

• XXXX •

重症肺炎免疫失衡机制与中医药调节作用研究进展

曾昭璐¹, 郭安¹, 孙露颜¹, 贺甜甜¹, 孙玥枫¹, 刘士嘉¹, 范兰馨¹, 封继宏², 孙增涛^{1,3*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250;
3. 孙增涛天津市名中医工作室, 天津 301617)

[摘要] 重症肺炎(SP)的病死率居高不下,其核心挑战在于免疫失衡的动态演变与精准调控。该文系统梳理SP免疫过度、免疫耐受、免疫抑制、免疫耗竭及免疫麻痹5个阶段的核心特征与病理机制,并从传统指标与新型评估技术两个层面,阐述免疫量化评估体系的进展及其对个体化治疗的指导价值。在此基础上,深度融合中医“正邪交争、虚实转化”的病机演变规律,将不同免疫分型与中医病机阶段进行逻辑串联,系统论证了中药单体(如黄芩苷、青蒿琥酯、五味子乙素等)通过调控Toll样受体(TLR)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)/过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)、沉默信息调节因子1(SIRT1)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等信号通路发挥靶向调节作用的分子机制,以及中药复方(如麻杏石甘汤、连花清咳片、参附注射液等)通过多成分协同作用于多靶点、多通路,在不同免疫阶段实现“祛邪”(抗炎)与“扶正”(免疫重建)动态平衡的整体调节优势。通过将中医病机演变与现代免疫量化评估相结合,有助于构建以免疫分型为导向的中西医结合治疗策略,实现阶梯式、个体化干预,为突破中西医“术语对应”的浅层结合模式、实现SP的精准免疫治疗提供理论依据与实践方向。

[关键词] 重症肺炎; 免疫失衡; 中医药; 扶正祛邪; 免疫评估

[中图分类号] R242;R256;R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260465

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Immune Imbalance Mechanism of Severe Pneumonia and Regulating Effect of Traditional Chinese Medicine: A Review

ZENG Zhaolu¹, GUO An¹, SUN Luyan¹, HE Tiantian¹, SUN Yuefeng¹, LIU Shijia¹,
FAN Lanxin¹, FENG Jihong², SUN Zengtao^{1,3*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China;
3. Famous TCM Physician Sun Zeng-tao Studio of Tianjin, Tianjin 301617, China)

[Abstract] The mortality rate of severe pneumonia (SP) remains persistently high, with the core challenge lying in the dynamic evolution and precise regulation of immune imbalance. This paper systematically reviewed the core characteristics and pathological mechanisms of the five stages of SP, including immune overactivation, immune tolerance, immunosuppression, immune exhaustion, and immunoparalysis. It further elaborated on the progress of immune quantification assessment systems and their guiding value for individualized treatment, from both traditional indicators and emerging evaluation techniques. On this basis, the paper deeply integrated the pathogenesis evolution patterns of traditional Chinese medicine theory which is the "struggle between healthy Qi and pathogenic factors and the transformation between deficiency and excess". Different immune phenotypes were logically correlated with pathogenetic stages of traditional Chinese medicine. The paper systematically demonstrated the molecular mechanisms by which traditional Chinese medicine monomers (e.g., baicalin, artesunate, and schisandrin B) exert

[收稿日期] 2026-01-16

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC3500803);国家自然科学基金项目(81874444);孙增涛天津市名中医工作室建设项目(RS24010307)

[第一作者] 曾昭璐,在读博士,从事中西医结合防治呼吸系统疾病研究,E-mail:zengzhaolu0920@163.com

[通信作者] *孙增涛,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合防治呼吸系统疾病研究,E-mail:Szt09202024@163.com

targeted regulatory effects through regulating signaling pathways such as Toll-like receptor (TLR)/nuclear factor- κ B (NF- κ B), NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α), and silent information regulator 1 (SIRT1)/adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). It also highlighted how traditional Chinese medicine formulas (e.g., Moxing Shigan Tang, Lianhua Qingke tablets, and Shenfu injection) achieve a holistic regulatory advantage of the dynamic balance of "eliminating pathogenic factors" (anti-inflammation) and "strengthening healthy Qi" (immune reconstitution) by the synergistic action of multiple components on multiple targets and pathways across different immune stages. By integrating the pathogenesis evolution of traditional Chinese medicine with modern immune quantification assessment, this approach facilitates the construction of an immunophenotype-guided integrated traditional Chinese and Western medicine treatment strategy, enabling stepwise and individualized interventions. This provides a theoretical basis and practical direction for breaking through the shallow integration mode of corresponding terms between Chinese and Western medicine and achieving precision immunotherapy for SP.

[Keywords] severe pneumonia; immune imbalance; traditional Chinese medicine; strengthening healthy Qi and eliminating pathogenic factor; immune assessment

《柳叶刀》最新发布的全球疾病负担研究显示,下呼吸道感染仍高居全球死亡原因第四位,重症肺炎(SP)是其主要的致死原因^[1]。社区获得性肺炎(CAP)住院患者中13%~22%会发展为重症社区获得性肺炎(SCAP),病死率达4.1%~9.6%;医院获得性肺炎(HAP)和呼吸机相关性肺炎(VAP)可能因病情恶化发展为重症,其重症率又因患者基础疾病、病原体类型及治疗时机等因素存在较大差异,总体而言HAP平均全因病死率为22.3%,其中VAP为34.5%,若病原菌为多重耐药或全耐药病原菌,VAP归因病死率更高达38.9%~60.0%^[2-4]。尽管抗感染药物与生命支持技术不断进步,但SP的病死率在过去数十年间并未得到根本性改善。究其根本,SP死因通常并非病原体本身,而是宿主失控的免疫反应^[5]。因此,临床挑战的核心正逐步从“杀灭病原”转向“调控免疫”。

然而,SP的免疫失衡并非单一的免疫亢进或抑制,而是一个由免疫过度、免疫耐受、免疫抑制、免疫耗竭至免疫麻痹的动态、序贯且常多态并存的复杂病理过程^[6]。精准识别患者所处的免疫状态,是实现个体化治疗的前提。目前,免疫评估体系正经历深刻转型,从C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等传统炎症标志物,向以T细胞受体(TCR)和B细胞受体(BCR)多样性分析及免疫检查点分子表达为代表的多维度功能评估体系演进^[7-8]。

中医药以“整体观念”和“阴阳平衡”为核心思想,其“扶正祛邪”治则与现代医学“双向免疫调节”理念高度契合^[9-10]。大量研究表明,中药单体成分及中药复方不仅能抑制“细胞因子风暴”,还能逆转免疫抑制与耗竭状态。因此,深入探究SP免疫失衡机制及中医药的调节作用,对于构建以免疫分型为导向的中西医结合阶梯式治疗策略、推动SP的精准化诊疗具有重要的理论价值与临床迫切性。

1 SP免疫失衡状态及其特征

SP患者免疫功能状态呈动态变化且个体差异显著,准确全面评估其不同免疫功能状态,是指导临床精细个体化治疗的前提。目前对免疫功能状态评估有免疫过度、免疫耐受、免疫抑制、免疫耗竭及免疫麻痹5种不同分层^[6]。

1.1 免疫过度 指免疫系统早期对外来抗原产生的过度炎症反应,其主要表现为全身炎症反应综合征^[11]。其特征包括

由病原相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)通过补体系统或模式识别受体,使固有免疫系统的过度激活和固有免疫细胞的过度活化,导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6等促炎介质爆发性释放,形成“细胞因子风暴”;同时过度炎症不仅直接导致血管内皮损伤、通透性增加和微循环障碍,还会异常激活凝血系统形成“免疫血栓”;甚至累及远端组织,导致多器官功能障碍^[12-13]。这种高炎症状态开始时也伴随着代偿性的抗炎反应,为后续的免疫抑制与免疫麻痹的转变提供了病理基础。

1.2 免疫耐受 指机体免疫系统接受持续或反复的抗原刺激后,对后续刺激产生特异性反应减低或无应答状态^[6,14]。其主要特征为固有免疫细胞的功能重塑与代谢重编程,具体表现为单核/巨噬细胞在再次接触PAMPs时,对过度炎症的反应性降低,TNF- α 等促炎细胞因子的释放能力显著下调,单核细胞的抗原提呈能力和趋化作用减弱,但其吞噬作用明显增强;其细胞代谢从有氧糖酵解向氧化磷酸化偏移,己糖激酶2(HK2)等糖酵解关键酶的表达降低和乳酸(Lac)生成减少,其机制涉及表观遗传修饰,通过沉默促炎基因表达,维持对炎症的低反应状态^[15-17]。因此,免疫耐受是机体防止过度炎症损伤的一种保护性机制,但同时也会导致病原清除能力下降,增加继发感染的风险,是SP由急性炎症向慢性免疫抑制与耗竭转变的关键环节。

1.3 免疫抑制 指感染的中后期出现的免疫功能下降状态,机体对抗原反应能力减弱,未能清除原发感染并可能产生继发感染^[18-19]。其主要特征为免疫系统的广泛功能失调与细胞耗竭,具体表现为CD4⁺、CD8⁺T细胞和B细胞等适应性免疫细胞大量凋亡、增殖能力下降及功能亚群失衡,并伴随程序性死亡受体1(PD-1)等T细胞耗竭标志物的表达上调;固有免疫中单核细胞人类白细胞抗原-DR分子(mHLA-DR)表达持续低下,导致抗原提呈功能严重受损并形成“内毒素耐受”;同时,中性粒细胞趋化与吞噬功能缺陷,以及髓系来源抑制细胞(MDSCs)等抑制性群体的扩增,进一步加剧免疫应答的全面抑制^[12-13]。此状态使患者极易发生反复、持续或机会性感染,是导致SP高病死率的主要原因。

1.4 免疫耗竭 指由于长时间暴露于持续性抗原和慢性炎症刺激,机体免疫细胞的数量被大量消耗,逐渐失去清除病

原体的效应功能^[6,20]。其主要特征为抗原过度刺激导致的细胞免疫功能受损状态,包括T细胞功能深度失调、B细胞免疫应答低下和自然杀伤(NK)细胞功能受损^[20]。同时,耗竭的免疫细胞普遍存在代谢重编程缺陷,其有氧糖酵解与氧化磷酸化能力均受损,无法满足活化、增殖及执行效应功能所需的生物能量与生物合成前体,形成“代谢耗竭”,进一步加剧其功能失活^[15,21]。目前NK细胞耗竭和B细胞耗竭的相关研究较少,T细胞耗竭作为免疫耗竭最核心的表现,已引起广泛的关注与研究^[20]。因此,免疫耗竭是SP中免疫功能深度失调的状态,逆转T细胞耗竭是改善SP预后的关键策略之一。

1.5 免疫麻痹 指机体免疫功能近乎完全丧失,即“免疫无应答”状态,临床上常表现为持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征和多脏器功能障碍综合征^[18-19]。其主要特征为单核

细胞HLA-DR表达严重缺失(阳性率<30%)、对外源性内毒素刺激丧失反应能力(TNF- α 产生<200 ng·L⁻¹)及CD4⁺/CD8⁺T细胞比值<1.4;此时先天性免疫和适应性免疫细胞均呈现深度凋亡与功能障碍,机体无法有效清除原发性感染并极度易感于继发性条件致病菌感染^[6,13]。这种状态是免疫抑制的极端终末阶段,是远期死亡最直接的免疫学原因。

综上,SP患者的免疫失衡状态可能呈现出由免疫过度、免疫耐受,进而发展为免疫抑制、免疫耗竭,终致免疫麻痹的动态演变过程。因此,在临床实践中,及时、准确地识别患者所处的免疫状态,对于实施个体化、精准化的免疫调控治疗,改善患者预后具有至关重要的意义。将SP免疫失衡各分层的特征、核心机制及关键量化标志物进行总结,见表1。

表1 SP免疫失衡各分层的特征、核心机制及关键量化标志物总结

Table 1 Summary of key characteristics, core mechanisms and critical quantitative biomarkers across different stratification levels of immune dysregulation in severe pneumonia

分层	关键特征	核心病理机制	关键量化标志物
免疫过度	全身炎症反应综合征,细胞因子风暴,血管内皮损伤,微循环障碍,多器官功能障碍	PAMPs/DAMPs 激活固有免疫,导致促炎介质爆发性释放	中性粒细胞计数(NEUT) \uparrow
免疫耐受	对再次抗原刺激反应性降低,病原清除能力下降,继发感染风险增加	单核/巨噬细胞功能重塑与代谢重编程,促炎基因表达沉默	再次刺激后TNF- α 释放能力 \downarrow ;糖酵解关键酶HK2 \downarrow ; Lac生成 \downarrow
免疫抑制	免疫功能广泛下降,未能清除原发感染,易发反复或机会性感染	T/B细胞大量凋亡、功能亚群失衡,mHLA-DR持续低下,MDSCs等抑制性群体扩增	mHLA-DR表达 \downarrow ;淋巴细胞计数(LYM) \downarrow ;PD-1 \uparrow ; MDSCs比例 \uparrow
免疫耗竭	T细胞效应功能渐进性丧失,病原清除延迟,病程迁延	持续抗原刺激导致T细胞高表达共抑制受体,存在代谢重编程缺陷	CD8 ⁺ T细胞高表达PD-1、T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3);CD8 ⁺ T细胞计数 \downarrow ;效应细胞因子[γ 干扰素(IFN- γ)、TNF- α]产生能力 \downarrow
免疫麻痹	免疫无应答,机体对原发及机会性病原体均丧失清除能力,多器官衰竭	先天性免疫和获得性免疫细胞均呈现深度凋亡与功能障碍	mHLA-DR阳性率<30%;外源性内毒素刺激后TNF- α 产生<200 ng·L ⁻¹ ;CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T细胞比值<1.4

2 免疫状态的量化评估体系及临床指导价值

目前感染宿主临床免疫状态的评估仍缺乏统一标准,主要围绕临床表型、免疫表型和基因型3个维度构建多维评估框架^[6,22]。SP的免疫评估已从传统的炎症标志物检测,逐步发展为涵盖多层次指标的新兴免疫评估体系。精准免疫评估是实现个体化诊治的重要基础^[22]。

2.1 传统免疫指标 传统免疫指标具有检测便捷、报告快速的特点,主要包括血常规部分指标、淋巴细胞亚群分析、炎症细胞因子谱及单核细胞表面标志物等。

血常规部分指标可用于免疫状态初步评估^[23]。白细胞计数(WBC)及其分类是评估感染的初步筛查工具,NEUT升高通常提示细菌感染;LYM减少被认为是免疫抑制的关键特征,若持续减少则成为免疫麻痹的核心标志;若持续性<0.76 $\times 10^9$ 个/L,患者28 d病死率升高至39.66%,与继发感染和死亡风险直接相关^[24-27]。因此,尽管血常规无法完全取代更精确的细胞功能学检测,但其快速和动态监测的优势,使其成为临床中不可或缺的检查。淋巴细胞亚群分析比血常规更精准,可全面了解免疫状况^[28]。SP早期免疫过度,以先天性免疫和促炎性T细胞应答的全面激活为特征。MA

等^[29]发现PD-L1⁺中性粒细胞亚群大量浸润肺部,发生代谢重编程,加剧内皮细胞焦亡,致使血管屏障功能受损和炎症性细胞因子释放增加。病程进展时,调节性T细胞(Tregs)比例增高,MDSCs扩增,分泌抑制性细胞因子,诱导免疫耐受与抑制;免疫抑制状态表现为几乎所有淋巴细胞亚群数量显著减少;持久性抗原刺激导致CD8⁺T细胞高表达PD-1等耗竭标志,提示了免疫细胞功能耗竭;淋巴细胞全面深度减少时,树突状细胞数量减少,抗原呈递能力下降,诱导T细胞免疫应答能力减弱,与免疫麻痹相关^[30-34]。因此,通过动态监测淋巴细胞亚群的数量及功能,能更精准地判断患者的免疫状态拐点,为个体化免疫调控提供依据。炎症细胞因子的动态变化可区分不同免疫状态。免疫过度阶段,IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子爆发性升高;免疫耐受与免疫抑制阶段以IL-10和转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子高表达为主;免疫耗竭时,T细胞产生效应细胞因子能力严重下降;免疫麻痹时,TNF- α 极低提示免疫“瘫痪”,当<200 ng·L⁻¹提示感染加重,死亡风险极高^[34-39]。因此,深入解读炎症细胞因子的动态变化,可将SP患者从传统的感染性疾病分类转向特定免疫状态,从而为制定个体化的免疫调控提供依据。

mHLA-DR是临床应用最为广泛的免疫评估指标^[34]。表达量>15 000 Ab/C或阳性占比>60%时提示免疫功能正常;表达量5 000~15 000 Ab/C或阳性占比30%~60%时提示中度免疫抑制;表达量<5 000 Ab/C或阳性占比<30%时提示免疫麻痹^[40]。因此,对mHLA-DR动态监测有助于及时识别免疫抑制甚至麻痹状态,从而筛选继发感染高风险的患者群体。此外,CRP、PCT和Lac等炎症与代谢指标仍具有重要价值^[41-42]。与此同时,以中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、系统性免疫炎症指数(SII)等为代表的复合指标也可综合反映炎症反应和免疫状态。

尽管传统免疫指标在临床应用广泛,但仍存在明显局限性,因此在临床实践中应多指标联合检测并动态观察变化趋势,以更准确地评估患者的免疫状态。

2.2 新型免疫评估体系 随着精准医疗需求增长和检测技术进步,新型免疫评估体系逐渐成为SP免疫状态评估的有力工具,从系统免疫学角度更全面地刻画免疫特征,为个体化免疫治疗提供更精确的指导。

全面免疫细胞状态评估分析技术(MICA)和免疫力评分体系(MISS)对30个淋巴细胞亚群检测分析,将免疫状态量化为从免疫衰竭到免疫过度的连续谱系,为免疫功能精准评估提供了重要工具,应用于SP等重症感染领域^[7,23,43-44]。TCR/BCR多样性分析通过高通量测序获取基因序列数据,揭示免疫细胞克隆特征^[7]。重症新型冠状病毒感染(COVID-19)患者BCR谱对免疫球蛋白重链可变区第3家族(IGHV3)明显偏向,互补决定区3(CDR3)环序列重组异常,与免疫过度激活相关;T细胞受体 α 链可变区(TRAV)9-2/T细胞受体 β 链可变区(TRBV)7-2等公共TCR克隆扩增减少、替代性克隆增多,T细胞受体多样性 $50(D_{50})$ 、Shannon指数等多多样性指数降低,提示T细胞寡克隆扩增与免疫抑制倾向;PD-1和Tim-3持续高表达、克隆扩增能力减弱,则符合免疫耗竭特征;T、B细胞整体反应能力持续下降,系统协调能力丧失,则进入类似免疫麻痹状态^[8,44-45]。然而在重症感染患者中,TCR/BCR多样性与临床预后的相关性,还有待长期深入观察。微小RNA(miRNA)作为免疫评估新型标志物,通过靶向特定mRNA,几乎参与所有免疫与炎症信号通路。流感病毒性肺炎中促炎miRNA(如miR-7b、miR-155)上调,抗炎miRNA(如miR-200b-3p、miR-351-5p)下调^[46]。miR-193b-3p显著上调与WBC、NEUT、CRP、PCT等呈正相关、与LYM呈负相关,是SP独立预后因子之一^[47]。不同阶段可能引发特异的miRNA表达谱改变,其时序性变化特征使miRNA具备成为评估免疫反应演变、预测疾病转归的新型分子标志物的潜力^[46]。mRNA表达谱分析可系统揭示免疫网络失衡状态。流感病毒感染导致肺组织中Toll样受体(TLR)、Janus激酶(JAK)-信号转导与转录激活子(STAT)及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等通路基因表达异常,STAT1、IFN- β 1和IFN- γ 等抗病毒基因显著上调,TNF、NLRP3和含胱天蛋白酶募集结构域(CARD结构域)的凋亡相关斑点样蛋白(ASC)等炎性小体相关基因激活^[46]。因此,mRNA表达谱为精准免疫评

估提供了分子层面的依据。免疫检查点分子表达分析可评估T细胞功能状态。以CD28为代表的共刺激因子和以PD-1为代表的共抑制因子分别从正向、负向调控机体,反映感染程度和免疫反应状态^[48-49]。SP患者CD28、CD152表达异常,可溶性B7-H4(sB7-H4)与感染严重程度正相关,且在疾病不同阶段有不同预测价值^[50-51]。PD-1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)、Tim-3和LAG-3等抑制性受体过度表达是T细胞耗竭的典型特征^[6]。Treg细胞PD-1高表达可提示重症感染和预测死亡^[52]。因此,检测免疫检查点分子表达水平及变化可全面评估T细胞功能,反映免疫状态,为疾病诊断、治疗方案选择和预后判断提供重要依据。

这些新兴免疫评估体系的发展标志着SP免疫评估从描述性指标向功能性测定、从单一维度向多维度整合、从静态观察向动态监测转变。虽然大部分新技术目前仍主要用于研究领域,但随着标准化问题解决和成本降低,其有望逐步进入常规临床应用,助力精准免疫治疗。

2.3 免疫分型的临床指导价值 免疫分型基于免疫生物学特征将患者划分为不同亚型,为个体化治疗提供科学依据。诸多证据表明不同免疫表型的SP患者对治疗反应和临床结局存在显著差异,因此免疫分型在指导临床决策方面具有重要价值。

首先,不同免疫分型为个体化治疗提供依据。研究将危重症患者分为免疫过度、免疫抑制、免疫麻痹、免疫耗竭和免疫耐受5种分层,免疫过度者可适当使用糖皮质激素或特异性细胞因子拮抗剂;免疫麻痹或免疫抑制者需考虑IFN- γ 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或IL-7等免疫刺激疗法^[53]。重症COVID-19患者识别出3种不同的免疫表型,与不同ICU结局相关且对靶向治疗的反应各异,提示针对不同患者群体需要靶向不同的介质^[54]。其次,动态免疫监测对于治疗调整至关重要。mHLA-DR动态变化与免疫状态恢复一致,持续低表达提示免疫麻痹,可能从IFN- γ 治疗中获益,晚期治疗的患者应用后mHLA-DR表达增加,但早期治疗可能引发不良预后,具有时间窗口效应^[55-56]。因此SP患者的免疫状态随疾病进程变化,治疗干预也应不断演变。此外,不同免疫状态分型可辅助预后判断。不同免疫表型与临床结局密切相关,例如免疫耗竭患者预后较差,住院时间延长、机械通气需求增加以及死亡率更高;当CD8⁺T细胞占比持续<6.47%提示预后不良,与患者90 d死亡率增加显著相关^[57]。

综上,免疫量化评估的最终目标是为SP患者提供精准免疫治疗。通过整合传统免疫指标、新兴评估体系和临床表型,可以构建更为完善的免疫评估体系,实现真正意义上的个体化治疗。

3 中医病机动态演变

现代医学将SP的免疫失衡描述为从免疫过度到免疫麻痹的连续动态过程,这并非孤立的5个阶段,而是机体防御功能在时间轴上的有序演替。中医无“免疫过度”“免疫耗竭”等现代免疫学术语,其核心理念在于“正邪交争、虚实转化”,而这恰恰是对SP疾病复杂动态过程的高度凝练与深刻

诠释^[58]。“正”指代以免疫细胞为核心、涵盖脏腑气血功能的机体防御与修复能力;“邪”则不仅指外来病原体,更包括其引发的继发性病理产物,过度炎症损伤即“热毒”,津液凝聚即“痰浊”,血行不畅即“瘀血”^[59]。SP的病程,即是“正气”与“邪气”力量此消彼长、病位由表入里、病性由实转虚的连续演变。把握这一动态规律,是实现精准干预的理论前提。

3.1 免疫过度期 感染早期免疫过度是“正邪交争”最激烈的阶段。机体正气未衰,免疫系统感知病原体入侵后全面激活,形成“正盛邪盛”的剧烈交争局面^[60]。从现代医学看,这表现为PAMPs触发模式识别受体,导致TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎因子爆发性释放,即“细胞因子风暴”,中医视此为“热毒”,可煎灼津液为“痰”,灼伤血络成“瘀”,形成“热毒、痰、瘀”三者胶结的病理核心。

“热毒”的分子本质在于TLR/核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路的爆发性激活^[61]。当“邪气”侵袭肺脏,肺泡巨噬细胞和上皮细胞表面的TLR识别PAMPs后,通过髓样分化因子88(MyD88)依赖途径启动胞内激酶级联反应,最终促使NF- κ B p65亚基核转位,启动促炎基因的爆发性转录^[62]。这一“胞膜受体识别-胞内激酶级联-核内转录激活”的信号传导链条,正是中医“热毒”由表入里、从卫分陷入气分乃至营血分的微观分子路径。“痰”的分子生成体现为炎症渗出与黏液高分泌的病理转化^[63]。一方面,肺泡毛细血管通透性增加,富含蛋白的渗出液进入肺泡腔,形成“痰浊”;另一方面,促炎因子通过激活STAT6信号通路,诱导杯状细胞化生和黏蛋白5AC(MUC5AC)过度表达,形成“燥热炼液为痰”^[64]。“瘀”的分子形成表现为“凝血-炎症”网络的交叉激活^[65]。IL-6诱导血小板活化和高凝状态,TNF- α 损伤血管内皮使其转为促凝表型,中性粒细胞释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs)激活内源性凝血途径,形成“免疫血栓”^[66-69]。

“热毒、痰、瘀”三者相互转化、互为因果。首先,热毒炽盛可生瘀血,其分子本质在于炎症级联反应激活凝血系统,导致微血栓形成;而瘀血阻滞反过来会加重组织缺氧,通过缺氧诱导因子途径进一步放大炎症,形成“瘀”助“热”之势。其次,热毒煎熬津液化为痰浊,体现为炎症渗出与黏液高分泌;痰浊壅滞肺腑,则加剧通气障碍,使二氧化碳潴留与缺氧状态恶化,反过来又加重热毒内盛。最后,痰瘀互为胶结,阻塞肺络,微血栓与黏液栓子共同损伤微循环,导致络脉不通、浊毒内生,最终推动疾病向多器官损伤演变。此阶段的传变关键在于热毒的深浅与病位。若热毒壅滞于肺,则以高热、咳嗽为主要表现;若毒邪内陷心包,则见神昏谵语;若热毒迫及营血,则可见发斑出血。

免疫过度期“正盛邪盛,热毒壅肺”剧烈交争,治疗核心在于“祛邪以安正”,以清热解毒、通腑泄热、化痰凉血为法。清热解毒类中药(如麻杏甘石汤等)抑制TLR/MyD88/NF- κ B通路,从上游阻断“热毒”生成;化痰类中药(如浙贝母、瓜蒌等)调节黏液分泌、促进纤毛清除,阻断“痰浊”积聚;凉血活血类中药(如大黄、赤芍等)抑制血小板活化、减少NETs形成、保护血管内皮完整性,打断“瘀血”形成环节。三者协同,截断“热毒-痰-瘀”的恶性循环,遏制“细胞因子风暴”,为正气

保存生机^[70]。

3.2 免疫耐受/抑制期 若正不胜邪,或前期攻伐太过,病程迁延,则进入免疫耐受与抑制阶段。此时,持续的抗原刺激耗损机体的能量储备与修复能力,导致正气无力祛邪外出,形成“正虚邪恋”的胶着状态^[71]。从现代医学看,此阶段表现为单核/巨噬细胞功能重塑、T/B细胞大量凋亡、mHLA-DR表达持续低下,病原清除能力全面下降。中医将此概括为“气阴两伤、正虚邪恋”,热毒余焰、痰浊瘀血等病理产物深伏肺络,形成“虚实夹杂”的复杂局面。

“气虚”的分子本质在于免疫细胞的代谢重编程^[65]。“气”作为功能活动的物质基础,与现代生物学中的“线粒体能量代谢”高度相关。持续的炎症刺激导致线粒体DNA损伤、氧化磷酸化功能障碍,过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)表达下调,核因子E₂相关因子1(Nrf1)核转位受阻,线粒体生物发生减少^[72]。这一“线粒体损伤-能量代谢障碍-细胞功能减退”的代谢重编程链条,正是中医“气虚无力祛邪”导致脏腑功能减退的微观分子路径。免疫抑制状态下,HK2等糖酵解关键酶表达降低,Lac生成减少,免疫细胞的代谢模式从依赖有氧糖酵解的“效应模式”向氧化磷酸化的“静息模式”偏移^[16,73]。这种代谢重编程导致免疫细胞活化、增殖及执行效应功能所需的生物能量与合成前体供应不足,表现为单核细胞抗原提呈能力下降、T细胞增殖能力减弱。线粒体功能障碍导致“气”的生成不足,免疫细胞能量代谢障碍导致“卫气”防御功能下降,这正是“气虚”的现代生物学内涵^[74]。

免疫耐受阶段,单核/巨噬细胞对再次抗原刺激的反应性降低,促炎因子释放减少,但吞噬作用增强,此为机体防止过度炎症的保护性机制;若失代偿则进入免疫抑制阶段,T/B细胞大量凋亡、mHLA-DR持续低下、MDSCs等抑制性群体扩增,病原清除能力全面下降^[12-13]。此时“正虚”与“邪恋”互为因果,正气愈虚,则邪气愈恋;邪气愈恋,则正气愈耗。残留之“热毒”虽不似初期炽烈,但余焰未清;“痰浊瘀血”深伏肺络,胶结难解,形成“虚、瘀、痰、毒”交织的复杂病机网络。

免疫耐受/抑制期“正虚邪恋,虚实夹杂”相持胶着,治疗必须“扶正”与“祛邪”并举,不可偏废。益气养阴类中药(如沙参麦冬汤、党参、五味子等)可恢复免疫细胞的能量代谢与效应功能,从而扶助正气;化痰活血类中药(如黄芩、丹参、当归等)可改善微环境,从而清除伏邪。关键在于助正达邪,打破正邪焦灼的僵局,使正气渐复、邪气渐退^[59,75]。

3.3 免疫耗竭/麻痹期 此为疾病的终末期,正气由“虚”转为“衰败”甚至“溃散”。持续的抗原刺激和炎症环境导致T细胞高表达PD-1、Tim-3等抑制性受体,效应功能渐进性丧失,即“免疫耗竭”;若进一步恶化,单核细胞对抗原刺激完全失去反应能力,则进入“免疫麻痹”状态^[76]。中医视此为“正气衰败”,无力托举邪气,反使浊毒内陷,弥漫三焦,五脏六腑失其所主,形成“内闭外脱”的绝境^[77]。

“正衰”的核心标志在于T细胞耗竭的分子级联反应^[78]。持续抗原刺激导致CD8⁺T细胞高表达PD-1、Tim-3等共抑制受体,其下游含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶2(SHP2)

磷酸酶活性增强,不仅直接抑制TCR信号通路,还干扰磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)代谢通路,导致有氧糖酵解与氧化磷酸化能力均受损,形成“代谢耗竭”^[79-80]。这一“共抑制受体高表达-代谢通路抑制-效应功能丧失”的耗竭链条,正是中医“气虚及阳、阳衰则无以温煦推动”导致四肢厥冷、脉微欲绝的微观分子路径。“痰瘀互结”与T细胞耗竭之间存在正反馈恶性循环。一方面,耗竭T细胞效应功能下降,无法有效清除病原体,导致持续组织损伤和DAMPs释放;另一方面,持续炎症激活凝血系统,NETs大量形成,微血栓广泛沉积,这一“瘀”加重过程造成组织缺氧和代谢障碍。缺氧环境通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)上调PD-L1表达,加剧T细胞耗竭。同时,高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、氧自由基等“痰浊”性质损伤分子持续释放,激活核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体热蛋白3(NLRP3)炎症小体,诱导胱天蛋白酶(Caspase)-1依赖的细胞焦亡,导致残存免疫细胞大量死亡^[-81-82]。这种“耗竭-微血栓-缺氧-耗竭”的恶性循环,及“焦亡-炎症”的正反馈放大,正是

“痰瘀互结、毒损肺络”导致免疫崩溃的现代病理诠释。

肺泡II型上皮细胞的焦亡进一步破坏气血屏障,使“浊毒”弥漫三焦。此种“耗竭-焦亡”恶性循环,最终导致机体对原发性及机会性病原体均丧失清除能力,即“免疫麻痹”。中医所谓“内闭”,是指痰浊、瘀血、水湿等病理产物壅塞窍道,蒙蔽神机;“外脱”则是阳气衰微,阴精耗竭,与现代医学中多器官能量代谢崩溃、功能衰竭的描述高度一致。此阶段“正衰”与“邪陷”互为因果,正气愈衰,则邪气愈陷;邪气愈陷,则正气愈溃,终至阴阳离决。

免疫耗竭/麻痹期“正衰邪陷,内闭外脱”虚损危局,治疗必须“急则治其标,固本以救逆”,以回阳救逆、益气固脱为大法,大剂参附之品(如参附注射液)挽救欲散之正气;同时,针对弥漫三焦的“痰浊”“瘀毒”,辅以涤痰开窍(如石菖蒲、郁金等)、通腑泄浊(如大黄、芒硝等)之品,以“开其闭”,为正气来复创造条件。此阶段强调“固脱”与“开闭”并举,使“闭”得开、“脱”得固,方能力挽狂澜。将SP免疫失衡各分层与中医病机演变及中西医结合干预路径进行总结,见表2。

表2 SP免疫失衡各分层与中医病机演变及中西医结合干预路径总结

Table 2 Summary of immune imbalance stratification in severe pneumonia, pathogenesis evolution in traditional Chinese medicine, and integrated Chinese-Western medical intervention approaches

分层	免疫过度	免疫耐受/抑制	免疫耗竭/麻痹
中医病机	正盛邪盛,热毒壅肺	正虚邪恋,虚实夹杂	正衰邪陷,内闭外脱
核心要素	热毒、痰、瘀	气虚、阴伤、痰瘀伏肺	阳衰、阴竭、痰浊瘀毒
治则治法	祛邪为主(清热解毒、通腑泄热、化痰凉血)	扶正祛邪并重(益气养阴、化痰活血)	救逆固脱为主(回阳救逆、开闭固脱)
方药选择	麻杏甘石汤、浙贝母、瓜蒌、大黄、赤芍等	沙参麦冬汤、党参、黄芩、丹参、当归等	参附注射液、石菖蒲、郁金、大黄、芒硝等
治疗目标	抑制细胞因子风暴	逆转免疫抑制,清除伏邪	重建免疫稳态,挽救脏器功能
免疫监测	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NEUT等	HK2、Lac、mHLA-DR、MDSCs等	PD-1、Tim-3、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 等

综上,SP的中医病机动态演变的本质是免疫失衡状态下的“正邪消长”,其治疗精髓在于根据这一变化,灵活调整“扶正”与“祛邪”的侧重。从初期的“祛邪为主”,到中期的“扶正祛邪并重”,再到末期的“救逆固脱”为主、辅以开闭,这一动态的“调平”策略,与现代医学对于免疫过度期抗炎、免疫抑制期免疫刺激及免疫麻痹期支持治疗等逻辑上高度一致,但在干预手段上更具整体性和多靶点优势。将中医病机演变与现代免疫学评估相结合,可为构建中西医结合的精准治疗提供深刻的理论基础。

4 中医药对SP免疫失衡的干预机制

中医药治疗SP的核心优势在于“整体调节”与“双向调控”,既能抑制过度的炎症反应,又能逆转免疫抑制与耗竭状态。中药单体成分因其作用靶点清晰、机制易于解析,成为阐释中医药作用原理的重要工具。而中药复方则通过多成分协同作用于多靶点、多通路,实现系统性的免疫稳态重建。两者相辅相成,共同构成了中医药干预SP的现代科学基础。

4.1 中药单体成分 中药单体是从中药中分离提取的单一化学成分,作用靶点明确、机制清晰,为阐释中医药“扶正祛邪”的科学内涵提供了精确工具。研究表明,多种中药单体可通过调控关键信号通路,在SP免疫失衡的不同阶段发挥

特异性干预作用。

针对痰、热、毒、瘀等实邪,中药单体成分主要通过抑制固有免疫细胞的过度活化、阻断促炎信号通路,从而遏制“细胞因子风暴”,来体现“祛邪”作用。例如黄芩苷可显著抑制TGF- β_1 /Smad信号通路,降低肺组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎因子水平,改善肺组织炎症损伤^[83]。青蒿琥酯则下调TLR2/MyD88/NF- κ B通路蛋白表达,从上游阻断炎症信号的级联放大,发挥强效抗炎作用^[84]。白术多糖抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路活化,减少炎症因子释放,体现了多糖类成分调节固有免疫的独特作用^[85]。黄连连苷II与橘皮素均被证实可抑制硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/NLRP3通路,阻断肺泡上皮细胞焦亡,从细胞死亡层面缓解过度炎症导致的组织损伤^[86-87]。红景天苷降低NF- κ B/B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,下调IL-23、IL-17水平,抑制辅助性T细胞(Th)17过度增殖,从而改善IL-23/Th17免疫轴平衡,保护肺血管内皮细胞^[88]。穿心莲内酯亦可通过调节NF- κ B抑制因子 α (I κ B α)/NF- κ B通路介导IL-23/Th17平衡,减轻肺部损伤^[89]。

针对气、血、阴、阳虚等虚损,中药单体成分主要通过增强免疫细胞功能、改善细胞代谢、促进组织修复,从而逆转不同程度的“免疫低下”状态,来体现“扶正”作用。例如五味子

乙素可通过激活 Nrf2/PGC-1 α 信号通路,降低 Kelch 样 ECH 相关蛋白-1 (Keap-1) 表达,增强机体抗氧化能力,缓解肺组织损伤^[90]。姜黄素除抗炎外,还能调节 PI3K/Akt 通路,改善心肌细胞氧化应激损伤,发挥多器官保护作用,体现了对多脏器功能的整体支持^[91]。大黄素可激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路,增强肺组织细胞自噬,同时抑制细胞凋亡,在感染中发挥细胞保护效应,诱导了细胞保护性自噬,有助于清除受损细胞器、维持细胞内环境稳定,与中医“扶正以祛邪”的内涵相通^[92]。将中药单体成分对 SP 免疫调节作用的干预机制总结见增强出版附加材料。

4.2 中药复方 相较于单体成分的靶向清晰,中药复方通过“君臣佐使”的配伍,其核心优势在于“多成分、多靶点、多通路”的网络化协同效应,对 SP 复杂动态的免疫失衡状态进行系统性“调平调衡”,最终实现系统性的免疫稳态重建。

免疫过度期以邪实为主,又以热毒壅肺证居多,当以清热解毒、宣肺化痰等治疗,可用清解类方剂来抑制炎症,以“祛邪”为主导。例如麻杏石甘汤具有清肺平喘的功效,能显著降低 SP 大鼠肺组织 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,其机制与抑制 I κ B α 降解、阻断 NF- κ B p65 核转位,体现了对炎症信号传导通路的多环节抑制作用^[93]。清肺解毒化痰方具有清热解毒、泻肺化痰的功效,能显著降低模型小鼠肺组织炎症因子水平,其保护肺血管内皮屏障、减轻肺水肿的机制可能与抑制血管内皮生长因子 (VEGF)/p38 MAPK 信号通路有关^[94]。肺热咳喘方具有清肺化痰、止咳平喘、逐瘀排脓的功效,能抑制 NLRP3、NOD1 的表达,降低 IL-1 β 、IL-18 等因子水平,同时阻断血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin)/ β -连环蛋白 (β -catenin) 复合物解离,在减轻炎症和细胞焦亡的同时维护血管内皮完整性^[95]。这些复方虽组成各异,但作用机制高度汇聚于核心炎症通路和保护血管内皮屏障。

免疫耐受/抑制期出现正气受损或持续耗损,邪实缠绵或内陷入里,单纯祛邪恐伤正气,单纯扶正恐助邪势,必须扶正与祛邪并举,可用扶正祛邪类方剂来实现“双向调节”。例如养阴清肺方具有润燥养阴、清热解毒的功效,用于重症支原体肺炎时可通过激活 Keap-1/Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号轴,减少活性氧生成,提高超氧化物歧化酶活性,从而有效调节氧化应激损伤,体现了“养阴解毒”的现代内涵^[96]。扶正解毒方具有清热解毒、扶正化痰的功效,能显著改善肺炎链球菌肺炎大鼠的肺组织损伤,下调 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路活性,抑制 I κ B α 蛋白降解,减少 TNF- α 、IL-6、HMGB1 等炎症因子释放^[97]。宣白生脉汤具有清热益气、宣肺通腑的功效,在治疗 COVID-19 重症患者的回顾性研究中,可显著降低患者死亡风险并加速病毒 RNA 清除,通过益气养阴与通腑泄热相结合的治法,在抗邪的同时固护正气,预防或逆转深度免疫抑制,体现了“扶正祛邪”的整体观念^[98]。

免疫耗竭/麻痹期常涉及气血阴阳耗竭、痰浊蒙窍、瘀毒阻络等复杂病机,治疗以扶正固脱、解毒涤痰开窍等法,可用固脱开闭类复方来“救逆固本”。例如莲花清咳片通过多靶点作用,在抑制 IL-6、TNF- α 等细胞因子风暴的同时,可调节

巨噬细胞亚群平衡,缓解肺泡巨噬细胞耗竭与间质巨噬细胞过度募集,缓解 CD4⁺、CD8⁺T 细胞数量下降,改善 Th1 和活化 T 细胞比例降低的状况,抑制 Treg 细胞增多,从多个维度整体改善免疫失衡与耗竭^[9]。涤痰开窍中药复方能抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号轴激活,减轻肺泡 II 型上皮细胞结构损伤,可降低临床病死率、缩短机械通气时间^[99]。血必净注射液具有化瘀解毒的功效,可能通过下调 miR-155,抑制 JAK2/STAT1 信号通路,减轻肺炎克雷伯菌所致 SP 大鼠的肺组织损伤^[100]。参附注射液具有回阳救逆、益气固脱的功效,该药与亚胺培南西司他丁联用,可进一步降低 IL-6、IL-8 和 IFN- γ 等炎症因子水平,明显提升 CD3⁺、CD4⁺T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值,实现抗炎与免疫激活的同步化,实现免疫功能整体恢复,也是“回阳救逆以复正气、开闭醒神以祛邪浊”的现代诠释^[10]。将中药复方对 SP 免疫调节作用的干预机制总结,见增强出版附加材料。

综上,中药单体成分可通过抑制促炎信号通路、调节免疫轴平衡、激活抗氧化通路、诱导保护性自噬等多种机制;根据疾病不同阶段的免疫失衡状态及中医病机特点,选择适宜的中药复方,并动态性调整治疗策略,是中医药“辨证论治”的精髓和“以平为期”的治疗目标在 SP 治疗中的体现。从单体到复方,不是简单的层次递进,而是中医药免疫调节的逻辑升华,共同构成了中医药干预 SP 免疫失衡的现代科学基础,也为构建中西医结合的精准治疗策略提供了理论支撑。

5 总结与展望

中医药对 SP 免疫失衡的调节,是动态性、序贯式、多靶点的系统干预。不同于单纯的抗炎或免疫刺激,中医药在深刻理解免疫失衡核心的基础上,发挥整体、双向调节的独特优势,强调扶正与祛邪的时机与偏重,旨在恢复机体固有的自我平衡能力。将中医病机演变理论与现代免疫状态评估相结合,不仅是实现中西医优势互补、制定个体化精准治疗方案的关键路径,也为深入阐明中医药复杂系统的科学原理提供了富有前景的研究范式。

然而,上述理论框架向临床实践的转化仍面临多重挑战。首先,免疫分型的界值缺乏大样本、多中心验证的普适性标准,不同检测平台、不同人群的参考范围差异限制了免疫分型的临床推广。其次,尽管本文引用了多项随机对照试验 (RCT) 证据,但总体而言,符合国际规范的中医药治疗 SP 的大样本、多中心、随机双盲试验仍屈指可数,多数研究样本量小、干预周期短、结局指标以实验室指标为主。最后,中药复方的“多靶点”虽是其优势,但也为机制解析带来巨大困难,如何整合组学技术、网络药理学与实验验证,用现代系统生物学语言精准描述其“网络调控”效应,仍是难题。

展望未来,可从以下方向重点突破,一是推动免疫分型标准的规范化与普及化,开发床旁快速检测技术,使动态免疫监测融入日常诊疗;二是开展多中心 RCT 研究,例如可仅纳入特定免疫亚型的患者,以验证中药复方的特异性疗效;三是系统整合单细胞测序、空间转录组、代谢组学等多组学技术,在单细胞水平解析中药复方对免疫细胞亚群功能重塑的精细机制;四是探索中西医结合的临床实践路径,将免疫

量化指标、中医辨证要素、临床表型数据整合,借助机器学习算法构建临床决策支持系统。

随着免疫评估技术的普及、高质量临床证据的积累及多学科技术的应用,中西医结合防治SP有望从“经验医学”走向“循证精准医学”,为改善患者预后做出更大贡献。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] NAGHAVI M, KYU H H, A B, et al. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023[J]. *Lancet*, 2025, 406(10513): 1811-1872.
- [2] REYES L F, CONWAY MORRIS A, SERRANO-MAYORGA C, et al. Community-acquired pneumonia[J]. *Lancet*, 2025, 406(10517): 2371-2388.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280. Infection Study Group of Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 edition)[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 41(4): 255-280.
- [4] 苏欣, 贺彬婵. 重症肺炎快速精准诊断: SCAP与HAP/VAP的同与不同[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2025, 48(9): 811-814. SU X, HE B C. Rapid and accurate diagnosis of severe pneumonia: Similarities and differences between severe community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia[J]. *J Thorac Dis*, 2025, 48(9): 811-814.
- [5] 解立新, 肖坤. 免疫失衡是重症感染的核心问题之一[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(9): 675-677. XIE L X, XIAO K. Immune imbalance: One of the essential issue in sepsis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 41(9): 675-677.
- [6] 侯飞, 解立新. 重症肺炎与免疫量化评估: 刚刚起步[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 186-190. HOU F, XIE L X. Severe pneumonia and quantitative immunization assessment: Just getting started[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2022, 42(3): 186-190.
- [7] 李先亮, 朱继巧, 许文犁, 等. 免疫细胞功能状态量化检测评估与临床应用专家共识[J]. *器官移植*, 2024, 15(4): 548-557. LI X L, ZHU J Q, XU W L, et al. Expert consensus on quantitative monitoring and assessment of immune cell function status and clinical application[J]. *Organ Transplant*, 2024, 15(4): 548-557.
- [8] HOU X, WANG G, FAN W, et al. T-cell receptor repertoires as potential diagnostic markers for patients with COVID-19[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 113: 308-317.
- [9] JIN P, QI H, ZHAO J, et al. Lianhua qingke tablet in severe pneumonia: Clinical efficacy and immunoregulatory mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119420.
- [10] 洪武汉, 王振贤, 李娥, 等. 参附注射液联合亚胺培南西司他丁钠治疗老年重症肺炎的疗效及对患者炎症因子和免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(10): 2369-2372. HONG W H, WANG Z X, LI E, et al. Effect of Shenfu injection combined with Imipenem and Cilastatin Sodium on elderly severe pneumonia and its influence on inflammatory factors and immune function of patients[J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(10): 2369-2372.
- [11] MEYER N J, PRESCOTT H C. Sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2133-2146.
- [12] 李宁, 曾其毅. 脓毒症免疫动力学与免疫抑制[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(6): 408-413. LI N, ZENG Q Y. Immunodynamics and immunosuppression in sepsis[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2017, 32(6): 408-413.
- [13] 马跃, 傅斌清, 魏海明. 脓毒症的过度炎症反应与免疫抑制[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2025, 45(3): 190-197. MA Y, FU B Q, WEI H M. Hyper-inflammatory response and immunosuppression in sepsis[J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2025, 45(3): 190-197.
- [14] 于明航, 王建新, 夏妙然, 等. 2025年诺贝尔生理学或医学奖——外周免疫耐受机制的里程碑发现及其临床意义[J]. *首都医科大学学报*, 2025, 46(6): 1152-1156. YU M H, WANG J X, XIA M R, et al. The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Discoveries in peripheral immune tolerance mechanisms and their clinical significance[J]. *J Cap Med Univ*, 2025, 46(6): 1152-1156.
- [15] 付绪哲, 柳英杰, 牛明明, 等. 脓毒症免疫抑制机制的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(5): 741-745. FU X Z, LIU Y J, NIU M M, et al. Research progress in immunosuppressive mechanism of sepsis[J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(5): 741-745.
- [16] LIU T, WEN Z, SHAO L, et al. ATF4 knockdown in macrophage impairs glycolysis and mediates immune tolerance by targeting HK2 and HIF-1 α ubiquitination in sepsis[J]. *Clin Immunol*, 2023, 254: 109698.
- [17] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(4): 381-384. WANG C L, BO L L, DENG X M. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis[J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(4): 381-384.
- [18] 董丽华, 吕娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(2): 184-187. DONG L H, LYU J, DING L L, et al. Advances in immunotherapeutic research of sepsis[J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(2): 184-187.
- [19] GAO X, CAI S, LI X, et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, biomarkers and immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1577105.
- [20] 于泽玥, 孙建辉, 郝莉雨, 等. 2022年国内外免疫学进展对中医药治疗COVID-19的启示[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 229-239.

- YU Z Y, SUN J H, HAO L Y, et al. Enlightenment of immunological progress in 2022 on treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(16): 229-239.
- [21] 卢中秋,赵光举. 脓毒症患者免疫功能失衡的代谢改变机制及调控策略[J]. *浙江医学*, 2021, 43(19): 2047-2050.
- LU Z Q, ZHAO G J. Metabolic mechanism and regulation strategy of immune dysfunction in patients with sepsis [J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43(19): 2047-2050.
- [22] 王晓川. 重视感染者的免疫状况[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2023, 43(9): 700-703.
- WANG X C. Emphasis on immune status of people with infection [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2023, 43(9): 700-703.
- [23] 左志红,张丽娜,李春辉,等. 老年人感染相关免疫功能评估与临床应用中国专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2025, 24(6): 733-752.
- ZUO Z H, ZHANG L N, LI C H, et al. Chinese expert consensus on infection-related immune function evaluation and clinical application in elderly people[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(6): 733-752.
- [24] 李倩,李航,丁真真,等. PCT/LYM联合炎症负担指数对脓毒症早期识别及休克预警的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2026, 36(1): 38-42.
- LI Q, LI H, DING Z Z, et al. Values of PCT/LYM combined with inflammatory burden indexes in early identification of sepsis and early warning of septic shock[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2026, 36(1): 38-42.
- [25] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257.
- Infectious Disease Professional Committee, Chinese Medical Education Association. Expert consensus on interpretation of clinical significance of infection-related biomarkers[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40(4): 243-257.
- [26] PEI F, YAO R Q, REN C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 74-92.
- [27] JIANG J, DU H, SU Y, et al. Nonviral infection-related lymphocytopenia for the prediction of adult sepsis and its persistence indicates a higher mortality[J]. *Medicine*, 2019, 98(29): 16535.
- [28] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 基于多参数流式细胞术精细化分析外周血免疫细胞亚群的中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(11): 1729-1747.
- Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. The consensus of Chinese experts on refined analysis of immune cell subsets in peripheral blood by multi-parameter flow cytometry[J]. *Chin J Prev Med*, 2023, 57(11): 1729-1747.
- [29] MA C, WANG L, WANG X, et al. PD-L1+ neutrophils trigger pulmonary endothelial pyroptosis via an oxidative phosphorylation-dependent mechanism in sepsis[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 327.
- [30] KLAWON D E J, PAGANE N, WALKER M T, et al. Regulatory T cells constrain T cells of shared specificity to enforce tolerance during infection[J]. *Science*, 2025, 387(6740): 3248.
- [31] ZHANG W, FANG X, GAO C, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 69: 90-103.
- [32] YAN L, DONG Z, CHEN Y, et al. Comprehensive analysis of lymphocyte subsets and transcriptome profiles in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome: A prospective, observational study[J]. *Clinics*, 2025, 80: 100754.
- [33] LUPERTO M, ZAFRANI L. T cell dysregulation in inflammatory diseases in ICU[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2022, 10(1): 43.
- [34] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组, 等. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(11): 1281-1289.
- Shock and Sepsis Society of the Chinese Research Hospital Association, Critical Care Medicine Society of the Chinese People's Liberation Army, Critical Care Immunotherapy Research Group, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and management of immunosuppression in sepsis[J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32(11): 1281-1289.
- [35] WOLSZCZAK-BIEDRZYCKA B, CIEŚLIKIEWICZ B, STUDNIARZ F, et al. Chemokines as potential biomarkers for predicting the course of COVID-19: A review of the literature[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1662643.
- [36] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2): 97-107.
- Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on clinical practice of emergency severe pneumonia[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2016, 36(2): 97-107.
- [37] HOTCHKISS R S, MONNERET G, PAYEN D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.
- [38] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK F L, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [39] HALL M W, KNATZ N L, VETTERLY C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 525-532.
- [40] DÖCKE W D, HÖFLICH C, DAVIS K A, et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: A multicenter standardized study[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(12): 2341-2347.
- [41] 邓磊,李依,冯璇璘,等. PCT和CRP在重症颅脑外伤合并呼吸机相关性肺炎中的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(11): 1713-1717.
- DENG L, LI Y, FENG X L, et al. Diagnostic value of PCT and CRP in severe traumatic brain injury complicated with ventilator-

- associated pneumonia[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2020, 30(11): 1713-1717.
- [42] 刘强,许琳. 乳酸及C反应蛋白联合检测对重症肺炎的诊断价值[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(11): 849-851, 871.
LIU Q, XU L. Combined detection value of lactic acid and C-reactive protein in the diagnosis of severe pneumonia[J]. *Chin J Infect Control*, 2016, 15(11): 849-851, 871.
- [43] 张丽娜,李春辉,左志红,等. 基于免疫功能评估的老年人重症感染诊疗路径专家建议[J]. *中国感染控制杂志*, 2025, 24(8): 1027-1032.
ZHANG L N, LI C H, ZUO Z H, et al. Expert recommendations for diagnosis and treatment routes of severe infections in elderly people based on immune function evaluation[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(8): 1027-1032.
- [44] REN X, WEN W, FAN X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas[J]. *Cell*, 2021, 184(7): 1895-1913.
- [45] ROWNTREE L C, ALLEN L F, HAGEN R R, et al. HLA-B*15: 01-positive severe COVID-19 patients lack CD8⁺ T cell pools with highly expanded public clonotypes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(36): 2503145122.
- [46] 陈晓鸣. 犀角地黄汤合银翘散对流感病毒性肺炎小鼠肺组织中miRNA-mRNA的影响与功能分析[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
CHEN X M. Effect and function analysis of miRNA-mRNA in lung tissue of mice with influenza virus pneumonia treated by Xijiao Dihuang decoction combined with Yinqiao San [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [47] LIU K, WANG P, LI Y, et al. The diagnostic and prognostic value of circulating miR-193b-3p on severe pneumonia [J]. *BMC Immunol*, 2025, 26(1): 103.
- [48] OSA S, ENOKI Y, TAKAHASHI D, et al. T - cell immunosuppression in sepsis is augmented by sciatic denervation-induced skeletal muscle atrophy[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(20): 2581-2591.
- [49] 蔡诗婕,李霄,高珣. 脓毒症诱导的免疫抑制研究进展与展望[J/OL]. *中国免疫学杂志*, 1-16[2026-02-21]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250616.1339.002>.
CAI S J, LI X, GAO X. Research progress and prospect of sepsis-induced immunosuppression[J/OL]. *Chin J Immunol*, 1-16[2026-02-21]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250616.1339.002>.
- [50] 唐川. T淋巴细胞协同刺激分子CD₂₈和CD₁₅₂在重症肺炎发病机制中的作用研究[J]. *吉林医学*, 2010, 31(27): 4670-4671.
TANG C. Function of T lymphocyte-associated costimulatory molecules CD28 and CD152 in the pathogenesis of severe pneumonia[J]. *Jilin Med J*, 2010, 31(27): 4670-4671.
- [51] 龚菊. 负性共刺激分子B7-H4对脓毒症免疫炎症调控的作用及临床意义研究[D]. 苏州:苏州大学, 2022.
GONG J. The regulatory effect of negative costimulatory molecule B7-H4 on immune inflammation in sepsis and its clinical significance[D]. Suzhou: Soochow University, 2022.
- [52] 刘青. 老年脓毒症与T淋巴细胞程序性死亡受体-1表达的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
LIU Q. Correlation between expression of programmed cell death receptor-1 by T cells and sepsis in elderly patients [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [53] 徐建桥,解立新. 危重症患者免疫功能量化评估[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(48): 3917-3920.
XU J Q, XIE L X. Advances in quantitative assessment of immune function in critically ill patients[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(48): 3917-3920.
- [54] DUPONT T, CAILLAT-ZUCMAN S, FREMEAUX-BACCHI V, et al. Identification of distinct immunophenotypes in critically ill coronavirus disease 2019 patients[J]. *Chest*, 2021, 159(5): 1884-1893.
- [55] PAYEN D, FAIVRE V, MIATELLO J, et al. Multicentric experience with interferon gamma therapy in sepsis induced immunosuppression. A case series[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 931.
- [56] SAMUELSEN A, LEHMAN E, BURROWS P, et al. Time-dependent variation in immunoparalysis biomarkers among patients with sepsis and critical illness[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1498974.
- [57] YAN L, CHEN Y, HAN Y, et al. Role of CD8⁺ T cell exhaustion in the progression and prognosis of acute respiratory distress syndrome induced by sepsis: A prospective observational study [J]. *BMC Emerg Med*, 2022, 22(1): 182.
- [58] 靳敏燕,胡渊龙,许一飞,等. 从免疫紊乱角度探讨脓毒症与“阴阳交”的相关性[J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(12): 1250-1255.
JIN M Y, HU Y L, XU Y F, et al. Correlation between sepsis and “interaction of yin and yang” from the perspective of immune disorder[J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2023, 42(12): 1250-1255.
- [59] 章怡祎,石怡,木其尔,等. 重症病毒性肺炎中医药临床干预的要点与策略[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(2): 296-302.
ZHANG Y Y, SHI Y, MU Q E, et al. Key points and strategies of clinical intervention of traditional Chinese medicine in severe viral pneumonia[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2020, 22(2): 296-302.
- [60] 曾圆圆. 肺部感染所致脓毒症的中医证素特征及演变特点[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
ZENG Y Y. Characteristics and evolution of TCM syndrome elements in sepsis caused by pulmonary infection[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [61] 陈红英,李新,许浚,等. 基于TLR4/NF-κB信号通路研究清开灵口服液防治肺炎的作用机制[J]. *中草药*, 2022, 53(19): 6101-6107.
CHEN H Y, LI X, XU J, et al. Mechanism of Qingkailing Oral Liquid in preventing and treatment of pneumonia based on TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(19): 6101-6107.
- [62] CHANG S, SUN W, LIAO K, et al. SIRT4 knockout exacerbates

- lung injury in septic mice by activating TLR4/MyD88/NF κ B pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2026, 244: 229-23.
- [63] 林泽强, 庞诗漫, 朱思源, 等. 常见肺疾病气道黏液高分泌特征和调控机制[J]. *生理学报*, 2025, 77(5): 989-1000.
LIN Z Q, PANG S M, ZHU S Y, et al. Common characteristics and regulatory mechanisms of airway mucus hypersecretion in lung disease[J]. *Acta Physiol Sin*, 2025, 77(5): 989-1000.
- [64] HE J, CAI S, FENG H, et al. Single-cell analysis reveals bronchoalveolar epithelial dysfunction in COVID-19 patients[J]. *Protein & Cell*, 2020, 11(9): 681-687.
- [65] WEI J, WANG A, YU P, et al. Integrating multi-omics and machine learning strategies to explore the "gene-protein-metabolite" network in ischemic heart failure with qi deficiency and blood stasis syndrome[J]. *Chin Med*, 2025, 20: 93.
- [66] SHANG T, ZHANG Y, PAN T, et al. The combination of paeoniflorin and hydroxysafflor yellow A alleviated pulmonary thrombosis by inhibiting platelet-neutrophil interaction via the P-selectin-PSGL-1 signaling axis[J]. *Phytomedicine*, 2026, 153: 157995.
- [67] LUPIA E, CAPUANO M, VIZIO B, et al. Thrombopoietin participates in platelet activation in COVID-19 patients[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104305.
- [68] FUJIMOTO H, GABAZZA E C. The role of the coagulation-fibrinolysis system in airway and lung remodeling[J]. *Respir Investig*, 2025, 63(6): 1051-1059.
- [69] IBA T, HELMS J, OKADA H, et al. Damage-associated molecular patterns, immunothrombosis, and intravascular inflammation in sepsis: A narrative integrative review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2025, doi: 10.1055/a-2776-5999.
- [70] 郑温馨, 罗苑苑, 李乐, 等. 成人重症肺炎证治规律的数据挖掘与分析[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(1): 247-253.
ZHENG W X, LUO Y Y, LI L, et al. Data mining and analysis of the syndrome differentiation and medication regularity for severe pneumonia in adults[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2023, 40(1): 247-253.
- [71] 胡渊龙, 成晓萌, 邱占军, 等. 基于免疫代谢的脓毒症免疫抑制中“大气下陷-线粒体功能障碍”理论内涵的探讨[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1194-1196.
HU Y L, CHENG X M, QIU Z J, et al. Discussion on the theoretical connotation of "collapse of pectoral qi-mitochondrial dysfunction" in immunosuppression of sepsis based on immunometabolism[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(5): 1194-1196.
- [72] NEDEL W, DEUTSCHENDORF C, PORTELA L V C. Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: A narrative review[J]. *World J Crit Care Med*, 2023, 12(3): 139-152.
- [73] TANG J, YAN M, LI M, et al. From "metabolic storm" to "immune paralysis": The dynamic evolution of macrophages and metabolism reprogramming in ARDS[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1738713.
- [74] 齐璐瑶, 邢基祥, 欧阳冰清, 等. 线粒体自噬影响巨噬细胞极化在脓毒症免疫调节中的作用及中医药干预研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2024, 46(5): 721-731.
QI L Y, XING J X, OUYANG B Q, et al. Role of mitophagy affecting macrophage polarization in immunomodulation in sepsis and traditional Chinese medicine intervention: A review[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2024, 46(5): 721-731.
- [75] 周甜甜, 殷丽萍, 倪海滨, 等. 脓毒症中医证型分布及证候演变规律的回溯性研究[J]. *中国中医急症*, 2024, 33(12): 2202-2205.
ZHOU T T, YIN L P, NI H B, et al. A retrospective study on the distribution of TCM syndrome types and the evolution of syndromes in sepsis[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2024, 33(12): 2202-2205.
- [76] 张骏驰, 李旭成. 李旭成从肺脾同病理论论治重症肺炎经验[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(18): 89-93.
ZHANG J C, LI X C. LI Xucheng's experience in treating severe pneumonia from the theory of lung and spleen comorbidity[J]. *Clin J Chin Med*, 2023, 15(18): 89-93.
- [77] 余剑波, 董树安, 陈勇. 辨证融合: 开启中西医结合危重症救治新篇章[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2025, 31(2): 170-175.
YU J B, DONG S A, CHEN Y. Integration of syndrome differentiation: Opening a new chapter in critical care with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2025, 31(2): 170-175.
- [78] XIAO K, CAO Y, YAN P, et al. A large-scale single-cell atlas reveals the peripheral immune panorama of bacterial pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2026, 211(12): 2363-2381.
- [79] ABBAS B, ABBAS A, KHAN I N. Immune checkpoints in sepsis and the path toward precision immunotherapy[J]. *Immunol Invest*, 2026, 55(4): 774-802.
- [80] FU X Z, WANG Y. Interferon- γ regulates immunosuppression in septic mice by promoting the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 95.
- [81] LIU Y, YE P, TANG C, et al. CDDO-imidazole ameliorates sepsis-induced ARDS by enhancing mitophagy via the Nrf2 pathway to prohibit alveolar macrophage pyroptosis and HMGB1 release[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2025, 57(11): 1864-1874.
- [82] GRECO M, MAZZEI A, SUPPRESSA S, et al. Human leukocyte antigen-DR isotype expression in monocytes and T cells interferon-gamma release assay in septic patients and correlation with clinical outcome[J]. *J Clin Med Res*, 2021, 13(5): 293-303.
- [83] 杨宗余, 蔡伟, 夏晨, 等. 黄芩苷调节 TGF- β /Smad 信号通路对重症肺炎大鼠肺组织炎症反应的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30(12): 1965-1971.
YANG Z Y, CAI W, XIA C, et al. Effect of baicalin on the inflammatory response of lung tissue in severe pneumonia rats by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *Hebei Med*, 2024, 30(12): 1965-1971.
- [84] 江慧, 包军波. 青蒿琥酯对重症肺炎大鼠的保护作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(5): 1243-1247.
JIANG H, BAO J B. Protective effect and mechanism of artesunate on severe pneumonia in rats[J]. *Chin J Gerontol*, 2025, 45(5): 1243-1247.
- [85] 孟德权, 秦欣, 陈玲, 等. 白术多糖抑制重症肺炎模型大鼠的炎

- 性反应[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(9): 1263-1268.
- MENG D Q, QIN X, CHEN L, et al. Polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz. inhibit inflammatory response in rat model of severe pneumonia[J]. Basic Clin Med, 2024, 44(9): 1263-1268.
- [86] 陈旭, 陆光兵, 田良东, 胡黄连苷 II 调节 TXNIP/NLRP3 信号通路对重症肺炎大鼠肺泡上皮细胞焦亡的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2024, 23(11): 791-796.
- CHEN X, LU G B, TIAN L D. Effect of picroside II on alveolar epithelial cell pyroptosis in rats with severe pneumonia by regulating the TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2024, 23(11): 791-796.
- [87] 周红, 张佩佩, 刘会雪, 等. 橘皮素调节 TXNIP/NLRP3 信号通路对重症肺炎大鼠细胞焦亡的影响[J]. 河北医学, 2024, 30(8): 1279-1284.
- ZHOU H, ZHANG P P, LIU H X, et al. Impact of tangeretin on TXNIP/NLRP3 signaling pathway regulation and cell pyroptosis in severe pneumonia rats[J]. Hebei Med, 2024, 30(8): 1279-1284.
- [88] 李梦雪, 刘琼, 彭红星, 等. 红景天苷通过 NF- κ B/Bcl-2 信号通路对重症肺炎大鼠肺血管内皮细胞凋亡及 IL-23、Th17 表达的影响[J]. 陕西中医, 2024, 45(6): 745-750.
- LI M X, LIU Q, PENG H X, et al. Effects of salidroside on apoptosis of pulmonary vascular endothelial cells and IL-23, Th17 in rats with severe pneumonia through NF- κ B/Bcl-2 signaling pathway[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2024, 45(6): 745-750.
- [89] 沈洪丽, 张良东, 郭连胜, 等. 穿心莲内酯介导 IL-23/Th17 对重症肺炎大鼠的作用[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(1): 61-66.
- SHEN H L, ZHANG L D, GUO L S, et al. Effects of andrographolide in rats with severe pneumonia through mediating IL-23/Th17[J]. Northwest Pharm J, 2023, 38(1): 61-66.
- [90] 王乙波, 焦斌, 王小强, 等. 五味子乙素对克雷伯菌引起的重症肺炎大鼠肺组织 Nrf2/Keap-1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 中国热带医学, 2023, 23(12): 1313-1317.
- WANG Y B, JIAO B, WANG X Q, et al. Effect of schisandrin B on Nrf2/Keap-1/PGC-1 α signaling pathway in lung tissue of rats with severe pneumonia caused by *Klebsiella* [J]. China Trop Med, 2023, 23(12): 1313-1317.
- [91] 刘文曲. 姜黄素对重症肺炎大鼠心肌损伤的保护作用及信号通路调控机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(2): 463-466.
- LIU W Q. Protective effect of curcumin on myocardial injury in rats with severe pneumonia and its signal pathway regulation mechanism[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(2): 463-466.
- [92] 宋晓萍, 刘萍萍, 刘晓琳, 等. 大黄素调节 SIRT1/AMPK 信号通路对肺炎克雷伯菌致重症肺炎大鼠细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(1): 42-50.
- SONG X P, LIU P P, LIU X L, et al. Effects of emodin on autophagy and apoptosis in rats with severe pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* by regulating SIRT1/AMPK signaling pathway[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(1): 42-50.
- [93] 文杨, 张军, 王毅. 麻杏石甘汤对重症肺炎大鼠肺组织炎症的影响及其机制[J]. 安徽医药, 2020, 24(9): 1725-1728, 1911.
- WEN Y, ZHANG J, WANG Y. Effect of Moxing Shigan decoction on inflammation in lung tissue of rats with severe pneumonia and its mechanism[J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(9): 1725-1728, 1911.
- [94] 程思远, 白云苹, 程俞梦, 等. 清肺解毒化痰方对重症肺炎小鼠肺血管内皮屏障及 VEGF/P38 通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(3): 524-533.
- CHENG S Y, BAI Y P, CHENG Y M, et al. Effects of Qingfei-Jiedu-Huatan formula on VEGF/P38 pathway and pulmonary vascular endothelial barrier in mice with severe pneumonia[J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(3): 524-533.
- [95] 刘浩. 肺热咳喘方对重症肺炎痰热壅肺证型患者的临床疗效及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- LIU H. Clinical efficacy and mechanism of Feire Kechuan formula on severe pneumonia with syndrome of phlegm-heat obstructing lung [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [96] 苏益麒. 养阴清肺汤加味对 SMPP 小鼠氧化损伤调节机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2024.
- SU Y Q. Study on the regulatory mechanism of modified Yangyin Qingfei decoction on oxidative damage in SMPP mice [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [97] 张召杨. 扶正解毒方对肺炎链球菌肺炎大鼠炎症反应及对 p38MAPK/NF- κ B 信号通路关键因子表达的影响[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- ZHANG Z Y. Effects of Fuzheng Jiedu decoction on inflammatory response and expression of key factors in p38MAPK/NF- κ B signaling pathway in *Streptococcus pneumoniae* rats [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [98] LIU T W, ZHANG S W, JIANG H, et al. Effectiveness of Xuanbai Shengmai decoction, a compound Chinese herbal medicine, on disease progress and viral RNA shedding in COVID-19 patients: A retrospective study of medical chart in China [J]. J Integr Med, 2026, 24(1): 115-124.
- [99] 赵远, 岳宗相, 杨松梅, 等. 涤痰开窍中药复方治疗老年重症肺炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2023, 32(2): 301-304.
- ZHAO Y, YUE Z X, YANG S M, et al. Clinical observation of Chinese medicine compound for eliminating phlegm and inducing resuscitation in the treatment of elderly patients with severe pneumonia [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2023, 32(2): 301-304.
- [100] 尉飞, 王湘雨, 刘志勇. 血必净通过 miR-155/JAK2/STAT1 信号通路对肺炎克雷伯菌所致重症肺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(18): 2335-2341.
- WEI F, WANG X Y, LIU Z Y. Effect of Xuebijing on lung tissue damage induced by *Klebsiella pneumoniae* in rats with severe pneumonia through miR-155/JAK2/STAT1 signaling pathway [J]. J Pract Med, 2023, 39(18): 2335-2341.

[责任编辑 王鑫]