

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

马小龙, 陈跃如, 沈菲妍, 于孙琦, 朱智慧, 赵华军* (浙江中医药大学, 杭州 311402)

摘要: 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)由于发病机制复杂, 死亡率高, 已成为医学领域内的一大难题。研究表明, 传统中医药可以起到抗 ALI 作用, 但其在体内的作用机制仍需进一步明确。本文对截至目前研究所得的 ALI 致病机制、传统中医药对 ALI 的治疗经验以及中西医的对比进行综述, 为治疗 ALI 提供理论基础和临床思路, 同时期望推进全新中药成分的提取研究, 开发出疗效更好的方案, 从而推动传统中医药事业的发展, 为中医药现代化提供参考。

关键词: 中医药; 急性肺损伤; 作用机制

中图分类号: R285.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)02-0269-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.022

引用本文: 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.

Research Progress on Therapeutic Effect and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Acute Lung Injury

MA Xiaolong, CHEN Yueru, SHEN Feiyan, YU Sunqi, ZHU Zhihui, ZHAO Huajun* (Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China)

ABSTRACT: Acute lung injury(ALI) has become a major problem in the medical field due to its complex pathogenesis and high mortality. According to previous studies, traditional Chinese medicine can anti ALI, but the complicated mechanism still needs to be further clarified. Therefore, the pathogenesis of ALI, the treatment experience of traditional Chinese medicine and the comparison of Chinese and western medicine in treating ALI were reviewed, providing theoretical basis and clinical idea for the treatment of ALI. At the same time, it is expected to promote new studies on the extraction of traditional Chinese medicine composition, develop more effective scheme and promote the development of traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; acute lung injury; mechanism

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种由于肺泡-毛细血管膜损伤, 尤其是肺内分流显著增加, 导致严重的低氧血症, 从而威胁生命的呼吸系统疾病^[1]。ALI 可导致急性低氧性呼吸功能不全, 导致严重缺氧, 引发急性呼吸衰竭, 甚至死亡。临床上表现为进行性低氧血症, 会出现呼吸困难、发绀、呼吸频数增加的症状。ALI 发展到严重阶段被称为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[2]。ALI 的发病机制复杂、病死率高, 尤其是目前由新型冠状病毒肺炎引起的部分严重病例, 仍出现 ARDS 或脓毒症休克导致死亡^[3]。尽管 ALI 和 ARDS 已经被广泛研究了几十年, 但目前仍缺乏有效治疗手段。因此, 基于新机理的抗 ALI 创新药物研究成为近年来国内外的热点, 而传统中医药在其中凸显出了独特优势和特点, 本文就 ALI 致病机制、传统中医药对 ALI 的治疗经验和机制以及中西医

治疗的对比进行综述, 为治疗 ALI 提供理论基础和临床思路, 期望为中医药现代化提供参考。

1 ALI 发病机制

现有研究表明, ALI 有 2 种主要致病原因。一是肺部感染后细菌菌体裂解释放出的内毒素所致, 此内毒素即脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), LPS 暴露于肺部可引起多种巨噬细胞的活化和炎症细胞的渗漏, 导致氧化应激和炎症反应的发生^[4]。二是脓毒症, 可通过严重的肺部感染直接造成肺损伤, 是 ARDS 最常见的诱因^[5]。ALI 的病理过程可分为炎症渗出期、肺组织增生期和肺纤维化期^[6], 但发病机制较为复杂, 现有研究显示, 转录因子 Nf-E2 相关因子 2(Nf-E2 related factor-2, Nrf2)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)、非受体酪氨酸蛋白激酶 2/信号传导与转录激活因子 3(janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划(202110344023); 浙江省新苗人才计划(2021R410031)

作者简介: 马小龙, 男 E-mail: 1398809360@qq.com *通信作者: 赵华军, 男, 教授, 博导 E-mail: zhj@zcmu.edu.cn

STAT3)、Toll 样受体和 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)等都参与了 ALI 的相关调控。

研究表明, Nrf2 作为细胞氧化应激反应中的关键因子, 可通过诱导血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达从而抵抗氧化应激和炎症引发的氧化损伤, 改善肺损伤^[7], Nrf2/Keap1/ARE 途径为其主要介体, 此通路对于 LPS 或脓毒症所致的 ALI 均有治疗作用^[8-9]。

MAPK 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。LPS 的刺激可导致 p38-MAPK 明显磷酸化, 引起炎症因子的级联效应, 可导致细胞分泌大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 引发炎症风暴诱导肺损伤。抑制 p38-MAPK 能够缓解 LPS 导致的肺损伤^[10-11]。

JAK2/STAT3 信号通路是细胞因子和生长激素受体信号通路必不可少的通路。JAK2/STAT3 在细胞因子刺激下被激活, 参与细胞增殖、炎症基因的调控^[12]。在小鼠 ALI 模型中, JAK2 和 STAT3 的磷酸化明显增加, 引发下游 Bax、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)表达增加, 激活促炎因子诱发 ALI^[13-14]。通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的传导, 抑制 IL 家族的释放, 可对肺部起到一定的保护作用。

另有研究发现, TLR4 在人血小板和巨核细胞上有显著的表达, 对肺中 LPS 诱发的凝血功能紊乱与炎症反应至关重要^[15]。当呼吸系统因 LPS 或脓毒症激活 TLRs 后产生高水平的前炎症介质和低水平的抗炎分子表达, 并进一步激活下游 NF- κ B 与炎症因子的“瀑布级联反应”, 导致急性肺损伤^[16-17]。此外, 衣原体或病毒感染导致肺部炎症反应可能也是通过 TLR2、TLR3/NF- κ B 信号通路发挥作用的^[18-19]。

NLRP3 炎性小体是一种多蛋白复合物, NLRP3 炎性体及其转化的细胞因子和渗透介质诱导的炎症反应是 ALI 发生发展的重要原因^[20]。在炎性相关免疫如儿童炎症性肠病^[21]、肺部炎症等疾病中, 炎性小体及其炎性介质起着重要作用^[22-23]。当 NLRP3 被过度激活, 通过 TLRs 和 NF- κ B 通路发出信号, 促使 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子过度释放, 炎症反应持续大量存在, 出现 NLRP 依赖的炎性死亡, 从而产生肺损伤。其次, NLRP3 还可

通过形成 NLRP3 炎症性大分子复合物, 促进炎症因子的表达, 加重肺损伤病情^[24]。

2 现有的 ALI 治疗方案

2.1 ALI 的西医疗法与利弊

在西医的研究中, 将 ALI 的发病机制归因于炎症、氧化还原、凝血与纤溶、水通道蛋白和细胞凋亡几方面, 着重从分子水平、基因水平上深入研究^[25]。对 ALI 治疗的西医药方法进行总结, 见表 1。

表 1 ALI 的西医药治疗方案

Tab. 1 Western medicine treatment scheme for ALI

疗法/药物	作用机制	弊端
物理疗法	呼吸支持, 防止肺泡萎陷、减轻肺水肿和提高氧合指数, 对应急治疗较有效 ^[26]	肺泡因过度膨胀而损伤、产生机械通气依赖性 ^[27]
罗格列酮	激活 PPAR γ 受体、降低高迁移率族蛋白的浓度和晚期糖基化终产物的表达水平 ^[28-29]	致癌
西维来司他	诱导中性粒细胞的竞争性抑制、抑制活化和减少肺部的炎症 ^[30]	针对重度 ALI 疗效不理想 ^[31]
沙丁胺醇	增加细胞内 cAMP, 提高钠钾泵和离子通道活性, 增加 Na ⁺ 浓度 ^[32]	雾化吸入输送药物不理想, 生物利用度低, 静脉注射可能引起生命危险 ^[33]
糖皮质激素	与受体结合释放糖皮质激素受体, 以增强抗炎基因的表达或抑制炎症基因的产生 ^[34]	不良反应大 ^[25]
抗凝药	减少组织因子 TF 的活化, 拮抗 ALI 的促凝作用, 同时抑制白细胞活化 ^[35]	有些抗凝药比如肝素, 表现临床结果有争议 ^[35]
抗氧化剂	降低 LPS 诱导的炎症因子 IL-6 与肿瘤坏死因子 TNF- α 的产生	活性氧的抑制效果不稳定 ^[36]

2.2 ALI 的中医药理论与治疗

在传统中医药理论中, 关于 ALI 之症状, 早在黄帝内经时代便有记载, 《灵枢》有云: “故肺病者, 喘息鼻张” “肺高者上气, 肩息咳”。根据患者的呼吸频速、喘息动作等主要临床表现, 可将其归为“喘证”“暴喘”“喘脱”的范畴。

中医认为, ALI 的发病可由“热、毒、痰、瘀”4 个字来概括, “热、毒”为疾病埋下伏笔, 而“痰、瘀”则显出病症^[37]。《素问·六节藏象》云: “肺者, 气之本”, 天气通于肺, 肺主一身之气, 而 ALI 发病于肺, 多由邪毒、创伤等引发, 以致肺气虚损、肺失宣降、气机壅滞, 甚至肺气上逆、元气暴脱等症状。基于其发病机理, 中医往往用主“清热解毒、祛痰化瘀”之方剂来治疗^[2]。

近年来许多中医药学者根据中医药理论, 详细研究中药治疗 ALI 的作用机制, 甚至将有些中药投

入使用。并且,相对于ALI的西药治疗,中药具有多途径、多环节、多靶点、不良反应小的优势。有研究者运用Excel数据库进行频次统计分析,采用SPSS Clementine软件和古今医案云平台,总结了知网、万方数据知识服务平台、维普、PubMed医学文献检索服务系统等各大数据库中治疗ALI的中药处方,并进行关联规则分析,利用软件将强关联的药物构建网络,进行可视化展示,得到频率最高、处于核心地位的具有代表性的药材和组合^[38-39]。以下为其中的中药单药和方剂分别的作用机制、特点的最新研究进展,期望为今后ALI的中医药开发和治疗提供思路与方向。

2.3 主流单中药材及机制

2.3.1 大黄 大黄为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的根茎,性寒,味苦。《日华子本草》中提到大黄:“通宣一切气,调血脉,利关节,泄壅滞、水气,四肢冷热不调,温瘴热痰,利大小便,并敷一切疮疖痈毒。”可见其“泻热毒,破积滞,行瘀血”之功效,是目前中医药领域对ALI治疗研究的核心,围绕大黄设计出了多种良方。

研究表明,大黄素可通过降低血管内皮生长因子的表达、抑制NF- κ B通路来减少血清中TNF- α 、IL-6/IL-8等炎症因子的水平,延缓中性粒细胞活化,发挥抗凝、抗血栓、改善微循环的作用,从而减轻由LPS诱导的肺组织水肿和肺损伤的程度^[40-41]。同时,大黄素也可通过抑制NF- κ B的活化及TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达,缓解由另一大致病因素——脓毒症引发的大鼠ALI^[42-43]。在重症急性胰腺炎并发ALI大鼠模型中,大黄素既可通过促进细胞凋亡有关mRNA的表达量,间接加速肺部炎性细胞凋亡,达到抗炎、减轻肺损伤的效果^[44],也可起到抗氧化作用,保护超氧化物歧化酶活性以保护由胰腺炎引发的ALI,其作用可能与抑制MAPK信号通路有关^[45]。

2.3.2 甘草 甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根和根茎,性平,味甘。因甘草能调和诸药,故古人将其尊为诸药之君,遂有“国老”之号。甘草药性和缓,与其他药物协同使用时,能缓解其他药物的偏性、毒性,有调和诸药之功;同时,甘草还有清热解毒,祛痰止咳之作用,故在对呼吸道疾病的治疗中被高频运用^[38]。

近期有研究证实,甘草中的成分甘草苷能够通过抑制JNK的磷酸化影响MAPK信号通路^[46]、

抑制NF- κ B信号通路的表达^[47]进而降低促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平,对由LPS诱导引发的ALI起到了保护作用。对于脓毒症ALI的大鼠,甘草黄酮能够起到降低炎症水平、提高氧分压水平起到抗炎、改善通气功能的作用^[48]。此外,有学者发现,甘草查尔酮A可通过中断ERK1/2/NF- κ B途径,抑制相关介质的表达来起到抗氧化作用,从而修复由香烟烟雾诱导的ALI^[49]。

2.3.3 黄芩 黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,性寒,味苦。李时珍在《本草纲目》中记载到:“治风热湿热头疼,奔豚热痛,火咳肺痿喉腥,诸失血。”黄芩有着清肺泻热、祛湿解毒、止血的功效,其抗菌性优于黄连,且不产生抗药性。

有学者证明,黄芩的主要成分黄芩素能通过HO-1的介导,缓解由LPS引发的大鼠ALI症状,其机制为上调HO-1表达^[50]、抑制NF- κ B通路^[50-51],从而抑制了各种促炎性细胞因子和趋化因子的生成,降低肺部的炎症水平,改善肺组织病理症状。对于因重症急性胰腺炎引发的大鼠肺损伤,黄芩素可起减轻炎症、氧化应激作用以保护肺组织^[52]。相似地,由辐射诱发ALI的小鼠模型,黄芩苷也能够起抗炎^[53]、抗氧化作用,缓解辐射所致肺损伤^[54]。

2.3.4 苦杏仁 苦杏仁为蔷薇科植物杏的种子,性温,味苦,有小毒。古书记载:“杏仁主治胸间停水,故治喘咳,而旁治短气结胸,心痛,形体浮肿。”具有润肺止咳、降气平喘的功效,同时还具有镇痛作用,且无耐药性^[55]。

随着现代中药炮制工艺的进步,学者发现,苦杏仁在炮制的过程中,其含有的苦杏仁苷会缓慢分解,产生少量的氢氰酸,可起到镇咳平喘之作用^[56]。同时,对于患变应性气道炎症的小鼠,苦杏仁苷能通过减少巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞,以及降低血清中IL-4的含量,提高INF- γ 含量达到抗炎作用^[57]。此外,苦杏仁苷还可防止肺纤维化^[58],加速肺损伤的恢复。

2.3.5 枳实 枳实为芸香科植物酸橙及其栽培变种或甜橙的干燥幼果,性微寒,味苦、辛、酸。据《本草纲目》记载,枳实、枳壳有着行气止痛、化痰镇咳之功效。

橙皮苷和柚皮苷是从枳实中提取得到的黄酮类化合物,经研究证实,两者均具有镇咳作用。橙皮苷能通过减弱Hsp70、TLR4、MyD88等途径

来缓解盲肠结扎穿孔诱导的肺损伤小鼠症状^[59],也可防止肺纤维化^[60]、降低小鼠过敏性哮喘的炎症水平^[61]。柚皮苷能通过缓解肺水肿,减小肺湿重与干重之比,抑制 NF- κ B 活化,减少 TNF- α 分泌、降低髓过氧化物酶和诱导型一氧化氮合酶活性、提高超氧化物歧化酶水平^[62],从而表现出抗 ALI 作用^[63]。

2.3.6 厚朴 厚朴为木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、根皮及枝皮,性温,味苦、辛。《神农本草经》记载厚朴主治风伤寒、头痛、寒热、惊悸等症,还可调气血、除虫,有着行气去湿,降逆平喘之功效。

厚朴酚为厚朴中的有效成分之一,其通过抑制氧化应激^[64]和抑制 NF- κ B、MMP-9 表达,减轻炎症因子分泌引发的炎症,提高氧合指数,减轻肺水肿,对 LPS 诱导的 ALI 具有改善的保护作用^[65]。对于由脓毒症^[66]和坏死性胰腺炎^[67]引发的大鼠 ALI,厚朴酚也能起到抗氧化和抗炎作用,改善肺损伤症状。

2.3.7 芒硝 芒硝为硫酸盐类矿物结晶体,成分为十水硫酸钠,性寒,味咸、苦。《神农本草经》记载:“主治百病,除寒热邪气,逐六腑积聚,结固留癖。”可起到泻热通便、消滞清火之功效。

中医学中有“肺与大肠相表里”的理论,在生理、病理上,肺与大肠均有密切的关联。芒硝利于肠道蠕动,增进血液循环,清除肠道阻塞,进而改善肺部功能,缓解肺损伤^[68]。

2.3.8 石膏 石膏为含水硫酸钙的矿石,性大寒,味甘、辛。古籍记载,生石膏能够清肺泻热、除烦止渴治疗心下逆气、惊喘、口干舌燥、腹痛等症,熟石膏还有加速伤口愈合,收敛生肌、止血之功效。

现代医学研究发现,生石膏具有较好的清热、抗炎作用,其通过降低中枢性发热介质、炎症因子 PGE₂ 的含量来发挥发热后体温的恢复以及抗炎作用^[69]。此外,石膏中含有钙、铁、锌、镁等微量元素,可帮助增强免疫系统,加强抗病毒和抗炎的能力,对 ALI 的修复有促进作用^[70]。

2.4 主流中药方剂及机制

2.4.1 宣白承气汤 宣白承气汤源于《温病条辨》,由大黄、苦杏仁、生石膏和瓜蒌皮煮制而成,集合了 4 种药材的清热消滞、化痰平喘功能,是用于治疗 ALI 的最常用方剂^[39]。现代医学研究证

实,宣白承气汤可通过激活 sirt1 表达以抑制 FOXO1 转录,阻断 TLR4/NF- κ B 通路^[71-72],从而抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子释放,减轻由 LPS 引发的 ALI 症状。在临床研究中,对于由脓毒症引起的 ALI,宣白承气汤能够使患者的氧分压水平和血氧饱和度显著改善,并减轻炎症反应^[73]。此外,宣白承气汤还能抗氧化应激损伤、减少 LPS 吸收,用于治疗肺部炎症和 ALI/ARDS 均取得了较好的疗效^[74]。

有学者尝试在用西医常规治疗 ALI 患者的基础上,辅用宣白承气汤,能明显加快损伤修复,有效改善肺外源性 ARDS 机械通气患者的呼吸功能^[75],其疗效较单纯西医治疗更为显著^[76]。

2.4.2 大承气汤 大承气汤源于《伤寒杂病论》,由大黄、枳实、厚朴和芒硝煮制而成,能够通腑泻热、软坚散结,还有调胃承气之功效,其加味汤剂被广泛运用于肺、肠疾病的治疗中。

研究表明,大承气汤可减轻由 LPS 引起的肺组织损伤,其改善作用与 HO-1 mRNA 和蛋白的上调^[77]、改善氧合能力^[78],以及抑制 TNF- α 和 TLR4 蛋白表达,降低炎症水平有关^[79]。另有研究者发现,在对 ALI 患者使用西医的机械通气治疗过程中,给予加味大承气汤给药,能够有效缩短机械通气时间,降低腹内压^[80],降低炎症水平,减少消化系统并发症,具有较大的临床价值^[81]。

在脓毒症 ALI 大鼠模型中,相较于地塞米松,加味大承气汤对大鼠的肺泡间隔、毛细血管内皮肿胀和出血情况改善更明显,其作用机制可能是通过提高 Gc 球蛋白水平以降低 LPS 水平,从而降低炎症水平^[82],相关若两药并用,则能达到最优疗效^[83]。

2.4.3 凉膈散 凉膈散源于《太平惠民和剂局方》,由大黄、甘草、黄芩、芒硝、栀子、连翘、薄荷、竹叶 8 味药材煎制而成。《成方便读》中记载凉膈散中大黄、芒硝除去下行之热,黄芩、薄荷、竹叶清彻上中之火,连翘疏解经络之火,栀子自上而下,除去邪热。8 味药各取所长,联合调理,具有泻火解毒,清上泄下之功效。

有学者发现,凉膈散能够抑制由 LPS 的刺激引起的肺组织 TLR4 表达增加,从而改善大鼠的 ALI 症状^[84]。同时,也能通过增加 miR-21 的表达,抑制 STAT3 信号通路^[85],从而阻止炎症细胞的活化、减少 ALI 小鼠中 IL-6 的释放,改善肺水肿程

度^[86]。研究发现,在治疗 ALI 与慢性阻塞性肺疾病的治疗时,在常规西药中加入改良凉膈散可通过降低腹内压与免疫功能、降低炎症水平显著改善肺阻塞与损伤症状^[87-88]。

在对由脓毒症引发 ALI 患者的临床研究中,研究者分别联合使用了中西两药,发现凉膈散加味方较西药能更明显增高氧合指数,降低 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子水平,加快恢复肺组织功能,两药联用则效果更佳^[89]。

ALI 发病机制与中药作用机制整合见图 1。“方之精,变也”,在临床运用中药方剂时,要针对患者的不同病症以及体质情况,根据其病情变化酌情加减化裁,做到灵性运用,才可发挥中药的最大功效。

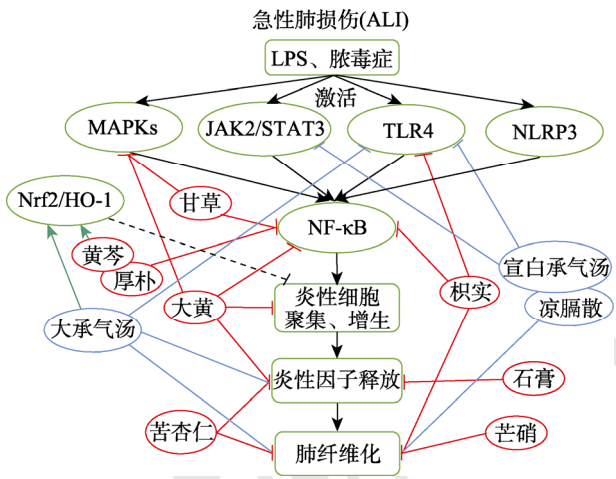


图 1 ALI 发病机制与中药作用机理图
Fig. 1 Main pathogenesis of ALI and mechanism of traditional Chinese medicine

3 总结与展望

ALI 的引发可受多种因素影响,主要致病因素为 LPS 和脓毒症,二者可通过 Nrf2 信号通路、MAPKs 信号通路、NLRP3 炎症小体等多种通路诱发 ALI,对肺部造成损伤。ALI 发病的死亡率接近 50%,近年来已经得到越来越多人的关注。西药治疗的方法因其发挥药效的高效性,在临床得以较普遍的使用,但是仍有许多问题有待解决,是否可以作为主体治疗方案仍有待商榷。中医学中将 ALI 归为邪毒入侵导致的痰饮淤积,以祛邪兼扶正的方法,阻断 ALI 发病通路上的某一位点,达到抑制炎症因子产生的效果,有效缓解 ALI。因此,临床上开展治疗时,可以考虑中西医相结合,西药可快速起效治标缓解患者不适,中药则可调理

达到治本目的。

关于单中药材对 ALI 的治疗机制,如使用频次较高的大黄、甘草和枳实可同时抑制 NF- κ B 相关的炎症级联反应及其上游的 MAPKs、TLRs 等靶点,起双重阻断作用;而黄芩、厚朴两药则通过抗氧化应激途径,从而减少下游的炎性细胞和炎性因子;此外,如苦杏仁、石膏和芒硝则作用于偏下游的炎性因子释放和肺纤维化阶段,对二者起抑制作用,减轻肺损伤程度,有助于肺功能的恢复。若将多种药材联用制成宣白承气汤、大承气汤和凉膈散等方剂,则能够从多途径对 ALI 的发展进行阻断,同时中和药性,使疗效更佳。虽然在个体中药和方剂上发现了对 ALI 产生的抑制作用,但 ALI 发病机制复杂,患者临床表现的异质性也使得难以确定是由何种机制引起的,在临床上仍没有找到针对 ALI 的特异性治疗药物。基于目前 ALI 的高发率和致死率,亟待找到一种明确作用机制治疗 ALI 的药物,尝试从目前已发现的通路入手,用不同中药中已知有效的活性化合物进行平行试验,从中发现疗效满意的药物,并进行体内试验确定合适的剂量,以期解决目前临床上对 ALI 的治疗问题。

传统中医药因与人体亲和性高,已在临床的各个领域得到了用于治疗认可。作为中国传统文化的瑰宝,促进中医药在世界上的推广有一定的必要性,若能够从中药成分入手,进一步探索其在体内的作用机制,并根据 ALI 的发病特点针对性地用于解决临床问题,则必然会在中医药现代化的道路上迈一大步。

REFERENCES

- [1] TROXELL KLINGENBJERG P M. Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department[J]. J Emerg Med, 2016, 51(3): 339-340.
- [2] WANG J L, YANG B, ZHENG D D, et al. The possible mechanisms of Erhuang decoction in the treatment of acute lung injury based on network pharmacology[J]. Acta Pharm Sin(药科学报), 2021, 56(1): 244-256.
- [3] LIU Y X, YANG Y, ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 364-374.
- [4] GRÉGOIRE M, UHEL F, LESOUHAITIER M, et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS[J]. Eur Respir J, 2018, 52(2): 1702590.
- [5] LELUBRE C, VINCENT J L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(7):

- [6] SHEN T Y, GUO J H, WANG X J, et al. Research progress in the treatment of acute lung injury[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(3): 366-370.
- [7] YANG M H, YAO Y J, WANG J. Zingerone alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via Nrf2 pathway[J]. J Xi'an Jiaotong Univ(Med Sci)(西安交通大学学报: 医学版), 2020, 41(1): 150-156.
- [8] LING L, TONG J, ZENG L. Paeoniflorin improves acute lung injury in sepsis by activating Nrf2/Keap1 signaling pathway[J]. J Sichuan Univ(Med Sci Edit)(四川大学学报: 医学版), 2020, 51(5): 664-669.
- [9] DAVID J A, RIFKIN W J, RABBANI P S, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2017(2017): 4826724.
- [10] WANG Q, WAN J, TAN Y M, et al. Astragaloside inhibits the TLR4-p38 MAPK signaling pathway in acute lung injury in newborn mice[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2020, 30(6): 106-112.
- [11] TANG S F, ZHAO J J, ZHANG J Y, et al. Effect of CGRP on the expressions of AQP1 and p-JNK in lung tissue of ALI rats[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2020, 40(21): 4621-4626.
- [12] SHI Q Q, SU X C, YANG X P, et al. Study on the effect of curcumin on LPS-induced acute lung injury in mice based on JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急症), 2019, 28(5): 797-800.
- [13] GONG L R, SHI J, ZHANG Y, et al. Role of α 7nAChR in electroacupuncture-induced reduction of acute lung injury induced by endotoxin in rats: the relationship with JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2018, 38(6): 739-742.
- [14] ZHOU L, FANG J G, JIA J, et al. Role of miRNA-21 in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome via modulating the critical factors of JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. J Chengdu Med Coll(成都医学院学报), 2021, 16(4): 424-430, 436.
- [15] ANDONEGUI G, KERFOOT S M, MCNAGNY K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4[J]. Blood, 2005, 106(7): 2417-2423.
- [16] LU J, LIU J Q, JIANG C L, et al. Protective effect of Chaihuang Qingyi Huoxue granules on acute lung injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2021, 32(8): 1085-1092.
- [17] COGNASSE F, NGUYEN K A, DAMIEN P, et al. The inflammatory role of platelets via their TLRs and siglec receptors[J]. Front Immunol, 2015(6): 83.
- [18] DONG J, SHI Y, SONG Y, et al. Gene expression of TLR2 in lung and its potential signal transduction mechanism in a mouse model of chlamydia pneumoniae pneumonitis[J]. Chin J Respir Crit Care Med(中国呼吸与危重监护杂志), 2009, 8(3): 267-270.
- [19] LI L, YU C H, CHEN Y Q, et al. Study on the regulation of conciliatory antiallergic decoction on TLR3 and NF- κ B/IRF3 signaling pathway in asthmatic mice induced by respiratory syncytial virus[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(23): 2839-2844.
- [20] 吕洁, 蒋晓山, 张晶, 等. NLRP3 炎症小体组分 NLRP3 及 CARD8 基因的遗传变异与缺血性脑卒中[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(10): 645-649.
- [21] WANG H, MA Y C. Role of NLRP1 and NLRP3 inflammasome signaling pathways in the immune mechanism of inflammatory bowel disease in children[J]. Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志), 2020, 22(8): 854-859.
- [22] SHI Y F, SHI X H, ZHU J, et al. Activity of NLRP3 inflammasome in MRSA pneumonia secondary to influenza A virus infection in mice[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2020, 36(9): 1673-1679.
- [23] CHEN Z R, OU Z X, WANG L, et al. Study on the correlation between NLRP3 inflammasome and lung function in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2020, 25(8): 1167-1170.
- [24] SHAN L, MOU Y, JIANG W P, et al. The protective effect of erythropoietin on acute lung injury and its mechanism via negatively regulating the activation of nlrp3 inflammasom[J]. Geriatr Health Care(老年医学与保健), 2018, 24(3): 269-273.
- [25] SONG K, YU J B, ZHANG J. The understanding and outlook of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in traditional Chinese medicine and Western medicine[J]. Int J Anesth Resuscit(国际麻醉学与复苏杂志), 2016, 37(5): 450-455.
- [26] 王秀娟, 廉富, 苏景深, 等. 中西医结合治疗急性呼吸窘迫综合征疗效分析[J]. 河北中医, 2017, 39(11): 1684-1686, 1690.
- [27] CAIRONI P, CRESSONI M, CHIUMELLO D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(6): 578-586.
- [28] WANG G Z, CHEN F F, LI W J, et al. Experimental study of rosiglitazone in the treatment of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. J Crit Care Inter Med(内科急危重症杂志), 2020, 26(5): 423-426.
- [29] HE J, QI D, TANG X M, et al. Rosiglitazone promotes ENaC-mediated alveolar fluid clearance in acute lung injury through the PPAR γ /SGK1 signaling pathway[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019(24): 35.
- [30] KIDO T, MURAMATSU K, YATERA K, et al. Efficacy of early sivelestat administration on acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Respiriology, 2017, 22(4): 708-713.
- [31] PU S, WANG D, LIU D, et al. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 148.
- [32] PERKINS G D, MCAULEY D F, THICKETT D R, et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(3): 281-287.
- [33] JOHNSON E R, MATTHAY M A. Acute lung injury: Epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2010, 23(4): 243-252.

- [34] ADCOCK I M, MUMBY S. Glucocorticoids[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 237: 171-196.
- [35] CAMPRUBÍ-RIMBLAS M, TANTINYÀ N, BRINGUÉ J, et al. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(2): 36.
- [36] TAJIMA S, SODA M, BANDO M, et al. Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice[J]. Respirology, 2008, 13(5): 646-653.
- [37] LU Y, ZHANG P P, WANG D Q, et al. Discussion on pathogenesis and pathogenesis of acute lung injury[J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急救), 2020, 29(2): 280-282.
- [38] XIONG C H, MA Y H, ZENG Y P, et al. Analysis of medication rules of traditional Chinese medicine treating ALI/ARDS based on literature research[J]. Glob Tradit Chin Med(环球中医药), 2020, 13(4): 641-646.
- [39] LI Y J, JIA Y P, ZHANG Y T, et al. Study on the medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome based on literature[J]. World Chin Med(世界中医药), 2020, 15(12): 1756-1761.
- [40] WU R, LIN S Y, ZHAO H M. Albuterol in the treatment of acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World J Emerg Med, 2015, 6(3): 165.
- [41] CUI X S, SUN C Y, LOU M Y, et al. Effect of emodin on expression of VEGF and NF- κ B in lung tissue of acute lung injury rats[J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2018, 28(9): 6-12.
- [42] 陈亮, 白静慧, 张凯, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-1 β 水平的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(13): 1992-1994.
- [43] SU H. Protective effect of emodin on rats with sepsis and acute lung injury and its molecular mechanism[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis(实用心脑血管病杂志), 2014, 22(7): 39-41.
- [44] SHI Z L, LI G H, SUN J, et al. Intervention effect of emodin in rats with severe acute pancreatitis associated with acute lung injury[J]. Chin J Critic Care Med(Electr Edit)(中华危重症医学杂志电子版), 2015, 8(3): 143-149.
- [45] WAN Q, TIAN J, HAN X H, et al. The protective effect of emodin on lung injury in severe acute pancreatitis rats and its effect on MAPK pathway[J]. J Zhejiang Chin Med Univ(浙江中医药大学学报), 2021, 45(4): 331-338.
- [46] ZHOU H L. Anti-endotoxin activity screening of traditional Chinese medicine by using zebrafish models and mechanism study of liquiritin on attenuating lipopolysaccharide-induced acute lung injury[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
- [47] ZHANG J Y, WEI M M, CHU X, et al. The protection mechanism of licorice flavonoids on acute lung injury in mice[J]. Chin Agricult Sci Bull(中国农学通报), 2012, 28(8): 56-62.
- [48] WEN H F, MIAO J. Protective effect of licoflavone in rats with sepsis and acute lung injury[J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2016, 20(8): 1440-1442.
- [49] REN Q Q, WANG L P, ZHAO W, et al. Licochalcone A protects against cigarette smoke-mediated acute lung injury in mice by suppressing ERK1/2/NF- κ B pathways[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2016, 32(5): 643-651.
- [50] TSAI C L, LIN Y C, WANG H M, et al. Baicalin, an active component of *Scutellaria baicalensis*, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1): 197-206.
- [51] GUO B, WANG Q, SHEN Y Q, et al. Effect of Baicalin on expression of inflammatory factors in rats with acute lung injury[J]. Anat Res(解剖学研究), 2019, 41(2): 119-123.
- [52] ZHU X L, ZHAO H Y, YANG J L. Effects of baicalin on lung tissue injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. J Zhengzhou Univ(Med Sci)(郑州大学学报: 医学版), 2020, 55(1): 37-40.
- [53] HE Z J, SHENG H F, LIU H Y. The protective effect of baicalin on radiation lung injury in rats[J]. Pract J Cancer(实用癌症杂志), 2018, 33(10): 1567-1570.
- [54] GE Y L, TAO J H, WU M J. Effect of Baicalin on radiation-induced acute lung injury in mice through antioxidant and anti-inflammatory properties[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2017, 33(6): 613-617.
- [55] ZHU Y P, SU Z W, LI C G. Analgesic effect and no physical dependence of amygdali[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 1994(2): 105-107, 128.
- [56] XIN J P, WANG H L, WANG M, et al. Study on processing principle of stir-fried bitter almonds and thoughts on quality standard of stir-fried bitter almonds[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(7): 4249-4252.
- [57] 卫昊, 许栋, 姚东风, 等. 苦杏仁苷对变应性哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1691-1693.
- [58] FANG K Y. The effect and mechanism of amygdalin on epithelial-mesenchymal transformation in the lung of mice with chronic obstructive pulmonary disease[D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [59] YUAN X, ZHU J, KANG Q, et al. Protective effect of hesperidin against sepsis-induced lung injury by inducing the heat-stable protein 70(Hsp70)/toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation primary response 88(MyD88) pathway[J]. Med Sci Monit, 2019(25): 107-114.
- [60] ZHOU R X, ZHAO D R, LI L, et al. Effect of hesperidin on production of α -SMA, Col-I and FN in human embryonic lung fibroblast stimulated by TGF- β 1[J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2017, 19(9): 1270-1272.
- [61] WU S M, ZHAO Q L, WANG Y, et al. Effects of hesperidin on lung inflammation and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid in mice with allergic asthma[J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2020, 19(2): 125-128.
- [62] ZAHNG T Z, MA C H, FAN X Z. Naringenin attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2013, 29(6): 29-31.
- [63] LIU Y, WU H, NIE Y C, et al. Naringin attenuates acute lung injury in LPS-treated mice by inhibiting NF- κ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(10): 1606-1612.
- [64] WANG L, LI H B, DUAN P K, et al. Honokiol attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through

- inhibiting oxidative stress[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报), 2017, 34(2): 241-245.
- [65] WANG L, LI H B, LIU N, et al. Protective effect of honokiol on lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice[J]. Traditi Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2016, 27(6): 810-815.
- [66] 段金旗, 林艳, 赵芹芳, 等. 厚朴酚对脓毒症大鼠模型急性肺损伤的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2745-2747.
- [67] LI Z M, HAN S X, XU Z P, et al. Magnolol alters cytokine response and relieves acute lung injury induced by acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. World Chin J Digest(世界华人消化杂志), 2006(12): 1167-1171.
- [68] 张沐. 基于“肺肠同病”探讨中药灌肠护理辅助治疗急性胰腺炎肺损伤的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(43): 196, 198.
- [69] ZHOU Y X, LI M, TANG Z S, et al. An study on gypsum compounds and their antipyretic function and anti-inflammatory mechanisms[J]. J Shaanxi Coll Tradit Chin Med(陕西中医学院学报), 2012, 35(5): 74-76.
- [70] LIANG Y N, YU P, WANG Z, et al. Influence of different compatibility of ephedra and gypsum on the dissolution of main effective constituents[J]. China Pharm(中国药师), 2019, 22(1): 48-52.
- [71] GE Y, MIAO H. Effect of Xuanbai Chengqi decoction regulating Sirt1/FOXO1 pathway for lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. J Sichuan Tradit Chin Med(四川中医), 2020, 38(7): 52-56.
- [72] SU Z H, YANG A D, WANG L X, et al. The effect of Xuanbai Chengqi decoction on LBP and TLR4 mRNA expressions in acute lung injured rat model[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2013, 29(2): 155-158.
- [73] CHEN X Y, CHEN X H, ZHONG F Y, et al. A clinical study on treating pulmonary injury of sepsis by the retention enema of the Xuanbai Chengqi decoction[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2017, 9(36): 66-68.
- [74] 雷亚军, 苏建平, 陈志强, 等. 乌司他丁与宣白承气汤单用及联用治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3409-3412.
- [75] 张奕颖, 毛峥嵘. 宣白承气汤灌肠治疗肺外源性急性呼吸窘迫综合征机械通气患者的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 900-901.
- [76] SHANG J, BAI F Y, ZHENG J Q. The clinical effect of the Xuanbai Chengqi decoction on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2019, 11(20): 6-9.
- [77] HUANG X L, WANG S M, FAN Y M, et al. Role of heme oxygenase-1 in dachengqitang ameliorating lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(2): 250-254.
- [78] SHANG L R, LIU Y H, LI J X, et al. Mechanism and experimental verification of Dachengqi decoction in treatment of sepsis based on network pharmacology[J/OL]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2021: 1-7.[2021-09-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20210722.1024.002.html>.
- [79] SUN X G, FAN Q, WANG Q R, et al. Effect of Dachengqi decoction on expressions of TLR4 and TNF- α in the lung and the large intestine of mice with endotoxemia[J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2011, 31(2): 244-248.
- [80] WANG Y F, WU S P, TIAN G L, et al. Clinical study on enema with modified Dachengqi tang in adjuvant treatment for acute respiratory distress syndrome[J]. J New Chin Med(新中医), 2020, 52(22): 156-159.
- [81] 宋然, 刘健, 宋培, 等. 大承气汤加味对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能及炎症因子的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(30): 3363-3365.
- [82] LIU X Y. Clinical and experimental study of Dachengqi decoction based on “lung being relative to the large intestine” in treating lung injury caused by sepsis[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019.
- [83] 蒋朱秀, 蔡宛如, 李敏静, 等. 加味大承气汤对脓毒症急性肺损伤大鼠血清中 Gc 球蛋白和内毒素的影响[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(10): 767-768.
- [84] YU L Z, LIU J X, HU K Y, et al. Regulatory effect of Liangge San on Toll-like receptor 4 expression in rats with acute lung injury induced by endotoxin[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2010, 21(4): 334-337.
- [85] YANG H Y. Liang-Ge-San, a classic traditional Chinese medicine formula, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through up-regulating miR-21[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [86] LIAN L S, LAI H F, YE X H, et al. Clinical study on modified Liangge powder combined with routine Western medicine for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with acute gastrointestinal injury[J]. J New Chin Med(新中医), 2020, 52(20): 60-63.
- [87] LIAN L S, JIANG Z Y, HUANG J C, et al. A clinical study of Jia Wei Liang Ge powder and Western medicine treatment of 60 cases of acute exacerbation of COPD[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med(江苏中医药), 2020, 52(6): 28-31.
- [88] YANG L L, ZHOU X J, YAN L J, et al. Mechanism of Liangge powder inhibiting cytokine storm in acute lung injury based on network pharmacology and molecular docking[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2021, 21(7): 780-787.
- [89] LIU M. Observation of modified Liangge decoction in the treatment of sepsis associated with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014.

收稿日期: 2021-02-10
(本文责编: 曹粤锋)