

# 中药注射剂和中药提取物治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展<sup>△</sup>

侯一楠<sup>1\*</sup>, 梁群<sup>2#</sup>, 杨俊<sup>3</sup>, 潘郭海容<sup>1</sup>, 王广军<sup>1</sup>, 杨露<sup>1</sup> (1. 黑龙江中医药大学临床医学院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院重症医学科, 哈尔滨 150040; 3. 怀化市第二人民医院血液肿瘤科, 湖南怀化 418000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0120-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.025



**摘要** 脓毒症急性肺损伤是一种危及生命的疾病并发症,当身体对感染作出反应时出现,目前是重症监护病房死亡的主要原因。近年来,中药在脓毒症急性肺损伤治疗中的应用趋势日益广泛,强调使用中药的主要功效及有效成分来平衡对感染的免疫反应,包括清热和毒素,增强身体抵抗力。本文概述了中药注射剂和中药提取物在脓毒症急性肺损伤治疗中的应用现状,总结中药治疗脓毒症肺损伤的作用机制,提出了应用中药治疗脓毒症急性肺损伤的建议,为临床研究和基础研究提供更多的思路 and 方向。

**关键词** 脓毒症急性肺损伤; 中药注射剂; 中药提取物; 研究进展

## Progress of Traditional Chinese Medicine Injections and Extracts in the Treatment of Sepsis-Induced Acute Lung Injury<sup>△</sup>

HOU Yanan<sup>1</sup>, LIANG Qun<sup>2</sup>, YANG Jun<sup>3</sup>, PAN Guohairong<sup>1</sup>, WANG Guangjun<sup>1</sup>, YANG Lu<sup>1</sup> (1. Clinical Medical College, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Dept. of Critical Medicine, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3. Dept. of Hematology and Oncology, Huaihua Second People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China)

**ABSTRACT** Sepsis-induced acute lung injury is a life-threatening disease complication that occurs when the body responds to infection and is currently the leading cause of death in intensive care units. In recent years, traditional Chinese medicine has been widely used in the treatment of sepsis-induced acute lung injury. Emphasis is placed on using the main effects and active ingredients of traditional Chinese medicine to balance the immune response to infection, including clearing heat and toxins and strengthening the physical resistance. This paper outlines the current application of traditional Chinese medicine injections and extracts in the treatment of sepsis-induced acute lung injury, summarizes the mechanism of action of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis-induced acute lung injury, and proposes the application of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis-induced acute lung injury to provide more ideas and directions for clinical research and basic research.

**KEYWORDS** Sepsis-induced acute lung injury; Traditional Chinese medicine injections; Traditional Chinese medicine extracts; Research progress

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,由宿主对感染的反应失调引起<sup>[1]</sup>。常见的感染部位为肺、肾、肝等多个脏器。急性肺损伤是以低氧血症和呼吸困难为主要表现的非心源性肺水肿,是脓毒症已知的严重并发症之一。有研究随机

纳入 2 322 例脓毒症患者,分别来自多家医院的 44 个重症监护病房,其中合并急性肺损伤的患者占总患者数的 68.2%,且病死率也很高<sup>[2]</sup>。目前,中药作为一种综合的方法,为急性和危重症疾病的治疗提供了一种新的可能<sup>[3]</sup>。除了常规治疗外,还可以选择中药注射剂或中药提取物对脓毒症急性肺损伤进行治疗。本文综述了中医药在脓毒症急性肺损伤治疗中的应用,回顾并总结相关研究,梳理其机制和治疗特点,以期研发或制备新药提供更多的思路 and 方向。

### 1 中医对脓毒症肺损伤的认识

传统意义上认为,脓毒症肺损伤属于中医学“温病”范畴,

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81974557)

\* 硕士研究生。研究方向:中西医结合重症医学。E-mail: 1319837127@qq.com

# 通信作者:主任医师,博士,博士后,二级教授,博士生导师,长江学者。研究方向:中西医结合急诊、重症医学。E-mail: 2955271723@qq.com

其症状与《难经·五十八难》中“伤寒有五,有中风,有伤寒,有湿温,有热病,有温病”所说的风温、湿温证型相似<sup>[4]</sup>。张仲景在《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》中提到“上气”,指气喘、肩息、不能平卧的证候,属于临床的“喘证”。故根据脓毒症急性肺损伤的临床表现,如呼吸窘迫、顽固性低氧血症、呼吸衰竭等,可以将急性肺损伤归类于“喘证”“喘脱”和“暴喘”范畴。“热”“毒”为本病的发病基础,“痰”为本病的主要病理产物,“瘀”为本病的主要致病因素,四种因素相互作用而发病;由于毒邪亢盛,正气不足,耗气伤津,脏腑功能受损,导致热毒、痰浊、瘀血等相互搏结,肺脏宣发肃降功能受损,致呼吸不畅,节律不一,和缓无度而喘;邪热犯肺、瘀血阻络、热毒内蕴、痰热上扰为其发病过程中常见的几种证型<sup>[5]</sup>。

## 2 中药注射剂

中药注射制剂的研发,既保留了传统中药的疗效特色,又可以体现出西药疗效迅速的特点,并且中药注射剂与临床上的其他注射用药相比安全性更高、治愈率更高、不良反应更小<sup>[6]</sup>。

### 2.1 血必净注射液

血必净注射液由5味中药(川芎、红花、丹参、赤芍和当归)配伍而成,是我国目前有效治疗脓毒症的中药注射剂中最常用的品种之一。毕希乐等<sup>[7]</sup>通过动物实验发现,脓毒症大鼠的血清中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平明显升高,并且会激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),使得炎症反应进一步扩大,血必净注射液可同时降低TNF- $\alpha$ 水平,提高血清活化蛋白C水平和NF- $\kappa$ B的表达,改善微循环,缓解脓毒症急性肺损伤的相应症状,从而降低病死率。刘英等<sup>[8]</sup>纳入92例脓症患者进行分组对照观察,发现血必净注射液可抑制血清中高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的释放,这种炎症介质的释放是导致脓毒症急性肺损伤的常见因素,因此,血必净注射液可以有效缓解脓毒症急性肺损伤患者的病情。

### 2.2 丹参注射液

丹参为活血调经之要药,具有活血散瘀、凉血消痈、养心通脉的功效。丹参注射液是仅由丹参这一味中药制成的中药注射剂,丹参酮II A、隐丹参酮、咖啡酸和丹参素等为其主要成分<sup>[9]</sup>。夏燕亮等<sup>[10]</sup>将丹参注射液腹腔注射到脓毒症急性肺损伤动物模型中,检测肺组织和血液中的TNF- $\alpha$ 水平,发现丹参注射液干预后大鼠肺组织和血液中的TNF- $\alpha$ 水平明显降低,表明丹参注射液可减轻大鼠肺组织的渗出,同时可减轻大鼠肺部的急性炎症反应,故可以改善脓毒症急性肺损伤的发生发展。郭敏<sup>[11]</sup>通过实验研究发现,丹参酮II A通过对凝血的调节,可减少肺微小血栓的形成,减轻炎症水平,使用中低剂量的丹参酮II A磺酸钠可有效干预急性肺损伤。

### 2.3 参麦注射液

参麦注射液源自《证因脉治》中的生脉饮,是由红参和麦冬2味中药制备而成的纯中药制剂,其主要成分有人参皂苷、麦冬皂苷等<sup>[12]</sup>。张晓忠等<sup>[13]</sup>根据数据分析发现,与脓毒症发生发展相关的重要炎症因子为TNF- $\alpha$ ,而参麦注射液可干预TNF- $\alpha$ 的合成及释放,抑制其活性,可使免疫功能提高,使炎症反应减轻。从药理学上来讲,人参皂苷Rg1有抑制炎症的

作用<sup>[14]</sup>。张振波等<sup>[15]</sup>对人参皂苷Rg1联合亚胺培南治疗脓毒症急性肺损伤进行对比观察,得出结论,人参皂苷Rg1可使血氧指数升高的同时降低肺脏湿/干质量比(W/D),改善炎症细胞浸润,降低肺泡灌洗液中多种炎症因子水平及NF- $\kappa$ B的表达,并且该药与抗菌药物联合应用时抗炎作用更强。

### 2.4 痰热清注射液

痰热清注射液的主要功效为清热、解毒、化痰,方中使用苦寒之黄芩以清热解毒、燥湿泻火,为君药;山羊角清热镇惊解毒,熊胆粉清热解暑化痰,两药合用共为臣药;清热解毒、疏散风热之金银花、连翘为佐药,可使本方兼有宣透肺热的功效,目前该注射剂已被广泛应用于临床治疗中<sup>[16]</sup>。潘雯等<sup>[17]</sup>通过动物实验,观察痰热清注射液针对盲肠结扎穿孔术制作的脓毒症休克小鼠模型免疫系统细胞因子的影响,发现给予不同剂量的痰热清注射液后,各组小鼠血清白细胞介素(IL)6、TNF- $\alpha$ 和IL-10水平都有不同程度的降低,得出结论,痰热清注射液可降低淋巴细胞凋亡导致的一系列免疫抑制状态,可在脓毒症状态下抑制小鼠免疫系统的炎症反应。也有研究结果发现,痰热清注射液可抑制NF- $\kappa$ B信号转导通路活性,可降低IL-6水平,达到减轻肺组织损伤、缓解急性肺损伤的效果<sup>[18]</sup>。

## 3 中药提取物

近年来,经过对中药成分的分析与研究,越来越多的中药有效成分被提取出来。也有大量的动物实验证实,这些中药提取物对脓毒症急性肺损伤有一定的治疗作用。大多数提取出来的有效成分,其作用机制一般主要为抗炎、抗肿瘤、活血、益肺和抗氧化等。

### 3.1 白杨素

白杨素(化学名称为5,7-二羟基黄酮)提取自紫葳科植物木蝴蝶,丰富存在于蜂胶中,主要作用有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等。马建齐等<sup>[19]</sup>观察了脓毒症急性肺损伤大鼠模型炎症因子TNF- $\alpha$ 的表达,发现白杨素可以抑制TNF- $\alpha$ 的表达。王玲等<sup>[20-21]</sup>通过观察脂多糖诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠模型肺组织转录激活子(STAT)1、STAT3、环氧合酶-2(COX-2)和一氧化氮合酶(NOS)的表达,发现白杨素对STAT1、STAT3、COX-2和NOS的表达均有抑制作用,这可能是白杨素可以使脓毒症大鼠的肺损伤情况减轻的原因之一。白静慧等<sup>[22]</sup>通过动物实验发现,白杨素的抗炎作用可以抑制脓毒症急性肺损伤中HMGB1被过度激活,这可能是其减轻脓毒症急性肺损伤的原因之一。

### 3.2 姜黄素

姜黄素取自姜科植物姜黄的根茎,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用,是姜黄中最主要的生物活性成分<sup>[23]</sup>。有研究结果表明,姜黄素可使脓毒症急性肺损伤大鼠HMGB1蛋白的表达以及血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 的含量降低,说明姜黄素对脓毒症急性肺损伤有一定的治疗作用<sup>[24]</sup>。马建齐等<sup>[25]</sup>的研究发现,姜黄素的强效抗炎作用可减少肺组织炎症细胞渗出,可使肺脏W/D降低,可以减少血清中TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,提示姜黄素可以通过调节Notch2/Hes-1通路来控制炎症反应,从而对脓毒症急性肺损伤起到治疗作用。肖雪飞等<sup>[26]</sup>通过实验,发现姜黄素可以抑制NF- $\kappa$ B活性,与

其抗炎作用相关,这一机制可使 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 的表达水平降低。

### 3.3 大黄素

大黄素具有抗炎、抗氧化应激及免疫调节等作用,是从大黄中提取出的主要有效单体<sup>[27]</sup>。苏华<sup>[28]</sup>的研究结果显示,大黄素的抗氧化应激、抗炎作用可以使抗氧化酶活性增加,减少自由基的损害,并且可以降低血清中 IL-6、IL-7 水平,从而抑制全身炎症反应。孙燕妮等<sup>[29]</sup>通过动物实验观察发现,大黄素可以通过促进机体肺水清除率,来减轻脓毒症急性肺损伤的程度。陈亮等<sup>[30]</sup>的研究发现,大黄素可以抑制 TNF- $\alpha$ 、IL- $\beta$  水平及 NF- $\kappa$ B 的活性,可使机体的炎症达到平衡,缓解肺损伤及肺水肿,减轻脓毒症急性肺损伤。

### 3.4 苷类中药提取物

苷类成分多分布在植物的根、花或者果实中,根据药物自身的性质不同,炮制的方式也有不同的选择<sup>[31]</sup>。

3.4.1 虎杖苷:虎杖苷是从虎杖(蓼科蓼属)的干燥根茎中提取得到的,其分子结构中有 3 个酚羟基,推测虎杖苷可提高超氧化物歧化酶活性、清除有害氧自由基,达到抗氧化的作用,可通过对 HMGB1/NF- $\kappa$ B/Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路激活的抑制,对脓毒症急性肺损伤起到治疗作用,也可以通过沉默信息调节因子 2 相关酶 3 促进叉头框蛋白 O3 的去乙酰化,同时促进 PINK1-Parkin 线粒体的自噬,从而减轻脓毒症急性肺损伤大鼠的炎症反应和氧化应激<sup>[32-34]</sup>。

3.4.2 人参皂苷 Rg1:人参属于五加科人参属植物,其特征性成分为人参皂苷<sup>[35-36]</sup>。经研究发现,人参皂苷 Rg1 能显著降低脓毒症小鼠的肺脏 W/D,提高血液中的氧合指数,下调肺泡灌洗液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 NF- $\kappa$ B 水平,同时下调肺组织中 NF- $\kappa$ B p65 的表达,提示人参皂苷 Rg1 单用和联合抗菌药物均能够抑制脓毒症小鼠的肺脏炎症,以抗菌药物治疗脓毒症时可考虑联合使用人参皂苷 Rg1<sup>[15]</sup>。

3.4.3 龙胆苦苷:龙胆苦苷为环烯醚萜苷类,是中药秦艽和龙胆草中的活性成分。龙胆苦苷可以降低 TLR4 的表达,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,从而减轻肺部中性粒细胞的炎性渗出和细胞浸润情况,减轻炎症反应,从而对脓毒症急性肺损伤的肺脏起到保护作用<sup>[37-38]</sup>。

3.4.4 三七皂苷 R1:三七具有消炎、活血、通脉、止痛等功效,三七皂苷 R1 是从其根系中提取出的有效活性物质<sup>[39]</sup>。三七皂苷 R1 可显著降低肺脏 W/D,减轻肺部炎症,可改善脓毒症急性肺损伤大鼠肺部损伤情况,降低血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量,同时通过对促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 1、MAPK3、IL-1 $\beta$  和 CC 趋化因子受体 2 等靶点的调控,来调节炎症相关通路,可从多靶点、多环节、多角度实现抗急性肺水肿<sup>[40]</sup>。

3.4.5 芍药苷:芍药苷是从牡丹、白芍和赤芍中提取出来的一种水溶性单萜类糖苷,主要作用有抗炎、抗肿瘤、镇静镇痛和免疫调节等<sup>[41]</sup>。芍药苷可使肺组织中炎症因子 TNF-F- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平明显降低,使脓毒症急性肺损伤动物模型肺组织中超氧化物歧化酶活性增加、丙二醛含量降低,肺组织中核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 以及血红素氧合酶-1 蛋白和 mRNA 表达水平升高,Ke1ch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1

(Keap1) 蛋白和 mRNA 表达水平降低,说明芍药苷可以激活 Nrf2/Keap1 信号通路,使得氧化应激损伤和炎症反应均降低,对急性肺损伤的肺组织发挥保护作用<sup>[42]</sup>。

## 4 讨论

中药成分的特殊性及中药自身结构的特殊性,使其常在治疗中表现出双向调节的作用,可以同时针对多个靶点起到相应的药理治疗作用<sup>[43]</sup>。通过总结上述已发表的数据,表明在脓毒症治疗中联合应用中药优于西药单独治疗。但目前尚无脓毒症急性肺损伤方面普遍公认的中医疗效评价标准。因此,可以在这一研究领域引入具有针对性的系统规范指导。应充分发挥中西医各自的治疗优势,取长补短,务必切实加强中医疗法的基础研究,挖掘中药治疗脓毒症的潜力,为治疗脓毒症急性肺损伤提供新的思路,并且可以发掘出一些新的药物来增强治疗效果或者起到辅助治疗的作用,尽早推动中医药特色治疗的现代化和规范化。

## 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] LUO Y, WANG C Z, HESSE-FONG J, et al. Application of Chinese medicine in acute and critical medical conditions [J]. Am J Chin Med, 2019, 47(6): 1223-1235.
- [4] 肖莹莹, 周仙仕, 唐光华. 脓毒症患者中医证候与预后的关系 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 224-227.
- [5] 卢悦, 张平平, 王东强, 等. 急性肺损伤中医病因病机的探讨 [J]. 中国中急危重症, 2020, 29(2): 280-282.
- [6] 林红, 钱蕾, 吴剑蓉. 中成药注射液的合理使用 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(9): 1423-1424.
- [7] 毕希乐. 血必净注射液对脓毒症大鼠急性肺损伤治疗作用的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [8] 刘英, 周明锴, 楚紫栋, 等. 血必净对脓毒症急性肺损伤 HMGB1 水平的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(3): 149-151.
- [9] 张慧杰, 任晓亮, 孙立丽, 等. 丹参注射液研究进展 [J]. 中兽药, 2016, 14(11): 1168-1173.
- [10] 夏燕亮, 刘昕. 丹参对大鼠脓毒症急性肺损伤发生中 TNF- $\alpha$  的影响及对肺的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(6): 14-17.
- [11] 郭敏. 丹参酮 II A 对脓毒症急性肺损伤大鼠炎症及凝血失衡的治疗作用 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [12] 余健, 辛艳飞, 宣尧仙. 参麦注射液药理作用的物质基础研究进展 [J]. 医药导报, 2013, 32(4): 497-500.
- [13] 张晓忠, 杨广, 李健. 参麦注射液对脓毒症临床指标影响的 Meta 分析 [J]. 中国中急危重症, 2017, 26(11): 1903-1906.
- [14] GAO J, WAN F, TIAN M, et al. Effects of ginsenoside-Rg1 on the proliferation and glial-like directed differentiation of embryonic rat cortical neural stem cells *in vitro* [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8875-8881.
- [15] 张振波, 徐秋萍. 人参皂苷 Rg1 联合抗生素治疗小鼠脓毒症急性肺损伤 [J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(3): 371-375.

(下转第 128 页)