点实验室, 日照市麻醉与呼吸重症基础研究重点实验室, 日照市人民医院麻醉科, 山东 日照

收稿日期: 2026年7月5日; 录用日期: 2026年8月10日; 发布日期: 2026年8月21日

摘 要

目的: 围绕桔梗皂苷D (Platycodin D, PD)与机械通气相关肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)的潜在关联, 利用网络药理学和分子对接方法筛选候选靶点及相关通路。方法: 分别从PharmMapper、SEA、SuperPred、TCMIP等数据库整理PD预测靶点, 并结合OMIM、GeneCards获得VILI相关基因。两类靶点经规范化、去重后取交集, 进一步构建“药物-靶点-疾病”网络。随后在STRING平台建立蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 并借助Cytoscape和CytoNCA进行拓扑筛选。交集基因采用clusterProfiler进行Gene Ontology (GO)和Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)富集分析。对筛出的代表性靶点, 则采用分子对接评价其与PD的结合情况。结果: 共获得PD潜在靶点223个、VILI相关靶点2712个, 交集靶点96个。PPI网络包含97个节点和1002条相互作用边; CytoNCA二轮筛选后得到MMP9、TNF、IL6、IL1B、AKT1等5个核心节点。GO富集结果主要指向脂多糖反应、细菌来源分子反应、白细胞迁移、炎症反应调控及PI3K/AKT信号正调控等生物过程; KEGG富集涉及TNF、IL-17、MAPK、趋化因子信号通路以及AGE-RAGE等与炎症和屏障损伤相关的通路。分子对接中, PD与MMP9的结合能最低(-9.2 kcal/mol)。结论: PD干预VILI的可能机制并非单一靶点作用, 而可能与MMP9、TNF、IL6、IL1B、AKT1等节点共同参与的炎症放大、细胞迁移、基质重塑和氧化应激有关。本研究为后续实验验证提供了候选靶点和通路线索。

关键词

桔梗皂苷D, 机械通气相关肺损伤, 网络药理学, 分子对接, MMP9

Exploring the Potential Mechanisms of Platycodin D in Ameliorating Mechanical Ventilation-Induced Lung Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 于晋祥, 张海琨, 贾丽锋, 马鹏程, 赵彤, 刘嘉祺, 张念亮, 赵涛. 基于网络药理学和分子对接探讨桔梗皂苷D干预机械通气相关肺损伤的潜在作用机制[J]. 中医学, 2026, 15(8): 286-295. DOI: 10.12677/tcm.2026.158437

Jinxiang Yu¹, Haikun Zhang¹, Lifeng Jia¹, Pengcheng Ma¹, Tong Zhao¹, Jiaqi Liu¹,
Nianliang Zhang^{1,2}, Tao Zhao^{1,2*}

¹School of Anesthesiology, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Shandong Provincial Key Medical and Health Laboratory of Perioperative Precise Anesthesia and Organ Protection Mechanism Research, Rizhao Key Laboratory for Basic Research on Anesthesia and Respiratory Intensive Care, Department of Anesthesiology, The People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

Received: July 5, 2026; accepted: August 10, 2026; published: August 21, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to explore the potential association between Platycodin D (PD) and ventilator-induced lung injury (VILI), and to identify candidate targets and related pathways using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Predicted targets of PD were collected from PharmMapper, SEA, SuperPred, TCMIP, and other databases. VILI-related genes were obtained from OMIM and GeneCards. After standardization and duplicate removal, the overlapping targets were identified and used to construct a drug-target-disease network. A protein-protein interaction (PPI) network was then built using the STRING platform, followed by topological screening with Cytoscape and CytoNCA. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses of the overlapping genes were performed using clusterProfiler. Representative targets were further selected for molecular docking to evaluate their binding affinity with PD. **Results:** A total of 223 potential PD targets and 2712 VILI-related targets were obtained, yielding 96 overlapping targets. The PPI network contained 97 nodes and 1002 interaction edges. After two rounds of CytoNCA-based screening, five core nodes were identified: MMP9, TNF, IL6, IL1B, and AKT1. GO enrichment mainly involved biological processes such as response to lipopolysaccharide, response to molecules of bacterial origin, leukocyte migration, regulation of inflammatory response, and positive regulation of PI3K/AKT signaling. KEGG enrichment highlighted pathways related to inflammation and barrier injury, including the TNF, IL-17, MAPK, chemokine signaling, and AGE-RAGE pathways. In the molecular docking analysis, PD showed the lowest binding energy with MMP9 (−9.2 kcal/mol). **Conclusion:** The potential mechanism by which PD may modulate VILI is unlikely to depend on a single target. Instead, it may involve a coordinated network centered on MMP9, TNF, IL6, IL1B, AKT1, and related nodes, contributing to the regulation of inflammatory amplification, cell migration, matrix remodeling, and oxidative stress. These findings provide candidate targets and pathway-level clues for subsequent experimental validation.

Keywords

Platycodin D, Ventilator-Induced Lung Injury, Network Pharmacology, Molecular Docking, MMP9

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

机械通气是急危重症患者常用的呼吸支持方式，但潮气量、压力负荷或肺泡复张过程控制不当时，肺组织可能出现新的损伤或原有损伤加重，即呼吸机相关肺损伤或机械通气诱导肺损伤[1]。目前较一致

的认识是, VILI 不是单纯由机械牵拉造成的组织破坏; 机械应力、肺泡上皮/内皮屏障损害、炎症细胞浸润、氧化应激以及细胞死亡之间可相互放大[2][3]。在这一过程中, NF- κ B 介导的炎症因子释放被认为与“生物伤”的形成关系密切[4]。因此, 在保护性通气策略之外, 仍有必要寻找能够调节炎症反应、稳定肺泡屏障并影响基质重塑的潜在干预靶点。

桔梗皂苷 D 是桔梗中研究较多的三萜皂苷类成分。研究证实[5], PD 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和免疫调节活性。在 LPS 或博来霉素诱导的急性肺损伤模型中, PD 可降低肺湿干比, 减少炎症细胞浸润及 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平, 并下调 NF- κ B、Caspase-3 等蛋白表达。也有研究报道[6], PD 可通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 轴抑制 NLRP3 炎症小体, 从而减轻 LPS 诱导的急性肺损伤。这些结果为 PD 干预肺部炎症损伤提供了实验依据, 但在 VILI 这一机械应力参与更明显的损伤场景中, PD 可能对应哪些靶点和通路, 仍需要进一步探讨。

网络药理学可用于整理天然产物多靶点、多通路的作用关系, 近年来也常用于急性肺损伤和脓毒症相关肺损伤的候选靶点筛选, 并与转录组、分子对接或实验验证联合使用[7]。基于此, 本文以 PD 和 VILI 为研究对象, 整合靶点预测数据库和疾病数据库, 结合 PPI 网络、CytoNCA、GO/KEGG 富集及分子对接, 分析 PD 干预 VILI 的候选靶点和通路。本文并不直接推断 PD 的治疗效果, 而是从现有数据中筛选后续实验更值得关注的节点。

2. 材料与方法

2.1. PD 靶点和 VILI 靶点获取

以 Platycodin D 为检索词, 分别在 PharmMapper、SEA、SuperPred 和 TCMIP 等数据库中收集其潜在作用靶点。所得靶点统一转换为标准基因名, 并删除重复项。VILI 相关靶点则来自 OMIM、GeneCards 等疾病数据库, 处理方式同上。完成两类靶点整理后, 取其交集, 作为后续网络构建、功能富集和分子对接分析的基础数据。

2.2. 药物 - 靶点 - 疾病网络与 PPI 网络构建

将交集靶点导入 Cytoscape, 构建 PD-VILI 交集网络, 以呈现药物、候选靶点和疾病之间的对应关系。随后把交集基因提交至 STRING 数据库, 物种限定为 *Homo sapiens*, 置信度阈值采用数据库默认的中等水平。下载相互作用文件后, 在 Cytoscape 中完成 PPI 网络可视化, 并使用 CytoNCA 插件按 Degree、Betweenness、Closeness、Eigenvector、LAC 和 Network 等拓扑参数进行分层筛选。

2.3. GO 和 KEGG 富集分析

GO 和 KEGG 富集分析在 R 语言环境中完成, 主要使用 clusterProfiler 包。GO 分析分为 biological process (BP)、cellular component (CC) 和 molecular function (MF) 三个层面。KEGG 分析用于观察交集靶点在信号通路中的分布。富集结果按校正后 P 值排序, 并结合 VILI 的炎症反应、屏障损伤和机械应激等病理特点选择条目进行展示。

2.4. 分子对接

根据 PPI 网络和 CytoNCA 筛选结果, 选择 TNF、IL6、IL1B、AKT1、MMP9 等代表性靶点与 PD 进行分子对接。靶蛋白结构文件下载自 PDB 数据库, PD 结构文件来自 PubChem。蛋白结构经 PyMOL 去水、去配体等预处理后, 使用 AutoDockTools 添加氢原子并设置可旋转键, 再通过 AutoDock 完成对接计算。结合能用于初步判断配体与受体的结合倾向, 该结果只说明计算层面的构象稳定性, 不能等同于体内直接作用证据。

3. 结果

3.1. PD 与 VILI 交集靶点筛选

数据库检索和去重后，共得到 PD 潜在靶点 223 个、VILI 相关靶点 2712 个。两者交集包含 96 个候选靶点，代表性基因包括 TNF、MAPK1、IL6、AKT1、MMP9、ELANE、MAPK8、IL1B、CASP3、VEGFA、NFKB1、MMP2、JAK2、RAC1、HRAS 等。这些基因中既有炎症因子，也有与细胞迁移、基质降解、凋亡和信号转导相关的节点，提示 PD 与 VILI 的交集靶点具有一定网络聚集特征(见图 1)。

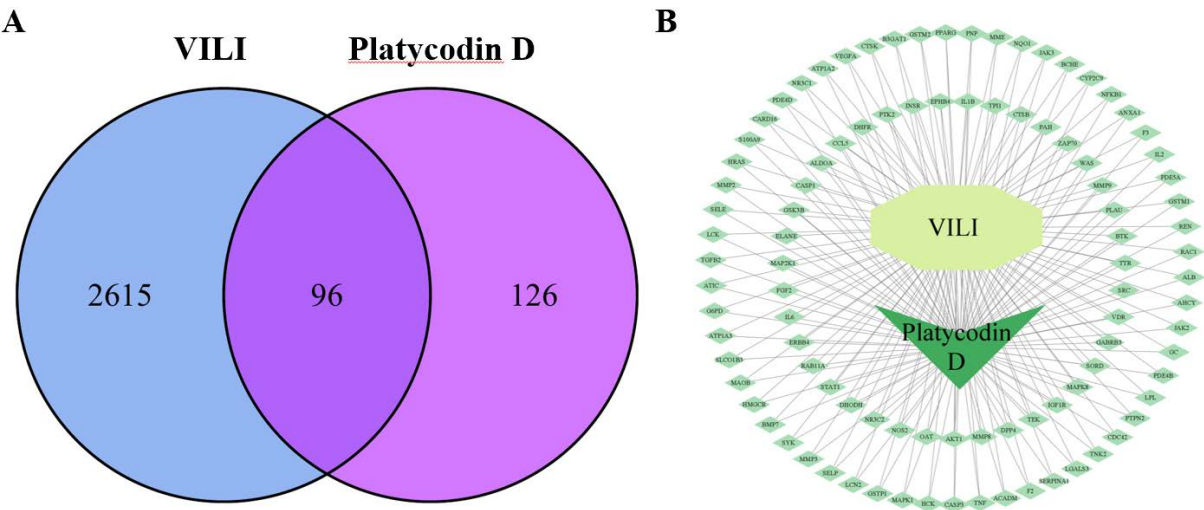


Figure 1. Venn diagram of the intersection between Platycodon D and VILI targets (A) and Platycodon D-target-VILI network diagram (B)
图 1. Platycodon D 与 VILI 靶点交集韦恩图(A)及 Platycodon D - 靶点 - VILI 网络图(B)

3.2. PPI 网络及核心靶点筛选

将 96 个交集靶点提交至 STRING 后获得 PPI 网络，导出的文件包含 1002 条相互作用边，网络节点为 97 个。Cytoscape 可视化显示，TNF、IL6、AKT1、MMP9、IL1B、NFKB1、MMP2、CASP3 等节点连接较多，在网络中位置相对居中。经 CytoNCA 第一轮拓扑筛选后得到 17 个候选核心节点，第二轮筛选得到 5 个核心节点，分别为 MMP9、TNF、IL6、IL1B、AKT1 (见图 2)。

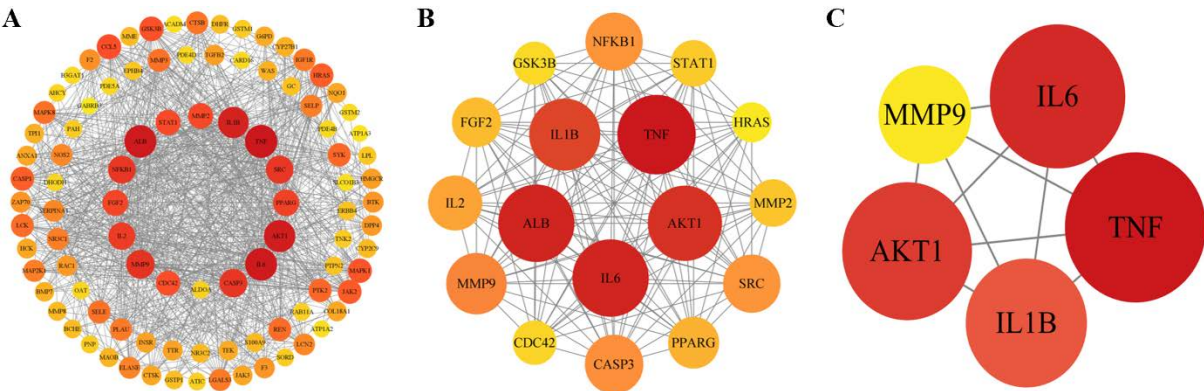


Figure 2. Protein-protein interaction (PPI) network of Platycodon D in the treatment of ventilator-induced lung injury (VILI) (A), and core target screening (B, C)
图 2. PD 治疗 VILI 的 PPI 网络图(A)、核心靶点筛选图(B, C)

3.3. GO 富集分析

GO 富集结果显示, 交集靶点涉及生物过程条目 1994 个、细胞组分条目 65 个、分子功能条目 158 个。生物过程层面排名靠前的条目包括脂多糖反应、细菌来源分子反应、白细胞迁移、生物刺激的细胞反应、炎症反应调控以及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正向调控。细胞组分层面主要富集于膜筏、膜微区、分泌颗粒腔等结构。分子功能层面则主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、内肽酶活性和细胞因子受体结合等功能。结合 VILI 的病理过程看, 这些条目与炎症放大、白细胞募集、蛋白酶介导的屏障损伤及 PI3K/AKT 相关信号变化较为一致(见图 3)。

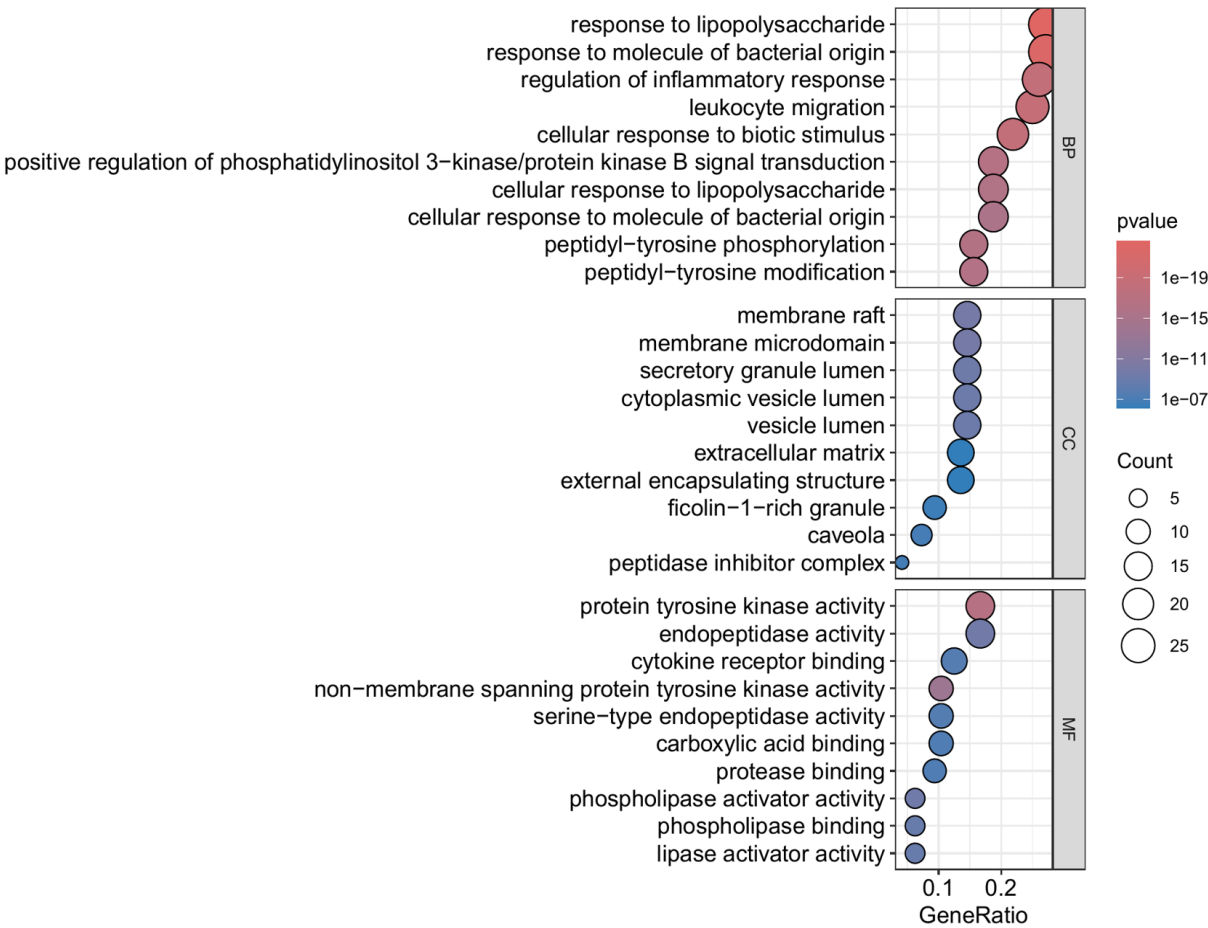


Figure 3. GO enrichment analysis
图 3. GO 富集分析

3.4. KEGG 通路富集分析

KEGG 分析共获得 175 条富集通路。排名靠前的通路包括糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体信号通路、脂质与动脉粥样硬化、耶尔森菌感染、流体剪切力与动脉粥样硬化、C 型凝集素受体信号通路、趋化因子信号通路、白细胞介素-17 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号通路等。部分通路名称来源于 KEGG 的疾病或生物过程分类, 并不等同于本研究的疾病诊断; 但其中包含 TNF、IL6、AKT1、MMP9、MAPK8、IL1B、CASP3、NFKB1、MMP2、JAK2、RAC1、SRC 等交集基因, 与 VILI 中炎症反应、屏障损伤和机械应力反应存在较多重叠(见图 4)。

3.5. 分子对接

本研究选择 TNF、IL6、IL1B、AKT1 和 MMP9 与 PD 进行对接。结果显示，PD 与 MMP9 的结合能最低，为-9.2 kcal/mol；与 IL1B、TNF、AKT1 和 IL6 的结合能分别为-7.1、-6.7、-6.2 和-4.8 kcal/mol。一般认为结合能越低，配体与受体形成稳定构象的可能性越高。MMP9 在本次对接结果中最值得关注，后续实验可优先围绕该靶点展开验证(见表 1，见图 5)。

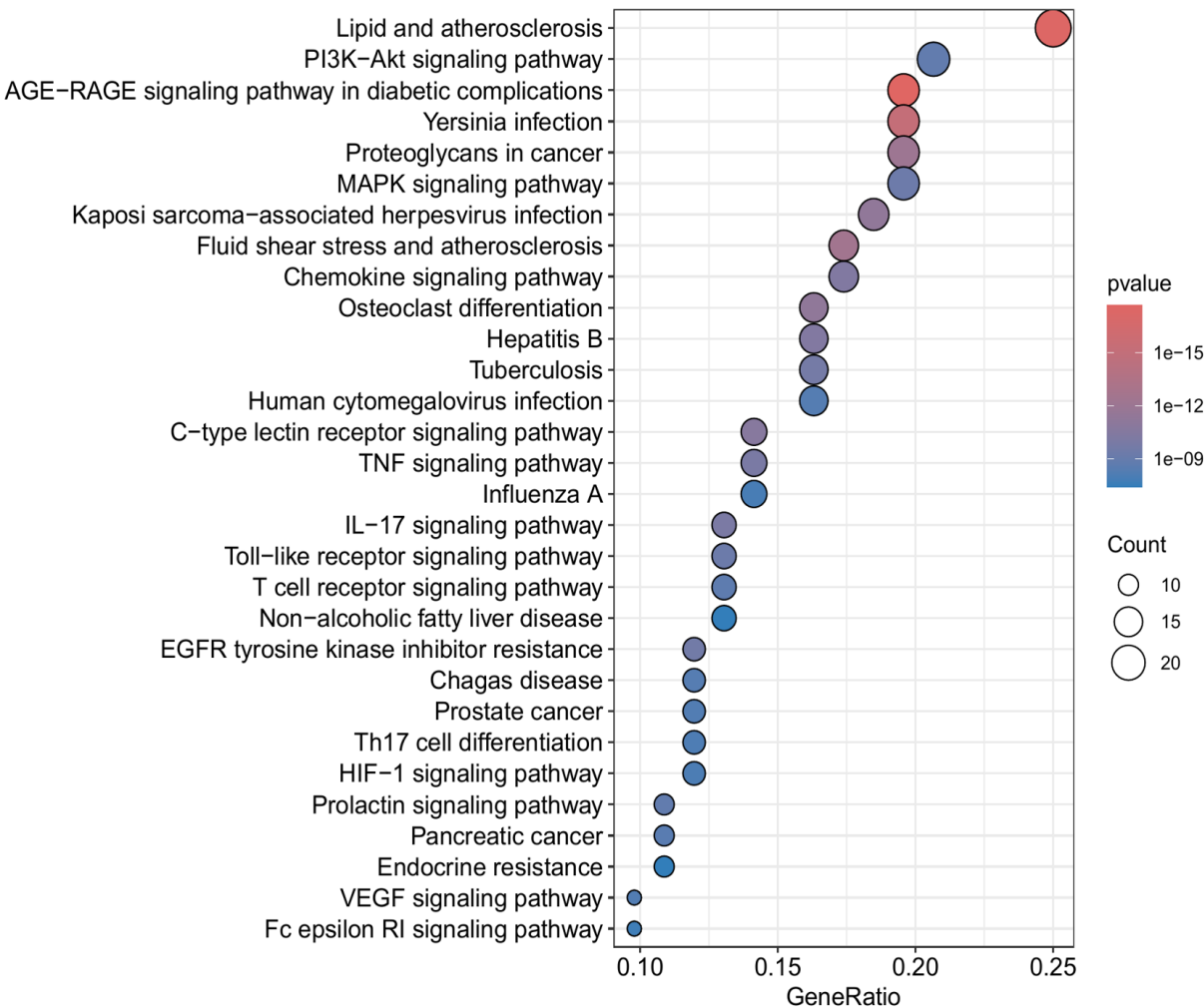


Figure 4. KEGG enrichment analysis
图 4. KEGG 富集分析

Table 1. Docking results of Platycodin D and core targets
表 1. PD 与核心靶点对接结果

靶点	结合能(kcal/mol)
MMP9	-9.2
TNF	-6.7
IL6	-4.8
IL1B	-7.1
AKT1	-6.2

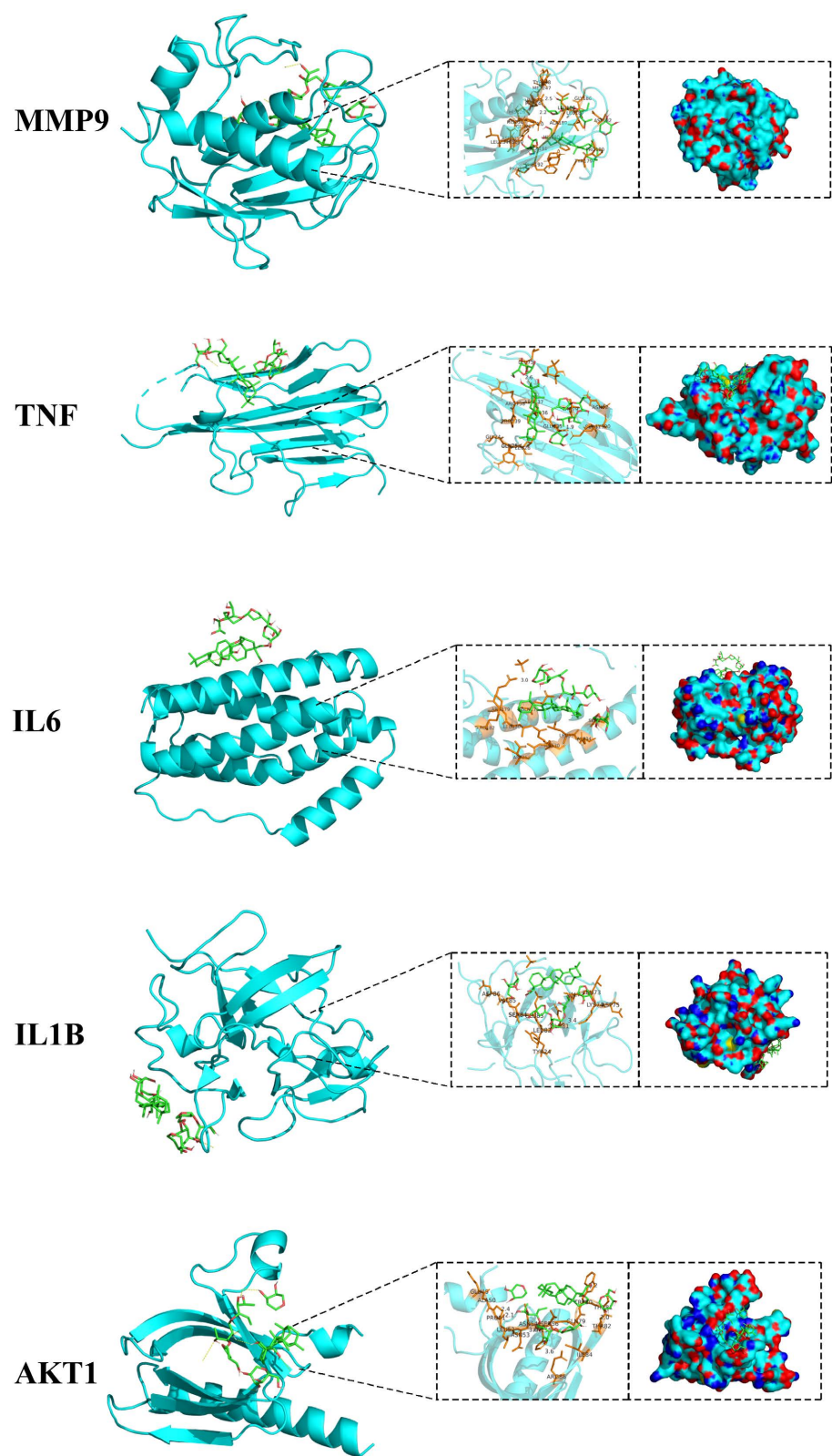


Figure 5. Molecular docking results
图 5. 分子对接结果

4. 讨论

本研究从网络药理学和分子对接两个层面对 PD 干预 VILI 的潜在机制进行分析。交集靶点主要落在炎症反应、蛋白激酶信号转导和凋亡调控等模块。VILI 的起点通常是机械通气引起的肺泡过度牵张和反复开闭,但损伤进展并不止于力学刺激。机械应力可继续诱发上皮屏障破坏、炎症细胞募集和细胞死亡,机械损伤与炎症反应相互推动,最终加重肺泡-毛细血管屏障障碍[8][9]。从这一角度看,本研究筛出的靶点和 PD 已有的抗炎、抗氧化、抗凋亡作用之间具有一定衔接,提示 PD 可能通过多个节点影响 VILI 的病理过程。

TNF、IL6 和 IL1B 是本研究 PPI 网络中较为突出的促炎因子。它们可参与肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和血管内皮细胞活化,并促进炎症细胞向肺组织募集。NFKB1 处在炎症转录调控的上游位置,其激活后可诱导多种炎症介质和趋化因子表达,是 VILI 生物损伤形成的重要基础。AKT1、JAK2、STAT1 和 SRC 等节点的出现则说明,PD 的潜在作用可能不只是下调某一个炎症因子,而是影响炎症信号的传递和反馈。既往研究显示,PD 可降低 LPS 诱导急性肺损伤模型中 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 和 Caspase-3 表达[10],并通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 轴抑制 NLRP3 炎症小体[11],这与本研究富集到的炎症相关条目相互印证。

MMP9 在本研究中值得单独讨论。该蛋白属于基质金属蛋白酶家族,参与细胞外基质降解、基底膜重塑和炎症细胞跨屏障迁移。VILI 发生时,肺泡-毛细血管屏障通透性升高会导致肺水肿和气体交换受限;基质降解、紧密连接破坏和中性粒细胞浸润均可能与 MMP9 活性变化有关。既往研究显示,机械牵张和高潮气量通气可上调 MMP9 及 MMP9/TIMP1 比值,并降低 E-cadherin 和 Occludin 表达,从而加重紧密连接破坏和肺通透性增加[12]。在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中,MMP9 介导的 Syndecan-1 脱落也可损伤 ZO-1、Occludin 等紧密连接蛋白,并增加白蛋白渗漏和肺水肿[13]。本研究中,MMP9 同时出现在交集靶点、核心网络和蛋白酶相关 GO 条目中;分子对接又显示 PD 与 MMP9 的结合能为-9.2 kcal/mol,为所选靶点中最低。基于这些结果,MMP9 可作为后续验证的优先靶点。后续可结合明胶酶谱、MMP9 蛋白表达、紧密连接蛋白、肺泡灌洗液蛋白含量和肺湿干比等指标,判断 PD 是否影响 MMP9 相关的屏障损伤过程。

通路分析提示,PI3K/AKT、MAPK、TNF、IL-17 及趋化因子信号可能共同参与 PD 干预 VILI 的作用网络。PI3K/AKT 通路与细胞存活、炎症调控和屏障稳定有关,桔梗相关制剂已有通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号减轻 LPS 诱导急性肺损伤的报道[14]。MAPK 通路更多与机械牵张后的细胞应激、炎症转导和内皮损伤相关。TNF、IL-17 及趋化因子通路则参与炎症放大和免疫细胞募集,其中 IL-17A 可促进 CXCL1 介导的中性粒细胞趋化和 NETs 形成[15]。这些通路并非平行存在,而是可通过 NF- κ B、AKT1、MAPK1、IL6、TNF、MMP9 等节点相互连接。若后续实验证实 PD 可同时降低炎症因子、抑制 MMP9 活性并改善肺泡屏障功能,则更能支持其作为 VILI 辅助干预候选分子的价值。

此外,本研究构建 PD 干预 VILI 靶点网络展现出了其独特的作用特征与潜在优势。目前临床或实验中探索的抗 VILI 药物多以单一环节干预为主,例如糖皮质激素主要发挥广泛的免疫抑制作用,西维来司钠等药物则单一靶向中性粒细胞弹性蛋白酶[16]。这些干预手段虽能一定程度上缓解炎症,但往往难以兼顾机械应力造成的基质重塑和屏障修复。相比之下,本研究结果显示 PD 具有典型的“多靶点、多通路”协同特征。PD 不仅在抗炎维度上通过干预 TNF、IL6、IL1B 等核心节点发挥作用,更独特的是,分子对接显示其与 MMP9 具有极高的结合亲和力。这意味着 PD 可能不仅是单纯的抗炎剂,还能直接干预细胞外基质的降解过程,发挥综合保护作用。与桔梗中的其他皂苷类成分相比,PD 作为结构中具有双糖链的核心活性成分,其在抑制 NF- κ B 信号和改善氧化应激方面往往表现出更强的生物学活性[17]。因此,在 VILI 这种机械应力与炎症相互交织的复杂病理场景中,PD 通过 MMP9、PI3K/AKT 及多种炎症因子的网

络化调控,相较于传统单靶点药物,具有更为广阔的应用前景和研究价值。

正是基于上述网络靶点特征及比较优势,本研究的作用更偏向于提出可验证的机制假设,为开发新型抗 VILI 药物提供线索。后续实验可从两个方面展开:炎症信号方面,检测 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B 核转位及 MAPK/AKT 磷酸化水平;屏障损伤方面,检测 MMP9 活性、ZO-1、Occludin、Claudin-5 等紧密连接蛋白和肺泡灌洗液蛋白含量。上述指标已被用于评价 VILI 或 ARDS/ALI 相关研究中的炎症反应、肺水肿、BALF 蛋白渗漏及肺泡/内皮屏障损伤[18]-[20]。如果 PD 在这两类指标上均表现出调节作用,才更能说明其可能同时影响炎症放大和屏障破坏。

本研究也有一定的局限。网络药理学依赖公共数据库和预测算法,不同数据库的覆盖范围、评分标准和更新时间并不一致,因而可能出现假阳性或靶点遗漏。VILI 疾病靶点来自 OMIM、GeneCards 等数据库,其中可能混入 ARDS、感染性急性肺损伤或脓毒症相关肺损伤等相邻概念,所以本研究结果更适合作为候选机制筛选,不能视为 VILI 特异机制。另一个限制是,本研究尚未结合转录组、蛋白组或实验数据进行外部验证。后续仍需在机械通气模型中检测炎症因子、MMP9 活性、NF- κ B/MAPK/AKT 信号及肺泡屏障指标,进一步判断 PD 干预 VILI 的真实作用环节和结果稳定性。

综上所述,本研究综合 PPI 拓扑筛选、GO/KEGG 富集和分子对接结果,PD 干预 VILI 的潜在作用可能与 MMP9、TNF、IL6、IL1B、NFKB1、AKT1、JAK2、STAT1 等节点有关,涉及炎症反应调控、白细胞迁移、PI3K/AKT、TNF、IL-17、MAPK 和趋化因子等通路。PD 与 MMP9 的对接结合能最低,提示该靶点可作为后续验证的重点。本研究为 PD 干预 VILI 的机制探索提供了候选靶点和通路依据,其具体作用仍需在细胞牵张模型或动物机械通气模型中进一步验证。

基金项目

泰山学者青年专家(tsqn202211380),2025 年度山东省大学生课外学术科技活动课题(WL-KYX25006)。

参考文献

- [1] Pellegrini, M., Del Sorbo, L. and Ranieri, V.M. (2024) Finding the Optimal Tidal Volume in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Medicine*, **50**, 1154-1156. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07440-5>
- [2] Liu, G., Dong, B., Devanarayana, S., Chen, R. and Liu, Q. (2024) Emerging Roles of Mechanosensitive Ion Channels in Ventilator Induced Lung Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1479230. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1479230>
- [3] Merola, R., Vargas, M. and Battaglini, D. (2025) Ventilator-Induced Lung Injury: The Unseen Challenge in Acute Respiratory Distress Syndrome Management. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article No. 3910. <https://doi.org/10.3390/jcm14113910>
- [4] Luo, Y.L., Wu, Z.X., Wu, J.L., You, Z., Chen, Y., Wei, X., et al. (2026) Revisiting Ventilator-Induced Lung Injury: From Mechanical Power to Immunometabolic Interaction. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1754983. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1754983>
- [5] Zhong, Y., Peng, Y., Zhang, S., Wen, L., Liu, G., Xu, B., et al. (2026) An Integrated Microbiome-Drug Interaction and Bioinformatics Approach Identifies Active Deglycosylated and Glycosidic Chain Metabolites of Platycodin D Targeting PTPN2/HIF1A in Acute Lung Injury. *Biology Direct*, **21**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s13062-026-00779-3>
- [6] Liu, Y., Meng, J., Liu, J., Zhang, F., An, C. and Yang, J. (2025) NLRP3 Inflammasome in Acute Lung Injury: Cumulative Evidence for Traditional Chinese Medicine and Natural Products. *Chinese Herbal Medicines*, **17**, 703-719. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2025.06.002>
- [7] Zhang, L., Zhu, W. and Zhang, C. (2024) Exploring the Effect and Mechanism of Dayuan Yin against Acute Lung Injury by Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Validation. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 5541-5561. <https://doi.org/10.2147/dddt.s491521>
- [8] Silva, P.L., Scharffenberg, M. and Rocco, P.R.M. (2023) Understanding the Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury Using Animal Models. *Intensive Care Medicine Experimental*, **11**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s40635-023-00569-5>
- [9] Al-Husinat, L., Azzam, S., Al Sharie, S., Al Sharie, A.H., Battaglini, D., Robba, C., et al. (2024) Effects of Mechanical

- Ventilation on the Interstitial Extracellular Matrix in Healthy Lungs and Lungs Affected by Acute Respiratory Distress Syndrome: A Narrative Review. *Critical Care*, **28**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04942-y>
- [10] Tao, W., Su, Q., Wang, H., Guo, S., Chen, Y., Duan, J., *et al.* (2015) Platycodin D Attenuates Acute Lung Injury by Suppressing Apoptosis and Inflammation *in Vivo* and *in Vitro*. *International Immunopharmacology*, **27**, 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.005>
- [11] Wu, Y., Huang, D., Wang, X., Pei, C., Xiao, W., Wang, F., *et al.* (2021) Suppression of NLRP3 Inflammasome by Platycodin D via the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway Contributes to Attenuation of Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Rats. *International Immunopharmacology*, **96**, Article ID: 107621. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107621>
- [12] Zhao, T., Yan, J., Zhang, M.R., *et al.* (2021) The Elk1/MMP-9 Axis Regulates E-Cadherin and Occludin in Ventilator-Induced Lung Injury. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01829-2>
- [13] Zhang, D., Zhang, J., Pan, Y., Liu, X., Xu, J., Cui, W., *et al.* (2021) Syndecan-1 Shedding by Matrix Metalloproteinase-9 Signaling Regulates Alveolar Epithelial Tight Junction in Lipopolysaccharide-Induced Early Acute Lung Injury. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 5801-5816. <https://doi.org/10.2147/jir.s331020>
- [14] Jiang, T., Zhang, Y., Guo, Z., Ren, H., Hu, W., Yao, Q., *et al.* (2025) Mechanical Stress Induced NOX2 Promotes Endothelial Dysfunction in Ventilator-induced Lung Injury: Potential Treatment with Quercetin. *Advanced Science*, **12**, e2502639. <https://doi.org/10.1002/advs.202502639>
- [15] Su, D., Li, L., Xie, H., Ai, L., Wang, Y., Yang, B., *et al.* (2025) IL-17A Drives a Fibroblast-Neutrophil-NET Axis to Exacerbate Immunopathology in the Lung with Diffuse Alveolar Damage. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1574246. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1574246>
- [16] Pan, T., Tuoxun, T., Chen, X., Yang, C., Jiang, C., Zhu, Y., *et al.* (2023) The Neutrophil Elastase Inhibitor, Sivelestat, Attenuates Acute Lung Injury in Patients with Cardiopulmonary Bypass. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1082830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1082830>
- [17] Ji, M., Bo, A., Yang, M., Xu, J., Jiang, L., Zhou, B., *et al.* (2020) The Pharmacological Effects and Health Benefits of *Platycodon grandiflorus*—A Medicine Food Homology Species. *Foods*, **9**, Article No. 142. <https://doi.org/10.3390/foods9020142>
- [18] Zhang, S., Li, S., Liu, Q., Wei, D., Huang, L., Yin, H., *et al.* (2024) Electroacupuncture Alleviates Ventilator-Induced Lung Injury in Mice by Inhibiting the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *BMC Anesthesiology*, **24**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02408-w>
- [19] Garcia-Flores, A.E., Gross, C.M., Zemskov, E.A., Lu, Q., Tieu, K., Wang, T., *et al.* (2022) Loss of SOX18/CLAUDIN5 Disrupts the Pulmonary Endothelial Barrier in Ventilator-Induced Lung Injury. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 1066515. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1066515>
- [20] Lin, X., Bai, H., Barravecchia, M., Norman, R., Schiralli Lester, G.M., Kottmann, R.M., *et al.* (2024) Occludin Is Essential to Maintain Normal Alveolar Barrier Integrity and Its Protective Role during ARDS Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 11595. <https://doi.org/10.3390/ijms252111595>