

中药调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的作用机制研究进展[△]

李洋^{1*},张瑞芬^{2#},贾婷婷²,张海荣²,赵建²,黄新生²,李 晓²,钟 鑫²(1.内蒙古医科大学中医临床医学院,呼和浩特 010050;2.内蒙古自治区中医医院重症医学科,呼和浩特 010050)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1530-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.20



摘要 脓毒症肺损伤是脓毒症并发多器官功能障碍综合征中极为常见的一种,炎症反应和氧化应激失衡是其关键的病理机制。核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)信号通路作为抗炎、抗氧化应激的重要通路,在脓毒症肺损伤的发生发展过程中具有重要作用。本文通过对近10年内中药调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的相关研究进行综述的结果显示,14种中药有效成分(包括黄酮类、萜类、生物碱类、皂苷类、酚类5类化合物)、6种中药复方(包括清热解毒、通里攻下、扶正固本3类方剂)能够通过激活Nrf2信号通路及干预Kelch样ECH关联蛋白1、血红素加氧酶1、抗氧化响应元件、腺苷一磷酸活化的蛋白激酶等相关通路来抑制炎症反应和氧化应激,从而减轻脓毒症肺损伤。

关键词 中药;有效成分;复方;脓毒症;肺损伤;Nrf2信号通路

Research progress on the mechanism of action of traditional Chinese medicine regulating Nrf2 signaling pathway to improve sepsis-induced lung injury

LI Yang¹, ZHANG Ruifen², JIA Tingting², ZHANG Hairong², ZHAO Jian², HUANG Xinsheng², LI Xiao², ZHONG Xin²(1. College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;2. ICU, Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT Sepsis-induced lung injury is a common type of sepsis complicated with multiple organ dysfunction syndrome, whose uncontrolled inflammatory response and oxidative stress are the key pathological mechanisms. As an important pathway of anti-inflammatory and anti-oxidative stress, the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway is very important in the occurrence and development of sepsis-induced lung injury. This review summarizes relevant research conducted over the past decade on the regulation of the Nrf2 signaling pathway by traditional Chinese medicine (TCM) to ameliorate sepsis-induced lung injury. It has been found that 14 kinds of TCM effective ingredients (including five types of compounds: flavonoids, terpenes, alkaloids, saponins, phenols) and 6 kinds of compound preparations (including three types of formulas: heat-clearing and detoxifying formulas, purgative formulas for promoting bowel movement, and formulas for reinforcing vital qi and consolidating the constitution) can inhibit inflammatory responses and oxidative stress by activating Nrf2 signaling pathway and intervening in related pathways such as those involving Kelch-like ECH-associated protein 1, heme oxygenase-1, antioxidant response element and AMP-activated protein kinase, thereby alleviating sepsis-induced lung injury.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; effective ingredients; compound preparations; sepsis; lung injury; Nrf2 signaling pathway

脓毒症肺损伤是脓毒症并发多器官功能障碍综合征中极为常见的一种。在脓毒症发生时,机体固有免疫

△基金项目 国家自然科学基金项目(No.82460889);国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(No.国中医药人教函[2022]256号);内蒙古自治区公立院科研联合基金科技项目(No.2023GLLH0119);内蒙古自治区中医药(蒙医药)中青年领军人才培育项目(No.2022-RC004)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail:1310933694@qq.com

通信作者 主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail:15849112400@163.com

在病原体的刺激下被激活,引发大量炎症介质释放并诱发氧化应激;与此同时,机体凝血系统也被激活,导致中性粒细胞异常活化并释放蛋白酶等物质;随后,在上述多重因素的共同作用下,肺泡内皮屏障受到严重破坏、肺泡灌注负荷明显增加,最终导致了脓毒症肺损伤的发生^[1]。传统医学虽无“脓毒症肺损伤”这一病名,但其临床症状与中医学中的某些病症相似。该病以高渗透性肺水肿和肺泡液体增多为主要病理特征,临床表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫,具体症状包括呼吸困难、气短、呼吸急促、咳嗽等^[2],这些表现与《黄帝内经·灵枢》中

“故肺病者，喘息鼻张……”及“邪在肺……上气喘，汗出，喘动肩背”等论述相吻合。因此，可将脓毒症肺损伤归于“喘证”“暴喘”“喘脱”等中医病症范畴^[3]。

目前，脓毒症肺损伤的治疗主要包括控制感染源、使用有效抗微生物药物、液体复苏及器官支持治疗等措施，虽取得了一定成效，但患者病死率仍高达40%^[4]。此外，其高昂的治疗费用也给患者及社会医疗体系造成了沉重的经济负担。因此，深入研究脓毒症肺损伤的病理机制及具体作用通路、开发更有效的治疗药物，对于改善患者预后、减轻医疗卫生压力具有重要意义。

核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路可参与多种细胞生理病理活动，因具有显著的抗炎、抗氧化应激等活性，现已成为脓毒症及其并发症治疗领域的研究热点之一^[5]。研究表明，中药可通过调控Nrf2信号通路来发挥抗炎、抗氧化应激等作用，从而减轻脓毒症肺损伤^[6]。基于此，本文对近10年内中药调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的相关研究进行综述，以期为该病的临床治疗及药物研发提供参考。

1 Nrf2信号通路概述及其作用机制

Nrf2信号通路属碱性亮氨酸拉链转录因子家族，是机体维持氧化还原平衡、调控炎症反应的关键通路^[7]。在正常状态下，Nrf2与Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合，使Nrf2处于被抑制的状态，并通过泛素化途径降解；当细胞受到细菌或外源性有毒物质刺激时，Keap1的半胱氨酸残基会被修饰，从而使与之耦联的Nrf2被释放并转移至细胞核内，与小肌肉腱膜纤维肉瘤蛋白(简称“小Maf蛋白”)结合形成二聚体，这一二聚体可结合抗氧化响应元件(antioxidant response element, ARE)位于细胞核内的DNA，进而启动一系列抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶{如血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferases, GSTs)、NAD(P)H醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]等}编码基因的转录，上述蛋白和酶活化后可进一步清除细胞内过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、亲电试剂等有害物质，从而减少细胞的氧化损伤、维持细胞内的氧化还原平衡，在细胞防御保护机制中具有关键作用^[8]。Nrf2信号通路的作用机制见图1。

2 Nrf2信号通路在脓毒症肺损伤中的作用

对于脓毒症所引发的肺损伤，其发病机制十分复杂，关键因素包括氧化应激和炎症反应失衡^[9-10]。研究指出，Nrf2信号通路的激活在脓毒症肺损伤的防护过程中具有关键作用，该信号通路可通过与下游通路协同作

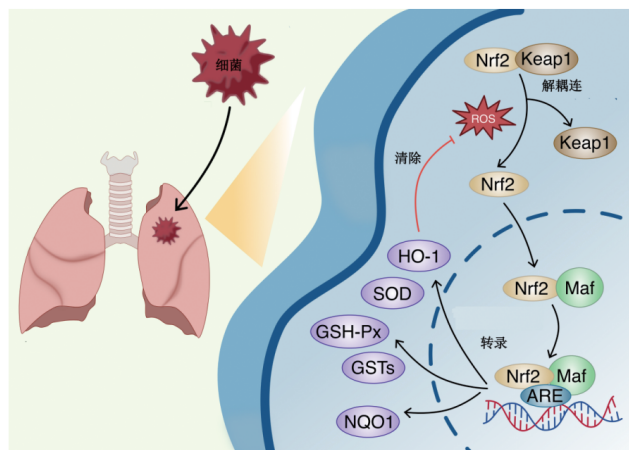


图1 Nrf2信号通路的作用机制

用而有效抑制氧化应激及炎症反应，从而发挥对脓毒症肺损伤的改善作用^[11]。以Nrf2/ARE通路为例，当Nrf2进入细胞核后，与小Maf蛋白形成异二聚体；该复合物与ARE结合，激活抗氧化酶和Ⅱ相解毒酶编码基因的表达，最终减轻肺组织的氧化应激损伤^[12]。又以磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又名Akt)/Nrf2信号通路为例，当机体处于氧化应激状态时，PI3K被激活后可将磷脂酰肌醇4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸，从而激活Akt，激活后的Akt可促使Nrf2发生磷酸化，以此来抑制细胞凋亡、调节细胞代谢、增强Nrf2活性，最终发挥对肺损伤的改善作用^[13]。再以促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/Nrf2通路为例，在氧化应激条件下，MAPK家族的胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)、p38 MAPK和c-Jun氨基端激酶亚群将被激活，这些激酶可通过磷酸化作用而使Nrf2活化，从而参与调控肺部炎症和氧化应激反应，减轻组织损伤；同时，该通路还能与其他Nrf2激活途径相互协同，共同改善脓毒症肺损伤^[14]。最后以Nrf2/核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路为例，在正常状态下，细胞内的NF-κB与NF-κB抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)处于结合状态；当受到刺激后，IκB会发生磷酸化降解，使NF-κB移位至细胞核以调控促炎因子等的表达，而Nrf2则可通过调控NF-κB活性来维持炎症反应的动态平衡，从而防止肺组织受到过度损伤^[15]。上述下游通路并非独立工作，而是相互交织、彼此影响，如PI3K/Akt信号通路和Nrf2/ARE信号通路紧密协作，可增强Nrf2的活性，促使其与ARE结合，强化抗氧化基因的表达；MAPK/Nrf2信号通路与其他通路相互配合，可推动Nrf2的磷酸化，使其进入细胞核启动相关基因的转录；同时，激活的Nrf2亦可通过Nrf2/NF-κB信号通路来调控炎症，而炎症和氧化应激又

能触发其他通路^[11]。总之,这些不同的下游通路之间相互联系,共同保护肺组织,抵御脓毒症肺损伤。

3 中药调控 Nrf2 信号通路对脓毒症肺损伤的影响

3.1 中药有效成分

3.1.1 黄酮类化合物

黄芩素是从中药黄芩根部中提取出的一种黄酮类化合物。Meng 等^[16]研究发现,黄芩素能显著降低脓毒症急性肺损伤小鼠的炎症因子[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 16(interleukin-16, IL-6)、IL-1 β]水平,提高肺组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达水平。该研究表明,黄芩素缓解脓毒症急性肺损伤的作用可能与激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

山姜素是姜科植物草豆蔻的重要活性成分之一。任辉邦等^[17]研究显示,山姜素可有效下调脓毒症急性肺损伤大鼠促炎因子表达并提高抑炎因子水平;此外,该成分还可显著上调大鼠肺组织中 Nrf2、HO-1 蛋白的表达。该研究初步证实,山姜素可激活 PI3K/Nrf2/HO-1 信号通路,抑制炎症反应及氧化应激,改善脓毒症大鼠的急性肺损伤。

姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取到的一种黄酮类化合物。王舒等^[18]研究显示,姜黄素能显著降低脓毒症急性肺损伤大鼠丙二醛(malondialdehyde, MDA)及炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,提高 SOD 水平和 Nrf2、HO-1 mRNA 及蛋白的表达水平,改善大鼠肺损伤,保护肺组织。该研究提示,姜黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠具有改善作用,其作用可能与调控 Nrf2/Keap1 信号通路及其相关因子的表达密切相关。

飞燕草素是一种来源于飞燕草、夏枯草等多种植物的黄酮类化合物。刘美岑等^[19]研究显示,飞燕草素能够显著降低脓毒症急性肺损伤小鼠的死亡率和肺组织中核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白、剪切的胱天蛋白酶 1 (cleaved caspase-1) 的表达水平,上调 Nrf2 蛋白的表达水平,改善其肺组织肿胀、充血、炎症细胞浸润等病理改变。该研究初步证实,飞燕草素可通过激活 Nrf2 信号通路、抑制 NLRP3 炎症小体活化来减轻脓毒症小鼠的急性肺损伤。

3.1.2 萜类化合物

泽泻三萜为中药泽泻的主要成分之一。黄小强等^[20]通过腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的方式构建脓毒症急性肺损伤小鼠模型,并应用泽泻三萜对造模成功的小鼠进行干预,结果显示,经泽泻三萜干预后,小鼠肺组织中 Nrf2、HO-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 亚型的表达水平均较模型小鼠显著升高($P <$

0.05),肺组织损伤也有明显缓解。该研究初步证实,泽泻三萜可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来调节氧化应激,从而减轻脓毒症急性肺损伤小鼠的肺组织氧化损伤。

阿里红三萜酸是从阿里红中提取的一种三萜类化合物。相关研究显示,阿里红三萜酸可显著降低急性肺损伤小鼠的 MDA 水平,提高 SOD、GSH-Px 水平,抑制 Keap1 蛋白及 mRNA 的表达,促进 Nrf2、HO-1 蛋白及 mRNA 的表达,改善脓毒症急性肺损伤小鼠的呼吸功能。该研究初步证实,阿里红三萜酸可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来减轻小鼠的急性肺损伤^[21]。

芍药苷是一种从芍药科植物中提取的单萜苷类化合物。凌林等^[22]采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)建立脓毒症急性肺损伤大鼠模型,并予芍药苷进行干预,结果显示,与模型组大鼠比较,芍药苷组大鼠肺组织中炎症因子及 MDA 含量均显著降低, SOD 活性显著增加, Nrf2 及 HO-1 蛋白的表达均显著上调, Keap1 蛋白的表达显著下调($P < 0.05$),肺组织损伤明显改善。该研究表明,芍药苷可调控 Nrf2/Keap1 信号通路,抑制氧化应激,从而减轻脓毒症急性肺损伤。

橙花叔醇是一种存在于生姜、香茅等精油中的脂肪族倍半萜醇类化合物。Ni 等^[23]研究表明,橙花叔醇可明显上调脓毒症急性肺损伤小鼠腺苷一磷酸活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、Nrf2、HO-1 的表达,改善肺泡-毛细血管屏障损伤,提示该成分可通过激活 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路来改善脓毒症肺损伤。

3.1.3 生物碱类化合物

青藤碱是从中药青风藤的根和茎中提取的一种天然生物碱。曾琪等^[24]研究发现,盐酸青藤碱对脓毒症急性肺损伤小鼠的体内炎症有明显的抑制作用,并可提高其 Nrf2 蛋白的表达水平、降低 NF- κ B 蛋白的表达水平。王慧等^[25]发现,青藤碱能显著增加脓毒症急性肺损伤大鼠的 SOD 活性,降低 MDA、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平,缓解肺组织病理损伤,上调 Nrf2、HO-1 蛋白及 mRNA 的表达,下调 Keap1 蛋白及 mRNA 的表达。以上研究均证实,青藤碱及其盐酸盐可通过激活 Nrf2 信号通路来改善脓毒症引起的急性肺损伤。

3.1.4 皂苷类化合物

黄芪甲苷是从黄芪中分离提纯的一种三萜类皂苷成分。赵红英等^[26]研究显示,与脓毒症急性肺损伤组比较,黄芪甲苷组小鼠的肺损伤积分、Keap1 表达及髓过氧化物酶活性、MDA 含量均显著降低或下调, Nrf2、HO-1 表达及 SOD、GSH-Px 活性均显著升高或上调($P < 0.05$)。该研究提示,黄芪甲苷对脓毒症小鼠急性肺损伤具有改善作用,其机制可能与调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路相关。

人参皂苷 Rg₁ 是从人参中分离得到的一种纯化皂苷。吉其舰^[27] 研究显示, 人参皂苷 Rg₁ 能提高脓毒症急性肺损伤/呼吸窘迫综合征小鼠肺上皮细胞的自噬水平, 增强 Nrf2 的含量并抑制磷酸化 NF-κB p65 (以下简称“p-p65”) 的表达, 进而减少肺上皮细胞凋亡。该研究表明, 人参皂苷 Rg₁ 可通过增强肺上皮细胞自噬、促进 Nrf2 表达、抑制 NF-κB p65 磷酸化来改善小鼠的急性肺损伤。

3.1.5 酚类化合物

芍药醇属酚类化合物, 是中药牡丹皮的主要活性成分。金焕治等^[28] 在探讨芍药醇对大鼠脓毒症肺损伤的影响时发现, 在芍药醇的干预下, 大鼠肺组织中 MDA 和炎症因子 TNF-α、IL-6、转化生长因子 β (transforming growth factor-β, TGF-β) 水平均较模型大鼠显著降低, 总抗氧化能力和过氧化氢酶、SOD 活性均显著增强, B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 Nrf2 蛋白的表达均显著上调, cleaved caspase-9 和高迁移率族蛋白 B1 的表达均显著下调 (P<0.05)。该研究表明, 芍药醇可通过激活 Nrf2 信号通路来抑制模型大鼠的炎症反应、氧化应激及细胞凋亡, 从而改善脓毒症肺损伤。

绿原酸是广泛存在于蕨类植物中的一类多酚类化合物。王翔等^[29] 以绿原酸对脓毒症肺损伤大鼠进行干预, 结果显示, 绿原酸提高了模型大鼠的存活率以及肺组织中 SOD 水平和 Nrf2、HO-1、NQO1 等蛋白的表达量, 同时显著降低了肺组织细胞的凋亡率。该研究证实, 绿原酸能够抑制脓毒症所致氧化应激反应, 减少炎症因子及自由基生成, 其改善脓毒症肺损伤的作用与激活 Nrf2 信号通路有关。

异丹叶大黄素是含有芪类结构的多酚类化合物, 是小叶买麻藤的主要活性成分之一。姚培宇^[30] 在探讨小叶买麻藤对小鼠脓毒症急性肺损伤的影响时发现, 其活性成分异丹叶大黄素可促使模型小鼠体内的 Nrf2 发生易位, 而上调其下游靶蛋白 HO-1、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基的表达。该研究表明, 异丹叶大黄素可通

过激活 Nrf2/HO-1 信号通路来改善脓毒症急性肺损伤。

综上所述, 黄酮类、萜类、生物碱类、皂苷类、酚类等中药有效成分可通过调控 Nrf2 及相关信号通路来改善炎症反应、抑制氧化应激, 从而减轻脓毒症肺损伤。中药有效成分靶向 Nrf2 信号通路改善脓毒症肺损伤的研究模型及作用机制见表 1。

3.2 中药复方

3.2.1 清热解暑类方剂

安宫牛黄丸载于《温病条辨》, 有清热解暑、豁痰开窍之效, 常用于治疗热陷心包之证。金玉珍等^[31] 发现, 安宫牛黄丸可提高脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织中 SOD 活性及 Nrf2 蛋白的表达水平, 降低 MDA、TNF-α 含量。该研究表明, 安宫牛黄丸可能通过上调肺组织中 Nrf2 的表达来发挥对模型大鼠肺组织病理损伤的改善作用。

黄连解毒汤首见于《外台秘要》, 可治三焦之热。龙敏等^[32] 应用黄连解毒汤对脓毒症急性肺损伤大鼠进行干预, 结果显示, 黄连解毒汤可改善模型大鼠肺泡间质水肿、肺泡壁增厚等病理损伤以及线粒体微结构改变和铁沉积, 可显著降低 MDA 和 ROS 水平, 显著升高 SOD 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平, 上调 Nrf2、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、HO-1 蛋白的表达; 而使用 Nrf2 抑制剂后, 黄连解毒汤的上述作用被显著逆转。该研究证实, 黄连解毒汤对脓毒症急性肺损伤大鼠的改善作用与激活 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路相关。

3.2.2 通里攻下类方剂

大承气汤出自《伤寒论》, 为泻下剂中寒下剂的代表方剂。沙俊生等^[33] 研究显示, 大承气汤可调控炎症反应、氧化应激及细胞凋亡, 在脓毒症的治疗领域具有重要作用。尚罗锐等^[34] 在探讨大承气汤调控 Nrf2/TGF-β₁/ERK 信号通路改善脓毒症肺损伤的机制时发现, 该方可

表 1 中药有效成分靶向 Nrf2 信号通路改善脓毒症肺损伤的研究模型及作用机制

分类	成分	模型	造模方式	作用靶点	作用机制	文献
黄酮类化合物	黄芩素	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 腹腔注射	↑ Nrf2 / ↑ HO-1	抗氧化、抗炎	[16]
	山姜素	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	CLP	↑ PI3K / ↑ Nrf2 / ↑ HO-1	抗炎、抗氧化	[17]
	姜黄素	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	CLP	↑ Nrf2 / ↓ Keap1	抗炎、抗氧化	[18]
	飞燕草素	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	CLP	↑ Nrf2 / ↓ NLRP3	抗炎、抗氧化	[19]
萜类化合物	泽泻三萜	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 腹腔注射	↑ Nrf2 / ↑ HO-1	调节氧化应激、抗炎	[20]
	阿里红三萜酸	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 腹腔注射	↓ Keap1 / ↑ Nrf2 / ↑ HO-1	抗炎、抗氧化应激	[21]
	芍药苷	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	CLP	↑ Nrf2 / ↓ Keap1	抑制氧化应激、抗炎	[22]
	橙花叔醇	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 吸管滴入	↑ AMPK / ↑ Nrf2 / ↑ HO-1	抗炎、抗氧化、改善肺泡-毛细血管屏障受损	[23]
生物碱类化合物	盐酸青藤碱	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	CLP	↑ Nrf2 / ↓ NF-κB	抑制 NF-κB 活化、抗炎	[24]
	青藤碱	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	CLP	↑ Nrf2 / ↓ Keap1	抑制氧化应激、抗炎	[25]
皂苷类化合物	黄芪甲苷	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 腹腔注射	↓ Keap1 / ↑ Nrf2 / ARE	调节氧化应激	[26]
	人参皂苷 Rg ₁	脓毒症急性肺损伤/呼吸窘迫综合征小鼠模型	LPS 气管滴入	↑ Nrf2 / ↓ p-p65	抑制细胞凋亡、抗炎	[27]
酚类化合物	芍药醇	脓毒症肺损伤大鼠模型	LPS 腹腔注射	↓ 高迁移率族蛋白 B1 / ↑ Nrf2 / ↑ Bcl-2	抑制炎症、氧化应激及细胞凋亡	[28]
	绿原酸	脓毒症肺损伤大鼠模型	CLP	↑ Nrf2	抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡	[29]
	异丹叶大黄素	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS 腹腔注射	↑ Nrf2 / ↑ HO-1	抗炎、抗氧化应激	[30]

↑: 激活; ↓: 抑制。

下调脓毒症急性肺损伤大鼠的炎症因子水平,提高其Nrf2、HO-1蛋白的含量。这表明大承气汤可通过调控Nrf2/TGF- β /ERK信号通路来减轻模型大鼠的炎症反应,改善其肺组织急性损伤。

通腑平喘方有泻热通腑、通里攻下之功效。杨丽珍等^[35]应用通腑平喘方对脓毒症肺损伤大鼠进行干预,结果显示,该方可显著上调大鼠血清中Nrf2含量及肺组织中Nrf2 mRNA表达,并提高SOD和GSH含量。该研究表明,通腑平喘方可通过激活Nrf2信号通路来减轻模型大鼠的肺损伤。

3.2.3 扶正固本类方剂

百合固金汤载于《慎斋遗书》,有滋肺养肾、化痰止咳之功效。张敏等^[36]研究发现,百合固金汤预处理可显著提高脓毒症急性肺损伤小鼠肺组织中Nrf2、Keap1蛋白的含量,减轻其氧化应激水平,降低p62及微管相关蛋白1轻链3 II的表达,改善小鼠肺组织的病理改变。该研究证实,百合固金汤对脓毒症致小鼠急性肺损伤具有预防作用,其机制可能与调控Nrf2/Keap1/自噬反馈回路有关。

益气康肺方有抗炎、抗氧化等功效。赵秋娟等^[37]应用益气康肺方对脓毒症急性肺损伤地鼠进行干预后发现,该方可有效改善地鼠肺指数,提高其肺组织中Nrf2、HO-1蛋白的含量,减轻肺组织病理损伤。该研究提示,益气康肺方可通过激活Nrf2/HO-1信号通路来抑制炎症及氧化应激,从而改善脓毒症所致的急性肺损伤。

综上所述,安宫牛黄丸、大承气汤等多种中药复方可通过调控Nrf2及相关信号通路来发挥抗炎、抗氧化等作用,从而在改善脓毒症肺损伤、丰富治疗方案等方面发挥独特作用。中药复方靶向Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的研究模型及作用机制见表2。

表2 中药复方靶向Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的研究模型及作用机制

分类	中药复方	模型	造模方式	作用靶点	作用机制	文献
清热解毒类	安宫牛黄丸	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	LPS腹腔注射	\uparrow Nrf2	抗氧化、抗炎	[31]
	黄连解毒汤	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	CLP	\uparrow Nrf2/ \uparrow SLC7A11/ \uparrow GPX4	抗氧化、抑制铁死亡	[32]
通里攻下类	大承气汤	脓毒症急性肺损伤大鼠模型	LPS腹腔注射	\uparrow Nrf2/ \downarrow TGF- β / \downarrow ERK	抗炎、抗氧化	[34]
	通腑平喘方	脓毒症肺损伤大鼠模型	CLP	\uparrow Nrf2	抑制氧化应激	[35]
扶正固本类	百合固金汤	脓毒症急性肺损伤小鼠模型	LPS腹腔注射	\uparrow Nrf2/ \uparrow Keap1/ \downarrow p62	抑制氧化应激	[36]
	益气康肺方	脓毒症急性肺损伤地鼠模型	LPS腹腔注射	\uparrow Nrf2/ \uparrow HO-1	抗炎、抑制氧化应激	[37]

\uparrow :激活; \downarrow :抑制。

4 结语与展望

Nrf2信号通路作为抗炎、抗氧化应激的核心通路,对脓毒症肺损伤的治疗具有重要作用。近年来,有关中药有效成分及复方调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损

伤的研究不断涌现,而针对上述研究的系统综述尚有所欠缺。本文通过对中药有效成分及复方调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的研究进行归纳后发现,14种中药有效成分(包括黄酮类、萜类、生物碱类、皂苷类、酚类5类化合物)和6种中药复方(包括清热解毒、通里攻下、扶正固本3类方剂)能够通过激活Nrf2信号通路及干预Keap1、HO-1、ARE、AMPK等相关通路来抑制炎症反应及氧化应激,从而减轻脓毒症所致肺损伤。

尽管当前相关研究取得了一定进展,但仍有不足之处——(1)通路交互机制不明:Nrf2信号通路与多条信号通路相互交联,其上下游通路间的相互作用较为复杂,共同参与肺损伤的发生发展。但目前尚缺乏能详细阐明其机制的研究,因此研究者还需深入探索,明确不同信号通路之间的协同或拮抗关系。(2)临床研究不足:当前研究多集中于动物实验层面,临床研究有限,缺乏用药有效性和安全性的有力证据。今后研究者应加强临床研究,积累更多的临床数据。(3)研究方法局限:现有研究多采用传统的动物模型,虽能揭示部分机制,但难以全面模拟人体复杂的生理病理环境。未来研究者可借助一些新兴技术(如类器官模型、基因编辑技术等),更好地模拟人体器官结构和功能,精准探究Nrf2信号通路的具体作用,积极探索中药调控的具体机制。(4)多组学整合研究缺乏:目前研究多聚焦于单一层次,如基因表达、蛋白表达或通路变化,对于基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学研究涉及较少。未来研究者可从这些方向加强研究,全面揭示中药调控Nrf2信号通路改善脓毒症肺损伤的分子机制。

参考文献

- [1] ZHANG H, LIU J L, ZHOU Y L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate m⁶A modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(8):3337-3357.
- [2] 王稳,吕荣华. 脓毒症相关性急性肺损伤的发病机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5):8657-8663.
- [3] 余剑波,史佳. 脓毒症急性肺损伤的中西医结合治疗概述[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(5):573-578.
- [4] SUN B S, LEI M X, ZHANG J Q, et al. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1289194.
- [5] GUNNE S, HEINICKE U, PARNHAM M J, et al. Nrf2: a molecular target for sepsis patients in critical care[J]. Biomolecules, 2020, 10(12):1688.
- [6] 丛迪迪,梁群,付晨菲,等. 中医药多靶点干预脓毒症急性肺损伤机制研究概述[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7):1336-1342.
- [7] GEORGE M, THARAKAN M, CULBERSON J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2022, 82:101756.

- [8] SEKINE H, MOTOHASHI H. Unique and overlapping roles of NRF2 and NRF1 in transcriptional regulation[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2024, 74(2):91-96.
- [9] 宁海慧, 郭娜, 邢博民, 等. 炎症相关信号通路在脓毒症中的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(7):744-747.
- [10] ZHUO L B, LIU Y M, JIANG Y H, et al. Zinc oxide nanoparticles induce acute lung injury via oxidative stress-mediated mitochondrial damage and NLRP3 inflammatory activation: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Environ Pollut*, 2024, 341:122950.
- [11] 张晓慧, 郭娜, 宁海慧, 等. Nrf2 及其信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(1):81-86.
- [12] 覃秋怡, 李琳, 王宜海, 等. 阿江榄仁酸通过调节 LPS 诱导的巨噬细胞 ROS/Keap1/Nrf2、MAPK 和 mTOR 通路抑制炎症反应[J]. *药学学报*, 2025, 60(3):595-605.
- [13] 韩悦, 史佳, 吴丽丽, 等. PI3K/Akt/Nrf2 信号通路在电针刺减轻兔内毒素休克诱发急性肺损伤中的作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(2):197-202.
- [14] 刘金华, 赵田甜, 胡根. 芝麻素通过 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 信号通路缓解大鼠急性肺损伤的作用研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2025, 25(6):1-4, 12.
- [15] 管咏梅, 万志艳, 王舒慧, 等. 基于 NF- κ B、Nrf2/HO-1 信号通路及 Bcl-2/Caspase-3 凋亡蛋白表达探讨雷公藤-川芎组分配伍对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(2):17-26.
- [16] MENG X L, HU L, LI W Q. Baicalin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by suppressing oxidative stress and inflammation via the activation of the Nrf2-mediated HO-1 signaling pathway[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(11):1421-1433.
- [17] 任辉邦, 张斌, 尹启超, 等. 山姜素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 通路减少炎症和氧化应激反应改善盲肠结扎和穿孔诱导的脓毒症大鼠的急性肺损伤[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(7):575-583.
- [18] 王舒, 李福星, 王萌, 等. 姜黄提取物调控 Nrf2/Keap1 通路对脓毒症急性肺损伤大鼠的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(12):2580-2584, 2590.
- [19] 刘美岑, 宋迪, 刘蕾. 飞燕草素对急性肺损伤小鼠的保护作用及机制研究[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(6):672-675.
- [20] 黄小强, 李宣宣, 吴水生, 等. 泽泻三萜对小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2022, 44(9):2979-2984.
- [21] 古丽尼歌尔·阿布都米吉提, 沙依拜·沙比提, 丛媛媛, 等. 基于 Nrf2 通路探讨阿里红三萜酸减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1):112-118.
- [22] 凌林, 佟晶, 曾良. 芍药苷通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路改善脓毒症急性肺损伤的研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5):664-669.
- [23] NI Y L, SHEN H T, SU C H, et al. Nerolidol suppresses the inflammatory response during lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the modulation of antioxidant enzymes and the AMPK/Nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:9605980.
- [24] 曾琪, 肖雯, 蒋宇. 盐酸青藤碱对脓毒症小鼠肺损伤的作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18):2468-2471, 2489.
- [25] 王慧, 龚园其, 周仪华, 等. 青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15):1896-1900.
- [26] 赵红英, 谷倩倩, 王文娟. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨黄芪甲苷对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(6):566-571.
- [27] 吉其舰. 人参皂甙(昔)Rg₁对LPS诱导的肺上皮细胞凋亡的保护作用[D]. 南京:南京医科大学, 2019.
- [28] 金焕治, 林岳, 陈大庆. 芍药醇对脓毒症模型大鼠急性肺损伤保护作用及其机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(12):974-978.
- [29] 王翔, 何平, 王微, 等. 绿原酸减轻脓毒症模型大鼠肺组织损伤的相关机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(9):770-776.
- [30] 姚培宇. 基于 Nrf2 通路探讨丹叶大黄素对脂多糖诱导的急性肺损伤的保护机制[D]. 天津:天津医科大学, 2021.
- [31] 金玉珍, 曹平. 安宫牛黄丸对脂多糖致急性肺损伤大鼠肺组织 Nrf2 蛋白表达的影响[J]. *海南医学*, 2017, 28(5):689-692.
- [32] 龙敏, 刘克琴, 岳煜, 等. 黄连解毒汤调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路改善大鼠脓毒症急性肺损伤[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2024; 1-10[2024-10-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20241513>.
- [33] 沙俊生, 张楠, 孙维义, 等. 大承气汤在脓毒症治疗中的相关研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(17):274-282.
- [34] 尚罗锐, 刘宇寒, 李金骁, 等. 大承气汤调控 Nrf2/TGF- β /ERK 通路来减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(19):1935-1939, 1972.
- [35] 杨丽梦, 熊旭东. 通腑平喘方对脓毒症急性肺损伤大鼠 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(2):209-212, 247.
- [36] 张敏, 许成辰, 徐婷贞, 等. 基于 Nrf2/Keap1/p62 信号通路探讨百合固金汤对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(15):77-82.
- [37] 赵秋娟, 雷根平, 冯喆, 等. 基于核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 信号通路探讨益气康肺方对脂多糖感染急性肺损伤地鼠氧化损伤的影响[J]. *环球中医药*, 2024, 17(9):1724-1730.

(收稿日期:2025-02-14 修回日期:2025-05-20)

(编辑:邹丽娟)