

网络出版时间: 2021-05-14 16:13 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210513.1449.007.html>

## 柚皮素预处理通过抑制 NLRP3 炎症小体通路减轻小鼠机械通气相关性肺损伤

王萍<sup>1</sup>, 唐宋琪<sup>2</sup>, 农开旭<sup>1</sup>, 邢春蕊<sup>3</sup>

**摘要** 目的 探讨柚皮素(NAR)对机械通气相关性肺损伤(VILI)的改善作用及其可能作用机制。方法 将60只C57BL/6小鼠随机分成假手术组(sham组)、机械通气模型组(Model组)、NAR低剂量组(L-NAR组,15 mg/kg)和NAR高剂量组(H-NAR组,60 mg/kg),每组15只。于造模前7 d开始灌胃给药,每天1次,连续7 d,随后采用机械大潮气量通气法建立VILI模型。于插管即刻和机械通气4 h时颈内动脉采血,测定氧合指数(OI)。机械通气4 h后处死小鼠,收集支气管肺泡灌洗液(BALF),ELISA法测定BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18含量;取肺组织,测定肺组织湿重/干重比(W/D);HE染色观察肺组织病理学改变并评分;RT-PCR和Western blot分别检测肺组织中NOD样受体蛋白3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)mRNA及蛋白表达水平。结果 与sham组比较,Model组小鼠肺组织损伤严重,肺组织病理评分、W/D值、BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18含量以及肺组织中NLRP3、ASC和Caspase-1 mRNA和蛋白表达水平均增加( $P < 0.01$ ),而OI值降低( $P < 0.01$ );与Model组比较,H-NAR组小鼠肺组织损伤程度得到明显改善,肺组织病理评分、W/D值、BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18含量以及肺组织中NLRP3、ASC和Caspase-1 mRNA和蛋白表达水平均降低( $P < 0.01$ ),OI值升高( $P < 0.01$ ),而L-NAR组与Model组比较,相关指标差异无统计学意义。结论 NAR预处理能减轻小鼠VILI,其机制可能与抑制NLRP3炎症小体活化有关。

**关键词** 柚皮素;机械通气;肺损伤;NLRP3炎症小体

中图分类号 R 932

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)06-0871-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.007

机械通气作为一种治疗急性呼吸衰竭患者生命维持的重要干预手段,已广泛应用于临床,但机械通气所造成的应力损伤可破坏肺组织内细胞膜结构,

导致肺部炎症因子大量释放,引发肺损伤。然而,机械通气相关性肺损伤(ventilation-induced lung injury, VILI)是一个潜在威胁患者生命安全的并发症,其早已受到许多医学学者的关注<sup>[1]</sup>。NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor pyrin domain 3, NLRP3)炎症小体是先天免疫系统的重要组成部分,在炎症相关疾病发生过程中起重要作用。研究<sup>[2-3]</sup>已证实,NLRP3炎症小体通过介导Caspase-1的激活及促炎细胞因子IL-1 $\beta$ /IL-18的分泌,参与了急性肺损伤的发生发展过程,提示对NLRP3炎症小体干预可能成为治疗VILI的潜在靶点。柚皮素(naringenin, NAR)是一种主要存在于柚子等柑橘类水果中的二氢黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗病毒、心脏保护等多种潜在生物活性<sup>[4]</sup>。Zhao et al<sup>[5]</sup>报道,NAR可通过抑制炎症反应、提高抗氧化能力,改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤,但NAR是否对VILI具有改善作用目前还不明确。该研究拟通过机械大潮气量通气法建立VILI小鼠模型,探讨NAR干预对小鼠VILI的影响及其相关作用机制,以期为NAR的临床应用和VILI的防治提供新的思路 and 理论依据。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 60只雄性C57BL/6小鼠为SPF级,6~7周龄,体质量18~22 g,购自湖南省实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0015。适应性饲养1周后用于正式实验,维持12 h/12 h明暗交替照明,自由饮水、进食。

**1.2 主要试剂与仪器** NAR标准品(纯度 $\geq 98\%$ ,批号:N107455)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18 ELISA试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;NLRP3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speckle-like protein, ASC)和GAPDH抗体购于武汉三鹰生物技术有限公司;荧光倒置显微镜购自日本Olympus公司;电子天平购自北京赛多利斯仪器系统有限公司;全自动酶标仪购自美国MD公司;i-STAT1型血气分析仪购自美国雅

2021-03-23 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860840)

作者单位:海口市人民医院<sup>1</sup>呼吸内科、<sup>3</sup>健康管理体检部,海口 570208

<sup>2</sup>海南医学院中医学院,海口 571199

作者简介:王萍,女,学士,主治医师,责任作者,E-mail: wangrong5918@126.com

培公司; 凝胶成像仪、实时荧光定量 PCR 仪购于美国 BIO-RAD 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物造模、分组与给药 将 60 只 C57BL/6 小鼠随机分成 4 组, 每组 15 只, 分别为假手术组 (sham 组)、机械通气模型组 (Model 组)、NAR 低剂量组 (L-NAR 组) 和 NAR 高剂量组 (H-NAR 组)。于造模前 7 d 开始灌胃给药, L-NAR 组小鼠给予 15 mg/kg NAR 灌胃, H-NAR 组给予 60 mg/kg NAR 灌胃, Sham 组和 Model 组给予等量 0.9% 氯化钠溶液灌胃, 每天 1 次, 连续 7 d。随后采用机械大潮气量通气法建立 VILI 模型<sup>[6]</sup>: 腹腔注射 3% 的戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉小鼠, 采取仰卧位固定后, 在颈部正中切口使气管暴露, 切开气管, 将 24 G 留置针缓缓置入并固定, 接小动物呼吸机行机械通气 (通气频率 80 次/min, VT 40 ml/kg, FiO<sub>2</sub> 21%, I : E = 1 : 2)。持续机械通气 4 h 后处死小鼠, 收集样本检测。

1.3.2 动脉血液氧合指数 (oxygenation index, OI) 测定 各组小鼠机械通气插管即刻及机械通气 4 h 结束后采集颈内动脉血样, 立即进行血气分析, 记录动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)。根据吸入气中的氧浓度分数 (FiO<sub>2</sub>) 计算 OI, OI = PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>。

1.3.3 ELISA 检测支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 的含量 机械通气结束后, 结扎各组小鼠右肺主支气管, 用预冷的 PBS 灌洗支气管肺泡, 反复灌洗 3 次并收集 BALF, 按照试剂盒说明书进行操作, 采用 ELISA 法检测 BALF 中 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 含量。

1.3.4 肺组织湿重/干重比值 (wet weight/dry weight, W/D) 测定 取各组小鼠右肺称取湿重, 置于 70 °C 干燥箱中烘干至恒重, 称取干重, 计算 W/D 值。

1.3.5 苏木精 - 伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色 观察肺组织病理变化并评分 收集各组小鼠左肺组织, 经 0.9% 氯化钠溶液洗净后于 4% 多聚甲醛溶液固定 48 h, 常规石蜡包埋, 石蜡切片 (3 ~ 4 μm), 行 HE 染色, 光学显微镜下观察肺组织病理改变, 并参照林新等<sup>[7]</sup>的方法对肺损伤程度进行评分: 从肺泡水肿、肺间质水肿、中性粒细胞浸润、肺泡充血四个方面评定, 损伤程度由轻到重依次标记为 0、1、2、3、4 分, 累计总分为最终损伤评分。

1.3.6 RT-PCR 检测小鼠肺组织中 Caspase-1 等 mRNA 水平 取各组小鼠的适量左肺组织, 按照

TRIzol 法提取各样本的总 RNA, 测定总 RNA 浓度和纯度。根据逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录成 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 RT-PCR 扩增反应。PCR 反应条件为 95 °C 预变性 60 s, 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 15 s, 72 °C 延伸 45 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列 (5'-3')
NLRP3	上游: TCTGACCTCTGTGCTCAAAACCAAC
	下游: TGAGGTGAGGCTGCAGTGTCTAAT
ASC	上游: ACTCATTGCCAGGTCACAGAAGTG
	下游: GCTTCCTCATCTTGTCTTGGCTGGT
Caspase-1	上游: ACTGACTGGGACCCCTCAAGTTTTCG
	下游: GGCAAGACGTGTACGACTGGTTGTA
GAPDH	上游: ATGTTCCAGTATGACTCCACTCACG
	下游: GAAGACACCAGTAGACTCCACGACA

1.3.7 Western blot 检测肺组织中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的蛋白表达水平 取各组小鼠的适量左肺组织称量, BCA 法测定蛋白浓度, 取等量蛋白样品经 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 随后转移至 PVDF 膜, 室温下用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 洗膜加入一抗 (NLRP3、ASC、Caspase-1、GAPDH 1 : 1 000) 4 °C 过夜, 次日洗膜后加入 HRP 标记的二抗 (1 : 1 000), 室温孵育 1 h, 洗膜后滴加 ECL 显色液, 并置于凝胶成像仪中显影、拍照。利用 Image J 图像分析软件进行分析, 以目的条带与 GAPDH 的灰度值比值, 作为目的蛋白表达的相对水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 采用 LSD-t 检验进行组内两两比较。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAR 对 VILI 小鼠 BALF 中相关炎症因子含量的影响 与 sham 组比较, Model 组小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 含量增加, 差异有统计学意义 (t = 14.439、21.233、16.054, P < 0.01); 与 Model 组比较, H-NAR 组小鼠 BALF 中 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 含量减少, 差异有统计学意义 (t = 12.394、10.771、13.495, P < 0.01), 而 L-NAR 组差异无统计学意义。见图 1。

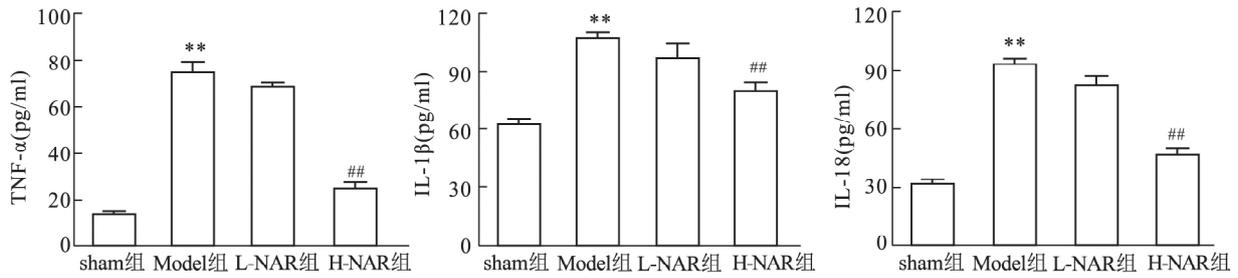


图1 各组小鼠BALF中TNF-α、IL-1β和IL-18含量比较  
与sham组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与Model组比较: ## $P < 0.01$

**2.2 NAR对VILI小鼠肺组织W/D以及血液OI的影响** 与sham组比较,Model组小鼠肺组织W/D值增加,OI值较插管即刻降低,差异有统计学意义( $t = 43.405、32.309, P < 0.01$ );与Model组比较,H-NAR组小鼠肺组织W/D值降低,OI值较插管即刻增加,差异有统计学意义( $t = 28.334、25.459, P < 0.01$ ),而L-NAR组差异无统计学意义。见表2。

表2 各组小鼠肺组织W/D和血液OI比较( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

组别	W/D	OI(kPa)	
		插管即刻	通气结束后
sham	3.24 ± 0.43	75.28 ± 4.52	73.42 ± 3.72
Model	8.05 ± 0.56**	75.68 ± 3.99**	30.99 ± 2.13**
L-NAR	7.56 ± 0.52	75.94 ± 4.79	35.38 ± 2.40
H-NAR	4.45 ± 0.39##	74.75 ± 4.66##	65.97 ± 2.93##
F值	230.239	23.445	458.305

与sham组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与Model组比较: ## $P < 0.01$

**2.3 NAR对VILI小鼠肺组织病理学的影响**

sham组小鼠肺组织结构完整,未见明显异常;Model组和L-NAR组小鼠肺组织结构严重破坏,肺泡及间质内可见明显的渗出性水肿,肺间质伴有大量炎症细胞浸润,部分肺泡腔伴有出血;H-NAR组小鼠肺组织结构相对完整,肺泡和间质肿胀程度明显减轻,较少炎症细胞出现,肺泡出血不明显。见图2。与sham组比较,Model组肺损伤评分增加,差异有统计学意义( $t = 20.328, P < 0.01$ );与Model组比较,H-NAR组评分降低,差异有统计学意义( $t = 14.954, P < 0.01$ ),而L-NAR组差异无统计学意义。

**2.4 NAR对VILI小鼠肺组织中NLRP3炎症小体通路的影响** 与sham组比较,Model组小鼠肺组织中NLRP3、ASC、Caspase-1的mRNA( $t = 22.394、34.105、59.580, P < 0.01$ )和蛋白( $t = 45.495、29.337、23.556, P < 0.01$ )表达水平增加,差异有统计学意义;与Model组比较,H-NAR组NLRP3、ASC、Caspase-1的mRNA( $t = 18.758、20.377、22.241, P <$

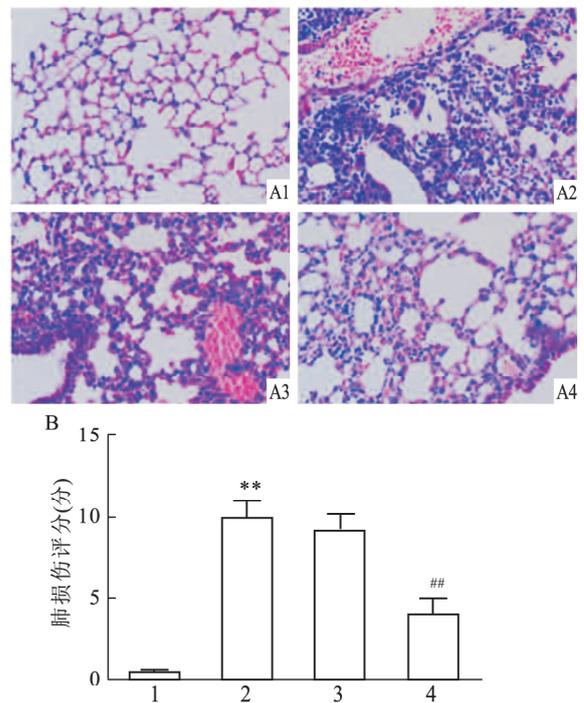


图2 各组小鼠肺组织病理学观察 HE染色 ×200

A: 各组肺组织HE染色; B: 各组肺损伤评分; 1: sham组; 2: Model组; 3: L-NAR组; 4: H-NAR组; 与sham组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与Model组比较: ## $P < 0.01$

0.01)和蛋白( $t = 33.400、13.438、17.549, P < 0.01$ )表达水平降低,差异有统计学意义,而L-NAR组差异无统计学意义。见图3。

**3 讨论**

机械通气是维持急性呼吸衰竭患者生存的重要干预手段,但也是导致相关肺损伤的重要原因。许多学者<sup>[8-9]</sup>认为,VILI的发生机制主要是由于机械地过度刺激,导致肺细胞内炎症与相关信号转导通路被激活,引起肺组织水肿、肺泡断裂,炎性细胞、炎症介质及细菌通过受损屏障释放入血,导致全身炎症反应,形成肺损伤。目前,临床上治疗VILI的药

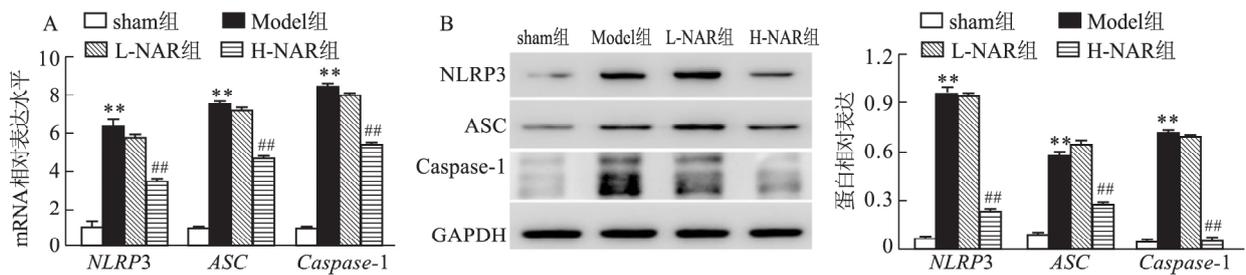


图3 各组小鼠肺组织中 *Caspase-1*、*ASC* 和 *NLRP3* mRNA 和蛋白表达水平比较

A: RT-PCR 检测 mRNA 表达水平; B: Western blot 检测蛋白表达水平; 与 sham 组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与 Model 组比较: ##  $P < 0.01$

物主要有抗感染细胞因子药物、抗氧化剂、环氧化酶抑制剂及肌肉松弛药等<sup>[10]</sup>。关于使用中药预防 VILI 的相关研究还鲜有报道。有研究<sup>[11]</sup>已证实, NAR 对急性肺损伤具有保护作用, 由此推测 NAR 可能对 VILI 具有一定的改善作用。本研究通过构建 VILI 小鼠模型, 探讨 NAR 对 VILI 的影响及其可能机制。研究结果显示, NAR 能有效改善 VILI 的肺损伤程度, 减轻肺组织炎症反应, 其作用机制可能是通过抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活来实现的。

VILI 的病理改变主要为肺泡间隔增厚、肺水肿、炎症细胞浸润等。本研究采用大潮气量 ( $V = 40 \text{ ml/kg}$ ) 机械通气制备 VILI 小鼠模型, HE 染色结果显示模型组小鼠肺组织发生明显病理学改变: 肺组织结构紊乱, 肺泡间隔增厚, 肺间质水肿, 肺血管旁、肺泡间隔和肺泡内都有大量炎性细胞浸润。同时肺组织 W/D 升高, 而血液 OI 降低, 与前人研究<sup>[12-13]</sup>结果一致。HE 染色结果提示小鼠 VILI 模型制备成功。采用高剂量 NAR 预处理后再进行 VILI 操作, 可观察到小鼠肺组织病理损伤减轻, 肺组织 W/D 比值下调, 血液 OI 上升, 这些研究结果提示 NAR 预处理可减轻小鼠 VILI。

目前认为, 失控性炎症反应是导致 VILI 的启动因素, 而阻断炎症反应被认为是治疗 VILI 的潜在靶点。NLRP3 炎症小体是由 NLRP3 蛋白、ASC 和 Caspase-1 组成的大分子多蛋白复合体, 通过诱导下游促炎性因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和释放, 加剧炎症反应, 参与 VILI 的发生发展<sup>[14]</sup>。Wan et al<sup>[15]</sup>通过基因敲除的方法证实, 敲除 VILI 小鼠的香叶基香叶基二磷酸合酶 1 (GGPPS1), 可显著降低小鼠 BALF 中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 表达水平, 减轻肺组织病理损伤。为进一步探究 NAR 改善 VILI 的可能机制, 本研究对各组小鼠 BALF 中炎症因子含量以及肺组织中 NLRP3 炎症小体通路相关蛋白表达水平进行

了检测, 研究结果显示, 高剂量 NAR 可降低 VILI 小鼠 BALF 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-18 含量, 同时抑制 *NLRP3*、*ASC* 和 *Caspase-1* 的 mRNA 及蛋白表达, 该研究结果提示 NAR 可能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化, 减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌, 降低肺部炎症反应, 从而发挥改善 VILI 的作用。

综上所述, NAR 预处理可减轻 VILI, 其作用机制可能与抑制肺组织炎症反应和 NLRP3 炎症小体活化有关。该研究结果可为 VILI 临床治疗药物的研发提供实验依据。

### 参考文献

- [1] Nieman G F, Satalin J, Andrews P, et al. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI) [J]. Intensive Care Med Exp, 2017, 5(1): 8-18.
- [2] Li D, Ren W, Jiang Z, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(5): 4399-409.
- [3] 蒋怡芳, 范晓杰, 刘晓, 等. 柚皮素对博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化的改善作用及其作用机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(2): 202-7.
- [4] 李沛波, 王永刚, 吴灏, 等. 柚皮苷及其苷元柚皮素的呼吸系统药理作用研究概述 [J]. 药学研究, 2020, 39(5): 7-13.
- [5] Zhao M, Li C, Shen F, et al. Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/AKT pathway [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2228-34.
- [6] 王晶晶, 李玉兰, 董茜, 等. 贝母素乙预处理对小鼠机械通气相关性肺损伤的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(4): 505-8.
- [7] 林新, 徐礼裕, 李小华, 等. 微 RNA-446a 对机械通气大鼠肺损伤 TLR4 炎症信号通路的影响及机制 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(34): 2749-53.
- [8] 陶广华, 刘向六, 罗伟, 等. 右美托咪定联合乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的保护作用及机制 [J]. 现代中西医

- 结合杂志, 2018, 27(3): 240-4.
- [9] Chen H, Sun X, Yang X, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury (VILI) by inhibiting Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(2): 162-9.
- [10] Huang T H, Fang P H, Li J M, et al. Cyclooxygenase-2 activity regulates recruitment of VEGF-secreting Ly6C<sup>high</sup> monocytes in ventilator-induced lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1771-7.
- [11] Zhao M, Li C, Shen F, et al. Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/AKT pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2228-34.
- [12] 黄天丰, 高 巨, 周罗晶, 等. 白介素-17A 在小鼠机械通气相关性肺损伤中的作用: 与自噬的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(12): 1501-5.
- [13] Ju Y N, Geng Y J, Wang X T, et al. Endothelial progenitor cells attenuate ventilator-induced lung injury with large-volume ventilation [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(12): 1674-85.
- [14] Liu H, Gu C, Liu M, et al. Ventilator-induced lung injury is alleviated by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Immunol*, 2019, 111(12): 1-10.
- [15] Wan B, Xu W J, Chen M Z, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase 1 knockout ameliorates ventilator-induced lung injury via regulation of TLR2/4-AP-1 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147(3): 159-66.

## Naringenin pretreatment reduced mechanical ventilator-induced lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome pathway

Wang Ping<sup>1</sup>, Tang Songqi<sup>2</sup>, Nong Kaixu<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Respiratory Medicine, Haikou People's Hospital, Haikou 570208;

<sup>2</sup>College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199)

**Abstract Objective** To investigate the effect of naringenin (NAR) on mechanical ventilation-induced lung injury (VILI) and its possible mechanism. **Methods** Sixty C57BL/6 mice were divided into sham operation group (sham), mechanical ventilator model group (Model), naringenin low-dose group (L-NAR, 15 mg/kg) and naringenin high-dose group (H-NAR, 60 mg/kg), with 15 mice in each group. The drug was administered orally 7 days before the modeling, once a day for 7 consecutive days. Then the VILI model was established by mechanical spring flow ventilation, the oxygenation index (OI) was determined by blood collection with internal carotid artery. Mice were sacrificed after 4 h mechanical ventilation and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected. The contents of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-18 in BALF were determined by ELISA. Lung tissue was taken and the wet/dry ratio (W/D) of lung tissue was determined. Histopathological changes were observed by HE staining and scored. The mRNA and protein expression levels of *NLRP3*, *ASC* and *Caspase-1* were detected in macrophages by RT-PCR and Western blot, respectively. **Results** Compared with the sham group, the Model group had severe lung tissue injury, the lung histopathological score, W/D value, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-18 in BALF, and the mRNA and protein expression levels of *NLRP3*, *ASC* and *Caspase-1* in lung tissue increased ( $P < 0.01$ ), while the OI value decreased ( $P < 0.01$ ). Compared with the Model group, the degree of lung tissue injury improved in the H-NAR group, the lung histopathological score, W/D value, the content of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-18 in BALF, and the mRNA and protein expression levels of *NLRP3*, *ASC* and *Caspase-1* in lung tissue decreased ( $P < 0.01$ ), the OI value increased ( $P < 0.01$ ). However, there was no significant difference in relevant indicators between the L-NAR group and the Model group. **Conclusion** NAR pretreatment reduced VILI in mice, and the mechanism may be related to the inhibition of NLRP3 inflammasome activation.

**Key words** naringenin; mechanical ventilation; lung injury; NLRP3 inflammasome