

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003915

基于 TLR-4/NF- κ B 信号通路探讨中医药治疗脓毒症的机制研究荣吉林太¹, 张瑞芬¹, 苏 和², 张海荣², 贾婷婷², 黄新生², 赵 建², 李 晓², 郭思含¹, 马宇博²

(1. 内蒙古医科大学中医临床医学院, 呼和浩特 010010; 2. 内蒙古自治区中医医院重症医学科, 呼和浩特 010050)

【摘要】脓毒症是重症监护病房中常见的急危重症, 具有高发病率、高病死率的特点。近年来研究表明, 中医药以其多成分、多靶点的整体调节优势, 在调控脓毒症相关信号通路方面取得了突破性进展。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路是脓毒症发病机制中的核心炎症通路, 在脓毒症的发生和发展过程中起到关键性作用。本文结合近年来国内外文献, 围绕 TLR4/NF- κ B 信号通路在脓毒症病理进程中的作用机制展开剖析, 并对中药单体和有效成分、中药复方和制剂通过调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路干预脓毒症的前沿研究进展进行系统总结, 为脓毒症等急危重症的治疗策略开发和病理机制解析提供理论支撑和实践参考。

【关键词】中医药; 脓毒症; Toll 样受体 4/核因子 κ B; 信号通路; 机制研究

【中图分类号】R278

【文献标志码】A

Research on the mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis based on the TLR-4/NF- κ B signaling pathwayRong Jilintai¹, Zhang Ruifen¹, Su He², Zhang Hairong², Jia Tingting², Huang Xinsheng², Zhao Jian²,
Li Xiao², Guo Sihan¹, Ma Yubo²

(1. Clinical Medical College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University;

2. Intensive Care Unit, Inner Mongolia Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Sepsis is a common acute and critical condition in the intensive care unit, characterized by high incidence and mortality rates. Recent studies have shown that traditional Chinese medicine has made breakthrough progress in regulating sepsis-related signaling pathways with its advantages of multi-component and multi-target holistic regulation. The toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathway is the core inflammatory pathway in the pathogenesis of sepsis and plays a key role in the occurrence and development of sepsis. Based on domestic and foreign literature in recent years, this article analyzes the role and mechanism of the TLR4/NF- κ B signaling pathway in the pathological process of sepsis, and systematically summarizes the cutting-edge research progress of traditional Chinese medicine monomers, active ingredients, compound formulas, and preparations in the intervention of sepsis by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. This review aims to provide theoretical support and practical reference for the development of treatment strategies and the elucidation of pathological mechanisms for acute and critical conditions such as sepsis.

作者介绍: 荣吉林太, Email: 862231232@qq.com,

研究方向: 中西医结合治疗急危重症。

通信作者: 张瑞芬, Email: 15849112400@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82460926; 82460889);

中央引导地方科技发展资金资助项目 (编号: 2024ZY0087);

中国民族医药学会科研资助项目 (编号: 2023MY073-

46); 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术

推广资助项目 (编号: YSXH2024KYF022); 内蒙古自治区

医学科学院公立医院科研联合基金科技资助项目 (编号:

2023GLLH0119); 内蒙古自治区中医医院科研计划资助项

目 (编号: 2024Z-A012); 内蒙古医科大学中医重症医学

中心建设资助项目 (编号: PTKY2022022)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250825.1306.006>

(2025-08-26)

【Key words】traditional Chinese medicine; sepsis; toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B; signaling pathway; mechanism research

脓毒症是由感染引起的全身性炎症反应综合征, 病情危急、病死率高, 严重时可导致多器官功能障碍甚至死亡^[1]。目前, 脓毒症的年发病率为 276~678/10 万人, 总死亡率为 22.5%~26.7%^[2]。尽管近年来脓毒症的诊疗方案不断优化, 但全球范围内的发病率仍居高不下, 相关死亡率未见明显下降。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路是脓毒症的核心炎症信号通路, 在脓毒症的病理过程中通过介导炎症反应、

氧化应激、免疫失衡等机制影响脓毒症进程,造成多器官功能障碍,加重脓毒症病情,因此TLR4/NF- κ B信号通路也被认为脓毒症的关键治疗靶点之一^[3-4]。近年来的基础研究与临床研究证明,中医药以其多成分、多靶点的整体调节优势,在协同调控脓毒症相关信号通路方面展现出独特的干预潜力。当前还未有中医药通过调控TLR4/NF- κ B信号通路治疗脓毒症的系统综述,因此本文结合近年来国内外文献,对TLR4/NF- κ B信号通路干预脓毒症的作用机制以及中药单体和有效成分、中药复方和制剂通过调控TLR4/NF- κ B信号通路治疗脓毒症的研究进展进行总结,以期对脓毒症等危重症的临床治疗和机制研究提供理论依据和参考。

1 TLR4/NF- κ B信号通路概述

高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)是一种重要的晚期炎症因子,其受体主要有晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)和Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)^[5]。TLR4是模式识别受体,能识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如细菌的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)。当病原体入侵机体,LPS可与免疫细胞(如巨噬细胞、单核细胞)表面的TLR4特异性结合,TLR4发生二聚化并招募髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)等适配蛋白,形成的复合物通过识别PAMPs和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),进而激活白细胞介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinases, IRAKs)^[6]。IRAK激活后招

募肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6),引发一系列激酶磷酸化级联反应,最终使I κ B激酶(I κ B Kinase, IKK)活化。活化的IKK抑制蛋白I κ B磷酸化,导致I κ B与NF- κ B解离^[7]。游离的NF- κ B得以进入细胞核,与靶基因启动子区域的 κ B位点结合,启动基因转录。NF- κ B调控众多促炎介质的表达,其中包括环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等。这些炎症介质释放到细胞外,进入血液循环,激活免疫细胞,增强机体免疫防御,抵御病原体入侵。然而该信号通路的过度激活会导致各种急性和慢性炎症反应的发生发展,诱发炎症级联反应,引发多器官功能障碍综合征,最终发展成脓毒症。

2 TLR4/NF- κ B信号通路在脓毒症中的作用

脓毒症的发病机制较为复杂,包括炎症反应失衡、免疫功能失调、凝血功能障碍、内皮损伤、微循环障碍等,炎症反应是脓毒症的核心病理机制之一。近年来许多研究揭示了脓毒症与TLR4/NF- κ B信号通路的关系,该通路通过介导炎症反应参与脓毒症的病理进程^[8](图1)。Zhu JF等^[9]研究发现,与TLR4/NF- κ B信号通路相关的mRNA和蛋白水平在脓毒症急性肾损伤中的表达增强,提示TLR4/NF- κ B信号通路可能通过促炎反应,促进脓毒症的发生和发展。另外有研究发现^[10],脓毒症小鼠肠道组织中的TLR4和MyD88的表达水平以及NF- κ B的磷酸化明显增加,表明脓毒症参与TLR4/NF- κ B信号通路的激活。Kang XF等^[11]研究发现,CLP诱导

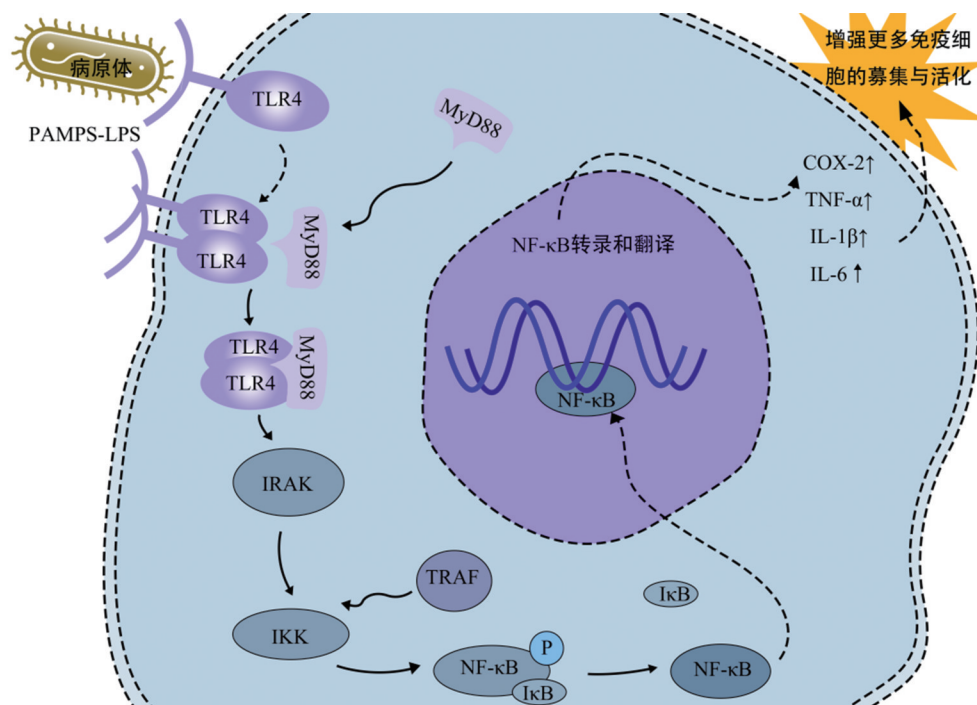


图1 TLR4/NF- κ B信号通路在脓毒症中的作用及其分子机制

的脓毒症大鼠外周血中的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平明显升高,且TLR4、p-NF- κ B和p-IKK α 的表达水平明显高于正常大鼠。综上,TLR4/NF- κ B信号通路涉及脓毒症的免疫和炎症调节等机制,调控TLR4/NF- κ B信号通路的表达可能是脓毒症的有效治疗手段。

3 中药调控TLR4/NF- κ B信号通路

脓毒症属中医“外感热病”、“温病”、“厥证”、“脱证”等范畴,不同阶段其病机特点不同,多与热毒、瘀血、正气虚衰等密切相关,给予清热泻火、除湿解毒、活血化瘀、温阳救逆等方法。多种中药单体和有效成分、中药复方具有较好的抗炎退热、保护脏器功能等作用,下面就中药调控TLR4/NF- κ B信号通路治疗脓毒症的相关研究作系统综述。

3.1 中药单体及有效成分

3.1.1 多酚类 虎杖苷,又称白藜芦醇苷,是一种天然多酚类化合物,是中药虎杖的主要活性成分之一,具有抗氧化和抗炎、改善微循环、抑制血小板聚集等作用^[12]。孙鹏等^[13]研究发现,虎杖苷可能通过抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路的活化,减轻肺泡壁增厚、水肿和炎性细胞浸润,降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,改善脓毒症大鼠急性肺损伤。

原花青素是一种天然存在的多酚类化合物,广泛存在枸杞、牡丹皮、银杏叶等中药里,具有抗炎、抗氧化、保护血管等药理作用^[14]。Kim GO等^[15]发现原花青素B2可以降低脓毒症小鼠TLR4/NF- κ B的表达、增加磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)的表达、抑制Hippo和Rho GTP酶(Rho GTPase, Rho)/Yes相关蛋白(Yes-associated protein signaling pathway, YAP)信号通路,明显降低血清中IL-1 β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和TNF- α 等炎性细胞因子水平,以及肺组织中IL-5、IL-6的水平,控制免疫系统过度激活导致的细胞因子风暴,保护肺组织。

姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取的一种天然多酚类化合物,是姜黄的主要活性成分,被广泛研究用于抗炎、抗氧化、抗癌等多种生物活性^[16]。张永虎等^[17]研究发现,姜黄素可通过负反馈调控TLR4/NF- κ B信号通路,抑制炎症和氧化应激反应损伤,降低血清中炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平和小肠组织中一氧化氮(NO)水平、MDA含量,明显增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,上调紧密连接蛋白Claudin-1和紧密连接蛋白Zonula Occludens-1(ZO-1)表达,改善脓毒症大鼠急性肠损伤。

绿原酸是一种天然存在的酚酸类化合物,是金银花、杜仲、茵陈等中药的成分,具有抗氧化、抗炎、维持代谢稳态等药理作用^[18]。王金鑫等^[19]发现绿原酸能够通过抑制TLR4/NF- κ B信号转导途径,降低血清TNF- α 、IL-6、IL-10水平及

小肠组织中NO、MDA含量,减轻脓毒症大鼠的炎症反应和小肠组织的氧化应激损伤,进而改善大鼠的肠道屏障功能。

芒果苷是一种天然多酚类化合物,被认为是知母发挥药效的关键成分之一,具有抗氧化、抗炎、保护肝肾功能、抗病毒和抗肿瘤等作用^[20]。李亚娟等^[21]研究发现,芒果苷可能会通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路的激活,降低脓毒症小鼠IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和IL-18基因的相对表达量及分泌水平,抑制LPS诱导MH-S细胞中核转录因子的表达,减轻MH-S细胞炎症反应。

以上研究表明,虎杖苷、原花青素、姜黄素、绿原酸、芒果苷等多酚类化合物可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,发挥抗炎、抗氧化应激、抗癌等生物活性,改善脓毒症导致的肺损伤和肠道损伤等器官功能障碍。

3.1.2 萜类 白果内酯是银杏叶提取物中的一类萜类内酯化合物,是中药白果的有效成分之一,具有抗炎、保护缺血再灌注损伤、改善微循环等作用。赵俊泉等^[22]研究发现,白果内酯可抑制TLR4/NF- κ B信号通路活化,调节1型辅助性T细胞(Type 1 Helper T cell, Th1)/2型辅助性T细胞(Type 2 Helper T cell)Th2平衡,减轻小鼠肺组织髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)、IL-6、TNF- α 含量,减轻脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织水肿、炎性细胞浸润等病理损伤。

熊果酸是一种天然存在的五环三萜类化合物,是山楂、女贞子、山茱萸等许多中药的成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性^[23]。袁园等^[24]发现熊果酸可能通过抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路,下降血清中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平,提高SOD活性,减轻炎症反应,从而发挥对脓毒症肺损伤的保护作用。

冬凌草具有清热解毒、活血止痛的功效,冬凌草甲素是其主要成分,属于二萜类化合物。姜亚威等^[25]研究发现,冬凌草甲素可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,抑制脓毒症大鼠脑内TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子水平,减轻脑组织病理学改变,降低血脑屏障通透性和脑含水量,减少小胶质细胞活化数,对脓毒症大鼠脑损伤起到保护作用。

绞股蓝皂苷是从绞股蓝中提取的一种三萜皂苷化合物,是绞股蓝的主要活性成分,现代研究证明其有调节免疫、抗氧化等作用^[26]。Zhou MY等^[27]研究发现,绞股蓝皂苷可以抑制TLR4介导的NF- κ B通路,减轻脓毒症小鼠的肝脏炎症损伤,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)减轻脂质积累,并且抑制NLRP3(Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3)炎性小体的产生进而减轻肝脏细胞焦亡,还降低了丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,减少MDA的含量,增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的水平,表明绞股蓝皂苷可以减轻脓毒症诱导的肝脏损伤。

人参皂苷是从人参中提取的一种三萜类化合物,是人的核心活性成分,具有抑制炎症反应、抗氧化、抗细胞凋亡、调节神经生长因子等作用^[28]。Hwang SJ 等^[29]发现人参芽提取物可以通过抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 TLR4/NF- κ B 信号通路激活,降低炎症细胞因子水平,减少 NO 产生,抑制诱导型一氧化氮合酶 (Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 和 COX2 表达,减轻全身炎症反应,改善肺和肝组织病理损伤,人参皂苷 Rd 可能是人参芽提取物中主要的活性成分,对脓毒症的治疗起到明显作用。此外,荆忻等^[30]研究发现,人参皂苷 Rg1 可能会通过调节 TLR4/NF- κ B、p38MAPK 信号通路,抑制心肌组织细胞凋亡和炎症水平,提高心功能,减轻脓毒症患者的心肌损伤。

上述研究证实,白果内酯、熊果酸、冬凌草甲素、绞股蓝皂苷、人参皂苷等萜类化合物可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,从而发挥抗炎、抗氧化应激、抑制细胞焦亡等作用,减轻脓毒症导致的心、肺、肝等多器官损害。

3.1.3 黄酮类 槲皮素是一种广泛存在于植物中的黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、调节免疫和代谢等多种药理作用^[31]。谭继翔等^[32]研究发现,槲皮素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,抑制肾脏组织中 TLR4、MyD88、TRAF-6 及核内 NF- κ B。

黄芩苷是从传统中药黄芩根部提取的一种黄酮类化合物,是黄芩的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、保肝、抗病毒等多重作用^[33]。徐玲文等^[34]研究发现,黄芩苷可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,促使调节性 T 细胞 (Regulatory T Cell, Treg)/辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 平衡向 Treg 偏移,降低动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、肺组织 MDA 水平、水分与干物质的比例 (Water/Dry Matter, W/D)、血清 TNF- α 、IL-6 及白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 水平、TLR4 及 MyD88、核 NF- κ B p65 蛋白表达水平,阻止炎症与氧化应激反应发生发展,降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的含量,保护脂多糖诱导的小鼠急性肾损伤鼠肺组织急性损伤,修复肺功能。

忍冬苷是从中药金银花中提取的一种黄酮类化合物,是金银花的主要活性成分之一,具有抗病毒、抗炎、保护心肌和肝细胞等药理作用^[35]。郑佳萍等^[36]研究发现,忍冬苷可通过下调 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的表达,抑制氧化应激,减轻炎症反应,改善肝功能,发挥对脓毒症肝损伤的保护作用。

落新妇苷是一种天然存在的植物激素,属于黄酮类化合物,是土茯苓的主要活性成分之一,具有抗炎、调节代谢的作用。Fang Z 等^[37]发现落新妇苷可以通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)/HO-1 通路和抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路,减轻 LPS 诱导的炎症、氧化应激和细胞凋亡,改善 LPS 诱导的心肌损伤和心功能不全。

田蓟苷是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于大蓟、小

蓟、豨签草、旋覆花等中药中,具有抗炎、抗氧化、抗凝血等活性作用。郝建鑫等^[38]研究发现,田蓟苷可能会通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症信号通路,降低脓毒症心肌损伤大鼠血清中乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 MB (creatinine kinase-MB, CKMB) 和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 炎症因子水平,减少心肌纤维断裂,改善心肌细胞排列,减轻炎症细胞浸润,改善脓毒症大鼠心脏功能。

以上研究证明,槲皮素、黄芩苷、忍冬苷、落新妇苷、田蓟苷等黄酮类化合物可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应,抑制氧化应激,改善肺、肝、肾等器官功能,减轻脓毒症导致的脏器损害。

3.1.4 多糖类 黄芪多糖是一种从传统中药黄芪根部提取的天然活性多糖,具有调节免疫、抗病毒、抗氧化的作用^[39]。徐曼等^[40]研究发现,黄芪多糖可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低血清 IL-6、TNF- α 水平,保护肺血管内皮细胞,减轻脓毒症大鼠炎症反应和肺损伤。

灵芝多糖是从药用真菌灵芝中提取的一种生物活性多糖,是灵芝的核心功效成分之一,以免疫调节为核心,兼具保肝、抗肿瘤、抗氧化等多种药理作用^[41]。黄晗等^[42]发现灵芝多糖可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低肺泡灌洗液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 NF- κ B 水平,从而减轻脓毒症大鼠炎症反应和肺组织损伤,保护肺功能。

上述研究表明,黄芪多糖、灵芝多糖等多糖类化合物可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应和肺组织损伤,改善肺功能,缓解脓毒症病情。

3.1.5 其他类化合物和中药单体 小檗碱是一种异喹啉类生物碱,是传统中药黄连、黄柏的主要活性成分,具有抗炎与调节免疫、抗癌等作用^[43]。Chen HQ 等^[44]研究发现,小檗碱可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,降低 TLR4、p65 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,减轻 LPS 诱导的心肌细胞肿胀,改善脓毒症心肌病。

重楼是清热类中药,具有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊的功效。周娟^[45]研究发现,滇重楼可以通过抑制脓毒症急性肺损伤大鼠血清及肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平和 HMGB1 的表达,调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路,抑制炎症反应,降低肺组织损伤和肺水肿,改善大鼠呼吸功能,提高生存率。

地黄是清热类中药,具有清热凉血、养阴生津的功效。张贝贝等^[46]研究发现,鲜地黄和生地黄可能通过雌激素受体调节 TLR4/NF- κ B-STAT1 和 caspase-11/NLRP3 通路,降低血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、IL-6、TNF- α 、IL-17A (interleukin-17A)、IFN- γ 水平及原代肾细胞 ROS 和细胞凋亡,减轻 LPS 诱导的脓毒症急性肾损伤。

以上研究证明,多种类别的化合物能够通过抑制 TLR4-NF- κ B 信号通路,发挥抗炎、抗氧化应激等作用,减轻脓毒症导致的各器官损害,缓解脓毒症病情。其他研究也证实了

一些中药单体调控 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗脓毒症的独特效果,系统总结见表 1。

3.2 中药复方及制剂

3.2.1 清热解毒类 黄连解毒汤最早见于东晋葛洪的《肘后备急方》,是中医经典清热泻火方剂,由黄连、黄芩、黄柏和栀子组成,主治三焦热盛证,功效是泻火解毒、清三焦实热^[47]。现代药理学研究证实,黄连解毒汤具备抗炎、抗氧化、抗病原微生物、抗肿瘤等多种作用。杨英艺等^[48]研究发现,黄连解毒汤可以通过调节 TLR-4/NF- κ B 信号通路,降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,减轻炎症反应,对脓毒症大鼠的心、肝、肺、肾、小肠组织起到保护作用。

清瘟败毒饮出自清代余师愚《疫疹一得》,综合了白虎汤、黄连解毒汤、犀角地黄汤三方的精华,具有清热解毒、凉血泻火的功效,是治疗瘟疫热毒炽盛、气血两燔证的经典方剂^[49]。易琼等^[50]研究发现,清瘟败毒饮可以通过 TLR-4/NF- κ B 信号通路降低脓毒症兔 TLR4、NF- κ B、IL-6、TNF- α 水

平,减轻脓毒症兔的全身性炎症反应,另外 1 项研究发现^[51],清瘟败毒饮可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低 TLR4、NF- κ B、NLRP3 蛋白表达,上调微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II)、BECN1 基因 (B-cell lymphoma 2-interacting protein 1, beclin-1) 蛋白表达,改善肺泡巨噬细胞形态和细胞内超微结构,增加小鼠肺泡细胞自噬,进而保护脓毒症小鼠肺损伤。

热毒宁注射液是一种现代中药注射剂,由金银花、栀子、黄芩等中药提取而成,具有清热解毒、疏风解表的功效,主要用于呼吸道感染、病毒性肺炎等热毒证的治疗,具有抗病毒、抗菌、抗炎等作用。Wang Z 等^[52]研究发现,热毒宁注射液及其有效成分木犀草苷可以通过抑制 HMGB1 的分泌和易位,下调 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,减少 CLP 诱导的脓毒症小鼠炎性细胞因子的释放,减轻脓毒症导致的肺、肝和肾脏损害。

芪黄解毒化瘀饮是一种中药复方,以黄芪、熟大黄为君,

表 1 中药单体及有效成分靶向 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗脓毒症的研究模型及作用机制

分类	活性成分	来源	模型	造模方式	作用机制	参考文献
多酚类化合物	虎杖苷	虎杖等	Septic-ALI 大鼠	CLP	HMGB1 $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ /NF- κ B $\downarrow$	[13]
	原花青素 B2	枸杞、牡丹皮、银杏叶等	Septic-ALI 小鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、PI3K $\uparrow$ /Akt $\uparrow$ 、Hippo $\downarrow$ 、Rho $\downarrow$	[15]
	姜黄素	姜黄、莪术等	Septic 大鼠	CLP	TLR-4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$	[17]
	绿原酸	金银花、杜仲、茵陈等	Septic 大鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$	[19]
	芒果苷	知母等	Septic 小鼠	LPS	MH-S 细胞表面 TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[21]
萜类化合物	白果内酯	银杏叶、白果等	Septic-ALI 大鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、调节 Th1/Th2 平衡	[22]
	熊果酸	山楂、女贞子、山茱萸	Septic 大鼠	CLP	HMGB1 $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[24]
	冬凌草甲素	冬凌草等	Septic 大鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[25]
	绞股蓝皂苷	绞股蓝等	Septic 急性肝损伤小鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、NLRP3 $\downarrow$	[27]
	人参皂苷	人参、西洋参等	Septic 小鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、p38MAPK $\downarrow$	[29] [30]
黄酮类化合物	槲皮素	黄芩、桑白皮、陈皮等	AKI 小鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B p65 $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$ 、TRAF-6 $\downarrow$	[32]
	黄芩苷	黄芩、紫花地丁等	Septic-ALI 小鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B p65 $\downarrow$ 、My D88、调节 Treg/Th17 平衡	[34]
	忍冬苷	金银花	Septic 大鼠	CLP	HMGB1 $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[36]
	落新妇苷	土茯苓、淫羊藿等	Septic 小鼠	腹腔注射 LPS	NRF2 $\uparrow$ 、HO-1 $\uparrow$ 、TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[37]
	田蓟苷	大蓟、小蓟、豨签草等	Septic 大鼠	LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、NLRP3 $\downarrow$ 、p-NF- κ B p65 $\downarrow$	[38]
多糖类化合物	黄芪多糖	黄芪等	Septic 大鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、MyD88 $\downarrow$ 、p-NF- κ B p65 $\downarrow$ 、NF- κ B p65 $\downarrow$	[40]
	灵芝多糖	灵芝等	Septic 大鼠	CLP	TLR4 $\downarrow$ 、p-p65 $\downarrow$ 、p65 $\downarrow$	[42]
其他类化合物和中药单体	小檗碱	黄连、黄柏等	Septic 大鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$	[44]
	滇重楼	-	Septic-ALI 大鼠	CLP	HMGB1 $\downarrow$ 、TLR4 $\downarrow$ NF- κ B $\downarrow$	[45]
	鲜地黄、生地黄	-	Septic-AKI 小鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 $\downarrow$ 、IFN- β $\downarrow$ 、NF- κ B p-p65 $\downarrow$ 、p-STAT1 $\downarrow$ 、caspase-11 $\downarrow$ 、NLRP3 $\downarrow$	[46]

金银花、丹参为臣,具有固本扶正、解毒化瘀的功效。史月欣等^[53]研究发现,芪黄解毒化瘀饮可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,降低血清肌酐和尿素氮水平,改善脓毒症大鼠肾组织病理损伤,降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,升高谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX) 和总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD) 水平,减轻炎症和氧化应激反应。

化湿败毒方是治疗新型冠状病毒感染的著名中药方剂,具有化湿解毒、清热平喘的功效以及抗病毒及抗炎的作用^[54]。Zhang FB 等^[55]研究发现,化湿败毒方可通过下调 TLR4/NF- κ B 的表达,上调 PI3K/Akt 的表达,抑制脓毒症肺损伤大鼠血清中 IL-1 β 、GM-CSF、IFN- γ 和 TNF- α 等炎性细胞因子水平以及肺组织中 IL-5、IL-6、IL-18 的水平,抑制细胞因子风暴,缓解炎症反应。

3.2.2 泻热通腑类 桃核承气汤出自张仲景的《伤寒论·辨太阳病脉证并治》,由桃仁、桂枝、大黄、芒硝、甘草组成,具有逐瘀泻热的功效,是治疗下焦蓄血证的经典方剂^[56]。现代药理学表明,桃核承气汤具有抗炎、抗纤维化、保护血管、改善循环等药理作用。王丽辉等^[57]研究发现,桃核承气汤可能通过下调 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路,降低血清 DAO 及 D-乳酸水平、肠道大肠埃希菌含量、小肠组织 HMGB1, TLR4, MyD88 及 NF- κ B p65 蛋白表达,减轻小肠黏膜损伤,提升大鼠小肠黏膜组织绒毛高度和黏膜厚度,升高分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA)、肠道双歧杆菌和乳酸杆菌含量,调控肠源性脓毒症大鼠肠道肌电活动和微环境稳态,保持肠道平衡。

黄龙汤出自明代陶华《伤寒六书》,是治疗阳明腑实兼气虚两虚证的经典方剂,由大承气汤加人参、当归、甘草、生姜组成,具有攻下通便、补气养血的功效。赵妍等^[58]研究发现,黄龙汤可以通过调控回肠组织中 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,降低大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 含量,下调回肠组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达水平,对 CLP 模型大鼠发挥抗炎作用。

3.2.3 活血化瘀类 血必净注射液是一种中药复方注射剂,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等活血化瘀中药提取而成,主要用于脓毒症及全身炎症反应综合征的辅助治疗,具有抗炎、抗凝、改善微循环等作用^[59]。张志斌等^[60]研究发现,血必净注射液可通过抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路,降低 W/D、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 的含量及裂解型半胱天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartic proteases-3, Caspase-3)、HMGB1、TLR4、NF- κ B 的表达水平,改善肺组织病理损伤,减轻炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,对脓毒症小鼠肺损伤发挥保护作用。此外,有研究证明血必净注射液可以通过调节 NF- κ B 信号通路,降低脓毒症感染性休克患者巨噬细胞中 IL-1 β 、TLR4、NF- κ B mRNA 水平和血清乳酸 (LA)、TNF- α 、IL-6 水平,改善心功能指标和肺通气功能,减轻炎症反应^[61]。

3.2.4 透邪解郁类 升降散出自清代杨栗山《伤寒瘟疫条

辨》,是治疗温病表里三焦大热的经典方剂,由僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄、黄酒、蜂蜜 6 味药组成,具有解毒透邪、泄热降火、升降清浊的功效。现代药理学研究表明,升降散有调节免疫、抗炎、抗病毒、调节肠道菌群等作用^[62]。王鑫等^[63]研究发现,升降散可通过负反馈调节 TLR-4/NF- κ B 信号通路,促进 miRNA-146a 表达,降低 IL-1、IL-6、TNF- α 、TLR4 及 NF- κ B 蛋白水平,减轻炎症反应,改善脓毒症大鼠心肌损害。

3.2.5 温阳救逆类 茯苓四逆汤出自张仲景的《伤寒论·辨太阳病脉证并治》,是治疗少阴病的经典方剂,由茯苓、人参、附子、干姜、炙甘草组成,具有温阳补阴、利水化湿的功效,并且具有抗炎、抗氧化应激、调节免疫功能等药理学作用^[64]。黄壑霏等^[65]研究发现,茯苓四逆汤可以通过负反馈调节 TLR-4/NF- κ B 信号通路,降低 TNF- α 、IL-6 炎症因子水平,下调 NF- κ B 和 H-FABP 蛋白表达,降低 TLR-4 mRNA 转录水平,抑制炎症反应,从而减轻脓毒症大鼠心肌抑制。

综上,中药复方和制剂中的多种成分可以发挥多靶点的治疗优势,通过调节 TLR-4/NF- κ B 信号通路,发挥减轻炎症反应、抑制氧化应激和细胞凋亡等作用,减轻脓毒症导致的多脏器损害,改善脓毒症病情,系统总结见表 2。

4 讨论

现代医学对于脓毒症的治疗主要包括抗感染、液体复苏、应用血管活性药物、器官功能支持等措施,但整体治疗效果欠佳,脓毒症的发病率和死亡率仍居高不下。近年来研究表明,中医药在治疗脓毒症时具有整体调节、多靶点干预、副作用少等明显优势,在辅助西医治疗方面也展现出其独特潜力。

脓毒症的中医治疗充分体现了“病证结合、辨证论治”的特色优势。根据脓症患者高热、寒战、神昏、厥脱等临床症状,可将其归属为中医中的“外感热病”、“温病”、“厥证”、“脱证”等范畴,与热毒、瘀血、正气虚衰等病机密切相关。毒热证多见于脓毒症早期,热毒炽盛、壅滞气血,治以清热解毒为主;血瘀证贯穿脓毒症病程,毒热煎熬气血成瘀,或气虚推动无力致瘀,治以活血化瘀;虚损多见于脓毒症休克或后期,正气溃败、气阴两脱,治以扶正固脱、益气养阴。不同阶段的病机演变决定了治法的动态调整。现代研究证实,中药单体成分与复方整体作用的协同,恰与中医“辨证论治”的理论相呼应,凸显了中医个体化治疗优势。

随着 TLR4 相关信号通路的研究逐渐深入,中医药通过调控 TLR4/NF- κ B 这一核心信号通路治疗脓毒症取得了明显成效。通过近年来中药单体有效成分、中药复方调控 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗脓毒症的研究可以看出,中药单体有效成分主要以多酚类、萜类、黄酮类、多糖类、化合物为主,临床常用清热解毒、泻热通腑、活血化瘀、透邪解郁、温阳救逆类的中药复方治疗脓毒症,通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路,发挥抗炎、抑制氧化应激、减轻细胞凋亡等作用,缓解

表2 中药复方及制剂靶向TLR-4/NF-κB信号通路治疗脓毒症的研究模型及作用机制

分类	中药复方	组成	功效	模型	造模方式	作用机制	参考文献
清热解毒类	黄连解毒汤	黄芩、黄连、黄柏、栀子	清热泻火解毒	Septic 大鼠	CLP	TLR4 ↓、NF-κB ↓	[48]
	清瘟败毒饮	生石膏、水牛角等	清热解毒、凉血泻火	Septic 兔、Septic-ALI 小鼠	耳缘静脉注射大肠杆菌内毒素、腹腔注射 LPS	TLR4 ↓、NF-κB ↓	[50] [51]
	热毒宁注射液	青蒿、金银花、栀子	清热解毒、疏风解表	Septic 小鼠	尾部静脉注射 LPS、CLP	HMGB1 ↓、TLR4 ↓、NF-κB ↓、MAPKs ↓	[52]
	芪黄解毒化瘀饮	黄芪、大黄等	固本扶正、解毒化瘀	Septic-AKI 大鼠	CLP	TLR4 ↓、MyD88 ↓、NF-κB ↓	[53]
	化湿败毒方	藿香、生石膏、杏仁等	化湿解毒、清热平喘	Septic-ALI 大鼠	腹腔注射 LPS	TLR4 ↓、NF-κB ↓、PI3K ↑、Akt ↑	[55]
泻热通腑类	桃核承气汤	桃仁、大黄等	泻热通腑、活血化痰	Septic 大鼠	CLP	HMGB1 ↓、TLR4 ↓、MyD88 ↓、NF-κB p65 ↓	[57]
	黄龙汤	大黄、芒硝等	攻下通便、补气养血	Septic 大鼠	CLP	TLR4 ↓、Myd88 ↓、NF-κB ↓	[58]
活血化痰类	血必净注射液	红花、赤芍等	清热解毒、活血祛瘀	Septic-ALI 大鼠	CLP	HMGB1 ↓、TLR4 ↓、NF-κB ↓	[60] [61]
透邪解郁类	升降散	蝉蜕、僵蚕、片姜黄、大黄	升清降浊、清热解毒、行气活血	Septic 大鼠	腹腔注射 LPS	miRNA-146a ↑、TLR-4 ↓、NF-κB ↓	[63]
温阳救逆类	茯苓四逆汤	附子、茯苓等	扶正益气、温阳利水	Septic 大鼠	CLP	TLR-4 mRNA ↓、NF-κB ↓	[65]

脓毒症导致的多器官损伤,改善脓毒症病情。

根据现有的研究综合分析,中药单体及复方通过调控TLR4/NF-κB通路治疗脓毒症虽具有多靶点调控优势,但其临床应用仍面临以下挑战,存在诸多值得深入探讨的问题。首先,脓毒症的发病机制涉及多种通路,TLR4/NF-κB仅是脓毒症炎症级联反应中的通路之一,缺乏对脓毒症复杂信号网络的系统性研究。其次,中药复方的成分复杂,虽能多靶点干预疾病,但其有效成分协同机制较为模糊,难以明确何种成分主导TLR4/NF-κB信号通路的调控,并且一些复方中可能含有具有拮抗作用的中药成分,导致复方因广谱作用导致免疫过度抑制、免疫调节方向不明确,影响临床疗效。另外,TLR4/NF-κB信号通路的调控需特定活性成分浓度阈值,在临床用药过程中,中药单体易受提取工艺和来源的影响,导致生物利用度低,复方制剂需保证多种成分批次间一致性,若质量控制不足可能会导致疗效不稳定,并且复方中多成分的剂量-效应关系尚未明确,需通过临床分阶段试验进一步验证。最后,目前的研究仍以动物模型为基础,临床试验较少,且人体脓毒症的TLR4/NF-κB动态变化更加复杂,针对中医药在脓毒症干预中的关键要素,如干预时机的选择、剂量方案的优化等,缺乏系统且深入的研究,并且现有的临床研究多为单中心开展,且样本量较小,这不仅导致研究结果的代表性不足,也容易因研究设计的局限性产生偏倚,影响结论的可靠性。

针对上述情况,建议今后可以开展脓毒症多通路交互作用的系统研究,通过“通路-靶点-成分”的多维分析框架,解析中药发挥作用的机制网络,聚焦中药对脓毒症不同病理阶

段通路调控的时序性特征,明确其在疾病进展各阶段的干预规律,进一步阐明中医药调控相关信号通路治疗脓毒症的具体作用机制。在试验层面,推动大样本、多中心的临床随机对照试验,系统验证中药单体或复方的整体疗效,为中西医结合救治急危重症提供坚实的理论支撑和切实可行的临床诊疗依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 荣吉林太:文章选题构思、文献检索筛选、图表与表格制作、全文撰写与修改;张瑞芬、苏和:统筹论文设计、研究思路指导、论文框架把控、定稿审核;张海荣、贾婷婷、黄新生、赵建、李晓、马宇博:文献补充检索、文献数据提取、TLR4/NF-κB通路机制内容梳理、文章内容修改、表格数据核对、参考文献规范化校对;郭思含:文献分类整理、中英文摘要翻译与润色、讨论部分思路补充、文章格式调整

参 考 文 献

- [1] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2023, 118(Suppl 2): 68-74.
- [3] Qian LL, Li JZ, Sun XM, et al. Safinamide prevents lipopolysaccharide(LPS)-induced inflammation in macrophages by suppressing TLR4/NF-κB signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107712.
- [4] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 407.

- [5] Zhang WD, Jiang HH, Wu GS, et al. The pathogenesis and potential therapeutic targets in sepsis[J]. MedComm(2020), 2023, 4(6):e418.
- [6] Zhang YS, Liang XJ, Bao XF, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective[J]. Eur J Med Chem, 2022, 235:114291.
- [7] 郑梁宇坤, 许光兰, 王光耀. 中药靶向 I κ B/NF- κ B 信号通路干预脓毒症研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(2):184-190.
- Zheng L, Xu GL, Wang GY. Research progress of Chinese materia Medica in the intervention of sepsis by targeting I κ B/NF- κ B signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(2):184-190.
- [8] Xia YM, Guan YQ, Liang JF, et al. TAK-242 improves sepsis-associated acute kidney injury in rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Ren Fail, 2024, 46(1):2313176.
- [9] Zhu JF, Zhang YF, Shi L, et al. RP105 protects against ischemic and septic acute kidney injury *via* suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109:108904.
- [10] Zhan LH, Liu H, Zheng JR, et al. Electroacupuncture at Zusanli alleviates sepsis by regulating the TLR4-MyD88-NF- κ B pathway and diversity of intestinal flora[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:6706622.
- [11] Kang XF, Lu XL, Bi CF, et al. Xuebijing injection protects sepsis induced myocardial injury by mediating TLR4/NF- κ B/IKK α and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. Aging(Albany NY), 2023, 15(16):8501-8517.
- [12] Karami A, Fakhri S, Kooshki L, et al. Polydatin: pharmacological mechanisms, therapeutic targets, biological activities, and health benefits[J]. Molecules, 2022, 27(19):6474.
- [13] 孙鹏, 陈敏, 张细六, 等. 虎杖苷通过调控 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路对脓毒症急性肺损伤的保护作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(7):691-699.
- Sun P, Chen M, Zhang XL, et al. The protective effect of polydatin on sepsis-induced acute lung injury in rats by regulating HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2021, 45(7):691-699.
- [14] Mattos MMG, Filho SA, Martins GR, et al. Antimicrobial and antibiofilm properties of procyanidins: potential for clinical and biotechnological applications. Crit Rev Microbiol.
- [15] Kim GO, Park DH, Bae JS. Procyanidin B2 attenuates sepsis-induced acute lung injury *via* regulating hippo/rho/PI3K/NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9):7930.
- [16] Zhang Y, Yu CH, Peng C, et al. Potential roles and mechanisms of curcumin and its derivatives in the regulation of ferroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12):4838-4852.
- [17] 张永虎, 张丹霞, 曾良. 姜黄素通过 TLR-4/NF- κ B 信号通路减轻脓毒症相关的急性肠损伤[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(6):735-740.
- Zhang YH, Zhang DX, Zeng L. Curcumin alleviates sepsis-related acute intestinal injury through the TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. J Pract Med, 2020, 36(6):735-740.
- [18] Nguyen V, Taine EG, Meng DH, et al. Chlorogenic acid: a systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials[J]. Nutrients, 2024, 16(7):924.
- [19] 王金鑫, 饶春晖, 代波, 等. 绿原酸通过 TLR4/NF- κ B 信号通路调控脓毒症大鼠肠上皮细胞屏障功能的研究[J]. 中华全科医学, 2023, 21(3):405-408.
- Wang JX, Rao CH, Dai B, et al. Chlorogenic acid effects of intestinal epithelial barrier function with septic rats through TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Chin J Gen Pract, 2023, 21(3):405-408.
- [20] Lum PT, Sekar M, Gan SH, et al. Therapeutic potential of mangiferin against kidney disorders and its mechanism of action: A review[J]. Saudi J Biol Sci, 2022, 29(3):1530-1542.
- [21] 李亚娟, 方秋果, 李玉树, 等. 芒果苷抑制脂多糖诱导小鼠肺泡巨噬细胞炎症反应的机制研究[J]. 南方农业学报, 2024, 55(7):1907-1915.
- Li YJ, Fang QG, Li YS, et al. Mechanism of mangiferin suppressing the inflammatory response induced by lipopolysaccharide in mouse alveolar macrophage[J]. J South Agric, 2024, 55(7):1907-1915.
- [22] 赵俊泉, 暴玉振, 韩承河. 白果内酯对脓毒症急性肺损伤大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及 Th1/Th2 细胞的影响[J]. 西部医学, 2021, 33(5):655-659.
- Zhao JQ, Bao YZ, Han CH. Effects of Bilobalide on TLR4/NF- κ B signaling pathway and Th1/Th2 cells in rats with sepsis induced acute lung injury[J]. Med J West China, 2021, 33(5):655-659.
- [23] Zhou LF, Xiao M, Li YX, et al. Ursolic acid ameliorates alcoholic liver injury through attenuating oxidative stress-mediated ferroptosis and modulating gut microbiota[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(38):21181-21192.
- [24] 袁园, 吴晓东, 龙安予. 熊果酸对脓毒症模型大鼠肺损伤的保护作用及对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(3):555-558, 580.
- Yuan Y, Wu XD, Long AY. Protective effect of ursolic acid on lung injury and its influence on HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway in septic model rats[J]. Acta Chin Med, 2019, 34(3):555-558, 580.
- [25] 姜亚威, 楼屹, 徐英, 等. 冬凌草甲素对脓毒症大鼠脑损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(3):437-442.
- Jiang YW, Lou Y, Xu Y, et al. Protective effect and mechanism of oridonin on brain injury in septic rats[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2023, 30(3):437-442.
- [26] Xie P, Luo HT, Pei WJ, et al. Saponins derived from *Gynostemma pentaphyllum* regulate triglyceride and cholesterol metabolism and the mechanisms: A review[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1):117186.
- [27] Zhou MY, Cao Y, Xie SC, et al. Gypenoside XLIX alleviates acute liver injury: Emphasis on NF- κ B/PPAR- α /NLRP3 pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131:111872.
- [28] Chen YY, Liu QP, An P, et al. Ginsenoside Rd: A promising natural neuroprotective agent[J]. Phytomedicine, 2022, 95:153883.
- [29] Hwang SJ, Wang JH, Lee JS, et al. Ginseng sprouts attenuate mortality and systemic inflammation by modulating TLR4/NF- κ B signaling in an LPS-induced mouse model of sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2):1583.

- [30] 荆忻,胡文,沈佳,等.人参皂苷 Rg1 对脓毒症所致心肌损伤大鼠 NF- κ B 磷酸化水平及炎症相关通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(11): 2318–2325.
- Jing X, Hu W, Shen J, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on phosphorylation level of NF- κ B and inflammation-related pathways in rats with myocardial injury caused by sepsis[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(11): 2318–2325.
- [31] Georgiou N, Kakava MG, Routsi EA, et al. Quercetin: a potential polydynamic drug[J]. Molecules, 2023, 28(24): 8141.
- [32] 谭继翔,何进,秦文熠,等.槲皮素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路缓解脂多糖诱导的急性肾损伤[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 598–602.
- Tan JX, He J, Qin WY, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by suppressing TLR4/NF- κ B pathway[J]. J South Med Univ, 2019, 39(5): 598–602.
- [33] Wang DN, Li Y. Pharmacological effects of baicalin in lung diseases[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1188202.
- [34] 徐玲文,王华兵,王倩,等.黄芩苷对脓毒症急性肺损伤小鼠 TLR4/NF- κ B 通路及 Treg/Th17 平衡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1813–1818, 1823.
- Xu LW, Wang HB, Wang Q, et al. Effects of Baicalin on TLR4/NF- κ B pathway and Treg/Th17 balance in mice with sepsis-induced acute lung injury[J]. Chin J Immunol, 2022, 38(15): 1813–1818, 1823.
- [35] Li WJ, Zhang LQ, He P, et al. Traditional uses, botany, phytochemistry, and pharmacology of *Lonicerae japonicae Flos* and *Lonicerae flos*: A systematic comparative review[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322: 117278.
- [36] 郑佳萍,陈天阳,周桢,等.基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路探讨忍冬苷对脓毒症肝损伤大鼠的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(19): 3619–3624.
- Zheng JP, Chen TY, Zhou Z, et al. Study on effect of lonicerins on sepsis liver injury in rats based on the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Prog Mod Biomed, 2023, 23(19): 3619–3624.
- [37] Fang Z, Wang GJ, Huang R, et al. Astilbin protects from sepsis-induced cardiac injury through the NRF2/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathway[J]. Phytother Res, 2024, 38(2): 1044–1058.
- [38] 郝建鑫,张永欣,王玥,等.基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路探究田蓟苷对大鼠脓毒症心肌损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(6): 1135–1141.
- Hao JX, Zhang YX, Wang Y, et al. Protective effect of Tiliacin on septicemia-induced myocardial injury in rat based on TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(6): 1135–1141.
- [39] Dong MY, Li JJ, Yang DL, et al. Biosynthesis and pharmacological activities of flavonoids, triterpene saponins and polysaccharides derived from *Astragalus membranaceus*[J]. Molecules, 2023, 28(13): 5018.
- [40] 徐曼,沈月,米妍妍,等.黄芪多糖通过 TLR4/NF- κ B 通路保护脓毒症大鼠肺血管内皮细胞[J]. 微循环杂志, 2023, 33(3): 6–11.
- Xu M, Shen Y, Mi YY, et al. *Astragalus* polysaccharides protect pulmonary vascular endothelial cells in sepsis rats through TLR4/NF- κ B pathway[J]. Chin J Microcirc, 2023, 33(3): 6–11.
- [41] Liu XJ, Yang LD, Li GY, et al. A novel promising neuroprotective agent: *Ganoderma lucidum* polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 229: 168–180.
- [42] 黄晗,李凤芝,李杨,等.灵芝多糖对脓毒症急性肺损伤大鼠肺功能及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2351–2356.
- Huang H, Li FZ, Li Y, et al. Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on lung function and TLR4/NF- κ B pathway in sepsis rats with acute lung injury[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(8): 2351–2356.
- [43] Xiong RG, Huang SY, Wu SX, et al. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: an update review[J]. Molecules, 2022, 27(14): 4523.
- [44] Chen HQ, Liu Q, Liu XQ, et al. Berberine attenuates septic cardiomyopathy by inhibiting TLR4/NF- κ B signalling in rats[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 121–128.
- [45] 周娟. 滇重楼通过 HMGB1-TLR4-NF- κ B 途径对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- Zhou J. Protective effect of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* on septic rats with acute lung injury through HMGB1-TLR4-NF- κ B pathway[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2020.
- [46] 张贝贝,曾梦楠,阚玉璇,等.地黄通过雌激素受体干预脂多糖诱导的脓毒症急性肾损伤[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(4): 240–248.
- Zhang BB, Zeng MN, Kan YX, et al. Effects of *Rehmannia glutinosa* on LPS-induced septic acute kidney injury through estrogen receptors[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2023, 42(4): 240–248.
- [47] 武玉洁,齐炼文,张蕾.黄连解毒汤活性成分与药理作用研究进展[J/OL]. 药学进展, 2025: 1–11. (2025-02-13). <https://link.cnki.net/doi/10.20053/j.issn1001-5094.20250021>.
- Wu YJ, Qi LW, Zhang L. Research progress of active ingredients and pharmacological action of Huang-Lian Jie-du decoction[J/OL]. Prog Pharm Sci, 2025: 1–11. (2025-02-13). <https://link.cnki.net/doi/10.20053/j.issn1001-5094.20250021>.
- [48] 杨英艺,宋斐,周燕芬,等.基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨黄连解毒汤对脓毒症大鼠的脏器保护作用[J]. 中国医药科学, 2024, 14(23): 23–27.
- Yang YY, Song F, Zhou YF, et al. Exploration of the organ-protective effect of Huanglian Jiedu Decoction on septic rats based on TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. China Med Pharm, 2024, 14(23): 23–27.
- [49] 林晓洁,温夏楠,曾巧琳,等.清瘟败毒饮及其活性成分防治肺损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 315–322.
- Lin XJ, Wen XN, Zeng QL, et al. Research progress on Qingwen Baidu decoction and its active ingredients in prevention of lung injury[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(9): 315–322.
- [50] 易琼,戴飞跃,郭志华,等.清瘟败毒饮对脓毒症兔不同时间相 TLR4/NF- κ B 信号通路及炎症因子的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(19): 29–32, 59.
- Yi Q, Dai FY, Guo ZH, et al. Pathway and inflammatory factor in differ-

- ent phases of rabbits with sepsis[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(19):29-32, 59.
- [51] 易琼,戴飞跃,王建湘,等.清瘟败毒饮抑制TLR4/NF- κ B通路调控小鼠肺泡巨噬细胞自噬减轻脓毒症肺损伤的实验研究[J].中国中西医结合杂志, 2023, 43(3):315-322.
- Yi Q, Dai FY, Wang JX, et al. Qingwen Baidu decoction regulated mouse alveolar macrophages autophagy to reduce sepsis induced lung injury *via* inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway: an experimental study[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2023, 43(3):315-322.
- [52] Wang Z, Chen W, Li YY, et al. Reduning injection and its effective constituent luteolide protect against sepsis partly *via* inhibition of HMGB1/TLR4/NF- κ B/MAPKs signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270:113783.
- [53] 史月欣,姚志,李莉,等.基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨芪黄解毒化痰饮治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制[J].天津中医药, 2025, 42(2):239-245.
- Shi YX, Yao Z, Li L, et al. Exploring the mechanism of Qihuang Jiedu Huayu Yin in treating acute kidney injury in sepsis based on TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2025, 42(2):239-245.
- [54] 中华中医药学会. 2023年度中医药十大学术进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16):200-217.
- China Association of Chinese Medicine. Top 10 academic progress of traditional Chinese medicine in 2023[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(16):200-217.
- [55] Zhang FB, Guo FF, Zhang Y, et al. Huashibaidu formula attenuates sepsis-induced acute lung injury *via* suppressing cytokine storm: Implications for treatment of COVID-19[J]. Phytomedicine, 2023, 109:154549.
- [56] 王志一,黄梓洋,白明,等.经典名方桃核承气汤研究进展及质量标志物预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025:1-15. (2025-04-21). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYHS20250418012&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- Wang ZY, Huang ZY, Bai M, et al. Research progress on the classical formula Taohe Chengqi decoction and predictive analysis of its quality markers[J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025:1-15. (2025-04-21). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYHS20250418012&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [57] 王丽辉,孙治霞,索红亮,等.基于HMGB1/TLR4/NF- κ B通路探讨桃仁承气汤调节肠源性脓毒症大鼠肠道肌电活动及微环境稳态的作用机制[J].中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12):78-84.
- Wang LH, Sun ZX, Suo HL, et al. Study on mechanism of Taoren chengqitang in regulating intestinal myoelectrical activity and microenvironment homeostasis in intestinal sepsis rats based on HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(12):78-84.
- [58] 赵妍,姜树民,陈岩,等.中药黄龙汤对CPL大鼠回肠组织中TLR4/NF- κ B信号通路调控的实验研究[J].中华中医药学刊, 2019, 37(4):960-963, 1048.
- Zhao Y, Jiang SM, Chen Y, et al. Experimental study on Huanglong Decoction Regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway in CPL rats ileum[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(4):960-963, 1048.
- [59] Zou FM, Zou J, Du QZ, et al. XueBijing injection improves the symptoms of sepsis-induced acute lung injury by mitigating oxidative stress and ferroptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 1):118732.
- [60] 张志斌,李瑞彤,郑卫伟,等.血必净注射液调控HMGB1/TLR4/NF- κ B通路对脓毒症小鼠肺损伤的保护作用[J].徐州医科大学学报, 2024, 44(4):254-260.
- Zhang ZB, Li RT, Zheng WW, et al. Protective effect of Xuebijing injection on lung injury in sepsis mice by regulating the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway[J]. J Xuzhou Med Univ, 2024, 44(4):254-260.
- [61] 兰浩云,王亚敏,王世俊.血必净注射液辅助治疗脓毒症休克的效果及对炎症通路的影响[J].河南医学研究, 2024, 33(23):4379-4383.
- Lan HY, Wang YM, Wang SJ. Clinical effect of xuebijing injection in the adjuvant treatment of septic shock and its influence on inflammatory pathway[J]. Henan Med Res, 2024, 33(23):4379-4383.
- [62] 黄懿,吴锦琳,李书成,等.经典名方升降散研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2025:1-16. (2025-03-13). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=LZXB20250312002&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- Huang Y, Wu JL, Li SC, et al. Research progress of classical famous prescription Shengjiang powder[J/OL]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025:1-16. (2025-03-13). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=LZXB20250312002&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [63] 王鑫,张珏,钱风华,等.升降散调控TLR-4/NF- κ B信号通路对脂多糖诱导脓毒症大鼠心肌损伤的影响[J].上海中医药杂志, 2018, 52(10):82-86.
- Wang L, Zhang J, Qian FH, et al. Effects of Shengjiang Powder on lipopolysaccharide induced myocardial injury in septic rats *via* TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2018, 52(10):82-86.
- [64] 汪阳,王凤荣.茯苓四逆汤治疗心血管疾病的研究现状[J].中国临床药理学杂志, 2024, 40(23):3462-3466.
- Wang Y, Wang FR. Research status of Fuling Sini Tang in the treatment of cardiovascular diseases[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(23):3462-3466.
- [65] 黄壑韞,彭晓洪,黄亚秀,等.茯苓四逆汤调节TLR-4/NF- κ B通道对脓毒症大鼠心肌抑制的保护机制研究[J].中医临床杂志, 2021, 33(9):1745-1749.
- Huang HF, Peng XH, Huang YX, et al. Protective mechanism of Fuling Sini decoction on myocardial depression in septic rats *via* TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2021, 33(9):1745-1749.

(收稿:2025-04-11;修回:2025-07-13;录用:2025-08-10)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

荣吉林太,张瑞芬,苏和,等.基于TLR-4/NF- κ B信号通路探讨中医药治疗脓毒症的机制研究[J].重庆医科大学学报, 2026, 51(8):1187-1196.