

中药防治脓毒症急性肺损伤的研究进展*

付晨菲¹ 梁 群^{2△} 王广军¹ 李建龙¹ 杨晓帆³

(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;3.牡丹江医学院附属红旗医院,黑龙江 牡丹江 157011)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2024)01-0169-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.045

【摘要】 脓毒症急性肺损伤存在发病机理复杂、治疗手段单一、致死率高等问题。本文从中医理论对脓毒症急性肺损伤的认识出发,重点综述了中药复方和中药注射液治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展,并针对现阶段研究的局限性进行讨论,期望通过中医药与多学科的联合努力为推进脓毒症急性肺损伤的中药新药开发和临床治疗提供科学依据和思路。

【关键词】 脓毒症 急性肺损伤 中药复方 中药注射液 综述

脓毒症是一种常见的创伤后并发症,是由机体对感染反应失调而引起的危及生命的多器官功能障碍综合征^[1-2]。脓毒症引起的并发症涉及多个脏器,肺脏是人体中最易受侵害和感染的靶器官,在脓毒症病发时可通过肺部严重感染造成急性肺损伤(ALI),ALI是出现最早且发生概率最高的脓毒症并发症^[3]。脓毒症具有复杂的发病机制,包括凝血异常、炎症介质的失控释放、过度的先天免疫反应、内皮毛细血管渗漏和器官功能障碍等^[4]。尽管目前脓毒症的临床治疗广泛使用抗生素、液体复苏、血液净化、机械通气和多器官支持等疗法^[5],但是这些治疗方法易导致细菌耐药性增加,造成机体产生不良反应,使治疗效果明显降低。近年来,中医药在很多感染性疾病中展现了巨大的应用潜力,尤其是中医药已被官方推荐用于新冠肺炎的治疗。中医注重整体观念,既要治标又要治本,提倡辨证论治,它为治疗不同阶段的脓毒症 ALI 提供了新的思路^[6]。中药具有抑制血小板聚集、调节炎症反应和免疫应答、改善微循环等作用,能够阻止脓毒症 ALI 进一步恶化,有效改善患者预后。因此,中医药特色疗法在脓毒症急性肺损伤治疗和长期恢复中发挥着重要的作用。本文通过综述中医药在防治脓毒症 ALI 的研究进展,梳理脓毒症 ALI 中的中医理论、中药复方和中药注射液对脓毒症 ALI 的治疗机制和作用特点,以期为进一步开发治疗脓毒症 ALI 的中药新药提供参考方向和科学依据。

1 中医对脓毒症 ALI 的认识

中医对于脓毒症 ALI 并无明确的概念和病名,但是其临床表现和证候特点在传统中医理论中早有记载。《灵枢经》有言“故肺病者,喘息鼻张”“肺高者上气,肩息咳”,符合 ALI 患者呼吸频率加快、喘息动作明显并伴有胸闷咳嗽等临床特点^[7]。脓毒症 ALI 在中医学中归属于“外感热病”“喘证”“脏竭症”等“伤寒”“温病”范畴。在中医的辨证论治体系中,脓毒症 ALI 的病因多与体内正气不足,“外邪入侵、入里化热”,正气虚弱,经脉气血运行不畅有关。热毒、瘀血、痰浊等阻碍脉络,显出“痰瘀”之症,进而令肺脏受邪而损伤,引发此病^[8]。目前,临床上中医将脓毒症 ALI 分为“四证四法”,常见证型主要有肺热壅痹、肺塞腑实、瘀血阻肺和水饮郁肺等,分别对应清热解毒法、通里攻下法、活血化瘀法和扶正固本法^[9]。

2 中药治疗脓毒症 ALI

2.1 中药复方

中医根据脓毒症 ALI 患者不同阶段的病症体征,辨证论治,在“四证四法”的基础上配伍出多种中药复方,已显示出较好的临床疗效。

2.1.1 黄连解毒汤 黄连解毒汤最早记载于《肘后备急方》,全方由黄连、黄芩、黄柏和栀子按照 3:2:2:3 的比例配伍组成^[10]。该复方为清热解毒类中药方剂,具有清热利湿、凉血解毒之功效,临床上常用于治疗脓毒症、肺炎、痢疾等热毒症患者。通过网络药理学和分子对接技术初步阐明黄连解毒汤治疗脓毒症 ALI 的潜在机制^[11]:槲皮素、山柰酚和汉黄芩素可能是黄连解毒汤的主要活性成分;蛋白靶点 JUN、RelA 和 TNF 可能是黄连解毒汤治疗脓毒症 ALI 的潜在靶点;通过 PI3K/Ak

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974557);黑龙江省重点研发计划项目(GY2021ZB0198);黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目(2018RCL16)

△通信作者

信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路和 TNF 信号通路等途径发挥治疗作用。刘淑玲等^[12]用黄连解毒汤处理脓毒症 ALI 大鼠, 研究结果显示该复方具有促进 GSH-Px、SOD 表达, 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、核转录因子- κ B (NF- κ B)、XO、MDA 表达的作用, 有效抑制炎症因子和氧化应激, 从而减轻肺水肿、改善肺通气。

2.1.2 清瘟败毒饮 清瘟败毒饮载于《疫疹一得》, 是清代名中医余师愚的名方剂。其为清热剂, 具有清热解毒、凉血泻火之功效, 主治温疫热毒、气血两燔证, 临床常具有解热镇痛、抗菌抗炎和抗血小板聚集等作用。贺燕玲等^[13]通过网络药理学、分子对接技术和体外细胞实验验证了清瘟败毒饮可能是通过 PI3K/Akt、MAPK、TNF- α 和 JAK/STAT 信号通路使槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素、鞣花酸等与 STAT3、JUN、MAPK3、TP53、RELA、Akt1 相互作用以治疗脓毒症 ALI。清瘟败毒饮有效抑制肺部炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 的表达, 可抑制 JAK2/STAT3 或 TLR4/NF- κ B 信号通路, 通过提高通路的负反馈调节机制, 对脓毒症 ALI 动物起到保护作用^[14-15]。同时, 清瘟败毒饮联合其他常规疗法治疗脓毒症 ALI 疗效更佳, 能明显抑制炎症反应, 遏制病情恶化^[16]。

2.1.3 血府逐瘀汤 血府逐瘀汤出自《医林改错》, 为理血剂, 由桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草、柴胡等配伍而成, 具有活血化瘀、行气止痛之功效。主治胸中血瘀证, 临床常用于治疗瘀阻气滞者。血府逐瘀汤通过消除血瘀来改善血液循环^[17], 降低 ALI 模型大鼠肺组织中体外循环 CPB 诱导的 NLRP3、ASC、Caspase-1 p20、Pro-GSDMD、GSDMD p30、IL-18、IL-1 β p-P65 和 p-IK β mRNA 及蛋白表达水平。提示该复方通过抑制 IkB- α /NF- κ B 通路有效缓解 CPB 诱导的 ALI 模型大鼠的 NLRP3 炎症小体依赖性发热。

2.1.4 宣白承气汤 宣白承气汤载于《温病条辨》, 由生石膏、生大黄、杏仁粉和瓜蒌皮配伍而成, 具有宣肺通腑之功效, 主治喘促不宁、痰涎壅滞。王芳等^[18]利用宣白承气汤合大陷胸丸加减观察其对脓毒症致 ALI 的临床疗效, 发现能够减少患者的血管外肺水, 增加动脉血氧分压指数, 有效改善肺组织损伤。基于“肺与大肠相表里”理论, 有学者采用宣白承气汤“肺肠同治法”^[19]提高临床疗效, 通过降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 表达水平减少炎症反应, 从而改善患者肺功能, 降低发生率和死亡率^[20]。Zhu 等^[21]的研究结果证明了宣白承气汤治疗 ALI 的关键机制可能是 PI3K/mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路的调控作用。

2.2 中药注射液

中药注射液是一种将传统中医药学知识与现代制

药理念和技术相结合的新型中药剂型, 其主要成分为中药提取物, 多用于急危重患者的抢救和治疗^[22-23]。它不仅提高了药物生物利用率和治疗效果, 同时遵循和保留传统中医理论的辨证施治特点。中药注射液作为一种见效快、疗效确切的中药制剂, 已被证实对脓毒症患者具有良好的治疗作用^[24]。治疗脓毒症 ALI 的中药注射液主要有清热活血类的血必净注射液、益气活血类的参附注射液和丹参注射液以及清热化痰类的痰热清注射液等。

2.2.1 血必净注射液 血必净注射液来源于血府逐瘀汤, 由红花、赤芍、丹参、川芎、当归等配伍组成, 具有活血化瘀、行气止痛之功效, 主要用于治疗脓毒症和多器官功能障碍综合征。血必净注射液在新冠肺炎大流行期间表现出较好的预防和治疗效果, 有效地降低了患者的感染率和死亡率^[25-27]。Zhou 等^[28]基于网络药理学阐明了该注射液治疗脓毒症的药理学机制, 包括炎症反应、免疫反应、细胞凋亡和凝血。细胞实验结果表明, 该注射液中的部分成分可调节炎症模块中基因的表达。动物实验结果表明, 该注射液可降低 IL-1 β 的表达水平; 结合文献报告的临床结果发现, 该注射液通过调节 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。药理研究表明^[29], 血必净注射液的治疗脓毒症机理与调节宿主反应有关, 即抑制炎症介质的失控释放, 减轻早期先天免疫反应和免疫抑制, 阻止炎症与凝血之间的功能串扰, 保护内皮细胞, 维持重要器官的生理功能。

2.2.2 参附注射液 参附注射液来源于参附汤, 由红参和附子的提取物组成, 主要含有人参皂苷和乌头碱等水溶性生物碱, 具有回阳救逆、益气固脱之效, 被认为对老年重症或致命性肺炎患者有益^[30]。此外, 刘子璇等^[31]发现该注射液对大鼠脓毒症 ALI 具有保护作用, 可通过抑制细胞内皮多糖包被的降解过程来减轻炎症反应, 从而降低肺血管的通透性。参附注射液可以阻断炎症反应的恶性循环, 提高机体免疫, 并具有抗休克作用, 为当前的脓毒症治疗提供了一个高效的解决方案^[32]。

2.2.3 丹参注射液 丹参注射液仅由丹参一味中药的提取物而成, 其主要成分包括丹参酮 II A、隐丹参酮、丹参素和咖啡酸等, 具有活血散瘀、祛瘀止痛的功效。Ma 等^[33]课题组研究了丹参注射液治疗脓毒症 ALI 过程中基质金属蛋白酶 (MMPs) 和金属蛋白酶 (TIMPs) 的相关作用。结果表明, 在丹参注射液治疗组中, MMPs/TIMPs 的比例逐渐下降, 该平衡逐渐恢复, 而与肺损伤相关的指标逐渐下降。这些数据表明, 丹参注射液可以缓解 LPS 诱导的 ALI, 这种保护作用可能与调节 MMPs/TIMPs 比率的平衡有关。沈桢巍等^[34]报道了关于丹参和黄芪对大鼠 ALI 的预防和治疗效果, 研究表明该提取物显著降低了支气管肺泡灌洗液中

TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平,防止大鼠肺组织中MPO水平升高。

2.2.4 痰热清注射液 痰热清注射液由君药黄芩、臣药山羊角和熊胆粉、佐药金银花、使药连翘配伍加工而成^[35],具有清热、解毒、化痰之功效,临床上主要用于治疗上呼吸道感染疾病。现有研究表明,痰热清注射液能够显著抑制肺组织中的炎症细胞因子释放(TNF- α 、IL-6和IL-1 β),通过调节STING介导的内质网应激(ERS)信号通路,对炎症反应和肺纤维化产生积极影响^[36]。Hu等^[37]研究发现痰热清注射液抑制ALI中的NF- κ B信号通路的激活及NF- κ B与SNHG1启动子的结合。痰热清注射液通过降低炎症介质的释放,缓解了氧化应激反应,阻止ALI小鼠cGAS、STING、p-TBK、p-P65、p-IRF3和p-I κ B α 的表达,显著抑制了LPS诱导小鼠的肺组织学变化、肺水肿和炎症细胞浸润^[38]。提示,痰热清注射液通过STING信号通路缓解了LPS诱导的ALI,并抑制了炎症反应和氧化应激。

3 结 语

中医药在治疗脓毒症及其并发症等急危重症方面。随着科学技术的更新换代,中药的药理作用、植物化学和药代动力学等基础科学研究越来越深入。然而,推进中医药现代化仍需更多科学依据的支持。尽管大量的研究证明了中医药在脓毒症及其并发症的临床疗效,但是大多数研究仍然停留在动物和细胞研究水平。从体外到体内以及从实验室到临床的研究还不够,大多数抗脓毒症中药的物质基础和药理作用机制尚未完全阐明。对于成分较为复杂的方剂,需要进行全面的化学成分、药代动力学和药理学研究。今后,中药物质基础的阐明需要多学科的联合努力,为阐明脓毒症的发病机制和开发新型治疗脓毒症ALI药物提供重要依据。中药在脓毒症ALI治疗过程中具有抗炎、改善微循环、缓解胃肠功能紊乱、增强免疫系统,甚至保护受累器官损伤等多种功效。但是,目前尚无公认的中医药疗效评价标准。此外,中药临床试验的质量控制也有待改进。因此,应在这一研究领域引入新的系统性、规范性、可操作性强的指导意见,尽快推进中医药现代化和规范化进程。

参 考 文 献

- [1] LIU D, HUANG SY, SUN JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56.
- [2] VINCENT JL, JONES G, DAVID S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care (Fullerton)*, 2019, 23(1): 196.
- [3] JIAO Y, ZHANG T, ZHANG CM, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 356.
- [4] MOROTE-GARCIA JC, NAPIWOTZKY D, KÖHLER D, et al. Endothelial semaphorin 7a promotes neutrophil migration during hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(35): 14146-14151.
- [5] VINCENT JL. Current sepsis therapeutics[J]. *E Bio Medicine*, 2022, 86: 104318.
- [6] CHENG C, YU X. Research progress in Chinese herbal medicines for treatment of sepsis: pharmacological action, phytochemistry, and pharmacokinetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11078.
- [7] 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.
- [8] 杨潇, 任凯, 贾婷婷, 等. 中医药治疗脓毒症的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(5): 933-936.
- [9] 孔令博, 晏军, 张迪, 等. 中医药治疗脓毒症领域临床优势的探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(5): 211-218.
- [10] 董青青, 章怡祎, 丛亿蕾, 等. 黄连解毒汤治疗脓毒症的网路药理学研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(9): 1265-1271.
- [11] LI X, WEI SZ, NIU SQ, et al. Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 144: 105389.
- [12] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 黄连解毒汤对脓毒症急性肺损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. *中国兽医杂志*, 2020, 56(5): 58-61.
- [13] 贺燕玲, 毛祥正, 李莎, 等. 基于网络药理学探讨清瘟败毒饮治疗脓毒症急性肺损伤的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(6): 13-20.
- [14] 王国全, 李莎, 林洁, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠JAK2/STAT3信号通路及其负反馈机制的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4): 7-11.
- [15] 易琼, 戴飞跃, 王建湘, 等. 清瘟败毒饮抑制TLR4/NF- κ B通路调控小鼠肺泡巨噬细胞自噬减轻脓毒症肺损伤的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(3): 315-322.
- [16] 崔吉文, 崔勇, 何益平, 等. 清瘟败毒饮治疗脓毒症疗效及对血清PCT、TNF- α 、IL-1、IL-10的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(20): 2863-2866.
- [17] LI H, ZHANG WL, LOU AA, et al. XueFu ZhuYu decoction alleviates cardiopulmonary Bypass-Induced NLRP3 Inflammation-Dependent pyroptosis by inhibiting I κ B- α /NF- κ B pathway in acute lung injury rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6248870.
- [18] 王芳, 李明心. 宣白承气汤合大陷胸丸加减治疗脓毒症致急性肺损伤的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(4): 707-710.
- [19] 胡紫薇, 郑爱华. 基于“肺与大肠相表里”探讨运用宣白承气汤治疗急性呼吸窘迫综合征[J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(10): 86-88.

- [26] 王悦,房其军,王淑兰,等. 针药结合加穴位注射对周围性面瘫近远期的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1233-1236.
- [27] 马坤琴,张伟,李佩芳. 基于经筋理论针刺结合水针疗法治疗顽固性面瘫的临床疗效研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(11):21-25.
- [28] 王欣,毛忠南,范秀玉,等. 穴位埋线治疗脑卒中后吞咽障碍的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 1-5. [2023-01-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20230426.1715.011.html>.
- [29] 王淑兰,张加英,王会,等. 针刺结合穴位埋线对周围性面瘫患者面部神经及免疫指标的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(8):1517-1522.
- [30] 祝鹏宇,孙明媚,于天洋,等. 孙申田教授针灸治疗周围性面瘫临床经验摘要[J]. 中国针灸, 2021, 41(2):189-191, 220.
- [31] 邸嘉玮,祝昌昊,秦懿因,等. 杜元灏分期运用针刺治疗特发性面神经麻痹经验[J]. 江苏中医药, 2022, 54(8):37-40.
- [32] 桑晶艳,张盈盈,徐福. 徐福分期论治周围性面瘫经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(22):202-204.

(收稿日期 2023-05-16)

(上接第 171 页)

- [20] MU SC, ZHANG J, DU SL, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of Xuanbai Chengqi decoction in septic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113534.
- [21] ZHU HH, WANG S, SHAN C, et al. Mechanism of protective effect of xuan-bai-cheng-qi decoction on LPS-induced acute lung injury based on an integrated network pharmacology and RNA-sequencing approach[J]. Respir Res, 2021, 22(1):188.
- [22] LI HN, DENG JX, DENG LW, et al. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2019, 28(7):1002-1013.
- [23] 刘欢欢,白迎春,斯日古楞. 清热活血类中药注射剂联合抗菌药物治疗重症感染的研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(9):1071-1077.
- [24] HUANG PY, CHEN Y, ZHANG HB, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections for septic shock: a bayesian network Meta-Analysis of randomized controlled trials [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:850221.
- [25] NI LQ, CHEN LL, HUANG X, et al. Combating COVID-19 with integrated traditional Chinese and Western medicine in China[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7):1149-1162.
- [26] XING D LZE. Safety of Traditional Chinese Medicine in Treating COVID-19. Clinical evidence from China[J]. Aging Dis, 2021, 12(8):1850-1856.
- [27] HE DD, ZHANG XK, ZHU XY, et al. Network pharmacology and RNA-sequencing reveal the molecular mechanism of Xuebijing injection on COVID-19-induced cardiac dysfunction[J]. Comput Biol Med, 2021, 131:104293.
- [28] ZHOU WA, LAI XI, WANG X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of Xuebijing in the treatment of sepsis[J]. Phytomedicine, 2021, 85:153543.
- [29] LI CY, WANG P, LI M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301.
- [30] 史华,曹秋彩,祝娜. 参附注射液联合西医治疗老年重症肺炎临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(3):64-66.
- [31] 刘子璇,刘文丽,郝浩,等. 参附注射液对脓毒症大鼠肺损伤的保护作[J]. 中国中医急症, 2022, 31(2):218-232.
- [32] SHI SH, WANG F, YAO H, et al. Oral Chinese herbal medicine on immune responses during coronavirus disease 2019: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:685734.
- [33] CHEN G, GE D, ZHU B, et al. Salvia miltiorrhiza injection alleviates LPS-induced acute lung injury by adjusting the balance of MMPs/TIMPs ratio[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:9617081.
- [34] 沈桢巍,石怡,吴珊珊,等. 黄芪丹参提取物改善急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤的作用和机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2):240-246.
- [35] 王亮,陶玉龙,陈万生. 痰热清注射液化学成分,药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(12):3318-3328.
- [36] DENG JL, HE YQ, SUN GC, et al. Tanreqing injection protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting STING-mediated endoplasmic reticulum stress signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 305:116071.
- [37] HU CL, LI JL, TAN YS, et al. Tanreqing injection attenuates macrophage activation and the inflammatory response via the lncRNA-SNHG1/HMGB1 axis in Lipopolysaccharide-Induced acute lung injury [J]. Front Immunol, 2022, 13: 820718.
- [38] HE YQ, ZHOU CC, DENG JL, et al. Tanreqing inhibits LPS-Induced acute lung injury in vivo and in vitro through down-regulating Sting signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:746964.

(收稿日期 2023-07-28)