

急性肺损伤发病机制及中医辨证治疗的思考

李小茜 杨爱东

201203 上海, 上海中医药大学, 上海中医药大学经方理论研究中心

通讯作者: 杨爱东, Email: lixiaoqian5258@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.003

【摘要】 急性肺损伤 (ALI) 及其诱发的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是临床许多危重疾病发生急性呼吸衰竭的主要原因, 是临床重大呼吸系统疾病之一, 病死率一直居高不下。其病理基础常表现为肺内失控的炎症反应所致的肺毛细血管膜损伤, 肺水肿及透明膜形成。本文从炎症、氧化应激、细胞凋亡、自噬等角度全方位综合概述 ALI 的发病机制, 阐释 ALI 的发生与炎症反应失控、细胞因子释放、氧化与抗氧化系统失衡、以及不同诱因导致的细胞自噬的关系。归纳总结 ALI 的中医药治疗方法、中药复方等研究概况, 根据“肺与大肠相表里”理论, 提出以宣肺通腑法防治 ALI, 从调控炎症反应与自噬途径的角度, 揭示理论内涵, 为 ALI 基础研究与中药新药的开发提供方向。

【关键词】 肺损伤, 急性; 发病机制; 中医辨证治疗

基金项目: 国家自然科学基金 (81673855); 国家中医药管理局第四批全国中医 (临床、基础) 优秀人才研修项目 (国中医药人教发 [2017] 24)

Study on pathogenesis and traditional Chinese medicine syndrome differentiation of acute lung injury

Li Xiaoqian, Yang Aidong

Shanghai Traditional Chinese Medicine (TCM) University, Research Centre on Application of Classical Prescriptions of Shanghai TCM University, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Yang Aidong, Email: lixiaoqian5258@126.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI) and its evoked acute respiratory distress syndrome (ARDS) are the main causes of acute respiratory failure (ARF) in many clinical severe diseases, so that ALI is one of the clinical serious respiratory diseases. The mortality of ALI is persisting at high level without any lowering. And its basic pathological manifestations often show injury of pulmonary capillary membrane caused by uncontrolled inflammation, pulmonary edema and formation of transparent membrane. In this article, from the point of view of inflammation, oxidation stress, cell apoptosis, autophagy, etc to comprehensively summarize the pathogenesis of ALI, explaining the relationships between the occurrence of ALI and the uncontrolled inflammation, cytokines release, the unbalance of oxidation and anti-oxidation system, and different inducing factors leading to cellular autophagy. Moreover, the general research situation of traditional Chinese medicine and Chinese herbal compound prescription for treatment of ALI was summarized. According to the TCM theory of "lung and the large intestine being interior-exteriorly related", the TCM method of Xuanfeitongfu method was proposed to be used for prevention and treatment of ALI, and from the point of view of inflammatory reaction regulation and autophagy pathway, the theoretical connotation was revealed, aiming to provide a direction for basic research and development of new traditional Chinese medicine for treatment of ALI.

【Key words】 Acute lung injury; Pathogenesis; Traditional Chinese medicine syndrome differentiation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81673855); The Fourth Batch of National Excellent Talents Training Program for Traditional Chinese Medicine (clinical and basic medicine) of the State Administrative Bureau of TCM (SATCM Talent Education Development [2017] No. 24)

急性肺损伤 (ALI) 是指由心源性因素之外的肺内或肺外致病因素所致的急性、进行性缺氧性呼吸功能不全, 其发展至严重阶段导致呼吸衰竭 (呼衰)。ALI 临床病死率约高达 50%^[1]。中医药在 ALI 的防治中发挥着重要作用。现就 ALI 的发病机制进行深入探讨, 结合中医学对 ALI 病因病机的认识, 在辨证论治理论指导下, 归纳 ALI 的中医辨证治疗靶向, 为更好地提高 ALI 的临床疗效提供思路与方向。

1 ALI 的发病机制概述

ALI 是以肺部血管通透性增加、弥漫性肺细胞损伤、肺水肿及肺不张为主要病理特点的炎症综合

征。目前多数研究者认为, ALI 的致病因素可能是感染、创伤、休克、中毒等, 但其具体发病机制仍未达成统一认识, 进而导致 ALI 的治疗措施不甚一致, 疗效亟待提升。因此, 全面探讨 ALI 的发病机制是有效防治本病的重要前提。炎症、氧化应激、细胞凋亡与自噬等是目前比较公认的与 ALI 的发生发展过程紧密相关的病理机制, 值得探讨。

1.1 炎症机制: 肺泡上皮细胞死亡是 ALI 的显著特征, 多数学者认为, 炎症反应失控、炎症反应细胞激活、细胞因子释放失衡是导致 ALI 的主要机制。

1.1.1 炎症反应失控: 内毒素的主要成分是脂多糖

(LPS), 在 ALI 的发病中起重要作用^[2]。LPS 进入机体后, 会刺激并激活体内单核-巨噬细胞系统, 巨噬细胞内核转录因子- κ B (NF- κ B) 被激活, 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 等结合, 释放大炎症介质, 炎症介质也会刺激巨噬细胞系统, 同时激活多形核白细胞及血管内皮细胞, 再次大量释放炎症介质, 进而激活凝血和纤溶系统^[3], 损伤肺泡上皮细胞等, 引发肺水肿, 导致肺换气功能障碍, 最终导致 ALI 的发生。

有研究者认为, ALI 发生时, 机体除了分泌促炎症因子外, 同时也分泌抗炎因子, 以维持内环境平衡, 两者无论哪一方过多分泌或持续释放, 都会打破促炎/抗炎的稳定状态, 导致内环境失衡及 ALI 的恶化, 甚至死亡^[4]。有研究显示, ALI 患者肺组织和血中 IL-6、IL-8 含量升高, 其水平高低可以反映肺组织局部的损伤情况^[5]。而 IL-10 主要来源于单核-巨噬细胞, 可抑制巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1、IL-6 等, 抑制巨噬细胞、辅助性 T 细胞发挥作用, 且可抑制 NF- κ B 的活化, 控制促炎症介质的合成^[6]。

此外, Toll 样受体 (TLR) 在急性炎症反应中亦发挥重要作用。有研究证实, 肺泡巨噬细胞 TLR9-髓样分化因子 88 (TLR9-MyD88) 信号通路参与并介导了机械通气所致的肺损伤^[7]。目前认为, TLR4 是 LPS 信号从胞外至胞内的跨膜转导受体, 而过激 LPS-TLR4 应答所致的炎症反应失控是导致弥漫性肺泡损伤的重要原因。TLR4 可以直接结合 LPS 将信号转入细胞内, 启动并激活炎症反应, 且可活化下游分子, 使炎症反应进一步发展^[8]。

1.1.2 炎症小体: 炎症小体是由胞内蛋白、分子组成的复合物, 它通过识别病原体、应激损伤等多种生物学信号活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1), 进而促进 IL-1 β 、IL-18 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 等的成熟及分泌^[9]。

近年来研究人员关注比较多的炎症小体主要有黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2)、类核苷酸结合寡聚化域受体 1、3、6 (NLRP1、NLRP3、NLRP6) 以及 NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLRC4) 等, 而由其介导的炎症反应在 ALI 的发病机制中也发挥着一定作用。普遍认为, ALI 发生时肺内炎症小体活化, 促炎症介质的表达增加明显^[10], 进而提示 ALI 的早期炎症反应失控可能与炎症小体活化及表达增强有关。有学者发现, 神经酰胺通过促进 NLRP3 活化, 引起 caspase-1、IL-1 β 前体分裂及前炎症因子释放^[11]。急性 LPS 触发即可激活炎症小体^[12], 进而激活 caspase-1,

剪切 IL-1 β 家族的前体, 促使其转化为具有生物活性的炎症因子, 进一步启动免疫反应^[13]。

而 ALI 时肺内炎症小体的具体活化机制仍然不是很明确。有的学者认为蛋白激酶 R (PKR) 使干扰素诱导的丝氨酸-酪氨酸蛋白激酶活化^[14], 可以帮助细胞清除微生物^[15]。有研究证实 PKR 亦具备活化多种炎症小体的功能^[16]。而 PKR 蛋白活化物 (PACT) 是胞内非病毒感染时 PKR 激活的关键因子, 反式激活应答元件 RNA 结合蛋白 (TRBP) 则是 PKR 激活的负调控蛋白。两者结合形成复合物时, PKR 的激活被抑制^[17], TRBP 的浓度降低, TRBP-PACT 复合物会发生解离, PACT 可活化 PKR。故 PACT-TRBP 调控下的 PKR 激活, 进而活化炎症小体, 影响 ALI 的发生发展, 这也可望成为 ALI 新的炎症靶点, 值得深入探索。

1.2 氧化应激机制: 正常情况下, 机体在代谢反应、酶促反应中不断生成氧自由基 (OFR), 但由于体内同时存在 OFR 的酶系统, 可以清除 OFR, 从而达到平衡。如果体内活性氧簇 (ROS) 产生过多或清除 OFR 的酶减少, 均会影响脂质、蛋白及核酸代谢等, 导致氧化与抗氧化系统失衡, 损害机体。有研究表明, 过多的 ROS 可引起 ALI, 导致细胞损伤, 激活促细胞凋亡信号通路, 最终导致肺泡上皮细胞、内皮细胞的死亡^[18]。亦有研究者发现, ROS 产生过多或抗氧化降低会进一步提高氧化磷脂的水平, 而后者与肺损伤、肺感染及细胞凋亡等关系密切^[19]。此外, 有学者发现, 过多 ROS 还可能激活 NF- κ B, 进一步导致 ALI 的发生^[20]。也正是因为认识到 ALI 发病机制中氧化应激反应的作用, 有研究者致力于研发全氟化碳 (PFC) 等减少 ROS 产生或增强抗氧化能力的药物作为临床治疗 ALI 的药物^[21]。

1.3 细胞凋亡及自噬机制

1.3.1 细胞凋亡机制: 细胞凋亡参与到机体许多重要的生理、病理过程中。有研究表明, 在 ALI 发生发展不同阶段, 细胞凋亡所产生的生物学效应作用重大。肺泡上皮细胞、血管内皮细胞等凋亡会直接导致细胞通透性增加进而引起 ALI 的发生; 气管旁淋巴组织内淋巴细胞凋亡亦可造成局部抵抗力下降, 导致炎症的发生进展; 巨噬细胞的激活释放过多细胞因子, 创伤后吞噬能力下降, 清除不利会导致中性粒细胞毒性内容物的破裂释放, 进一步促进炎症反应。亦有体外实验表明, TNF- α 、IL-1、IL-6 等可延迟中性粒细胞的凋亡, 推测细胞凋亡可能为肺损伤后修复的保护机制^[22]。缺血/再灌注 (I/R)

损伤的肺保护也得到研究者的重视^[23]。此外,有研究者认为,Ⅱ型肺泡上皮细胞作为ALI发病过程中的重要效应细胞,在ALI的发病早期即可出现异常改变,其细胞凋亡及相关基因表达异常可能与ALI的发生发展机制有关^[24]。

1.3.2 自噬机制:自噬是溶酶体降解胞内物质的过程。研究表明,自噬有促进细胞死亡及保护细胞的双重作用。一方面,自噬可作为一种适应性反应,保护细胞免受内、外源性刺激导致的损害^[25-26]。另一方面,应激物刺激过度会引发自噬过度激活,导致细胞发生一种不同于凋亡的程序性死亡^[27]。

目前研究者们对自噬在ALI中的作用持有不同意见。Yen等^[28]在脓毒血症小鼠中发现,肺组织中自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链C3Ⅱ(LC3Ⅱ)及自噬相关基因5(Atg5)表达下调,提示自噬减弱,给予自噬诱导剂则能减轻肺部炎症反应,改善小鼠存活率。有研究表明,细胞毒剂量的LPS可诱导肺泡上皮细胞自噬性死亡^[29]。Li等^[30]研究发现,ALI小鼠肺组织自噬增强,使用自噬抑制剂能减轻肺组织病理损伤及肺水肿,改善存活率。亦有研究者观察到H5N1病毒可通过抑制蛋白激酶B-结节性硬化复合物2-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt-TSC2-mTOR)信号通路导致肺泡上皮细胞自噬性死亡,参与ALI的发病过程,预防或治疗性给予自噬抑制剂对ALI小鼠有保护作用^[31]。

总之,自噬机制在ALI的发病中发挥的作用越来越引发关注,我们可以针对不同诱因或不同刺激强度导致的某一具体靶细胞的自噬进行深入研究,有助于进一步明确不同条件下自噬在ALI发生发展过程中的作用机制。

2 ALI的中医辨证治疗

根据ALI的临床表现,本病归属于中医学的“肺热证”“喘证”“结胸病”等范畴。在病证结合原则的指导下,学者们对ALI的中医病因病机、治法、方药在治疗ALI中发挥作用的内在机制进行探索,旨在寻求有效的中医药治疗靶点,服务于临床。

2.1 ALI的中医病因病机概述:中医学认为,肺主气司呼吸,主宣发肃降,ALI的病位在肺,肺失宣降,可致咳嗽、呼吸异常、喘促气急等;肺宣降功能失常,会导致通调水道功能失职,气化失司,精微输布不当,水液运行障碍,均会造成水聚成痰或饮或水肿等。因此,肺失宣降是ALI发病的基础。

亦有学者认为,肾主纳气,肺脏受损时,其主呼吸的功能下降,会影响肾的纳气功能,久病及肾。在

ALI的后期,喘脱证的出现多是由于机体气阴亏耗,阴损及阳,阳微欲绝而致,即进入急性呼吸窘迫综合征(ARDS)阶段,此时的病位则以肾为主^[32]。

肺与大肠相表里,肺气清肃于上,则腑气通畅于下,进而维持气机的正常升降出入与机体的平衡状态。ALI时,肺失宣降,腑气不通,浊气则不能顺畅排出,反而上迫,使肺气壅滞,则出现上喘下满的症状。另外,痰热瘀闭也是ALI发生发展的病机之一^[33]。由于邪毒壅滞于肺,宣降功能失常,津液输布不畅,津液停聚为痰,邪热熏蒸亦可灼津成痰;而痰热闭阻于肺,会导致肺气闭塞,所以ALI患者会出现呼吸困难进行性加重,甚或鼻翼煽动,喘不得卧等症。

2.2 ALI不同治法的作用机制:根据中医病因病机理论,许多学者结合自己的临床经验,应用多种中医方法辨证治疗ALI取得较为满意的疗效;同时,不同治法作用于ALI的机制研究亦取得较多进展。

2.2.1 通腑泻热法:中医学认为,“六腑以通为用,以降为顺”,且“热者寒之,实者泻之”。因此,很多医家提出应用通腑泻热法治疗ALI,寓意为“釜底抽薪”,达到治大肠而泻肺热之目的。

大承气汤为通腑泻热法的代表方剂,罗鹏等^[34]研究发现,大承气汤可能通过增加线粒体外膜Bcl-2表达,抑制Bax向线粒体膜移位,从而减轻多器官功能障碍综合征(MODS)大鼠小肠平滑肌线粒体的损伤,促进胃肠动力的恢复。万美华等^[35]研究发现,大承气汤可增加急性胰腺炎致ALI大鼠的肠推进率,降低肺组织含水量,改善氧合指数,进而提高大鼠的存活率。李玉梅等^[36]研究发现,大承气汤可提高动脉血氧分压(PaO₂),抑制TNF- α 、IL-1的表达,诱导IL-10的高表达,抑制炎症反应,从而改善肺损伤。叶平胜等^[37]研究发现,大承气汤治疗组血浆TNF- α 、IL-6、IL-8水平明显低于常规治疗组,ALI并发症发生率和病死率均较常规治疗组降低,患者生活质量改善。

2.2.2 清热解毒法:ALI的主要致病因素为内毒素,中医学认为邪毒内陷于肺是ALI的病机关键所在。因此,亦有较多研究者从致病因素入手,提出应用清热解毒法治疗ALI。

清瘟败毒饮具有清热解毒、凉血泻火的功效,在ALI的临床应用中值得推广。王非等^[38]研究发现,清瘟败毒饮可抑制肺组织NF- κ B p65、IL-1 β 等促炎因子的释放,增加IL-13等抗炎因子的含量,发挥保护肺组织的作用。何神地等^[39]也证实,清瘟败毒饮可调节促炎与抗炎平衡,减轻肺损伤程度。

其他清热解毒药的应用:刘文操等^[40]研究显示,痰热清注射液(由黄芩、山羊角、金银花、连翘和熊胆粉组成)可有效抑制ALI炎症反应,改善肺泡毛细血管血流灌注状态,改善症状;而清开灵注射液可降低油酸、LPS导致ALI大鼠的肺系数,改善中性粒细胞的浸润程度,其机制可能与清开灵注射液可改善血液循环和清除氧自由基等有关^[41]。

2.2.3 活血化瘀法:目前现代医学普遍认为,ALI的病理变化是以肺顺应性降低,肺内分流增多,通气血流比例失调,以及微循环障碍为主。这种认识与中医学理论的各种病因导致血瘀证的观点一致。基于此,研究者们应用活血化瘀法治疗ALI,取得一定进展。赵容顺等^[42]研究证实,血必净注射液(红花、当归、赤芍、川芎和丹参有效成分的提取物)可通过抑制肺组织NF- κ B活性,阻断炎症反应通路,减轻肺损伤。何健卓等^[43]则研究发现,血必净注射液可部分改善严重脓毒症患者血流动力学和心功能,其机制可能与其改善内皮功能有关。王光权等^[44]则认为血必净注射液降低大鼠肺损伤的机制是通过下调血清和肺组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及IL-8等炎症因子表达而实现的。马新华等^[45]探讨了血必净注射液对LPS诱导大鼠II型肺泡上皮细胞分泌细胞因子的影响,结果提示,预先给予血必净注射液可使大鼠II型肺泡上皮细胞培养液中TNF- α 、IL-8和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平明显降低,而且具有剂量依赖性的特点。

2.2.4 益气养阴法:ALI后期,多种致病因素致肺气虚衰,耗气伤阴,患者出现气喘、气促、乏力等症状。因此,有学者提出在ALI治疗中可应用益气养阴法提高患者的免疫力,改善呼吸功能。

参麦注射液是益气养阴法的代表方药之一,由人参和麦冬提纯而成,具有益气固脱、养阴生津之功效。方青等^[46]研究证实,参麦注射液可明显降低TNF- α 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的含量以及血清丙二醛(MDA)水平,增强血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达,认为参麦注射液通过抗炎、抗氧化,进而起到肺保护的作用。杨剑虹等^[47]研究也证实,参麦注射液可通过下调TNF- α 、IL-6及IL-8的表达,抑制炎症反应,缩短病程,进而提高临床疗效。何新华等^[48]研究发现,生脉饮治疗组大鼠肺组织病理学改变明显减轻,一氧化氮(NO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)也相应下降,认为生脉饮对ALI的治疗作用可能与抑制NO、iNOS的活性有关。

2.2.5 护津、护脑、护肠法:严苍山先生曾提出:“夫病温者,总以邪热为患。邪热鸱甚,最易出现伤阴、便结及神昏之变。”ALI属于中医学温病的范畴,在治疗中应注意护津、护脑、护肠的“三护”法则,是综合前人的经验,充分体现了“治未病”的思想。此3种方法在ALI防治作用机制的研究近年来也取得较多进展。

2.2.5.1 护津法治疗ALI的作用机制:中药护津方由北沙参、麦冬、生地黄、山萸肉等中药按一定比例组成,是本课题组临床中治疗ALI的常用方剂。

研究表明,而护津方能减轻LPS所致ALI的肺组织水肿、出血等损伤,其作用机制可能与降低ALI大鼠BALF弹性蛋白酶(NE)和肺组织TNF- α 、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的mRNA表达以及升高MMP抑制因子-2(TIMP-2)的mRNA表达有关^[49]。

2.2.5.2 护脑法治疗ALI的作用机制:牛珀至宝微丸是根据清代何廉臣《重订广温热论》所载犀珀至宝丹化裁而成,本方在中医至宝丹基础上增加了通瘀开窍、辟秽化浊的功能,临床用于治疗ALI疗效满意。

有研究表明,中药牛珀至宝微丸能显著抑制内毒素休克所致脑、肺、肾等器官损伤,有效减少ALI早期胶原纤维的生成,抑制肺组织TGF- β 1蛋白激活,减轻LPS所致ALI早期肺组织纤维化程度^[50]。

2.2.5.3 护肠法治疗ALI的作用机制:以宣白承气汤为代表方的宣肺通腑法在ALI的防治中意义重大。宣白承气汤出自《温病条辨》,是基于肺与大肠相表里的理论,通过护肠,保持肺肠通调,进而发挥防治ALI的功效。李春盛等^[51]研究表明,LPS导致ALI的病机主要与直接损伤肺泡上皮、血管内皮细胞,进而导致血管通透性增加、中性粒细胞浸润等有关,大黄对肺血管内皮及肺泡上皮均有保护作用。

本课题组前期研究发现,宣肺通腑方(由麻黄、杏仁、生石膏、甘草、生大黄、瓜蒌皮组成)对ALI的肺组织保护的作用机制可能是通过抑制单核细胞表面受体CD14和NF- κ B的mRNA表达,降低TLR4、髓样分化蛋白-2(MD-2)、MyD88蛋白及mRNA的表达来实现的^[52-53]。

可见,以护肠法入手,在肺肠共治中医证治思想指导下的宣肺通腑法,可以调节细胞因子在体内的平衡,调控炎症反应,维持内环境稳定,进而发挥治疗ALI的作用。

3 思考与展望

ALI作为目前临床重大疾病之一,如何降低病

死亡率是今后主要的研究目标所在。然而 ALI 的发病机制仍有待进一步明确。

综上所述,炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与自噬等都可能参与到 ALI 的发生发展过程中,而这些病理变化之间又有千丝万缕的关系,相互交错,构成复杂性网络,共同作用。

参考文献

- [1] Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167 (7): 1027-1035. DOI: 10.1164/rccm.200208-966WS.
- [2] 张秋金,李银平,黎檀实.肺泡上皮细胞功能特性与内毒素性急性肺损伤[J].*中华危重病急救医学*, 2005, 17 (6): 382-384. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.06.024.
- [3] Zhang QJ, Li YP, Li TS. Functional characteristics of alveolar epithelial cells and acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin Crit Care Med*. 2005, 17 (6): 382-384. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2005.06.024.
- [4] Yamasawa H, Ishii Y, Kitamura S. Cytokine-induced neutrophil chemoattractant in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Inflammation*, 1999, 23 (3): 263-274.
- [5] Baumhofer JM, Beinhauer BG, Wang JE, et al. Gene transfer with IL-4 and IL-13 improves survival in lethal endotoxemia in the mouse and ameliorates peritoneal macrophages immune competence [J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28 (2): 610-615. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199802)28:02<610::AID-IMMU610>3.0.CO;2-5.
- [6] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (1): 1-6.
- [7] Barnett CC, Moore EE, Moore FA, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 provokes polymorphonuclear leukocyte elastase release by CD18 [J]. *Surgery*, 1996, 120 (2): 395-402.
- [8] 戴惠军,潘灵辉,林飞,等.肺泡巨噬细胞 Toll 样受体 9-髓样分化因子 88 信号通路在呼吸机相关性肺损伤中的作用机制研究[J].*中华危重病急救医学*, 2014, 26 (5): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.001.
- [9] Dai HJ, Pan LH, Lin F, et al. Role and mechanism of signal pathway mediated by Toll-like receptor 9-myeloid differentiation factor 88 in alveolar macrophages in ventilator-induced lung injury in rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (5): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.001.
- [10] Komatsu H, Shimose A, Shimizu T, et al. Trypsin inhibits lipopolysaccharide signaling in macrophages via toll-like receptor 4 accessory molecules [J]. *Life Sci*, 2012, 91 (3-4): 143-150. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.06.030.
- [11] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease [J]. *Nature*, 2012, 481 (7381): 278-286. DOI: 10.1038/nature10759.
- [12] Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (11): 1225-1234. DOI: 10.1164/rccm.201201-00030C.
- [13] Kolliputi N, Galam L, Parthasarathy PT, et al. NALP-3 inflammasome silencing attenuates ceramide-induced transepithelial permeability [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227 (9): 3310-3316. DOI: 10.1002/jcp.24026.
- [14] Schroder K, Sagulenko V, Zamoshnikova A, et al. Acute lipopolysaccharide priming boosts inflammasome activation independently of inflammasome sensor induction [J]. *Immunobiology*, 2012, 217 (12): 1325-1329. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.020.
- [15] Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22 (1): 28-33. DOI: 10.1016/j.coi.2009.12.004.
- [16] Singh M, Patel RC. Increased interaction between PACT molecules in response to stress signals is required for PKR activation [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113 (8): 2754-2764. DOI: 10.1002/jcb.24152.
- [17] Stunden HJ, Latz E. PKR stirs up inflammasomes [J]. *Cell Res*, 2013, 23 (2): 168-170. DOI: 10.1038/cr.2012.125.
- [18] Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release [J]. *Nature*, 2012, 488 (7413): 670-674. DOI: 10.1038/nature11290.
- [19] Daher A, Laraki G, Singh M, et al. TRBP control of PACT-induced phosphorylation of protein kinase R is reversed by stress [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (1): 254-265. DOI: 10.1128/MCB.01030-08.
- [20] Sepehr R, Audi SH, Maleki S, et al. Optical imaging of lipopolysaccharide-induced oxidative stress in acute lung injury from hyperoxia and sepsis [J]. *J Innov Opt Health Sci*, 2013, 6 (3): 1350017. DOI: 10.1142/S179354581350017X.
- [21] Fu P, Birukov KG. Oxidized phospholipids in control of inflammation and endothelial barrier [J]. *Transl Res*, 2009, 153 (4): 166-176. DOI: 10.1016/j.trsl.2008.12.005.
- [22] Qi XF, Teng YC, Yoon YS, et al. Reactive oxygen species are involved in the IFN- γ -stimulated production of Th2 chemokines in HaCaT keratinocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226 (1): 58-65. DOI: 10.1002/jcp.22303.
- [23] Hou S, Ding H, Lv Q, et al. Therapeutic effect of intravenous infusion of perfluorocarbon emulsion on LPS-induced acute lung injury in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e87826. DOI: 10.1371/journal.pone.0087826.
- [24] Matute-Bello G, Liles WC, Radella F, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (1): 1-7.
- [25] 黄剑伟,龙小毛.肺移植供肺保护研究进展[J].*实用器官移植电子杂志*, 2014, (2): 117-119. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.018.
- [26] Huang JW, Long XM. Study on donor lung protection in lung transplantation [J]. *Pract J Organ Transplant (Electron Version)*, 2014, (2): 117-119. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.018.
- [27] Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis [J]. *Nature*, 2000, 407 (6805): 770-776. DOI: 10.1038/35037710.
- [28] 李龙平,周勇军,王新华,等.自噬基因 Atg5 和 MAPLC3 在急性白血病中的表达及其意义[J].*实用检验医师杂志*, 2014, 6 (3): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.09.
- [29] Li LP, Zhou YJ, Wang XH, et al. Expression and clinical significance of autophagy associated gene Atg5 and MAPLC3 in bone marrow mononuclear cells in patients with acute leukemia [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2014, 6 (3): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.09.
- [30] Berry DL, Baehrecke EH. Growth arrest and autophagy are required for salivary gland cell degradation in drosophila [J]. *Cell*, 2007, 131 (6): 1137-1148. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.048.
- [31] Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9680): 2055-2066. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
- [32] Yen YT, Yang HR, Lo HC, et al. Enhancing autophagy with activated protein C and rapamycin protects against sepsis-induced acute lung injury [J]. *Surgery*, 2013, 153 (5): 689-698. DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.021.
- [33] Li S, Guo L, Qian P, et al. Lipopolysaccharide induces autophagic cell death through the perk-dependent branch of the unfolded protein response in human alveolar epithelial a549 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36 (6): 2403-2417. DOI: 10.1159/000430202.
- [34] Li C, Liu H, Sun Y, et al. PAMAM nanoparticles promote acute lung injury by inducing autophagic cell death through the Akt-TSC2-mTOR signaling pathway [J]. *J Mol Cell Biol*, 2009, 1 (1): 37-45. DOI: 10.1093/jmcb/mjp002.
- [35] Sun Y, Li C, Shu Y, et al. Inhibition of autophagy ameliorates acute lung injury caused by avian influenza A H5N1 infection [J]. *Sci Signal*, 2012, 5 (212): ra16. DOI: 10.1126/scisignal.2001931.
- [36] 汪东颖,杨爱东,郭永洁,等.急性肺损伤的中医证治探讨及思考[J].*辽宁中医杂志*, 2008, 35 (7): 1010-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1719.2008.07.026.
- [37] Wang DY, Yang AD, Guo YJ, et al. Exploration and thinking of traditional Chinese medicine treating acute lung injury [J]. *Liaoning J TCM*, 2008, 35 (7): 1010-1012. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1719.2008.07.026.
- [38] 王璞,刘倩,马国营,等.熟大黄为主组方治疗急性百草枯中毒对急性肺损伤及肺间质纤维化临床研究[J].*时珍国医国药*,

- 2016, 27 (3): 643-644.
Wang P, Liu Q, Ma GY, et al. Clinical study of formula based in cooked rhubarb treating acute paraquin poisoning on acute lung injury and pulmonary fibrosis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27 (3): 643-644.
- [34] 罗鹏, 谢明征, 齐清会. 大承气汤通过线粒体途径减轻多器官功能障碍综合征大鼠小肠平滑肌的损伤 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 106-109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.006.
Luo P, Xie MZ, Qi QH. Mitigation of the damage of intestinal smooth muscle of rats with multiple organ dysfunction syndrome by Dachengqi decoction through mitochondrial pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 106-109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.006.
- [35] 万美华, 李娟, 唐文富, 等. 大承气汤对急性胰腺炎致急性肺损伤-腹内高压的作用 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2011, 42 (5): 707-711.
Wan MH, Li J, Tang WF, et al. The influence of Dachengqi decoction on acute lung injury and intra abdominal hypertension in rats with acute pancreatitis [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2011, 42 (5): 707-711.
- [36] 李玉梅, 卫洪昌, 汪东颖. 大承气汤治疗大鼠内毒素性 ARDS 的疗效分析及免疫调节机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25 (10): 2027-2032. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2009.10.032.
Li YM, Wei HC, Wang DY. Immunoregulatory effect of Dachengqi decoction on endotoxic ARDS in rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2009, 25 (10): 2027-2032. DOI: 10.3321/j.issn:1000-4718.2009.10.032.
- [37] 叶平胜, 周薇莉, 卢立广. 大承气汤治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19 (3): 210-211, 213. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2012.03.011.
Ye PS, Zhou WL, Lu LG. Clinical study of Dachengqi decoction on treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2012, 19 (3): 210-211, 213. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2012.03.011.
- [38] 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 Bp65 表达的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (6): 1290-1295.
Wang F, Luo XF, Zhao W, et al. Experimental study of Qinwen Baidu decoction on the expression of NF- κ Bp65 of the acute lung injury in rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29 (6): 1290-1295.
- [39] 何神地, 骆仙芳, 赵玮, 等. 清瘟败毒饮对内毒素性急性肺损伤大鼠血清细胞因子 TNF- α 、IL-8、IL-10 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (9): 2067-2070, 2154.
He SD, Luo XF, Zhao W, et al. Effect of Qingwen Baidu decoction on expression of serum cytokine TNF- α , IL-8 and IL-10 in rats with lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29 (9): 2067-2070, 2154.
- [40] 刘文操, 郑军. 痰热清对抗内毒素诱导致大鼠急性肺损伤的实验研究 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37 (5): 489-492.
Liu WC, Zheng J. Experimental study on Tanreqing decoction on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats [J]. J Shanxi Med Univ, 2006, 37 (5): 489-492.
- [41] 曹慧玲, 吕士杰, 姜艳霞, 等. 清开灵注射液对大鼠急性肺损伤中氧自由基的干预作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (18): 2465-2467. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2006.18.012.
Cao HL, Lyu SJ, Jiang YX, et al. Anti-function of Qingkailing injection on oxy-radicals in rats with acute lung injury [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2006, 15 (18): 2465-2467. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2006.18.012.
- [42] 赵容顺, 单浩浩, 吴伟鸿. 血必净对急性肺损伤兔模型中 NF- κ B 信号通路的影响及其临床意义 [J]. 中国医药导报, 2012, 9 (30): 19-20. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.30.007.
Zhao RS, Shan HH, Wu WH. Effects and clinical significance of Xuebijing on NF- κ B pathways in acute lung injury rabbits [J]. China Med Her, 2012, 9 (30): 19-20. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2012.30.007.
- [43] 何健卓, 谭展鹏, 张敏宇, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
He JZ, Tan ZP, Zhang MZ, et al. Effect of Xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
- [44] 王光权, 王龙. 血必净注射液对大鼠急性肺损伤的作用 [J]. 现代预防医学, 2011, 38 (5): 996-998.
Wang GQ, Wang L. The effects of Xuebijing injection on acute lung injury in rats [J]. Mod Prev Med, 2011, 38 (5): 996-998.
- [45] 马新华, 徐道妙, 艾宇航, 等. 血必净注射液预先给药对内毒素诱导肺泡 II 型上皮细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (1): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.018.
Ma XH, Xu DM, Ai YH, et al. Effects of Xuebijing injection pretreatment on secretion of cytokines from rat alveolar type II epithelial cells induced by lipopolysaccharide [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (1): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.018.
- [46] 方青, 曹慧玲, 高英杰. 参脉注射液对 ALI 大鼠氧化损伤的影响 [J]. 吉林医药学院学报, 2012, 33 (5): 287-289. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2995.2012.05.008.
Fang Q, Cao HL, Gao YJ. Effects of Shenmai injection on oxidative damage in ALI rats [J]. J Jilin Med Coll, 2012, 33 (5): 287-289. DOI: 10.3969/j.issn.1673-2995.2012.05.008.
- [47] 杨剑虹, 陈晓娟, 唐忠志. 参麦注射液对急性肺挫伤患者 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的影响 [J]. 临床军医杂志, 2011, 39 (3): 469-471. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2011.03.24.
Yang JH, Chen XJ, Tang ZZ. Effects of Shenmai injection on TNF- α , IL-6 and IL-8 in patients with acute pulmonary contusion [J]. Clin J Med Off, 2011, 39 (3): 469-471. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2011.03.24.
- [48] 何新华, 李春盛, 桂培春. 生脉饮对内毒素诱导急性肺损伤大鼠一氧化氮及其合酶的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (3): 175-178. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.03.014.
He XH, Li CS, Gui PC. Effects of Shengmai drink on nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2006, 13 (3): 175-178. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.03.014.
- [49] 杨爱东, 汪东颖, 李文雯, 等. 护津方对急性肺损伤大鼠肺组织金属基质蛋白酶 2 mRNA 及其抑制因子 2 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17 (2): 98-99. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2010.02.005.
Yang AD, Wang DY, Li WW, et al. Effects of Hujin decoction on MMP-2 mRNA and TIMP-2 mRNA expression in lungs of rats with acute lung injury [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2010, 17 (2): 98-99. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2010.02.005.
- [50] 徐少群, 高巨, 周罗晶, 等. 生珀至宝微丸对肺损伤早期纤维化大鼠 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16 (23): 1-4.
Xu SQ, Gao J, Zhou LJ, et al. Effect of Niupo Zhibao micropill on expression of transforming growth factor beta 1 in rats with early fibrosis of pulmonary injury [J]. J Clin Med Pract, 2012, 16 (23): 1-4.
- [51] 李春盛, 周景, 桂培春. 大黄对内毒素诱导致急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2000.01.004.
Li CS, Zhou J, Gui PC. Protective effect of Rhubarb to endotoxin induced acute lung injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2000, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2000.01.004.
- [52] 张海英, 王利霞, 杨爱东, 等. 宣白承气汤对内毒素致急性肺损伤大鼠肺组织 Md-2 mRNA、Myd88 蛋白及其 mRNA 表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15 (9): 36-39.
Zhang HY, Wang LX, Yang AD, et al. Effects of Xuanbai Chengqi decoction on lung of expressions of MD-2 and MyD88 mRNA and protein in rats with acute lung injury caused by lipopolysaccharide [J]. J Liaoning Univ TCM, 2013, 15 (9): 36-39.
- [53] 阮琼, 张海英, 杨爱东, 等. 宣肺通腑方对脂多糖致急性肺损伤大鼠肺组织髓样分化蛋白-2、核因子- κ B 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21 (6): 65-68, 75. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.06.021.
Ruan Q, Zhang HY, Yang AD, et al. Effects of Xuanfeitongfufang decoction on expressions of MD-2 and NF- κ B in lung of rats with acute lung injury caused by lipopolysaccharide [J]. Chin J Inf TCM, 2014, 21 (6): 65-68, 75. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.06.021.