

· 药理 ·

## 青蒿素对全身炎症反应综合征小鼠的保护作用

张红<sup>1,2</sup>, 杨庆<sup>1</sup>, 孙立冬<sup>1</sup>, 蔡维艳<sup>1</sup>, 李玉洁<sup>1</sup>, 杨紫玉<sup>1</sup>, 冉庆森<sup>1</sup>, 刘丽<sup>1</sup>, 翁小刚<sup>1</sup>,  
李琦<sup>1</sup>, 王娅杰<sup>1</sup>, 朱晓新<sup>1\*</sup>, 陈颖<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;

2. 安徽中医药大学, 合肥 230038)

**[摘要]** 目的:采用内毒素(LPS)所致全身炎症反应综合征(SIRS)小鼠模型,研究青蒿素对SIRS小鼠的保护作用及机制。方法:将5~7周龄的雄性BALB/c小鼠随机分为正常组,LPS模型组,青蒿素低、中、高剂量(25, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>)组、布洛芬组(39 mg·kg<sup>-1</sup>),预防给药7 d后腹腔注射LPS(10 mg·kg<sup>-1</sup>)。根据SIRS临床诊断标准,检测小鼠的呼吸频率、肛温、白细胞分类、白细胞计数、血小板计数、肺指数、脾指数、糖脂代谢、脑组织炎症因子,以及肺组织炎症相关蛋白磷酸化情况。结果:与正常组比较,模型组腹腔注射LPS可使小鼠的呼吸频率明显降低( $P<0.05$ ),体温显著下降( $P<0.01$ ),脾指数显著升高( $P<0.01$ ),外周血中性粒细胞百分比明显增加( $P<0.05$ ),单核细胞百分比显著降低( $P<0.01$ ),血小板显著减少( $P<0.01$ ),血小板比积显著降低( $P<0.01$ ),血浆中总胆固醇含量显著降低( $P<0.01$ ),血浆葡萄糖含量显著降低( $P<0.01$ ),脑组织海马和皮层中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )分泌显著增多( $P<0.01$ ),脑组织海马、皮层中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )分泌显著增多( $P<0.01$ ),肺组织磷酸化蛋白STAT1表达显著升高( $P<0.01$ ),磷酸化蛋白c-Jun表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,青蒿素给药后,可显著升高LPS所致小鼠的体温和呼吸频率的降低,减轻LPS诱导的各脏器病理改变,可显著升高LPS所致的小鼠低血糖,可显著降低海马和皮层中炎症因子的水平,降低肺组织中磷酸化蛋白STAT1和c-Jun的表达( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论:青蒿素可降低炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平,对腹腔注射LPS致SIRS小鼠具有显著的保护作用。

**[关键词]** 青蒿素;全身炎症反应综合征;炎症因子

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0020-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201409

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200507.0856.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-7 13:07

### Protective Effect of Artemisinin on Mice with Systemic Inflammatory Response Syndrome

ZHANG Hong<sup>1,2</sup>, YANG Qing<sup>1</sup>, SUN Li-dong<sup>1</sup>, CAI Wei-yan<sup>1</sup>, LI Yu-jie<sup>1</sup>, YANG Zi-yu<sup>1</sup>, RAN Qing-sen<sup>1</sup>,  
LIU li<sup>1</sup>, WENG Xiao-gang<sup>1</sup>, LI Qi<sup>1</sup>, WANG Ya-jie<sup>1</sup>, ZHU Xiao-xin<sup>1\*</sup>, CHEN Ying<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing  
100700, China; 2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the protective effect and mechanism of artemisinin on systemic inflammatory response syndrome (SIRS) mice using endotoxin (LPS)-induced SIRS mouse model. **Method:** Male BALB/c mice aged 5-7 weeks were randomly divided into normal group, LPS model group, low, medium and high-dose artemisinin groups (25, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>) and ibuprofen group (39 mg·kg<sup>-1</sup>). LPS (10 mg·kg<sup>-1</sup>) was intraperitoneally injected at the 7<sup>th</sup> day after the prophylaxis. According to the SIRS clinical diagnostic

**[收稿日期]** 20191112(020)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101002-002-008, 2017ZX09101002-002-002, 2017ZX09101002-001-001-3); 中国中医科学院十三五重点领域课题项目(2017ZZ10-024); 载人航天工程航天医学实验领域项目(HYZHXM05003)

**[第一作者]** 张红,在读硕士,从事中药药理研究,E-mail:1530648940@qq.com

**[通信作者]** \*朱晓新,博士生导师,研究员,从事中药药理学和药代动力学研究,Tel:010-64015008,E-mail:Zhuxx@icmm.ac.cn;

\*陈颖,硕士生导师,副研究员,从事中药药代动力学和神经药理研究,Tel:010-64015008,E-mail:yichen@icmm.ac.cn

criteria, the respiratory rate, rectal temperature, lung index, spleen index, glycolipid metabolism, brain tissue inflammatory factors, and phosphorylation of lung tissue inflammation-related proteins were measured. **Result:** Intraperitoneal injection of LPS significantly reduced the respiratory rate of mice ( $P < 0.05$ ), body temperature decreased significantly ( $P < 0.01$ ), spleen index increased significantly ( $P < 0.01$ ), peripheral blood neutrophil percentage increased significantly ( $P < 0.05$ ), percentage of monocytes decreased significantly ( $P < 0.01$ ), thrombocyte decreased ( $P < 0.01$ ), platelet specific ratio decreased ( $P < 0.01$ ), total cholesterol content in plasma decreased ( $P < 0.01$ ), plasma glucose content decreased ( $P < 0.01$ ). The expression of interleukin-1 $\beta$  increased in hippocampus and cortex of brain tissue ( $P < 0.01$ ), and the secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  increased in hippocampus and cortex of brain tissue ( $P < 0.01$ ). The expression of phosphorylated protein STAT1 was increased ( $P < 0.01$ ), and the expression of phosphorylated protein c-Jun was increased ( $P < 0.01$ ). After the administration of artemisinin, the body temperature and the respiratory rate of mice induced by LPS were significantly increased, the pathological changes of various organs induced by LPS were alleviated, the hypoglycemia induced by LPS was significantly increased ( $P < 0.05$ ), the levels of inflammatory factors in hippocampus and cortex was significantly reduced, and the expressions of phosphorylated proteins STAT1 and c-Jun in lung tissue were significantly reduced ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Artemisinin has a significantly protective effect on SIRS mice induced by intraperitoneal injection of LPS possibly by reducing the secretion of inflammatory factors TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ .

[Key words] artemisinin; systemic inflammatory response syndrome; inflammatory factor

全身炎症反应综合征(SIRS)是机体在遭受各种严重感染、创伤、烧伤、缺血及再灌注等感染与非感染刺激时产生的一种失调的全身炎症反应的合称,是机体自我修复过程中出现过度应激的一种临床过程<sup>[1-2]</sup>。急性颅脑损伤、急性脑卒中患者会伴随着广泛的炎性因子的激活;多种炎性介质的失控性释放;血管内皮损伤与微循环障碍;导致全身持续高代谢状态;能量代谢障碍;SIRS控制不当甚至会引发一系列症状如感染性休克和多器官功能障碍综合征等<sup>[3]</sup>。虽然近年来心衰、肺水肿、消化道应激性溃疡、急性肾功能衰竭等并发症的发病率有所降低,但脑损伤伴随的SIRS的改善并不明显<sup>[4]</sup>。SIRS在中医学中无此病名,且病情的各个阶段亦无直接的辨证体系<sup>[5]</sup>。目前,中医针对SIRS的治则主要从“毒、热、瘀、虚”几个方面着手<sup>[6]</sup>;多采用清热解毒类、通腑攻下类、活血化瘀类中药来治疗<sup>[7]</sup>。

内毒素为炎症级联反应的始动因子。本实验采用的内毒素又名脂多糖(LPS),来源于革兰氏阴性细菌,可以激活免疫系统,脑内促炎症细胞因子生成大量增加,启动炎性级联反应,引起继发性脑损害、脑代谢改变和脑细胞死亡<sup>[8]</sup>。LPS可以诱导多种炎症因子的产生,如一氧化氮(NO),环氧酶-2(COX-2),诱导型一氧化氮合酶(iNOS),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(ILs)等<sup>[9]</sup>。

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* 的干燥

地上部分,具有清透虚热,凉血除蒸,解暑,截疟的功效<sup>[10]</sup>。青蒿素是本研究所屠呦呦等科研工作者从青蒿中分离得到的一种具有抗疟活性的倍半萜内酯类化合物。近年来发现,青蒿素类药物不仅可以治疗疟疾,还具有免疫调节、抗寄生虫、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒、抑制肺纤维化等多种作用<sup>[11-14]</sup>。青蒿素能通过血脑屏障,在神经系统疾病中将有潜在的应用前景。本研究利用LPS腹腔注射建立SIRS模型,评价青蒿素对SIRS小鼠的治疗作用,尤其是青蒿素对脑、肺损伤的保护作用,并进一步探索其作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 洁净级BALB/c小鼠72只,雄性,5~7周龄,体质量18~22 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2016-0002,动物实验部分均获得中国中医科学院基础理论研究所动物伦理委员会的批准(批准号20190805058)。

**1.2 药物** 青蒿素(浙江海正药业馈赠,批号S181121);布洛芬缓释胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,批号90102004)。

**1.3 试剂** 葡萄糖(GLU)测试盒(上海荣盛生物药业有限公司,批号20181209137);甘油三酯(TG),总胆固醇(T-CHO)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20190705,20190708);TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒

(达科为生物技术有限公司,批号分别为1907-1, 1907-1);LPS(来源于大肠杆菌)(美国Sigma公司,批号039M4004V);MILLPLEX®MAP裂解缓冲液, MILLPLEX®MAP缓冲液,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK/SAPK)-10信号转导多因子检测试剂盒(美国Bio-Rad公司,批号分别为43-040,43-041,48-660MAG)。

**1.4 仪器** TB-215D型电子天平(丹佛仪器北京有限公司),spectra max plus 384型连续光谱酶标仪(美国Molecular Device公司),AT550型便携式智能数字测温仪(北京中科共创科技有限公司),Vital Microlab型半自动血液生化分析仪[威图电子机械技术(上海)有限公司],JY92-II超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及处置** BALB/c小鼠随机分为正常组,LPS模型组,青蒿素低、中、高剂量组(25,50,100 mg·kg<sup>-1</sup>),布洛芬组(39 mg·kg<sup>-1</sup>),每组各12只动物,采用非甾体类抗炎药布洛芬作为阳性药。本研究采用布洛芬和青蒿素各剂量给药组预防性灌胃给药7 d,末次给药前1 d各组动物禁食,次日末次给药前各组动物测定肛温,给药1 h后,模型组和各给药组腹腔注射LPS(10 mg·kg<sup>-1</sup>)。正常组注射同体积的生理盐水。

**2.2 小鼠呼吸频率和体温的检测** 注射LPS 5 h后,测定各组小鼠20 s的呼吸次数,同时观察小鼠的死亡情况。呼吸频率测定完毕后,立即测定小鼠肛温。

**2.3 小鼠血清生化指标的检测** 肛温测定完毕,将小鼠麻醉后,眼眶取血,利用半自动血液生化分析仪检测白细胞(WBC),血小板计数和白细胞分类中性粒细胞百分比(NEUT),淋巴细胞百分比(LYMPH),单核细胞百分比(MONO)。

**2.4 小鼠糖脂代谢水平的检测** 取剩余血浆,3 000 r·min<sup>-1</sup>,4 °C离心10 min,取上清,按照试剂盒说明,检测T-CHO,TG,GLU的含量。

**2.5 小鼠脾指数和肺干湿比的计算** 动物麻醉处死后,摘取小鼠脾脏,用滤纸吸干残血后,称质量,按照脾脏指数=(脾脏质量/小鼠体质量)×10,计算脾脏指数。取小鼠的左肺,称质量后放入烘箱中,烘干至恒重,称量左肺干重,计算肺湿干比。

**2.6 小鼠脑组织中炎性因子TNF-α和IL-1β水平的检测** 取小鼠皮层和海马组织,加入生理盐水稀释相应倍数,利用超声波细胞破碎仪将皮层和海马

在冰上匀浆,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心15 min,取上清,严格按照试剂盒说明书进行操作,在450 nm波长检测吸光度A。

**2.7 小鼠肺组织中炎症相关蛋白的磷酸化水平的检测** 取小鼠右肺上叶组织,液氮冻存。检测前,在冰上将样品融化,然后用含有蛋白酶抑制剂的MILLPLEX®MAP裂解缓冲液裂解,4 °C轻轻摇动裂解物15 min;过滤除去颗粒物;然后在细胞裂解物中加入超纯水溶解,涡旋5 min,再加入MILLPLEX®MAP缓冲液涡旋混合,15 000 r·min<sup>-1</sup>,4 °C离心10 min,吸取上清液放置冰上,测定蛋白浓度,用MAPK/SAPK-10-plex多因子检测试剂盒检测磷酸化(p-)激活转录因子-2(ATF2),p-c-Jun,p-38 MAPK,p-细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2),p-热休克蛋白(HSP27),p-c-Jun氨基末端激酶(JNK),p-牛丝裂原活化蛋白激酶激酶1(MEK1),p-丝裂原和应激激活的蛋白激酶1(MSK1),p-38丝裂原活化蛋白激酶,p-53,p-信号转导和转录激活因子1(STAT1),实验过程严格按照说明书操作,使用Luminex®系统检测结果。

**2.8 统计学分析** 采用SPSS 22.0数据统计分析软件对实验数据进行统计分析,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异使用单因素方差分析,满足方差齐性则用LSD检验,若方差不齐采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对SIRS小鼠呼吸频率的影响** 各实验组小鼠均无死亡。与正常组比较,模型组小鼠呼吸频率明显降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,青蒿素低、高剂量组均可明显增加小鼠的呼吸频率( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表1。

**3.2 对SIRS小鼠肛温的影响** 与正常组比较,模

表1 青蒿素对SIRS小鼠呼吸频率的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 1 Effect of artemisinin on respiratory rate in SIRS mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	呼吸频率/次/20 s
正常	-	57.17±4.17
SIRS模型	-	51.83±6.07 <sup>1)</sup>
青蒿素	25	58.54±7.86 <sup>2)</sup>
	50	56.33±4.28
	100	60.00±5.07 <sup>4)</sup>
布洛芬	39	55.21±9.88

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (图2~6同)。

型组小鼠肛温显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素中、高剂量和布洛芬组均可显著升高小鼠的

肛温( $P < 0.01$ )。注射前各组小鼠体温差异均无统计学意义,见表2。

表2 青蒿素对SIRS小鼠体温的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	注射前体温	注射后体温	差值
正常	-	36.35±0.21	36.18±0.40	0.17±0.43
SIRS模型	-	36.23±0.41	33.73±1.63 <sup>2)</sup>	2.51±1.62 <sup>2)</sup>
青蒿素	25	37.00±0.39	33.42±0.84	3.58±1.05 <sup>3)</sup>
	50	36.02±0.35	34.84±1.03 <sup>4)</sup>	1.18±1.02 <sup>4)</sup>
	100	36.27±0.22	35.05±0.63 <sup>4)</sup>	1.22±0.63 <sup>4)</sup>
布洛芬	39	36.35±0.26	35.09±0.78 <sup>4)</sup>	1.26±0.77 <sup>4)</sup>

3.3 对SIRS小鼠的外周血白细胞计数和血小板的影响 与正常组比较,SIRS小鼠的白细胞总数、单核细胞百分比、血小板计数、血小板比积均显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素各给药组对SIRS小鼠以上血常规指标未见明显的作用。

3.4 对SIRS小鼠糖脂代谢的影响 与正常组比较,模型组小鼠血糖含量显著降低( $P < 0.01$ ),此现象与SIRS小鼠整体出现低温、低呼吸频率等症状相一致;与模型组比较,青蒿素低剂量可明显升高SIRS小鼠的血糖( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 青蒿素对SIRS小鼠糖脂代谢的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	GLU	T-CHO
正常	-	5.98±1.51	5.09±0.60
SIRS模型	-	3.49±0.63 <sup>2)</sup>	4.13±0.62 <sup>2)</sup>
青蒿素	25	4.19±0.59 <sup>3)</sup>	4.40±0.52
	50	3.41±0.48	4.12±0.37
	100	3.76±0.59	4.40±0.61
布洛芬	39	3.97±0.74	3.92±0.53

3.5 对SIRS小鼠的脾指数、肺湿干比的影响 与正常组比较,模型组小鼠脾指数显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素低、中、高剂量均显著降低SIRS小鼠的脾指数( $P < 0.01$ )。与正常组比较,模型组小鼠肺湿干比重显著升高( $P < 0.01$ );青对SIRS小鼠肺干湿差异无统计学意义。见表4。

3.6 对SIRS小鼠海马、皮层中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的影响 与正常组比较,模型组小鼠海马和皮层组织中促炎因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,青蒿素低、中剂量明显降低小鼠海马中IL-1 $\beta$ 的含量( $P < 0.05, P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素中剂量明显降低小鼠海马中TNF- $\alpha$ 的含量

表4 青蒿素对SIRS小鼠脾指数、肺湿干比的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Table 4 Effect of artemisinin on spleen index and lung wet-to-dry ratio in SIRS mice( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	脾指数	湿干比
正常	-	0.036±0.005	3.40±0.66
SIRS模型	-	0.058±0.018 <sup>2)</sup>	4.25±0.17 <sup>2)</sup>
青蒿素	25	0.045±0.004 <sup>4)</sup>	4.20±0.25
	50	0.042±0.004 <sup>4)</sup>	4.14±0.14
	100	0.048±0.008 <sup>4)</sup>	4.15±0.14
布洛芬	39	0.052±0.005	4.18±0.24

( $P < 0.05$ )。与模型组比较,青蒿素低、中和高剂量均能显著降低SIRS小鼠皮层中IL-1 $\beta$ 的含量( $P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素低、中剂量均能明显降低SIRS小鼠皮层中TNF- $\alpha$ 的含量( $P < 0.05$ )。见表5。

3.7 对SIRS小鼠肺组织中炎症的相关蛋白磷酸化的影响 与正常组比较,模型组小鼠肺组织中ERK1/MAPK3显著降低,STAT1和c-Jun的磷酸化水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,青蒿素中、高剂量可明显降低肺组织的STAT1和c-Jun的磷酸化水平( $P < 0.05, P < 0.01$ ),对肺组织中ERK1/MAPK3表达的影响无明显统计学意义。见表6。

#### 4 讨论

SIRS是机体受到外源损伤或病毒感染而引起的过度应激反应,可促发初期的炎症反应,机体还会产生内源性免疫炎性因子,从而产生“瀑布效应”<sup>[15]</sup>。严重者可导致多器官功能障碍综合征,其中肺损伤是SIRS发生后最常见也是较早出现的并发症<sup>[16]</sup>。LPS是革兰氏阴性杆菌细胞膜上发现的内毒素,介导系统性炎症反应综合症的主要启动因子<sup>[17]</sup>。可通过激活单核细胞、巨噬细胞,引起细胞

表 5 青蒿素对 SIRS 小鼠海马、皮层中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的影响( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

Table 5 Effect of artemisinin on IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in hippocampus and cortex of SIRS mice( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

pg·g<sup>-1</sup>

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	海马		皮层	
		IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
正常	-	0.92±0.46	0.71±0.28	0.26±0.13	0.89±0.55
SIRS 模型	-	9.75±3.74 <sup>2)</sup>	2.05±0.90 <sup>2)</sup>	3.63±1.40 <sup>2)</sup>	1.80±0.72 <sup>2)</sup>
青蒿素	25	6.38±2.23 <sup>3)</sup>	1.40±0.32	1.44±0.59 <sup>4)</sup>	1.14±0.52 <sup>3)</sup>
	50	4.37±2.07 <sup>4)</sup>	1.02±0.54 <sup>3)</sup>	0.81±0.58 <sup>4)</sup>	0.99±0.34 <sup>3)</sup>
	100	6.89±3.22	1.84±0.97	1.30±0.65 <sup>4)</sup>	1.31±0.52
布洛芬	39	4.34±1.73 <sup>4)</sup>	1.44±0.83	1.48±0.42 <sup>4)</sup>	1.13±0.53 <sup>3)</sup>

表 6 青蒿素对 SIRS 小鼠右肺组织炎症的相关蛋白磷酸化的影响( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

Table 6 Effect of artemisinin on protein phosphorylation in right lung tissue of SIRS mice( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	ERK1/MAPK3	p-STAT1	p-c-Jun
正常	-	53.33±3.60	24.50±3.02	29.33±1.63
SIRS 模型	-	47.00±1.67 <sup>2)</sup>	67.00±14.59 <sup>2)</sup>	41.92±6.73 <sup>2)</sup>
青蒿素	25	50.40±1.82	75.60±14.36	40.80±8.11
	50	46.40±2.07	49.90±10.45 <sup>3)</sup>	34.00±4.64 <sup>3)</sup>
	100	45.00±2.74	38.60±5.94 <sup>4)</sup>	34.10±4.25 <sup>3)</sup>
布洛芬	39	45.40±4.45	43.40±11.17 <sup>4)</sup>	36.30±6.78

因子的合成和释放,导致机体的一系列炎症反应<sup>[18]</sup>。CD14 作为细菌脂多糖的受体,其主要功能是在脂多糖结合蛋白(LBP)的协作下结合 LPS 并引起细胞活化<sup>[19]</sup>。小鼠注射脂多糖后,对肺的损伤最为显著,可引起肺部的细胞浸润,充血显著,肺的湿干比重显著升高<sup>[20]</sup>,因此常将对肺的湿干比、炎症因子水平以及呼吸频率作为 SIRS 治疗药物的药效评价中最关键的指标之一。目前对 SIRS 的各类中医药研究颇多,大多从“毒、热、瘀、虚”4 个方面着手,针对 SIRS 发病过程中的五脏传变规律,与温病的卫、气、营、血 4 个阶段的发展变化过程相对应,运用清热解毒法、活血化瘀法、通里攻下法及扶正固本法治疗 SIRS,并取得了一定成效。

TNF- $\alpha$  是由单核-巨噬细胞和活化的 T 细胞在炎症介质作用下生成的一种多肽,是机体内部抵御各种致病因子、维持自稳态必不可少的免疫调节因子。SIRS 患者血清中 TNF- $\alpha$  表达水平显著升高<sup>[21]</sup>。IL-1 $\beta$  激活体内巨噬细胞分泌炎症因子,使肺组织中的中性粒细胞、巨噬细胞诱发大量炎症反应<sup>[22]</sup>。ILs 可调节免疫和炎症过程,其中 IL-1 $\beta$  是一种多功能的细胞因子,在各种损伤的反应中发挥重要作用,研究发现,IL-1 $\beta$  可参与脑水肿的形成和神经元的损伤<sup>[23-25]</sup>。青蒿素类衍生物属于倍半萜内酯类药物,具有良好的抗炎作用。本研究发现,LPS 诱导

SIRS 后,小鼠血液和脑组织中的促炎因子 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  的表达水平均显著升高,青蒿素能迅速通过血脑屏障<sup>[25]</sup>,可显著降低脑组织内的 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  的表达水平,抑制脑内的炎症级联反应,从而起到保护作用。目前对炎症反应的研究已颠覆传统意义上的单纯内涵,渗透到所有系统的疾病研究中。免疫调节的失衡,不仅在感染、肿瘤、自身免疫性疾病中发挥决定作用,更参与神经-免疫-内分泌系统的调节;而抗炎免疫的调控,在诸如肿瘤、糖尿病、重症抑郁、阿尔兹海默症、帕金森氏症等疾病中被证明具有良好的疗效,已成为新药研发的新方向。前期研究发现,青蒿素及其衍生物可透过血脑屏障,对中枢神经系统中的炎症反应起到良好的调控效果,因此推测青蒿素类药物可能在包括帕金森氏症、阿尔兹海默症、蛛网膜下出血等中枢疾病中具有潜在的治疗作用,值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] HAGEN M, SEMBILL J A, MAXIMILIAN I, et al. Systemic inflammatory response syndrome and long-term outcome after intracerebral hemorrhage [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019, 6(5):1-8.
- [2] MI H, ZHONG L, HUANG T, et al. Chinese herbal medicine for ulcerative colitis: a systematic review protocol [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2017, 3(2):

- 16-19.
- [ 3 ] 刘玉新,陈志霞,赵伟丽,等. 清热解毒组方治疗四肢开放性骨折患者术后全身炎症反应综合征的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(5):659-662.
- [ 4 ] 李雷. 骨髓间充质干细胞移植修复严重烧伤大鼠大脑损伤的研究[D]. 长春:吉林大学,2016.
- [ 5 ] 张苏. 人皂苷Rb-1对LPS引起全身炎症反应综合征累及肾损伤影响的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [ 6 ] 李淑芳,庞辉群. 脓毒症中医证型研究的思路和探讨[J]. 中国中医急症,2014,23(9):1683-1684,1688.
- [ 7 ] 戎雪莹,郭宏敏,黄旭霞. 中药复方治疗全身炎症反应综合征研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2015,31(1):214-216.
- [ 8 ] 刘超,高慧婕,杨强强,等. 二甲双胍对脂多糖致炎性反应小鼠的抗炎作用[J]. 基础医学与临床,2019,39(9):1248-1251.
- [ 9 ] AHN S, SIDDIQI M H, ACEITUNO V C, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub>:Rk1 attenuates TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$ -induced production of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) and LPS-induced NO production via downregulation of NF- $\kappa$ B/p38 MAPK/STAT1 signaling in human keratinocytes and macrophages[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(3):287-295.
- [ 10 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:93.
- [ 11 ] 闫思超,李玉洁,王娅杰,等. 青蒿素类药物对T细胞免疫调节作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(22):4992-4999.
- [ 12 ] GUO DA. Nobel prize for artemisinin inspires modern TCM research [J]. World J Tradit Chin Med, 2015,1(4):1.
- [ 13 ] 杨欣,李亚辉,吕润霖. 青蒿素及衍生物抗卵巢癌的作用机制[J]. 中医药导报,2019,25(15):63-67,77.
- [ 14 ] 黄梅,沈建英,杜成成,等. 青蒿素及其衍生物的抗菌活性初步研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(9):1946-1952.
- [ 15 ] 李玉洁,杨庆,杨岚,等. 内毒素致小鼠SIRS模型建立及两种贯众醇提物对其保护作用的初步观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):187-189.
- [ 16 ] 于静,高若飞,周喜红. 新生小鼠全身炎症反应综合征时肺组织糖皮质激素受体的表达及意义[J]. 中国临床研究,2015,28(5):567-570.
- [ 17 ] 汪旭,张鑫,马晓娟,等. 黄芩苷在脂多糖(LPS)诱导的大鼠多器官急性损伤中的保护作用[J]. 河南科技大学学报:医学版,2019,37(2):104-107,123.
- [ 18 ] 王先丽,任丹,詹光杰,等. 延龄草总皂苷对LPS诱导炎症大鼠的抗炎效果[J]. 基因组学与应用生物学,2019,38(8):3698-3705.
- [ 19 ] 孙康. 大黄素对重症急性胰腺炎SIRS大鼠腹腔巨噬细胞mCD14的体外作用[D]. 大连:大连医科大学,2009.
- [ 20 ] 宣国平,张琳,钟明媚. 脂多糖致大鼠急性肺损伤模型取材时间选择[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(2):136-138.
- [ 21 ] 吴庆波,詹海荣. 全身炎症反应综合征患儿肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达水平与预后的相关性分析[J]. 河北医药,2017,39(2):272-273,276.
- [ 22 ] 赵媚,许光兰,李娇,等. 清金化痰颗粒对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热郁肺型大鼠肺组织JAK/STAT信号通路的影响[J]. 中医杂志,2019,60(8):696-700.
- [ 23 ] 抗晶晶. 青蒿素类药物抗炎作用的研究进展[J]. 中国野生植物资源,2016,35(5):57-60.
- [ 24 ] 袁红刚. 青蒿素对大鼠脑缺血再灌注损伤后凋亡相关因子及炎症介质表达的影响[J]. 当代医学,2017,23(33):28-30.
- [ 25 ] 郑云秋,屈洪党,徐志本,等. 青蒿素对脂多糖活化的小胶质细胞炎症介质释放的影响[J]. 中华全科医学,2019,17(7):1097-1100.

[责任编辑 周冰冰]