

基于 TLR4/NF-κB/iNOS 信号通路探讨宣白承气汤加味对急性肺损伤大鼠的影响

马 鸣^{1,2}, 汪 坤^{1,2}, 宋鹏鹏³, 杨建光^{1,2}, 岳孟茹^{1,2}, 赵 旭^{1,2*}

(1. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002; 2. 河南省中药质量控制及临床疗效评价工程研究中心, 河南 郑州 450002; 3. 三门峡市中医院, 河南 三门峡 472099)

摘要: **目的** 探讨宣白承气汤加味对急性肺损伤 (ALI) 大鼠氧化应激及炎症反应的影响。**方法** 60 只大鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松组 (3.5 mg/kg, 腹腔注射) 和宣白承气汤加味低、中、高剂量组 (3.69、7.37、14.74 g/kg, 灌胃), 每组 10 只, 连续给药 3 d 后, 除对照组外其余各组腹腔注射 LPS (7.5 g/kg) 建立 ALI 模型。造模 12 h 后取材, 检测大鼠肺组织湿重/干重 (W/D) 比值, 甲苯胺蓝染色检测大鼠肺组织肥大细胞表达, ELISA 法检测大鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 NO、INF-γ、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平, RT-qPCR 法检测大鼠肺组织 *iNOS*、*NF-κB* p65 mRNA 表达, Western blot 法检测大鼠肺组织 TLR4/NF-κB 信号通路相关蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织 W/D 比值升高 ($P<0.01$), 肺组织中肥大细胞数量增加 ($P<0.01$), BALF 中 NO、INF-γ、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平升高 ($P<0.01$), 肺组织中 *iNOS* 和 *NF-κB* p65 mRNA 表达升高 ($P<0.05$), iNOS、p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-IκBα/IκBα、TLR4 蛋白表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 地塞米松组、宣白承气汤加味各剂量组大鼠肺组织 W/D 比值降低 ($P<0.01$), 肺组织肥大细胞数量减少 ($P<0.01$), BALF 中 NO、INF-γ、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平降低 ($P<0.01$), 肺组织中 *NF-κB* p65 mRNA 表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), iNOS、p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-IκBα/IκBα、TLR4 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 宣白承气汤加味可能通过抑制 TLR4/NF-κB/iNOS 信号通路, 减轻氧化应激及炎症反应, 从而改善 ALI 大鼠肺水肿。

关键词: 宣白承气汤; 急性肺损伤; 氧化应激; 炎症反应; TLR4/NF-κB/iNOS 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3417-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.037

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是由肺炎、脓毒症、化学吸入、创伤或缺血再灌注损伤引起的肺泡上皮、肺泡间隙及毛细血管-肺泡屏障相关损伤的临床综合征, 最终导致肺水肿和低氧血症, 是危重症患者呼吸衰竭的常见原因^[1-2]。然而, 除了糖皮质激素、机械呼吸机和氧疗外, 尚无有效的治疗方法^[3], 因此, 开发缓解肺部炎症和组织损伤的手段至关重要。

中医药治疗 ALI 具有独特优势, 《温病条辨》记载的宣白承气汤为代表方剂。宣白承气汤加味 (即通腑泻肺灌肠液, 河南省医疗机构制剂备案, 豫药制备字 Z20200067000) 在原方基础上加麻黄、甘草, 上可清宣肺气, 下可通腑泻热, 能调节 ALI 大鼠肠道菌群物种的丰度和多样性, 修复肺、结肠组织结构^[4-5], 然而其干预 ALI 的具体机制尚不清楚。

脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 可通过诱导肿瘤坏

死因子 (tumor necrosis factor, TNF)-α、白细胞介素 (interleukin, IL)-1β、IL-6 等炎症细胞因子和诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 从而引发炎症反应, 该过程由血清增加的 LPS 与 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 复合物结合, 激活下游核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 引发炎症级联反应^[6-7], 因此, 通过调控 TLR4/NF-κB/iNOS 信号通路, 抑制氧化应激及炎症级联反应, 可为 ALI 的防治提供新的思路。本研究基于 TLR4/NF-κB/iNOS 信号通路, 进一步探究宣白承气汤加味对 ALI 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 60 只 6~7 周龄 Wistar 雄性大鼠, 体质量 (160~180) g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2019-0010], 饲养于河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院) SPF 级动物实验中

收稿日期: 2024-12-30

基金项目: 河南省中医药科学研究专项 (2021JDZY030, 2022ZY1093); 河南省中医药拔尖人才培养项目 (豫卫中医函 [2021] 15 号)

作者简介: 马 鸣 (1986—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药学及其临床应用研究。Tel: (0371) 60905722, E-mail: 271859052@qq.com

* 通信作者: 赵 旭 (1972—), 男, 硕士, 主任药师, 从事中药质量标准及其临床应用研究。Tel: (0371) 60908808, E-mail: zhaoxu0163@163.com

心 [实验动物使用许可证号 SYXK (豫) 2021-0018], 自由饮水进食, 环境温度保持在 (23±2)℃, 相对湿度恒定, 光/暗周期 12 h/12 h。动物实验经河南省中医院动物实验伦理委员会批准 (伦理号 PZ-HNSZYY-2022-040)。

1.2 药物 生石膏 30 g、炒苦杏仁 10 g、瓜蒌 24 g、大黄 6 g、麻黄 6 g、甘草 6 g 均购自河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 经河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院) 赵旭主任药师鉴定为正品, 加去离子水浸泡 30 min, 生石膏先加水煎煮 30 min, 煎液过滤; 麻黄、炒苦杏仁、瓜蒌、甘草与先煎的生石膏合并, 加 6 倍量水 (含生石膏先煎的滤液) 煎煮 2 次, 每次 1 h, 煎液过滤, 合并滤液, 减压浓缩至 500 mL; 加入大黄, 煎煮 10 min, 煎液过滤, 合并煎液, 浓缩至 1 g/mL, 4℃保存。地塞米松注射液 (5 mg/mL, 批号 2206161) 购自河南润弘制药股份有限公司; LPS O55: B5 冻干粉剂 (批号 L2880-100MG) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 生理盐水制成 5 mg/mL 溶液, 4℃保存。

1.3 试剂 甲苯胺蓝染液试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 批号 G1032); 冰醋酸 (国药集团化学试剂有限公司, 批号 10000218); 大鼠一氧化氮 (NO) 检测盒及 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号 ER0780846922、NM03FLP28664、XF08NB2X9582、XF056JD25360、CV03V8T89828); β -actin 抗体、核因子 κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor alpha, I κ B α) 抗体、iNOS 抗体、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗鼠二抗、HRP 标记山羊抗兔二抗 (武汉三鹰生物技术有限公司, 批号 66350、10005089、00110825、00119699、20000374、20000626); NF- κ B p65 抗体、磷酸化 (phospho-, p-) I κ B α 抗体 (成都正能生物技术有限责任公司, 批号 LL0421、L20SE89); p-NF- κ B p65 抗体 (美国 CST 公司, 批号 3033); 柱式动物组织总 RNA 抽提纯化试剂盒、定量 PCR 专用反转录试剂盒 PrimeScript (日本 TaKaRa 公司, 批号 IA24KA6842、AM62082A)。

1.4 仪器 SMZ745T 型体视显微镜 (日本 Nikon 公司); HD-310 型包埋摊片烤片机 (湖北慧达仪器有限公司); HBS-4009 型自动洗板机 (上海函格生物科技有限公司); Nanodrop 2000 型核酸蛋白浓度微量测定仪、MULTISKAN FC 型酶标仪、7500 FAST 型 Real-Time PCR 系统 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Mini Trans-Blot 型转膜仪、170-4070 型凝胶电泳仪、聚合酶链式反应 (PCR) 基因扩增仪、ChemiDoc XRS+型凝胶扫描成像系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 分组与造模 采用随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组、地塞米松组和宣白承气汤加味低、中、高剂量组, 每组 10 只。按照课题组前期研究, 分别以成人 0.5、1、2 倍日服用量换算成大鼠低、中、高给药剂量^[4], 即 3.69、

7.37、14.74 g/kg 进行灌胃; 地塞米松组腹腔注射 3.5 mg/kg药液; 对照组灌胃等量生理盐水, 连续 3 d。除对照组外, 各组大鼠在最后 1 次给药后腹腔注射 7.5 g/kg LPS 进行造模, 2 h 后逐渐出现高热、呼吸急促等表现, 即为造模成功^[8], LPS 诱导 12 h 后麻醉处死, 取材。

2.2 肺组织湿重/干重 (W/D) 比值测定 取大鼠右肺, 擦干表面水分后立即称定质量, 即为湿重 (W), 随后置于 60℃烘箱中烘烤至恒重, 即为干重 (D), 计算 W/D 比值^[9]。

2.3 甲苯胺蓝染色检测肺组织肥大细胞表达 大鼠肺组织于 10%中性甲醛溶液中固定 48 h, 常规脱水, 透明, 石蜡包埋, 切成 4 μ m 切片, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇复水, 甲苯胺蓝染色 2~5 min, 水洗, 0.1%冰醋酸分化后水洗终止反应, 烤干, 封片, 在高倍显微镜下随机选择 3 个视野, 出现紫红色染色时判定为阳性, 计数肥大细胞。

2.4 ELISA 法检测支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平 按照试剂盒说明书, 检测 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。

2.5 RT-qPCR 法检测肺组织 iNOS、NF- κ B p65 mRNA 表达 取大鼠肺组织, 加 1 mL 裂解液匀浆提取总 RNA, 按照 25℃10 min, 42℃60 min, 75℃2 min 反应条件逆转录为 cDNA, PCR 扩增反应条件为 95℃预变性 5 min, 95℃变性 15 s, 60℃退火/延伸 1 min; 熔解曲线条件为 95℃15 s, 60℃1 min, 95℃15 s, 60℃15 s。以 GAPDH 为内参, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 iNOS、NF- κ B p65 mRNA 表达。引物^[10]由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列	产物长度/dp
GAPDH	正向 5'-ACGGCAAGTTCAACGGCACAG-3'	129
	反向 5'-CGACATACTCAGCACCAGCATCAC-3'	
iNOS	正向 5'-GAGACGCACAGGCAGAGTTG-3'	123
	反向 5'-AGCAGGCACACGAATGATGG-3'	
NF- κ B p65	正向 5'-TGGCTTCTATGAGGCTGAACCTCTG-3'	94
	反向 5'-TTGCTCCAGGTCTCGCTTCTTC-3'	

2.6 Western blot 法检测肺组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达 取大鼠肺组织, 提取总蛋白, BCA 法进行蛋白定量, 凝胶电泳, 转膜, 封闭, 分别加入一抗 iNOS、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 、p-I κ B α 、 β -actin, 孵育过夜, 次日洗膜后加入二抗, 室温孵育, 化学发光液浸泡后曝光、显影, 扫描图像, 采用 Image J 软件分析目标蛋白灰度值。

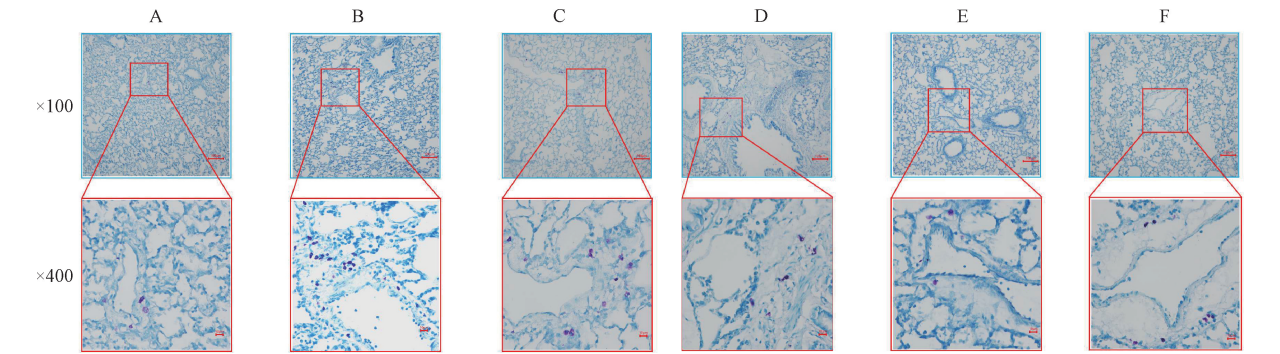
2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism 9.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 2 组间比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 宣白承气汤加味对 ALI 大鼠肺组织 W/D 比值的影

响 与对照组比较,模型组大鼠肺组织 W/D 比值升高 ($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组和宣白承气汤加味各剂量组大鼠肺组织 W/D 比值降低 ($P<0.01$),见表 2。

3.2 宣白承气汤加味对 ALI 大鼠肺组织肥大细胞表达的影响 与对照组大鼠比较,模型组大鼠肺组织中肥大细胞数量增加 ($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组和宣白承气汤加味各剂量组大鼠肺组织肥大细胞数量减少 ($P<0.01$),见图 1、表 3。



注: A 为对照组, B 为模型组, C 为地塞米松组, D~F 分别为宣白承气汤加味高、中、低剂量组。

图 1 各组大鼠肺组织甲苯胺蓝染色

表 3 各组大鼠肺组织肥大细胞数比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)	
组别	肥大细胞数/个
对照组	2.20 $\pm$ 1.92
模型组	26.80 $\pm$ 3.49**
地塞米松组	8.20 $\pm$ 3.09 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	4.20 $\pm$ 0.84 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	5.60 $\pm$ 0.89 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	7.40 $\pm$ 1.41 ^{##}

注: 与对照组比较,** $P<0.01$; 与模型组比较,^{##} $P<0.01$ 。

表 4 各组大鼠 BALF 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)					
组别	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IFN- γ /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	7.26 $\pm$ 1.23	33.23 $\pm$ 7.59	28.80 $\pm$ 12.01	15.17 $\pm$ 1.76	197.80 $\pm$ 43.86
模型组	18.13 $\pm$ 2.96**	77.84 $\pm$ 12.45**	136.60 $\pm$ 25.40**	131.20 $\pm$ 25.36**	751.88 $\pm$ 31.50**
地塞米松组	10.16 $\pm$ 2.38 ^{##}	45.80 $\pm$ 3.51 ^{##}	51.80 $\pm$ 8.32 ^{##}	49.97 $\pm$ 16.10 ^{##}	436.77 $\pm$ 160.40 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	10.09 $\pm$ 1.84 ^{##}	40.54 $\pm$ 6.11 ^{##}	47.86 $\pm$ 16.55 ^{##}	47.32 $\pm$ 13.49 ^{##}	512.63 $\pm$ 114.51 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	10.30 $\pm$ 0.99 ^{##}	44.06 $\pm$ 8.00 ^{##}	57.66 $\pm$ 8.61 ^{##}	29.69 $\pm$ 5.72 ^{##}	499.85 $\pm$ 92.88 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	11.46 $\pm$ 1.60 ^{##}	52.84 $\pm$ 11.94 ^{##}	80.65 $\pm$ 19.01 ^{##}	57.92 $\pm$ 17.44 ^{##}	547.48 $\pm$ 138.34 ^{##}

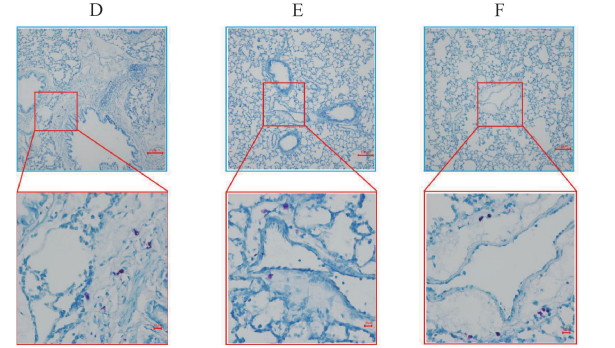
注: 与对照组比较,** $P<0.01$; 与模型组比较,^{##} $P<0.01$ 。

3.4 宣白承气汤加味对大鼠肺组织 $i\text{NOS}$ 、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$ mRNA 表达的影响 与对照组比较,模型组大鼠肺组织 $i\text{NOS}$ 、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$ mRNA 表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,地塞米松组和宣白承气汤加味各剂量组大鼠肺组织 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$ mRNA 表达降低 ($P<0.05, P<0.01$),宣白承气汤加味中剂量组大鼠肺组织 $i\text{NOS}$ mRNA 表达降低 ($P<0.05$),见表 5。

3.5 宣白承气汤加味对大鼠肺组织 TLR4/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路蛋白表达的影响 与对照组比较,模型组大鼠肺组织 $i\text{NOS}$ 、 $p\text{-NF-}\kappa\text{B}$ $p65/\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$ 、 $p\text{-I}\kappa\text{B}\alpha/\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 、TLR4 蛋白

表 2 各组大鼠肺组织 W/D 比值比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)	
组别	W/D 比值
对照组	3.31 $\pm$ 0.18
模型组	5.01 $\pm$ 0.17**
地塞米松组	3.74 $\pm$ 0.15 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	3.94 $\pm$ 0.10 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	4.08 $\pm$ 0.10 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	4.13 $\pm$ 0.11 ^{##}

注: 与对照组比较,** $P<0.01$; 与模型组比较,^{##} $P<0.01$ 。



3.3 宣白承气汤加味对 ALI 大鼠 BALF 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平的影响 与对照组比较,模型组大鼠 BALF 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平升高 ($P<0.01$);与模型组比较,地塞米松组和宣白承气汤加味各剂量组大鼠 BALF 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低 ($P<0.01$),见表 4。

组别	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	IFN- γ /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	7.26 $\pm$ 1.23	33.23 $\pm$ 7.59	28.80 $\pm$ 12.01	15.17 $\pm$ 1.76	197.80 $\pm$ 43.86
模型组	18.13 $\pm$ 2.96**	77.84 $\pm$ 12.45**	136.60 $\pm$ 25.40**	131.20 $\pm$ 25.36**	751.88 $\pm$ 31.50**
地塞米松组	10.16 $\pm$ 2.38 ^{##}	45.80 $\pm$ 3.51 ^{##}	51.80 $\pm$ 8.32 ^{##}	49.97 $\pm$ 16.10 ^{##}	436.77 $\pm$ 160.40 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	10.09 $\pm$ 1.84 ^{##}	40.54 $\pm$ 6.11 ^{##}	47.86 $\pm$ 16.55 ^{##}	47.32 $\pm$ 13.49 ^{##}	512.63 $\pm$ 114.51 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	10.30 $\pm$ 0.99 ^{##}	44.06 $\pm$ 8.00 ^{##}	57.66 $\pm$ 8.61 ^{##}	29.69 $\pm$ 5.72 ^{##}	499.85 $\pm$ 92.88 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	11.46 $\pm$ 1.60 ^{##}	52.84 $\pm$ 11.94 ^{##}	80.65 $\pm$ 19.01 ^{##}	57.92 $\pm$ 17.44 ^{##}	547.48 $\pm$ 138.34 ^{##}

表 5 各组大鼠肺组织 $i\text{NOS}$ 、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$ mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	$i\text{NOS}$	$\text{NF-}\kappa\text{B}$ $p65$
对照组	1.00 $\pm$ 1.00	1.00 $\pm$ 0.00
模型组	5.76 $\pm$ 3.27*	2.09 $\pm$ 0.70*
地塞米松组	2.05 $\pm$ 0.21	0.67 $\pm$ 0.21 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	2.50 $\pm$ 0.92	0.27 $\pm$ 0.18 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	1.14 $\pm$ 0.56 [#]	0.63 $\pm$ 0.40 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	2.32 $\pm$ 0.59	0.98 $\pm$ 0.45 [#]

注: 与对照组比较,* $P<0.05$; 与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，地塞米松组和宣白承气汤加味各剂量组大鼠肺组织 iNOS、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-I κ B α /I κ B α 、TLR4 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，见图 2、表 6。

4 讨论

ALI 是由多种致病因素引起的临床综合征，其主要病理标志是炎症介质在肺部释放、炎症细胞渗出和浸润、肺水肿和肺泡结构被破坏等^[11-12]，机制涉及由 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子驱动的肺部炎症。此外，过量的脂质活性氧 (ROS) 积累会增加内皮通透性，促进炎症细胞迁移，导致氧化应激和急性炎症^[13-14]。因此，阻断氧化应激和肺部炎症可能是防治 ALI 的潜在策略。

宣白承气汤作为肺肠同治代表方被广泛应用于临床，

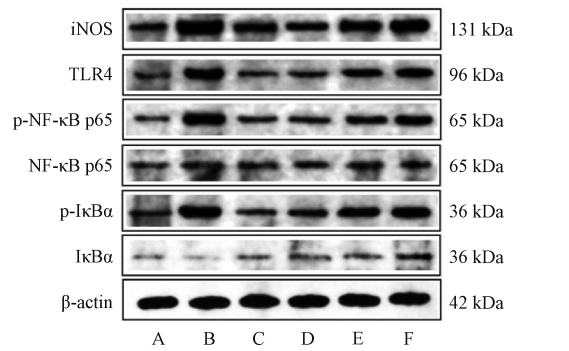
表 6 各组大鼠肺组织 TLR4/NF- κ B/iNOS 信号通路蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	iNOS/ β -actin	p-NF- κ B p65/NF- κ B p65	p-I κ B α /I κ B α	TLR4/ β -actin
对照组	1.00 $\pm$ 0.20	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.20	0.97 $\pm$ 0.06
模型组	1.82 $\pm$ 0.16**	2.17 $\pm$ 0.33**	2.53 $\pm$ 0.64**	3.45 $\pm$ 0.60**
地塞米松组	1.15 $\pm$ 0.05 ^{##}	0.85 $\pm$ 0.12 ^{##}	0.68 $\pm$ 0.12 ^{##}	1.03 $\pm$ 0.22 ^{##}
宣白承气汤加味高剂量组	1.04 $\pm$ 0.17 ^{##}	0.89 $\pm$ 0.27 ^{##}	0.56 $\pm$ 0.23 ^{##}	1.14 $\pm$ 0.12 ^{##}
宣白承气汤加味中剂量组	1.25 $\pm$ 0.09 [#]	1.05 $\pm$ 0.31 ^{##}	0.96 $\pm$ 0.32 ^{##}	1.99 $\pm$ 0.27 ^{##}
宣白承气汤加味低剂量组	1.30 $\pm$ 0.29 [#]	1.33 $\pm$ 0.32 [#]	0.98 $\pm$ 0.54 ^{##}	2.17 $\pm$ 0.11 ^{##}

注：与对照组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。

具有清肺平喘、通腑泄热的功效^[15]，能改善 ALI 患者的临床症状、肺功能及血气分析，减轻炎症反应，从而延缓病情进展，提高生存率^[16-17]。现代药理研究发现，宣白承气汤能降低炎症因子，提高免疫力，保护肠黏膜屏障，改善肠道菌群，减轻氧化应激，并且减轻炎症反应可能是其治疗 ALI 的核心作用机制^[18]。宣白承气汤加味是基于宣白承气汤加麻黄，起到宣肺平喘之功，佐以甘草和中调药，保护胃气，防止石膏质重伤胃，然而其对 ALI 的作用机理尚不清楚。

越来越多的研究表明，TLR4/NF- κ B 通路在响应 LPS 攻击的快速启动细胞内炎症通路中起重要作用^[19-20]，LPS 和 TLR4 的结合通过启动信号级联反应，导致 NF- κ B 激活^[21]，同时持续的 LPS 刺激会促进 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子与细胞膜上的受体结合，激活 NF- κ B，并触发不受调节的炎症反应的级联扩增^[22]。NF- κ B p65 通过 I κ B- α 磷酸化从胞质溶胶转位到细胞核，随后被激活的 IKK 降解，同时 NF- κ B 活化可使 iNOS 表达升高，是 LPS 刺激宿主时催化 L-精氨酸 (L-Arg) 产生 NO 的关键酶，可导致 NO 释放量持续升高，进而导致细胞死亡、组织损伤等病理变化^[23]。因此，本研究提出“宣白承气汤加味通过调控 TLR4/NF- κ B/iNOS 信号通路，减轻氧化应激和炎症反应干预 ALI”的假说，以期进一步阐明宣白承气汤加味对 ALI 的作用机制，为临床应用提供理论基础。结果显示，宣白承气汤加味可降低 ALI 大鼠肺组织 W/D 比值，肥大细胞数量，BALF 中 NO、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平，肺组织中 iNOS、NF- κ B p65 mRNA 表达，以及 iNOS、p-NF- κ B p65、p-I κ B α 、TLR4 蛋白表达，表明它可减轻 ALI 肺水肿程度，减少 ALI 大鼠炎



注：A 为对照组，B 为模型组，C 为地塞米松组，D~F 分别为宣白承气汤加味高、中、低剂量组。

图 2 各组大鼠肺组织 iNOS、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、p-I κ B α 、I κ B α 、TLR4 蛋白条带

症因子的释放，抑制 TLR4/NF- κ B/iNOS 信号通路诱导的氧化应激和炎症反应。

综上所述，宣白承气汤加味可改善 ALI 大鼠肺组织损伤和水肿程度，降低氧化应激和炎症水平，其作用机制可能与 TLR4/NF- κ B/iNOS 信号通路有关。

利益冲突：本文不存在任何利益冲突。

参考文献：

[1] Feng Y, Li M, Yangzhong X, *et al.* Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(4): 721-737.

[2] 王 鹏, 丁 奇, 曲思昊, 等. 清肺理痰方对肺炎克雷伯菌诱导的急性肺损伤模型小鼠肺功能、肺组织病理及体内炎症因子的影响[J]. *中医杂志*, 2021, 62(22): 1996-2002.

[3] Li N, Zou S S, Wang B, *et al.* Targeting immunometabolism against acute lung injury[J]. *Clin Immunol*, 2023, 249(4): 109289.

[4] 马 鸣, 汪 坤, 杨艳华, 等. 基于 p38 MAPK/MLCK 信号通路探讨通腑泻肺灌肠液对急性肺损伤大鼠肠道屏障及肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(21): 5919-5931.

[5] 宋永真, 李雅静, 郭 幸, 等. 基于模型动物研究通腑泻肺灌肠液治疗急性支气管炎药效及入血成分[J]. *中医药通报*, 2024, 23(6): 58-62.

[6] Li C, Qi X, Xu L, *et al.* Preventive effect of the total polyphenols from *Nymphaea candida* on sepsis-induced acute lung injury in mice *via* gut microbiota and NLRP3, TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4276.

[7]

Bahar E, Kim J Y, Yoon H. Quercetin attenuates manganese-induced neuroinflammation by alleviating oxidative stress through regulation of apoptosis, iNOS/NF-κB and HO-1/Nrf2 pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1989.

[8]

Wang W B, Li J T, Hui Y, *et al.* Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 19.

[9]

秦 丽, 栾振先, 李 敏, 等. 黄芪-丹参通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控自噬改善大鼠急性肺损伤[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12): 3295-3301.

[10]

汪 坤, 马 鸣, 杨艳华, 等. 基于 p38 MAPK/iNOS 信号通路探讨加味散偏汤对硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 64-70.

[11]

梁 桓, 李香妤, 张雄伟, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨感咳颗粒干预急性肺损伤的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(8): 2197-2209.

[12]

Zhang L, Zhu W, Zhang C. Exploring the effect and mechanism of DaYuan Yin against acute lung injury by network pharmacology, molecular docking, and experimental validation[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 5541-5561.

[13]

Chen J, Huang Y, Bian X, *et al.* Berberine ameliorates inflammation in acute lung injury via NF-kappaB/Nlrp3 signaling pathway[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 851255.

[14]

Cheng H, Zhu Y, Chen L, *et al.* Nesfatin-1 alleviated lipopolysaccharide-induced acute lung injury through regulating inflammatory response associated with macrophages modulation[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 206.

[15]

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.

[16]

Yang R, Yang H, Wei J, *et al.* Mechanisms underlying the effects of Lianhua Qingwen on sepsis-induced acute lung injury: a network pharmacology approach[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 717652.

[17]

罗 成, 叶远航, 姜 成, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨宣白承气汤治疗急性肺损伤的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(16): 4329-4337.

[18]

Wang S, Lin F, Zhang C, *et al.* Xuanbai Chengqi Decoction alleviates acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117227.

[19]

匡梦岚, 张丽娟, 卢攀攀, 等. 清肺排毒汤对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠炎症的作用[J]. *中成药*, 2023, 45(5): 1462-1468.

[20]

Wang Y, Wang Y, Ma J, *et al.* YuPingFengSan ameliorates LPS-induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116452.

[21]

Liu L, Zheng C, Xu Z, *et al.* Intranasal administration of *Clostridium butyricum* and its derived extracellular vesicles alleviate LPS-induced acute lung injury[J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(12): 210824.

[22]

Hwang S J, Wang J H, Lee J S, *et al.* Ginseng sprouts attenuate mortality and systemic inflammation by modulating TLR4/NF-κB signaling in an LPS-induced mouse model of sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1583.

[23]

苏 瑞, 卢 佳, 席智男, 等. 清感冬饮通过调控 NF-κB/iNOS/NO 信号通路抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症[J]. *天津中医药大学学报*, 2022, 41(6): 737-745.

药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出，鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法，深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求，进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起，增设药事管理栏目，以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要，特发布征稿公告。

（一）征稿稿件的内容：
（1）与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规，如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。

（2）药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。
（3）药事管理技术方法的介绍与效果评价。
（4）中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

（二）征稿要求：
（1）文稿主题明确、内容精练、文字通顺。
（2）文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。
（3）文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准，一般不要超过 6000 字。

投稿：请登陆 <http://www.zcyjjournal.com> 或 <http://zcya.cbpt.cnki.net> 进行线上投稿。

联系地址：上海市黄浦区福州路 107 号 206 室《中成药》编辑部

邮编：200002

电话：(021) 63213275

E-mail: zcy.med@foxmail.com

QQ: 1242130380