

基于NF- κ B信号通路的中药治疗脓毒症研究进展

苗雨露¹, 张文智¹, 张雯霞², 冯敏², 岳永花¹, 聂春霞², 倪艳^{1*}

(1. 山西省中医药研究院, 太原 030045; 2. 山西中医药大学, 太原 030619)

[摘要] 脓毒症是由感染、手术、创伤等引起的全身炎症反应综合征(SIRS),死亡率、治疗费用高、医疗资源消耗大,给医疗行业甚至是国家经济都带来了很大的负担,因此,找到治疗脓毒症的有效措施刻不容缓。目前针对脓毒症的发病机制,使用了一定的药物治疗,抗生素、糖皮质激素、血管活性药物等,但其治疗效果并不理想,副作用多,预后效果差,临床死亡率依然居高不下。中医讲究整体观念,辨证论治,对于脓毒症的治疗具有功效独特、副作用相对较小等优势,吸引了无数来自世界各地有志于解决脓毒症的科研及临床工作者们的目光。近年来,一些中药复方、中成药、单味中药及活性成分越来越多的作为新型药物用于预防、治疗脓毒症,并且得到了广泛的认可,在一定程度上降低了脓毒症患者的死亡率、炎性指标等,对于脓毒症的治疗起到了重要的作用。本文就核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路在脓毒症中的作用及以NF- κ B信号通路相关蛋白为作用靶点的中药治疗脓毒症的研究进展进行综述。

[关键词] 核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路; 脓毒症; 三证三法; 中药复方; 单味中药; 中成药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)09-0214-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190706

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181217.1428.006.html>

[网络出版时间] 2018-12-18 16:30

Advances in Studies on Chinese Materia Medica for Treatment of Sepsis Based on NF- κ B Signal Pathway

MIAO Yu-lu¹, ZHANG Wen-zhi¹, ZHANG Wen-xia², FENG Min², YUE Yong-hua¹, NIE Chun-xia², NI Yan^{1*}

(1. Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030045, China;

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China)

[Abstract] Sepsis is a kind of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) induced by severe infection, operation, and trauma, with high mortality rate, treatment cost, and high consumption of medical resources. It has caused a great burden to the medical industry and even the national economy. Therefore, it is urgent to find effective treatment methods for sepsis. At present, the sepsis has been treated with certain drugs pointing at its pathogenesis, such as antibiotics, glucocorticoids, and vasoactive drugs, but the therapeutic effect is not ideal, with many side effects, poor prognosis, and high clinical mortality. Based on the overall macro-dialectical thinking mode, and with the unique effect and low side effect, traditional Chinese medicine (TCM) has attracted the attention from researchers and clinicians around the world for treatment of sepsis. In recent years, some traditional Chinese medicine prescriptions, Chinese patent medicines, single Chinese medicines and active ingredients are increasingly used as new drugs to prevent and treat sepsis. Such treatment methods have been widely

[收稿日期] 20180905(012)

[基金项目] 山西省重点研发计划项目(201603D321028)

[第一作者] 苗雨露,在读硕士,从事方剂药效物质基础及制剂的现代化研究,E-mail:1121027457@qq.com

[通信作者] *倪艳,主任药师,硕士生导师,从事方剂药效物质基础及制剂的现代化研究,Tel:0351-4668016, E-mail:niyan_01@hotmail.com

recognized and have reduced the mortality and inflammatory indexes of patients to a certain extent, playing an important role in the prevention and treatment of sepsis. In this paper, the actions of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signal pathway in sepsis as well as the advances in research of NF- κ B signal pathway-related proteins in Chinese medicine for sepsis were reviewed.

[**Key words**] nuclear factor kappa B (NF- κ B) signal pathway; sepsis; three syndrome patterns and three treatments; compound Chinese materia; single herb; active ingredient; Chinese patent medicine

脓毒症是由感染、创伤等因素诱发的全身炎症反应综合征(SIRS),随着病情的不断恶化,会形成严重脓毒症、脓毒症休克甚至是多器官功能障碍症(MODS)^[1]。由于其患病率高、死亡率高,脓毒症已经成为严重威胁人类健康的疾病之一^[2-3]。因此,了解脓毒症的发病机制,找到有效的治疗手段,是危病界医学急需解决的难题之一。目前临床上用于治疗脓毒症的药物以抗生素、糖皮质激素为主,但是前者容易出现耐药性,后者有免疫抑制的风险,使得临床治疗难度越来越大^[4]。脓毒症属于现代医学疾病,中医方面并没有病名记载。但可通过中医理论对其病因、病机进行归纳,其中张仲景的《伤寒论》、叶天士的《温热论》都属于急性感染性疾病著作,与脓毒症密切相关^[5]。正气不足和毒邪入侵是脓毒症发病的两个因素,治疗时要辨证论治,合理使用清热解毒、活血化瘀、补益元气类中药^[6]。核转录因子- κ B(NF- κ B)是脓毒症发生发展过程中的核心通路,寻找抑制 NF- κ B 通路的药物治疗脓毒症是医学领域的研究热点之一^[7]。近年来,大量研究表明,中药可以通过抑制 NF- κ B 信号通路有效缓解脓毒症的发展过程,且不良反应少,作用全面,对临床指导有重要意义。本文就 NF- κ B 信号通路与脓毒症的关系及基于 NF- κ B 信号通路的中药对脓毒症治疗作用进行综述。

1 NF- κ B 信号通路 与脓毒症的关系

1.1 NF- κ B 与脓毒症发病机制的关系 在脓毒症发病过程中,诱导 NF- κ B 活化的主要介质有细菌释放的脂多糖(LPS),热休克蛋白 90(HSP90)和高迁移率组蛋白(HMGB1)等^[8]。以革兰阴性菌为例,其外壁主要组成部分 LPS 与宿主细胞脂多糖结合蛋白(LBP)结合,形成的复合物 LPS-LBP 与宿主细胞表面 CD14/Toll 样受体(TLRs)受体特异性结合,受体活化后,激活各种信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路等,进一步激活 NF- κ B 信号通路,导致下游炎症因子过度释放,引起炎症级联反应^[9]。

1.2 NF- κ B 信号通路对脓毒症的调控机制 人体内 NF- κ B 对脓毒症的调节方式主要是反馈调节。

其一是正反馈调节,NF- κ B 在受到各种活化因素作用后被激活,使得肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子基因转录增强,进而 TNF- α ,IL-6,IL-1 β 等合成与释放增多,反过来 TNF- α ,IL-6,IL-1 β 含量的增多会进一步加强 NF- κ B 的活化,促进 NF- κ B 核内转移^[10]。其次是负反馈调节,在细胞外,NF- κ B 被激活后,TNF- α ,IL-6,IL-1 β 等能促进 IL-10,IL-3 等抗炎因子的合成与释放,后者能抑制 NF- κ B 活化,进而抑制促炎因子的表达。在细胞内,NF- κ B 被激活后,与 p50 结合的同源二聚体也相应增多,其进入细胞核内与 NF- κ B 竞争性结合 κ B 序列,从而抑制了 NF- κ B 的转录活性^[8]。当正反馈调节与负反馈调节失衡时,也就是促炎反应与抗炎反应失衡时,就会引起严重的炎症反应,甚至是脓毒症,最终导致多功能障碍综合征。

2 基于 NF- κ B 信号通路的中药治疗脓毒症的研究

中医理论认为,脓毒症的发病机制主要是正气虚弱、毒邪入侵,导致毒热、淤血、脉络淤滞,最终引起各脏器功能障碍。冯玉玺等^[11]遵循卫气营血辨证、六经辨证理论辨证治疗脓毒症,将其分为热证、瘀证、虚证,对应的治疗方法是清热解毒法、活血化瘀法、益气固脱法。大量实验研究表明,采用“三证三法”辨证治疗”脓毒症有很好的治疗作用,降低了脓毒症死亡率。因此,本文将治疗脓毒症的中药分为清热解毒、活血化瘀和补益元气 3 类进行概述。

2.1 清热解毒类中药 中医理论认为毒分为“内毒”和“外毒”,内毒包括脓毒症发生发展过程中释放的炎症因子及介质,外毒包括感染的微生物。脓症患者感染后临床表现多为身热、烦渴、热毒炽盛、心烦等,邪热不仅伤血,且耗真阴,并累及各脏器。清热解毒类中药可清解热毒、通腑降浊等,达到正气恢复、脉络通畅的功效,有效缓解脓毒症症状,广泛用于临床。

2.1.1 中药复方 清瘟败毒饮属于“温病”经典名方,由生石膏、生地黄、玄参、知母、黄连片、栀子、黄芩片、赤芍、桔梗、乌犀角(现用水牛角)、连翘、牡丹皮、

甘草片及鲜竹叶等 14 味中药组成。研究表明,清瘟败毒饮可通过降低 NF- κ B 中 p65 的含量达到治疗脓毒症的作用,王非等^[12]以清瘟败毒饮干预脓毒症急性肺损伤模型大鼠,结果显示,清瘟败毒饮组 NF- κ B p65 蛋白的表达均低于模型组,且有效减轻了肺组织损伤程度,进一步说明了其作用机制可能与 NF- κ B 信号通路有关。此外,还可抑制 Janus 激酶/信号传导及转录激活因子(JAK/STAT)和 NF- κ B 通路中的蛋白起到一定的治疗作用,王国全等^[13]给予大鼠不同剂量清瘟败毒饮灌胃 1 周后,测定大鼠呼吸频率,血氧分压(PaO₂),LPI 等炎性指标,采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 Janus 激酶 2(JAK2),磷酸化 Janus 激酶 2(p-JAK2),信号传导及转录激活因子(STAT3),磷酸化信号传导及转录激活因子(p-STAT3),NF- κ B 抑制蛋白 α (IKK α)和 NF- κ B 的表达,发现清瘟败毒饮不同剂量组均可缓解大鼠肺组织病理状态,降低 JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3, IKK α 和 NF- κ B 的表达。

黄连解毒汤出自《外台秘要》,方中含有黄连、黄柏、黄芩片、栀子 4 味中药。其抗炎机制之一可能是通过抑制 TLR4 mRNA 的表达,进而抑制 NF- κ B 的活化,从而减少 TNF- α , IL-6 的分泌。李翀等^[14]通过酵母多糖制备脓毒症肺损伤小鼠模型,观察不同剂量黄连解毒汤抑制炎症的作用。结果表明,经治疗后,小鼠肺损伤明显减轻,不同剂量组小鼠血清 TNF- α , IL-6 分泌降低,肺组织中 NF- κ B p65, TLR4 mRNA 转录水平均明显减少,且中、高剂量组各指标含量均低于低剂量组。

大承气汤是张仲景《伤寒论》中的经典名方,由大黄、枳实、厚朴、芒硝 4 味中药组成。罗鹏^[15]发现 MODS 大鼠小肠平滑肌中的 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax), NF- κ B 和环氧合酶-2(COX-2)蛋白的表达明显升高,大承气汤治疗后可显著降低 Bax, NF- κ B 和 COX-2 的表达水平。说明大承气汤可通过抑制 Bax, NF- κ B 和 COX-2 的表达起到治疗 MODS 的作用。杨胜兰等^[16]通过 LPS 制备人支气管上皮细胞炎症模型,观察大承气汤含药血清对肺炎性肺损伤的保护机制。结果表明,模型组小窝蛋白(CAV-1),内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及 NF- κ B mRNA 和蛋白表达均明显增加,经治疗后,不同剂量组均可显著减少大鼠 CAV-1, eNOS 及 NF- κ B mRNA 和蛋白表达。说明大承气汤含药血清不同剂量均可抑制 NF- κ B, CAV-1, eNOS 的表达,减轻炎症损伤。

抗炎合剂由生大黄、黄芩片、败酱草、厚朴、

黄连片 5 味中药组成。实验表明,抗炎合剂治疗脓毒症的可能机制之一是通过抑制 TLR4/髓样分化因子 88(MyD88)信号通路,抑制 NF- κ B 活化,减少 TNF- α , IL-1, IL-6 分泌,从而减轻炎症反应。李淑芳等^[17]发现脓毒症大鼠模型中 TLR4, MyD88, NF- κ B 和 TNF- α , IL-1, IL-6 的表达较空白组明显升高,说明脓毒症的发生与各指标有密切相关;抗炎合剂能改善肺组织损伤程度,降低上述指标的表达,且优于清开灵组。

2.1.2 单味中药 大黄是蓼科植物掌叶大黄,唐古特大黄或药用大黄的干燥根及根茎,主要抗炎成分有大黄素、大黄酸等。张祎^[18]采用 5 mg·kg⁻¹内毒素诱导脓毒症大鼠模型,发现不同剂量大黄水提物能缓解脓毒症的炎症状态;酶联免疫吸附测定(ELISA),聚合酶链式反应(PCR)及 Western blot 结果表明,经大黄水提物治疗后 TNF- α , IL-6, IL-1 β 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 及蛋白表达显著降低,炎症信号通路 p38, 细胞外信号调节激酶(ERK), c-Jun 氨基末端激酶(JNK), p65, I κ B α 蛋白的磷酸化水平显著减少,从抗炎机制方面提示大黄水提物可以通过调控 TLR4/MAPK/NF- κ B 信号通路相关因子来有效治疗脓毒症。MENG 等^[19]发现大黄素可通过抑制 NF- κ B 活化和 I κ B α 降解发挥较强的抗炎作用,大黄酸主要通过抑制 p65 转入细胞核的迁移率和 I κ B α 降解抑制 NF- κ B 的活化达到治疗脓毒症的作用。

黄芩是唇形科植物,主要活性成分是黄酮类化合物,包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷等。奚百顺等^[20]采用盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导脓毒症大鼠模型观察黄芩苷治疗脓毒症的作用机制,结果表明黄芩苷能减轻大鼠肾脏组织的炎症病理改变,显著降低血清肌酐浓度以及肾组织中的 TNF- α , NF- κ B 的表达水平。说明黄芩苷是通过抑制 NF- κ B 的表达,降低 TNF- α 的分泌来达到治疗脓毒症的作用。

连翘是木犀科植物连翘的干燥果实,主要成分有木脂素类、萜类、乙醇苷类等,发挥抗炎作用的成分有连翘酯苷 A, 连翘苷^[21]。连翘酯苷 A 和连翘苷能够预防和治疗内毒素诱导的炎症反应,作用机制是通路抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路和炎症因子的分泌^[22-23]。张毅^[24]发现连翘水煎液能显著抑制 LPS 作用下淋巴细胞 TNF- α , IL-6, IL-1 的分泌。进一步研究发现,连翘水煎液能够抑制 TLR4 及 NF- κ B 基因的表达,推测连翘可能是通过抑制 NF- κ B 的表达达到治疗脓毒症的作用。

梔子是茜草科植物梔子的干燥成熟果实,治疗脓毒症的有效成分是梔子苷^[25]。有研究者发现,当用梔子苷治疗由内毒素诱导的脓毒症时,NF- κ B 的蛋白表达量和炎症因子 TNF- α ,IL-6 的表达含量明显减少,说明,梔子苷治疗脓毒症的机制与抑制 NF- κ B 信号通路有关^[26]。此外,梔子苷的抗炎机制除了抑制 NF- κ B 信号通路之外,还与抑制 TLR4,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达有关^[27-29]。

穿心莲为爵床科植物穿心莲的干燥地上部分,主要有效成分是穿心莲内酯,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒及免疫调节等功能,对脓毒症患者也有很好的防治作用^[30-31]。杨新娟^[32]发现穿心莲内酯能够缓解盲肠穿孔结扎法复制的脓毒症大鼠肝损伤,抑制 TNF- α ,IL-6 表达量,证实穿心莲内酯是通过下调 NF- κ B 炎症通路发挥抗炎作用的。贺胜男^[33]研究穿心莲内酯对 LPS 诱导小鼠乳腺炎的治疗作用,发现穿心莲内酯可改善乳腺炎性损伤,减少乳腺组织中 TNF- α ,IL-6,IL-1 β 的合成及分泌,其抗炎机制可能是抑制 NF- κ B/MAPKs 信号通路,降低炎症因子 TNF- α ,IL-6,IL-1 β 分泌。朱涛^[34]研究发现穿心莲内酯能够抑制 NF- κ B 的活化,从而抑制 I κ B α 和 p65 的磷酸化,有效缓解内毒素诱导的脓毒症。

2.2 活血化瘀类中药 中医学认为,脓毒症多由毒邪入侵引起,毒邪主要是热毒之邪,可入营血,血热郁结,形成淤血,临床多表现为舌质紫黯、唇甲紫绀、局部肿痛,乃至出血等,以上症状均属于“血瘀证”的范畴。活血化瘀类中药能有效防治凝血,通过不同作用途径有效治疗脓毒症。

2.2.1 中药复方 肖蓉^[35]发现蒲和饮可显著降低内毒素诱导的脓毒症小鼠肝组织中 TLR4,MyD88 及 NF- κ B mRNA 的表达,降低血清中 TNF- α ,IL-10 的分泌,通过降低 TLR4 mRNA,减少 TLR4 蛋白的合成,阻断 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的转导,抑制 NF- κ B 的活化,减少 TNF- α ,IL-10 的分泌,抑制炎症级联反应,这可能是蒲和饮治疗脓毒症的作用机制之一。

2.2.2 单味中药 厚朴是木兰科植物厚朴或凹叶厚朴的干燥干皮、根皮及枝皮,发挥抗炎作用的有效成分是厚朴酚及和厚朴酚。CHANG 等^[36]研究发现和厚朴酚能抑制大鼠脓毒症的炎症反应,作用机制可能是抑制 NF- κ B 信号通路以及 NO 的表达。此外,和厚朴酚还可以通过抑制磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号转导通路达到抗炎的作用^[37]。

赤芍是毛茛科植物芍药或川赤芍的干燥根,抗炎的主要成分是芍药苷。张倩^[38]研究芍药苷对受细菌脂蛋白(BLP)攻击的人单核细胞 THP-1 的抗炎作用,结果发现,芍药苷体外作用于 THP-1 后,TNF- α 和 IL-6 较模型组显著降低,说明 TNF- α 和 IL-6 参与了脓毒症进展过程,而芍药苷对其表达有抑制作用。BLP 攻击后,THP-1 中 NF- κ B p65 明显增加,而芍药苷组 NF- κ B p65 低于模型组,揭示芍药苷对 NF- κ B p65 的表达有抑制作用,这可能是芍药苷治疗脓毒症的作用机制。

大蒜是百合科植物大蒜的鳞茎,有效成分是大蒜素,属于挥发油类,研究显示大蒜素具有抗炎、降脂、抗肿瘤、降血糖和调节机体免疫等作用,此外,大蒜素脂溶性好,能够透过血脑屏障,所以在脑病相关治疗方面发挥较大的作用^[39-41]。张鹏^[42]发现大蒜素治疗后大鼠血糖值及天冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT),尿素氮(BUN)值均下降,而且脓毒症大鼠组织细胞中 AST,ALT,BUN 值的含量对脓毒症预后有重要的作用。结果表明,大蒜素通过阻断 NF- κ B 激活,抑制 NF- κ B p65 表达,缓解大鼠脑组织炎性损伤,是其脑保护的可能机制之一。

2.2.3 中成药 血必净是王今达教授根据古方血府逐瘀汤衍化出来的经验方,主要由川芎、赤芍、红花、丹参、当归等活血化瘀类中药组成。主要用于拮抗内毒素、调节免疫、改善微循环等,在防治脓毒症的临床应用中有显著的作用。赵容顺等^[43]研究血必净对内毒素诱导的急性肺损伤兔肺组织的炎症因子以及信号通路的机制。与模型组相比,血必净组可缓解兔肺组织炎性病理状态,显著降低炎症因子 TNF- α ,IL-6,IL-8 的含量,抑制了 NF- κ B 的蛋白表达。说明血必净注射液抗炎机制可能是通过抑制 NF- κ B 的活性,阻断炎症因子的因子的合成与释放。王金平等^[44]以血必净干预盲肠结扎穿孔法制备的脓毒症大鼠模型,结果显示模型组血清中 TNF- α 的含量明显升高,逆转录(RT)-PCR 检测的 NF- κ B 基因表达增加。血必净注射液治疗后,肝组织病理状态好转,TNF- α 水平下降,肝组织中 NF- κ B mRNA 的含量减少,进一步说明其作用机制可能与抑制 NF- κ B 信号转导通路相关。

2.3 补益元气类中药 正气不足是脓毒症发病的重要机制之一。机体营卫之气不足,毒邪入侵,影响脏器功能,进一步导致瘀血、痰浊,引发此病。补益元气类中药可以补气行气,祛除淤血痰浊,使得脉络

通畅,减轻脏器损伤程度,有效缓解脓毒症症状,广泛用于临床使用。

2.3.1 单味中药 黄芪是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,主要成分有多糖、黄酮、皂苷等^[45]。闫智杰等^[46]研究发现黄芪多糖可有效改善脓毒症大鼠病理状态,减少 NF- κ B 的蛋白表达和 TNF- α 的含量,此外,还上调 Th1/Th2 型细胞因子及 CD4⁺/CD8⁺。表明黄芪治疗脓毒症的机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路和提高免疫功能有关。

人参是五加科植物人参的干燥根和根茎,抗炎的主要有效成分是人参皂苷。张苏^[47]发现,人参皂苷 Rb₁ 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型有治疗作用,可改善脓毒症小鼠肾脏组织病理状态,证明人参皂苷 Rb₁ 是通过促进 NF- κ B p65 进入细胞核,减少 TNF- α , IL-6, IL-1 β 的合成及分泌来缓解炎症症状。此外,人参皂苷 Rg₁ 不仅通过抑制 NF- κ B 信号通路,还可通过改善中性粒细胞的功能及抑制免疫细胞凋亡起到治疗脓毒症的作用^[48]。

2.3.2 中成药 参麦注射液来源于秦景明《证因脉治》的生脉饮,主要由红参片和麦冬 2 味中药组成,具有调节机体免疫、改善凝血、加强代谢等功能,主要成分有人参皂苷、人参多糖、麦冬皂苷和麦冬黄酮^[49]。何聪等^[50]观察发现 NF- κ B 信号通路在脓毒症发生过程中发挥重要作用,且与炎症指标呈负相关。参麦注射液联合中药大黄制剂可明显降低脓症患者体内的炎症因子 TNF- α , IL-6, IL-1 β 水平和 NF- κ B 表达量。说明参麦注射液联合中药大黄制剂治疗脓毒症的机制是调节 I κ B 的表达,抑制 NF- κ B,抑制促炎因子的合成和释放。石一杰等^[51]比较参麦注射液和西药对脓毒症患者的治疗效果和 NF- κ B 活性变化。表明参麦注射液临床效果显著, NF- κ B 的活性, C-反应蛋白, IL-6 的含量低于西药组。说明参麦注射液提高临床治愈率可能与抑制 NF- κ B 有关。

参附注射液源于《妇人良方》中的参附汤,由人参、附子两味中药组成,具有改善微循环、调节机体免疫等功能^[52]。胡占良等^[53]研究参附注射液能对急性坏死性胰腺炎大鼠的作用,结果显示参附注射液可抑制 NF- κ B 活化以及 TNF- α 过度表达,减少过氧化物的生成,抑制炎症因子的连锁反应,从而达到治疗脓毒症的作用。王蕾^[54]采用盲肠结扎穿孔制备脓毒症大鼠模型,观察参麦黄注射液干预后 NF- κ B 的活性和蛋白表达。结果表明参附注射液治疗后大鼠肝、肺、肾组织中的 NF- κ B p65 的蛋白表达量

均下降,表明参附黄注射液治疗脓毒症患者的机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关。基于 NF- κ B 信号通路的中药防治脓毒症的总结见表 1。

表 1 基于 NF- κ B 信号通路的中药防治脓毒症的研究总结
Table 1 Chinese materia medica for treatment of sepsis on NF- κ B signal pathway

| 按中医理论 中药分类 | 中药应用 |
|---------------|--------------------------------|
| 清热解毒类中药 | 中药复方 清瘟败毒饮、黄连解毒汤、大承气汤、 抗炎合剂 |
| | 单味中药 大黄、黄芩、连翘、栀子、穿心莲 |
| 活血化瘀类中药 | 中药复方 蒲和饮 |
| | 单味中药 厚朴、赤芍、大蒜 |
| | 中成药 血必净 |
| 补益元气类中药 | 单味中药 黄芪、人参片 |
| | 中成药 参麦注射液、参附注射液 |

3 展望

综上所述,基于 NF- κ B 信号通路,清热解毒、活血化瘀和补益元气 3 类中药通过多途径、多靶点协同作用,有效缓解了脓毒症的发生、发展,降低了脓毒症死亡率。NF- κ B 是一种多向性、多效性的调控因子,是致炎-抗炎的核心通路,在脓毒症的发生发展过程中发挥着至关重要的作用。大多数中药通过抑制 NF- κ B 的活性,达到治疗脓毒症的作用。但是过度抑制 NF- κ B 活性,会破坏促炎和抗炎平衡,机体免疫功能减弱,反而加重病情。因此,深入研究脓毒症过程中 NF- κ B 的抑制机制,开发 NF- κ B 特异性抑制剂是治疗脓毒症的关键,具有广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] Cawcutt K A, Peters S G. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11): 1572-1578.

[2] Mayr F B, Yende S, Angus D C. Epidemiology of severe sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1): 4-11.

[3] Lopez-Bushnell K, Demaray W S, Jaco C. Reducing Sepsis Mortality[J]. Medsurg Nurs, 2014, 23(1): 9-14.

[4] 刘毅, 宋诗铎, 王洪霞. ICU 医院感染相关脓毒症病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(3): 421-423.

[5] 赵国桢, 郭玉红, 李博, 等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1423-1429.

[6] 刘清泉, 张伟, 姜良铎. 瘀毒伤络、阻络病机与脓毒症

- [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 17(8): 199-200.
- [7] 王鹏程, 赵珊, 冯健, 等. 基于 NF- κ B 信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(10): 1556-1561.
- [8] 周霞, 凌斌, 孙洁, 等. HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路 与脓毒症关系的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(37): 101-103.
- [9] 王晶晶, 杨敬平, 齐明禄. TLR4 介导的信号通路 与脓毒症相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(4): 725-727.
- [10] LIU F, FU Y, WEI C, et al. The expression of GPR109A, NF- κ B and IL-1 β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes[J]. Ann Clin Lab Sci, 2014, 44(4): 443-448.
- [11] 冯玉玺, 李爱丽, 徐建欣. “三证三法”治疗脓毒症心 肌抑制的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2775-2777.
- [12] 王非, 骆仙芳, 赵玮, 等. 清瘟败毒饮影响急性肺损伤 大鼠肺组织 NF- κ B p65 表达的实验研究[J]. 中华中 医药学刊, 2011, 29(6): 1290-1295.
- [13] 王国全, 李莎, 余林中, 等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急 性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理 与临床, 2018, 34(3): 2-5.
- [14] 李翀, 翁书和, 梁莉萍, 等. 黄连解毒汤对脓毒症模型 小鼠肺损伤的保护作用及其机制研究[J]. 江苏中 医药, 2018, 50(3): 79-82.
- [15] 罗鹏. 大承气汤对多器官功能障碍综合征大鼠小肠 平滑肌线粒体凋亡途径和 NF- κ B、COX-2 蛋白表达影 响[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [16] 杨胜兰, 金阳, 沈霖, 等. 大承气汤含药血清对内毒素 刺激的人支气管上皮细胞表达 CVA-1、eNOs 和 NF- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1088-1094.
- [17] 李淑芳, 汪海慧, 闫国良. 抗炎合剂对脓毒症急性肺 损伤 TLR4/MyD88 信号通路的干预研究[J]. 上海中 医药杂志, 2017, 51(3): 177-180.
- [18] 张祎. 大黄基于 TLR4-MAPK-NF- κ B 炎症信号通路治 疗内毒素血症的相关分子机制研究[D]. 成都: 成都 中医药大学, 2015.
- [19] MENG G, LIU Y, LOU C. Emodin suppresses lipopolysaccharid-induced pro-inflammatory responses and NF- κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cell[J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(7): 1628-1644.
- [20] 奚百顺, 黄培志, 董朝阳, 等. 核因子 κ B 在黄芩苷对 脓毒症大鼠肾脏保护中的作用[J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 469-472.
- [21] 胡静, 马琳, 张坚, 等. 连翘的研究进展[J]. 中 药 学, 2012, 10(10): 760-764.
- [22] 曾小燕. 连翘酯苷 A 通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号 通路抗内毒素的实验研究[D]. 南昌: 南昌大 学, 2016.
- [23] 潘晓龙. 连翘苷对 LPS 诱导炎症反应的影响及分子 机制的研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2014.
- [24] 张毅. 连翘对内毒素作用下大鼠脾脏淋巴细胞 TLR4、NF- κ B、IL-6、IL-10 的影响[D]. 太原: 山西医科 大学, 2014.
- [25] 李杨, 周福军, 单洪, 等. 中药有效成分治疗脓毒症 的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 242-246.
- [26] SHI Q, CAO J, FANG L, et al. Geniposide suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE₂ and inflammatory cytokine by downregulating NF- κ B, MAPK and AP-1 signaling pathways in macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(2): 298-306.
- [27] HUANG L, WANG C, NAREN G, et al. Effect of geniposide on LPS-induced activation of TLR4-NF- κ B pathway in RAW264.7 macrophage cell line[J]. Chin J Cell Mol Imm, 2013, 29(10): 1012-1014.
- [28] ZHANG X, SUN C Y, ZHANG Y B, et al. Kegan Liyan oral liquid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway and MMP-9 expression[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186(20): 91-102.
- [29] WANG J, HOU J, ZHANG P, et al. Geniposide reduces inflammatory responses of oxygen-glucose deprived rat microglial cells via inhibition of the TLR4 signaling pathway [J]. Neurochem Res, 2012, 37(10): 2235-2248.
- [30] WANG J, TAN X F, Nguyen V S, et al. A quantitative chemical proteomics approach to profile the specific cellular targets of andrographolide, a promising anticancer agent that suppresses tumor metastasis [J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(3): 876-886.
- [31] ZHU T, WANG D X, ZHANG W, et al. Andrographolide protects against LPS-induced acute lung injury by inactivation of NF-kappaB [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56407.
- [32] 杨新娟. 穿心莲内酯对脓毒症大鼠肝损伤的保护 作用[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2296-2298.
- [33] 贺胜男. 穿心莲内酯对 LPS 诱导的炎症反应的抗炎 作用及其机制研究[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2017.
- [34] 朱涛. 穿心莲内酯通过抑制 NF- κ B 信号通路对 LPS 诱导的小鼠 ALI/ARDS 的保护机制的实验研究[D].

- 重庆:重庆医科大学,2013.
- [35] 肖蓉. 中药方“蒲和饮”对小鼠的抗炎效果及抗炎机制研究[D]. 重庆:西南大学,2014.
- [36] CHANG J, SHEN Y C, WANG Y H, et al. Honokiol protects rats against eccentric exercise-induced skeletal muscle damage by inhibiting NF-kappaB induced oxidative stress and inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 610(3):119-127.
- [37] Kim B H, Cho J Y. Anti-inflammatory effect of honokiol is mediated by PI3K/Akt pathway suppression[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(1):113-122.
- [38] 张倩. 芍药苷对 TLR2 介导的炎症反应信号转导途径的影响[D]. 南京:南京医科大学,2011.
- [39] 邵力钧, 单文卫. 大蒜素的临床应用进展[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(3):45-47.
- [40] 黄冬冬, 孙玉敏, 刘志金, 等. 大蒜素抑制脑缺血再灌注诱导细胞凋亡机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(4):755-756.
- [41] 李贯清, 刘宇, 王丽敏, 等. 脓毒症相关性脑病的诊断与治疗研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2011, 12(3):209-212.
- [42] 张鹏. 大蒜素对脓毒症大鼠脑保护机制的探讨[D]. 兰州:兰州大学,2014.
- [43] 赵容顺, 单浩洪, 吴伟鸿. 血必净对急性肺损伤兔核因子- κ B 活性变化的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(15):1179-1181.
- [44] 王金平, 李雯, 陈佳怡, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠肝组织 NF- κ B 基因表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(4):385-388.
- [45] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5):1246-1249.
- [46] 闫智杰, 贾宝辉, 陈军喜, 等. 黄芪多糖对脓毒症大鼠核因子- κ B 和 Th1/Th2 型细胞因子及 CD4⁺/CD8⁺ 比值的影响[J]. *江西医药*, 2011, 46(8):703-705.
- [47] 张苏. 人参皂苷 Rb₁ 对 LPS 引起全身炎症反应综合征累及肾损伤影响的研究[J]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [48] 邹云. 人参皂苷 Rg₁ 对脓毒症小鼠的治疗作用及机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2013.
- [49] ZHANG H J, WU Y J, CHENG Y Y. Analysis of 'SHENMAI' injection by HPLC/MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 31:175-183.
- [50] 何聪, 王显雷, 申雨旻, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症急性肾损伤患者炎症递质的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(25):2808-2809.
- [51] 石一杰, 单浩洪, 黎雪连, 等. 益气扶正法治疗 20 例脓毒症临床观察及其对血清核因子- κ B 活性变化的研究[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(18):194-196.
- [52] 尹明新. 参附注射液对脓毒症休克患者早期液体复苏临床疗效的 Meta-分析及临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
- [53] 胡占良, 吕志武, 张新宇, 等. 参附注射液对急性坏死性胰腺炎大鼠肠粘膜屏障保护作用的研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2008, 8(1):24-27.
- [54] 王蕾. 参附黄注射液对脓毒症大鼠的器官保护作用及其分子机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.

[责任编辑 周冰冰]