

本文引用:丛迪迪,梁群,付晨菲,赵佳瑶,王龙. 中医药多靶点干预脓毒症急性肺损伤机制研究概述[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1336-1342.

中医药多靶点干预脓毒症急性肺损伤机制研究概述

丛迪迪¹, 梁群^{1,2*}, 付晨菲¹, 赵佳瑶¹, 王龙¹

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

[摘要] 脓毒症急性肺损伤是重症医学的常见疾病,其病死率高,住院费用高,是危重症疾病领域研究的重点。目前针对脓毒症急性肺损伤的治疗尚无推荐的药理干预措施,中医药基于整体观及辨证论治理念治疗脓毒症急性肺损伤,彰显出多层次、多靶点、多途径的治疗特点,可通过干预炎症因子及炎症信号通路、抗氧化应激、抑制细胞凋亡等途径全面防治脓毒症急性肺损伤。通过回顾总结中医药治疗脓毒症急性肺损伤的实验研究,以期明确其机制和特点,为下一步研发治疗用药提供思路与方向。

[关键词] 脓毒症;急性肺损伤;发病机制;中医药;综述

[中图分类号] R278

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.030

Review on multi-target intervention mechanism of Chinese medicine on sepsis-induced acute lung injury

CONG Didi¹, LIANG Qun^{1,2*}, FU Chenfei¹, ZHAO Jiayao¹, WANG Long¹

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

[Abstract] Sepsis-induced acute lung injury (ALI) is a common disease in the intensive care medicine with high mortality and needs high hospitalization cost. It is the research focus of critical illness. However, there has been no recommended pharmacological intervention for its treatment in western medicine. Chinese medicine treats it based on the holistic concept and pattern identification, and the treatment features as multi-level, multi-target, and multi-channel. To be specific, Chinese medicine can comprehensively prevent and treat sepsis-induced ALI by regulating inflammatory factors and inflammatory signaling pathways, taking effects of antioxidative stress, inhibiting cell apoptosis, and other ways. By reviewing and summarizing experimental research on the treatment of sepsis-induced ALI with Chinese medicine, we hope to clarify its mechanism and characteristics, and provide ideas and directions for the further research and development of therapeutic drugs of this disease.

[Keywords] sepsis; acute lung injury; pathogenesis; Chinese medicine; review

脓毒症被定义为由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征^[1]。急性肺损伤是各种直接和间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成弥漫性肺间质及肺泡水

肿,导致急性低氧性呼吸功能不全,通常与全身炎症反应发展有关,其中脓毒症是导致急性肺损伤发生的最常见原因之一,是重症患者中常见的临床综合征^[2]。一项全国性的脓毒症流行病学调查显示,在中

[收稿日期] 2023-02-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81974557,81774276);黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06)。

[第一作者] 丛迪迪,女,博士研究生,研究方向:中西医结合重症医学。

[通信作者] *梁群,女,博士,主任医师,二级教授,博士研究生导师,长江学者, E-mail: liangqun1@sina.com。

国大陆,1/5的加强监护病房患者感染脓毒症,90 d死亡率为35.5%,在纳入的2 322例脓毒症患者中,最常见的感染部位即肺部(68.2%)^[3]。针对急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的相关研究显示,严重肺损伤后会出现运动受限或心理疾病等后遗症,患者生活质量下降,并且需要负担各种医疗保健费用^[4-5]。因此,深入研究脓毒症急性肺损伤具有重要意义与实际价值。

一项有关动物实验性急性肺损伤特征的研究提出,可将其视为一个“多维实体”,其特征在于4个“域”,分别为组织损伤的组织学证据、肺泡-毛细血管屏障的改变、炎症反应的存在以及生理功能障碍^[6]。急性肺损伤发病机制可主要概括为炎症反应、肺泡上皮及肺组织内皮细胞凋亡、相关蛋白表达缺失、氧化应激等方面^[7-8]。西医目前治疗脓毒症急性肺损伤的重点是通过呼吸机策略和药物干预来限制其进展,减少内皮和上皮屏障处炎症,阻止急性呼吸道感染的发展^[9]。

中医学理论体系中并没有与脓毒症急性肺损伤相应的病名记载,现代医家根据其起病特征、临床表现、病机传变等总结归纳,将脓毒症急性肺损伤归属于中医学“喘证”“暴喘”“喘脱”“肺热证”等范畴。其病机大多是机体正气不足,邪实正虚,“热、毒”是其发病基础,“痰、瘀”被视为其重要病理产物及致病因素^[10]。目前中医治疗脓毒症急性肺损伤的研究日益增多,但缺乏相关的系统归纳报道。因此,本文将归纳总结近几年国内外相关研究报道,从发病机制的角度阐述中医药治疗进展,并提出未来潜在的相关研究方向,以期对脓毒症急性肺损伤临床及基础研究提供实际价值。

1 中药干预脓毒症急性肺损伤的机制

1.1 干预炎症因子及炎症信号通路

急性肺损伤发病机制复杂,目前研究指出,肺内炎症细胞的过度活化、募集,失控性地释放炎症因子是其发生的根本原因^[11]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)也称为革兰氏阴性细菌的有毒成分,是脓毒症的关键致病因素,已被广泛用于模拟动物模型中脓毒症相关的急性肺损伤^[12]。多种细胞参与炎症反应,包括中性粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、肺泡上皮细胞等,多种炎症细胞因子参与炎症反应的发生

与发展,其中包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和趋化因子等,这些因子可导致中性粒细胞聚集和严重的肺组织损伤^[13]。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是细胞内重要的核转录因子,它参与机体的炎症反应、免疫应答等。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是生物体内重要的信号转导系统之一,能被多种炎性刺激所激活,对炎症的发生、发展起着重要调控作用。多项研究证实,MAPK和NF- κ B通路可以协同诱导促炎细胞因子基因表达,有效抑制炎症细胞因子的释放^[14-15]。

NF- κ B是控制编码各种促炎细胞因子的关键转录因子,是抗炎剂开发的关键靶标,NF- κ B以非活性形式存在于核因子 κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合的细胞质中。当受体蛋白接受刺激后,I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)被激活,进而导致I κ B激活和降解,释放NF- κ B二聚体,解离的NF- κ B可以易位到细胞核并促进炎症介质的转录。越来越多的证据表明,NF- κ B信号通路在LPS诱导的脓毒症急性肺损伤小鼠中起着重要作用,是关键的治疗靶点^[16-17]。MAPK通路包括三级激酶模式:MAPK激酶激酶(MAP kinase kinase kinase, MKKK)、MAPK激酶(MAP kinase kinase, MKK)和MAPK,MAPK接收MKK和MKKK的活化信号而被激活,共同调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程。现已确定MAPK信号通路中主要存在3种亚型,即细胞外信号调节激酶(extracellular-signalregulated protein kinase, ERK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)^[18]。研究表明,抑制MAPK信号通路可改善多种炎性损伤^[19]。

1.1.1 中药有效成分干预炎症因子及炎症信号通路

章小山^[14]利用LPS复制大鼠急性肺损伤模型,发现常山酮可显著抑制LPS诱导的炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-18)的分泌,并且其机制与抑制CD14/NF- κ B信号通路激活有关。黄晗等^[20]采用盲肠结扎穿刺法(cecal ligation and puncture, CLP)制备脓毒症模型,使用灵芝多糖治疗14 d后,大鼠肺泡灌洗

液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 NF- κ B 水平以及大鼠肺组织 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、p-p65/p65 蛋白表达水平均显著降低,提示灵芝多糖可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻脓毒症大鼠炎症反应。陈兰英等^[21]采用 LPS 进行鼻内滴注建立急性肺损伤模型,发现泽漆醇提取物高剂量组小鼠肺组织病理损伤明显缓解,肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6 含量及肺组织 NF- κ B p65、JNK、p38、ERK1/2 磷酸化蛋白表达水平显著下调,说明泽漆醇提取物对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的作用机制可能与调控 MAPK/NF- κ B 信号通路密切相关。杨世勇等^[22]以白藜芦醇为研究对象,对 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠血浆中 IL-6、TNF- α 的含量以及肺组织 TLR4、NF- κ B 蛋白表达等进行检测,结果表明,白藜芦醇对急性肺损伤模型小鼠具有减少炎症因子分泌的作用,其机制可能与抑制 TLR4、NF- κ B 表达有关。王茜等^[23]探究黄芪甲苷对 LPS 诱导的幼鼠急性肺损伤模型中的作用及相关机制,结果表明,黄芪甲苷组仅呈现轻微的肺泡壁增厚与充血,TLR4、p-p38 蛋白表达量明显降低。说明黄芪甲苷能够明显减轻 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠的肺病变程度,且这一作用机制可能与抑制 TLR4-p38 MAPK 信号通路等作用有关。

1.1.2 中药复方干预炎症因子及炎症信号通路 何森等^[24]为探究炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用,对 CLP 诱导的脓毒症急性肺损伤模型血清中 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平及肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 表达量进行检测,结果显示,炎调方组肺组织 NF- κ B/p65 mRNA 相对表达量及血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平均显著低于模型组。说明炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠具有保护效应,并且其保护机制可能与下调 NF- κ B 基因表达,进而下调促炎细胞因子水平密切相关。卓玉珍等^[25]采用 CLP 建立脓毒症急性肺损伤模型,观察凉血活血方对其的保护作用及机制,结果显示,凉血活血方可明显降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平,降低肺组织 NLRP3 炎性小体相关蛋白表达水平及 NF- κ B、信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)蛋白磷酸化水平。该实验研究结果表明凉血活血方可以减轻肺组织炎性损伤,对脓毒症急性肺

损伤大鼠具有保护作用。朱长乐^[26]观察清金化痰汤对急性肺损伤大鼠炎症反应的影响,通过气道滴注 LPS 建立急性肺损伤大鼠模型,给药治疗后,对大鼠血清、肺泡灌洗液、肺组织进行检测,结果显示,清金化痰汤组显著抑制了大鼠肺泡灌洗液和血清中的趋化因子、炎症因子的分泌,抑制了 NF- κ B 的磷酸化。该实验研究证实,清金化痰汤可以减轻炎症因子对上皮细胞的损伤,可能通过抑制 TLR4-TRIF/MyD88/NF- κ B/NLRP3 信号通路降低急性肺损伤炎症反应。侯帅红等^[27]观察祖卡木颗粒对大鼠急性肺损伤模型的抗炎作用,并基于 MAPK 信号通路探讨其可能机制。结果显示,各给药大鼠肺泡灌洗液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 含量均出现不同程度的下降,p-p38、p-ERK、p-JNK 表达量明显降低。表明祖卡木颗粒能够通过抑制 MAPK 家族相关蛋白的磷酸化水平来发挥其抗炎作用。

1.2 抗氧化应激

肺损伤发生的另一个重要原因即氧化应激,当体内氧化系统与抗氧化系统的平衡状态被破坏时,细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,对脂质、蛋白质和 DNA 造成损害^[28]。正常生理状态下,ROS 的生成和代谢处于相对平衡状态,是正常细胞生长和生存的关键因素。当炎症性疾病发生时,炎症部位的多形核中性粒细胞产生的 ROS 增多,如超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基,从而导致内皮功能紊乱和组织损伤^[29]。ROS 是关键信号分子,在炎症性疾病发展过程中具有重要作用。核转录因子-E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种重要的转录因子,也是抗氧化防御分子的主要调节因子,与氧化应激密切相关。Nrf2 信号通路是机体防御氧化应激和维持氧化还原平衡的重要通路^[30]。在细胞中,Nrf2/血红素氧合酶 1(hemeoxygenase-1, HO-1)途径,以及抗氧化酶(antioxidant enzymes, AOE)如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性在氧化应激期间被激活。这些酶催化化学反应,以抵消 ROS 引起的氧化损伤,包括脂质过氧化和组织损伤^[31-33]。脂质过氧化发生时会产生氧化终产物丙二醛(malondialdehyde, MDA),损伤肺血管内皮细胞、肺泡上皮细胞,引起肺毛细血管通

透性增加,造成肺水肿和肺不张,进而发展为急性肺损伤,通过MDA的含量可以衡量脂质过氧化的程度以及自由基水平。

1.2.1 中药有效成分抗氧化应激 黄小强等^[34]发现泽泻三萜在降低急性肺损伤小鼠肺组织的MDA含量,提高SOD、GSH、GSH-Px活性方面疗效显著,泽泻三萜组小鼠肺组织Nrf2、HO-1、PPAR γ 蛋白表达升高,提示这种药物对急性肺损伤小鼠的抗氧化应激作用显著,减轻了小鼠肺组织氧化损伤,其机制与激活Nrf2/HO-1信号通路密切相关。任辉邦等^[35]观察山姜素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用和机制,发现山姜素80、160 mg·kg⁻¹组大鼠肺组织中过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性和MDA水平显著升高,SOD活性和GSH水平显著降低,蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)磷酸化及Nrf2、HO-1表达水平显著上调。证明山姜素可通过抑制氧化反应对LPS诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠起到保护作用。王慧等^[36]采用CLP诱导脓毒症大鼠急性肺损伤模型,探究青藤碱对脓毒症急性肺损伤的影响。研究发现,青藤碱可使SOD活性增强,使MDA、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平降低,通过调节Nrf2/Keap1信号通路降低脓毒症急性肺损伤肺组织损伤程度。

1.2.2 中药复方抗氧化应激 尚罗锐等^[37]探究了大承气汤减轻LPS引起的急性肺损伤的作用机制。结果显示,大承气汤低、中、高浓度组大鼠组织中抗氧化应激指标SOD活性增加,p-Nrf2及HO-1蛋白表达均上调,并且均以高浓度组变化最为显著,说明大承气汤具有抗氧化应激作用,可通过TGF- β 1/ERK/Nrf2信号通路减轻LPS诱导的急性肺损伤。张敏等^[38]使用LPS建立急性肺损伤大鼠模型,证实百合固金汤可显著降低大鼠血清中MDA水平,提高SOD、Nrf2、Keap1蛋白表达水平,进而改善氧化应激,机制可能与调控Nrf2/Keap1自噬通路有关。杨丽梦等^[39]研究发现,通腑平喘方可能通过激活Nrf2,上调SOD、GSH含量,起到抑制氧化应激反应的作用,进而减轻肺组织损伤。

1.3 抑制细胞凋亡

在急性肺损伤的发病机制中,肺泡上皮及肺组织内皮细胞凋亡同样起着关键的作用。在凋亡调控过程中,B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)

具有重要价值;胱天蛋白酶-3(cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3)是凋亡过程中最关键的凋亡执行蛋白酶,可激活凋亡信号的传递^[40-41]。Bax和Bcl-2结合可形成凋亡二聚体,促进凋亡诱导因子的释放,与胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)发生级联反应,诱导细胞凋亡^[42]。脓毒症发生时,Bcl-2下调,肺组织中的Caspase-3和Bax活性增强,促进肺细胞凋亡^[43]。

1.3.1 中药有效成分抑制细胞凋亡 裴彩霞等^[44]探究了桔梗皂苷D对LPS诱导的大鼠急性肺损伤的保护机制,发现经桔梗皂苷D干预后,肺组织中Bcl-2蛋白表达显著上调,而促凋亡蛋白Bax、Cleaved Caspase-3/Caspase-3、Cleaved PARP1/多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1[Poly(ADP-ribose)polymerase 1, PARP1]蛋白表达降低,其调控机制与抑制Bax/Bcl-2/Caspase-3信号通路密切相关。吴海涛等^[45]发现穿心莲内酯可以降低心肺组织中Caspase-3、Caspase-9、Bcl-2、Bax和P65蛋白的表达,说明穿心莲内酯可抑制CLP诱导的脓毒症大鼠细胞凋亡,保护大鼠心肺组织,同时可以缓解炎症反应,改善脓毒症大鼠心肺功能。

1.3.2 中药复方抑制细胞凋亡 潘广涛等^[45]采用CLP建立急性肺损伤大鼠模型,发现大承气汤可以对急性肺损伤起到保护作用。实验结果显示,大承气汤高浓度组对CLP诱导的急性肺损伤的抗炎作用和抗氧化应激效果最为显著;大承气汤组肺组织中Caspase-3的分泌减少,抗凋亡因子Bcl-2的蛋白表达增强,促凋亡因子Bax的蛋白表达降低。说明大承气汤可通过靶向调控凋亡相关基因,抑制脓毒症相关急性肺损伤细胞凋亡,进而抑制炎症细胞因子及氧化应激表达。陈乾等^[46]采用CLP诱导脓毒症急性肺损伤模型,检测通腑清营汤对肺组织细胞凋亡指数、Fas蛋白表达量以及TNF- α 含量的影响。实验结果证实,通腑清营汤可以减轻脓毒症急性肺损伤大鼠的炎症反应,并且具有抑制细胞凋亡的作用。

2 针刺干预脓毒症急性肺损伤的机制

针刺疗法是中医学的重要组成部分,具有自己独特的理论依据及技术体系。电针是在针刺的基础上,通过连接电子脉冲针灸仪并调节其波形、频率、强度等参数的一种中医特色治疗手段。针刺手法通

过刺法刺激人体的腧穴,或辅以行针手法及电子脉冲灸仪进行刺激,以起到疏通经络、沟通脏腑、调节气血阴阳的作用。电针疗法作为针灸和电生理学技术相结合的治疗方法,通常用于临床实践和基础研究。几项研究表明^[47-48],电针治疗可以减少促炎细胞因子的产生,抑制过度的炎症反应,缓解器官功能障碍。目前有研究表明^[49-50],电针刺刺激足三里穴、肺腧穴可以明显减轻脓毒症造成的急性肺损伤,能够拮抗全身炎症反应、改善氧化应激,作为脓毒症又一重要的治疗手段被广泛应用。

已有研究证实^[51-52],电针刺刺激可降低 TNF- α 、IL-6 促炎因子、升高 IL-10 抗炎因子水平,调节促炎因子/抗炎因子平衡,达到抑制炎症的效果,减轻肺组织损伤。当 ROS 的形成与细胞抗氧化能力失衡时出现氧化应激反应。Nrf2 在调节抗氧化应激中发挥重要作用。HO-1 是由 Nrf2 激活调节的基因中的主要抗炎和细胞保护酶。在应对氧化应激时,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通过调整激动蛋白微丝的排列及解聚,使 Nrf2 从 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白-1 中释放出来,与细胞核内小 Maf 蛋白形成异二聚体,并与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,进而调控下游抗氧化蛋白如 HO-1 的表达^[53]。韩悦等^[50]通过制备兔内毒素休克诱发急性肺损伤模型,探究 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路在电针刺刺激减轻急性肺损伤中的作用。实验结果显示,与模型+电针刺+渥曼青霉素组比较,模型+电针刺组肺损伤评分、血清 TNF- α 及肺组织 MDA 含量下调,IL-10 及 SOD 上调,兔肺组织中 p-Akt、HO-1、Nrf2 核蛋白及总蛋白的表达均上调,说明电针刺刺激足三里穴与肺腧穴可通过 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路激活 Nrf2 磷酸化,上调 HO-1 表达,调动机体抗炎、抗氧化应激能力。YU 等^[54]制备兔内毒素休克诱发急性肺损伤实验模型,结果显示电针足三里穴与肺腧穴后,兔肺组织中 Nrf2 及 HO-1 表达增加,SOD、GSH-Px、CAT 活性增强。此研究证实了电针双侧足三里穴与肺腧穴可以激活 Nrf2/ARE 通路和上调抗氧化基因表达,对肺损伤产生了强大的保护作用。王爱群等^[55]为探讨穴位电针刺刺激对烫伤致急性肺损伤大鼠炎症指标的影响,制备烫伤大鼠模型。

实验结果显示,与模型组比较,穴位电针组大鼠血清 SOD 水平显著升高,血清 TNF- α 和 IL-6 水平均显著降低,证明穴位电针疗法可以降低急性肺损伤大鼠的炎症指标水平。王成等^[56]研究发现,电针足三里能够减轻脓毒症大鼠肺的炎症反应,降低肺组织损伤程度及肺组织高迁移率族蛋白 B1 水平。ZHANG 等^[57]在小鼠腹膜内施用 LPS 以建立 LPS 诱导的 ARDS 模型,发现电针刺刺激不仅可以减少肺泡腔内炎症细胞和蛋白质的渗出,而且可以显著缓解肺组织的病理变化,抑制促炎细胞因子的产生,提高小鼠的存活率。实验结果表明,足三里穴位处的电针刺刺激主要通过影响坐骨神经和颈迷走神经激活肺组织中的 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$),从而发挥抗铁死亡和肺保护作用。

3 结语

通过回顾总结发现,中医药治疗脓毒症急性肺损伤具有潜在价值,并且具有多靶点、多途径作用的特点。脓毒症是一种威胁生命的疾病,与继发性多器官损伤密切相关。急性肺损伤是脓毒症最严重的并发症之一,大大增加了脓毒症患者的死亡率,其发病机制复杂,尚待进一步研究。炎症反应、肺泡上皮及肺组织内皮细胞凋亡、相关蛋白表达缺失、氧化应激等在其发生发展中占据重要作用。脓毒症急性肺损伤是中西医面临的难题,充分发挥中医优势,中西医结合探讨脓毒症急性肺损伤的发病机制,并寻找更有效的治疗药物具有重要意义。其发病机制与中医药药理作用的复杂性和特殊性,决定了中医对本病的治疗会同时涉及多种靶点和信号途径。然而,在中医药干预脓毒症急性肺损伤发病机制的研究成果中,有关中药单体、中药复方、针灸等中医治疗手段的基础研究居多,临床试验相对较少。因此,中医治疗脓毒症急性肺损伤的疗效评价仍需进一步临床研究进行验证。临床应用是更重要的阶段,未来的研究可能需针对更具体的临床患者,可以考虑建立系统的中西医治疗体系,以期解决目前脓毒症急性肺损伤的治疗问题,同时促进世界对中医药治疗脓毒症急性肺损伤的认可。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 郭红, 金屏, 刘金成, 等. 鸢尾素对脓毒症引发的急性肺损伤的影响及机制[J]. *心脏杂志*, 2023(3): 261-268.
- [3] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey[J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [4] HERRIDGE M S, TANSEY C M, MATTÉ A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364(14): 1293-1304.
- [5] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [6] KULKARNI H S, LEE J S, BASTARACHE J A, et al. Update on the features and measurements of experimental acute lung injury in animals: An official American thoracic society workshop report[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2022, 66(2): e1-e14.
- [7] 张宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(11): 1159-1164.
- [8] 马小龙, 陈跃如, 沈菲妍, 等. 传统中医药在急性肺损伤中的治疗作用和机制的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(2): 269-276.
- [9] MOWERY N T, TERZIAN W, NELSON A C. Acute lung injury[J]. *Current Problems in Surgery*, 2020, 57(5): 100777.
- [10] 卢悦, 张平平, 王东强, 等. 急性肺损伤中医病因病机的探讨[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(2): 280-282.
- [11] 孙健, 沈巨信. 炎症及细胞自噬与急性肺损伤关系的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(17): 2163-2168.
- [12] 杨亚丽, 田荣, 袁茵, 等. FoxO1/p38MAPK 信号通路在 LPS 致急性肺损伤中的作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 36-42.
- [13] 刘继法, 胡渊龙, 邱占军, 等. 中药有效成分治疗脓毒症急性肺损伤作用机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1): 171-176.
- [14] 章小山. 常山酮通过 CD4/NF- κ B 通路调控 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤免疫系统紊乱[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(6): 861-865.
- [15] JIANG M, QIU. Pretreatment with the compound asperuloside decreases acute lung injury via inhibiting MAPK and NF- κ B signaling in a murine model[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 31: 109-115.
- [16] IBRAHIM Y F, MOUSSA R A, BAYOUMI A M A, et al. Tocilizumab attenuates acute lung and kidney injuries and improves survival in a rat model of sepsis via down-regulation of NF- κ B/JNK: A possible role of P-glycoprotein[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 215-230.
- [17] HUANG X T, LIU W, ZHOU Y, et al. Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice by suppressing NF- κ B signaling in an Nrf2 dependent manner[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019, 44(6): 2213-2222.
- [18] HUANG X, ZENG Y, JIANG Y J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein downregulates fractalkine through activation of p38 MAPK and NF- κ B[J]. *Mediators of Inflammation*, 2017, 2017: 9734837.
- [19] HUANG M C, ZENG S, ZOU Y Y, et al. The suppression of bromodomain and extra-terminal domain inhibits vascular inflammation by blocking NF- κ B and MAPK activation[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(1): 101-115.
- [20] 黄哈, 李凤芝, 李杨, 等. 灵芝多糖对脓毒症急性肺损伤大鼠肺功能及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2351-2356.
- [21] 陈兰英, 尹力, 周滕静, 等. 泽漆醇提取物对 LPS 诱导小鼠急性肺损伤及其炎症信号通路 MAPK/NF- κ B 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 46-51.
- [22] 杨世勇, 何毅, 宋大强, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 途径的白藜芦醇减轻 LPS 致小鼠急性肺损伤的机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(9): 1034-1039.
- [23] 王茜, 万静, 谭扬茗, 等. 黄芪甲苷介导 TLR4-p38 MAPK 信号通路在幼鼠急性肺损伤中的研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(6): 106-112.
- [24] 何森, 沈晓红, 熊旭东, 等. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠 NF- κ B 信号通路影响的时效关系研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2410-2415.
- [25] 卓玉珍, 杨磊, 鹿燕敏, 等. 凉血活血方通过抑制 NLRP3 炎性小体活化保护脓毒症急性肺损伤小鼠的实验研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(2): 173-178.
- [26] 朱长乐. 清金化痰汤及黄芩苷通过 TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 通路抑制 LPS 诱导的急性肺损伤的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [27] 侯帅红, 韩林涛, 周祯祥, 等. 祖卡木颗粒通过抑制急性肺损伤大鼠 MAPK 信号通路抗炎作用机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(12): 1896-1900.
- [28] CHEUNG E C, VOUSDEN K H. The role of ROS in tumour development and progression[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2022, 22(5): 280-297.
- [29] 黄炜明, 汪瑞昕, 张夏茵, 等. 细胞外囊泡参与氧化平衡在衰老和再生过程中的研究进展[J]. *中国科学(生命科学)*, 2022, 52(7): 974-987.
- [30] STEPKOWSKI T M, KRUSZEWSKI M K. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, 50(9): 1186-1195.

- [31] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. *Current Biology*, 2014, 24(10): R453–R462.
- [32] MITTAL M, SIDDIQUI M R, TRAN K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, 20(7): 1126–1167.
- [33] NI Y L, SHEN H T, SU C H, et al. Nerolidol suppresses the inflammatory response during lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the modulation of antioxidant enzymes and the AMPK/nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 9605980.
- [34] 黄小强, 李宣宣, 吴水生, 等. 泽泻三萜对小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2022, 44(9): 2979–2984.
- [35] 任辉邦, 张 斌, 尹启超, 等. 山姜素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 通路减少炎症和氧化应激反应改善盲肠结扎和穿刺诱导的脓毒症大鼠的急性肺损伤[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7): 575–583.
- [36] 王 慧, 龚园其, 周仪华, 等. 青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15): 1896–1900.
- [37] 尚罗锐, 刘宇寒, 李金晓, 等. 大承气汤调控 Nrf2/TGF- β 1/ERK 通路来减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(19): 1935–1939, 1972.
- [38] 张 敏, 许成辰, 徐婷贞, 等. 基于 Nrf2/Keap1/p62 信号通路探讨百合固金汤对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15): 77–82.
- [39] 杨丽梦, 熊旭东. 通腑平喘方对脓毒症急性肺损伤大鼠 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(2): 209–212, 247.
- [40] 孙彬栩, 李小江, 蔡启亮, 等. 新加生脉饮对阿霉素所致心肌细胞凋亡及 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中草药*, 2020, 51(2): 433–438.
- [41] 董雅洁, 高维娟. Bcl-2、Bax、caspase-3 在细胞凋亡中的作用及其关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(21): 4828–4830.
- [42] 林 思, 朱 华, 秦慧真, 等. 对叶百部总生物碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 73–79.
- [43] 吴海涛, 周洪礼, 宋 玉, 等. 穿心莲内酯对盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症大鼠心肺功能和炎症损伤的保护作用[J]. *天津医药*, 2022, 50(1): 67–73.
- [44] 裴彩霞, 汪晓敏, 吴永灿, 等. 桔梗皂苷 D 通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路抑制细胞凋亡保护急性肺损伤的机制研究[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2021, 23(10): 3551–3558.
- [45] 潘广涛, 刘宇寒, 尚罗锐, 等. 大承气汤通过减轻凋亡对急性肺损伤大鼠的保护机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(8): 1825–1829.
- [46] 陈 乾, 任潇潇, 韩 丹, 等. 通腑清膏汤对脓毒症急性肺损伤大鼠 Fas 及肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(12): 40–44.
- [47] LIU S B, WANG Z F, SU Y S, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture[J]. *Neuron*, 2020, 108(3): 436–450.
- [48] YANG N N, YANG J W, YE Y, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating α 7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4078–4089.
- [49] LAI F, REN Y, LAI C Z, et al. Acupuncture at Zusanli (ST36) for experimental Sepsis: A systematic review[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 3620741.
- [50] 韩 悦, 史 佳, 吴丽丽, 等. PI3K/Akt/Nrf2 信号通路在电针刺减轻兔内毒素休克诱发急性肺损伤中的作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(2): 197–202.
- [51] 谢璨灿, 吴双华, 李峥嵘, 等. 电针刺刺激通过 JAK1/STAT3 通路减轻脓毒症大鼠的急性肺损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1662–1667.
- [52] 李 莉, 穆 蕊, 余剑波, 等. 电针足三里穴和尺泽穴对脓症患者急性肺损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(5): 626–629.
- [53] RAN, CHOI J. Desoxyrhapontigenin up-regulates Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression in macrophages and inflammatory lung injury[J]. *Redox Biology*, 2014, 2: 504–512.
- [54] YU J B, SHI J, GONG L R, et al. Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104924.
- [55] 王爱群, 殷文慧, 曹 拓, 等. 穴位电针刺刺激对烫伤致大鼠急性肺损伤炎症指标的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(11): 2134–2139.
- [56] 王 成, 张晓燕, 邵少举, 等. 电针对脓毒症大鼠肺炎反应和高迁移率族蛋白 B1 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(13): 2427–2430.
- [57] ZHANG Y G, ZHENG L, DENG H M, et al. Electroacupuncture alleviates LPS-induced ARDS through α 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of ferroptosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 832432.

(本文编辑 周 旦)