

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.13.006

文章编号 : 1005-8982 (2025) 13-0030-09

综述

基于NF-κB通路探究中医药干预脓毒症的研究进展*

郑力榕¹, 苏和², 李桂伟³

[1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 内蒙古自治区中蒙医药研究所, 内蒙古 呼和浩特 010010; 3. 天津中医药大学第一附属医院(国家中医针灸临床医学研究中心)急诊科, 天津 300381]

摘要: 脓毒症是一种由感染引起的全身反应综合征, 目前临床主要治疗策略依赖于呼吸机、连续性肾替代治疗和常规的营养支持, 但仍然缺乏治疗脓毒症的有效药物。中医药对核转录因子-κB(NF-κB)的干预具有独特的优势。NF-κB信号通路是脓毒症发病机制的核心途径之一。脓毒症过程中会释放多种炎症细胞因子, NF-κB信号通路是诱导炎症反应的枢纽, 可调控相关炎症因子而与脓毒症引发的炎症反应关系密切。近年来, 诸多研究阐明NF-κB信号通路是中医药防治脓毒症的作用靶点之一, 中医药可通过干预NF-κB信号通路有效减少炎症反应。该文基于NF-κB信号通路从中药单体及有效成分、复方、制剂等方面对脓毒症的研究现状进行综述, 旨在为中医药防治脓毒症提供新的理论参考与思路。

关键词: 中医药; 脓毒症; NF-κB; 器官损伤; 综述

中图分类号: R631;R28

文献标识码: A

Research advances of traditional Chinese medicine interventions for sepsis via the NF-κB pathway*

Zheng Li-rong¹, Su He², Li Gui-wei³

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;
2. Institute of Traditional Chinese and Mongolian Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China; 3. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center of Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

Abstract: Sepsis, a systemic inflammatory response syndrome triggered by infection, remains a critical condition with limited pharmacological interventions despite current reliance on ventilatory support, continuous renal replacement therapy, and nutritional management. Traditional Chinese Medicine (TCM) demonstrates distinctive advantages in modulating nuclear factor-kappa B (NF-κB), a pivotal signaling pathway implicated in sepsis pathogenesis. Substantial evidence indicates that NF-κB serves as a central hub for inflammatory cascades during sepsis, orchestrating the release of multiple cytokines and driving organ-damaging inflammation. Recent studies establish the NF-κB pathway as a key therapeutic target for TCM in sepsis management. TCM interventions effectively attenuate inflammatory responses through precise regulation of this pathway. This review synthesizes current evidence from global literature, systematically examining TCM-derived active compounds, compound

收稿日期: 2024-11-13

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82460926, No:82460889); 天津市名中医传承工作室建设项目(No:tjmzy2403)

[通信作者] 李桂伟, E-mail:li-guiwei@163.com; Tel:13902111226

formulations, and clinical preparations that ameliorate sepsis by targeting NF-κB signaling. Our analysis provides novel theoretical insights to inform future TCM-based sepsis therapeutics.

Keywords: traditional Chinese medicine; sepsis; NF-κB; organ injury; review

脓毒症是一种由感染引起的全身反应综合征,发病率和病死率高^[1]。脓毒症同时存在全身炎症反应和免疫反应失衡导致多器官功能障碍,从而危及生命。据统计,每年全球脓毒症患者有4 890万,其中约1 100万患者死亡,约占1/5^[2]。脓毒症的发病机制尚不明确,目前认为主要与免疫功能障碍、炎症递质过度表达、氧自由基产生等有关,引起免疫、代谢功能紊乱,出现高应激反应及营养不良状况等。其中炎症增强方面和免疫抑制方面最突出,这种对感染的异常反应导致细胞功能障碍,并最终导致器官功能障碍。器官损伤是脓毒症的主要特征,可以进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[3]。目前临床主要治疗策略依赖于呼吸机、连续性肾替代治疗和常规的营养支持,但缺乏治疗脓毒症的有效药物。前期研究表明,过度的炎症可能会通过诱导免疫细胞的凋亡,导致脓毒症的免疫抑制,但后续研究发现抑制巨噬细胞炎症并减少其细胞凋亡可以减少脓毒症的器官损伤并提高生存率^[4]。核转录因子-κB(Nuclear transcription factor-B, NF-κB)是免疫反应的核心调节剂。一旦NF-κB被激活,大量炎症细胞因子的分泌将加剧继发性损伤,并诱发脓毒症的细胞凋亡^[5]。在疾病模型中,抑制NF-κB激活可以有效减少细胞凋亡^[6]。因此,NF-κB是脓毒症和炎症性疾病的重要治疗靶点。中医积累了丰富的脓毒症治疗经验,中医药可通过调控NF-κB信号通路干预机体多样且复杂的病理状态,对防治脓毒症具有独特的优势。通过检索相关文献发现,近年来中医药调控NF-κB信号通路与脓毒症作用机制研究已逐渐成为研究热点。本文就近年来中医药干预NF-κB信号通路防治脓毒症的研究进行综述,以期为临床用药及相关研究提供理论依据。

1 NF-κB信号通路在脓毒症的作用

NF-κB蛋白超家族包括5个已知成员:NF-κB超家族蛋白RelA(p65)、NF-κB超家族蛋白RelB、NF-κB超家族蛋白cRel、NF-κB超家族蛋白NF-κB1(p50/p105)和NF-κB2蛋白(p52/p100)^[7]。5个

NF-κB成员中的每一个都与NF-κB抑制因子家族(IκB)(IκBα、IκBβ、IκBε、Bcl-3)或NF-κB前体蛋白的c末端序列(p105和p100)相互作用^[7]。RelA、RelB和cRel蛋白共享同源结构域Rel,这是一个转录激活结构域,允许控制DNA分子的转录,而NF-κB1和NF-κB2蛋白质是前体蛋白,其需要蛋白质水解激活,并用合适的Rel蛋白形成二聚体。NF-κB的异二聚体存在于与IκB蛋白结合的细胞质中,当NF-κB信号被激活时,IκB激酶磷酸化^[8]。NF-κB可以通过两种途径激活:典型和非典型NF-κB信号通路,其通常是相互合作的。经典途径激活p50/p65(RelA)或p50/cRel异二聚体,而非经典途径激活p52/RelB异二聚体^[1]。不同的异二聚体发挥着不同的生物学作用,控制淋巴器官的发育、免疫激活和细胞存活^[8](见图1)。

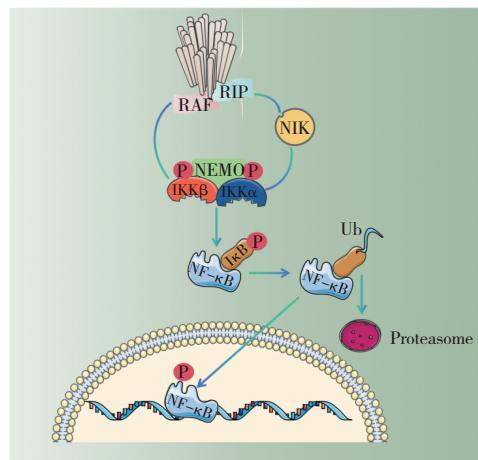


图1 NF-κB信号通路

炎症反应是脓毒症的主要原因,在有效范围内控制炎症是治疗脓毒症的关键方法。脓毒症的炎症反应主要是由促炎性细胞因子的过度产生引起的,如白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。NF-κB参与各种基因的转录表达,包括促炎性细胞因子、趋化因子、黏附分子和其他诱导因子,是细胞中非常常见的核转录因子。NF-κB信号通路是脓毒症发病机制的核心途径之一,是脓毒症超炎的核心因素,开发干

扰NF-κB信号通路的药物被认为是降低脓毒症病死率的关键方法^[8]。NF-κB在脓毒症引起的器官损伤发病机制中的作用被广泛报道。脓毒症引起的急性肺损伤中,水晶兰昔通过NF-κB通路抑制细胞凋亡、炎症和纤维化,减轻脓毒症诱发的急性肺损伤^[9];丹参酮ⅡA通过NF-κB通路失活,减轻了大鼠急性肺损伤^[10]。脓毒症引起的急性肾损伤中,NF-κB/miR-202-5p/高迁移率族蛋白2(high mobility group box 2, HMGB2)负反馈回路通过抑制炎症反应可以减轻脓毒症引起的急性肾损伤^[11]。脓毒症引起的急性肝损伤中,落新妇昔通过抑制Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/NF-κB通路来减轻盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)诱导的细胞凋亡、氧化应激、炎症及肝肾功能障碍^[12]。脓毒症引起的急性心肌损伤中,桦木酸可以通过上调B型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、血清肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、IL-6、IL-1β和TNF-α的水平,抑制TLR4/髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF-κB信号传导,促进心肌组织中M2巨噬细胞极化,从而抑制心肌炎症并预防脓毒症引起的心肌功能障碍^[13]。由此可见,通过干预NF-κB信号通路的激活能够有效抑制NF-κB介导的一系列炎症效应分子的表达,从而减轻脓毒症患者的病死率。

2 中药调控NF-κB通路治疗脓毒症

中药多靶点、多成分的优势在治疗脓毒症方面发挥了巨大作用。中药的成分具有清除热量和有毒物质、破坏细菌、调节免疫力和促进神经内分泌网络系统等重要特性。

2.1 中药单体成分

2.1.1 黄酮类化合物 刺甘草查尔酮是中药甘草中主要的黄酮类活性成分,具有抗癌、心脏保护、抗神经毒性和肝保护等特性。研究表明刺甘草查尔酮通过调节NF-κB/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen activated extracellular signal regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号通路减轻脓毒症的

严重程度^[14]。落新妇昔是一种黄酮类化合物,通常存在于土茯苓、肿节风、菝葜、黄杞叶、贯叶连翘等各种草药和龟苓膏、红葡萄酒、白葡萄酒等食品中,具有“药食同源”性。近年来研究发现落新妇昔具有抗炎和抗氧化、选择性免疫抑制、降血糖、神经保护、预防骨丢失等多种药理活性^[15]。有研究表明落新妇昔通过激活核转录E2相关因子2(nuclear factor-erythroid2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase1, HO-1)通路和抑制TLR4/NF-κB通路,减轻LPS诱导的心肌损伤、心功能不全、心室颤动、炎症、氧化应激和细胞凋亡,从而保护脓毒症所引起的心脏损伤^[16];通过抑制TLR4/NF-κB通路来减轻CLP诱导的细胞凋亡、氧化应激、炎症及肝肾功能障碍^[12]。金合欢素是金合欢树、黄芩、菊花等天然植物中提取纯化的天然黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化作用等特性^[17]。CHANG等^[18]研究表明金合欢素抑制TNF-α、IL-1β和IL-6的产生,其机制是通过肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)/NF-κB/COX2轴促进M2巨噬细胞极化,从而预防脓毒症引起的急性肺损伤。槲皮素是一种天然黄酮类化合物,主要存在于覆盆子中,具有显著的抗炎、抗氧化、抗病毒及免疫调节等作用^[19]。ZHAO等^[20]研究表明槲皮素抑制氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2)/活性氧(reactive oxygen, ROS)介导的NF-κB/硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interaction protein, TXNIP)信号通路改善心肌细胞焦亡,缓解脓毒症引起的心肌病。新藤黄酸是藤黄中的黄酮类化合物,具有广泛的特性,包括抗炎、抗氧化、抗菌和抗增殖等活性^[21]。有研究表明新藤黄酸通过p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/NF-κB通路减轻脓毒症小鼠中发挥抗凋亡、抗纤维化和抗炎作用,抑制脓毒症小鼠的心脏凋亡和炎症,并减少心脏纤维化^[22]。

2.1.2 苷类化合物 车前草中大车前昔是中药车前草中主要活性有效成分之一,属苯乙醇苷类化合物,具有抗氧化、抗菌、免疫调节等药理作用,是《中华人民共和国药典:2020年版一部》^[23]中评价车前草质量的代表性成分。研究表明大车前昔通过抑制MPO/BALF(70.4%/85.6%)、AST/ALT(74.7%/62.7%)、CK-MB/CK(62.3%/68.9%)水平来缓解脓毒症介导的

肺、肝和心脏损伤。此外,大车前昔还抑制细胞凋亡指数和IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平,其机制是通过TRAF6/NF-κB轴减轻急性脓毒症引起的器官功能障碍^[24]。红景天昔是从中药红景天中分离出的苯丙素糖昔类化合物,不仅对心血管、脑血管、免疫和中枢神经系统有保护作用,还具有抗炎和抑制细胞凋亡等作用^[25]。LIAO等^[26]证明红景天昔通过下调IL-17阻断NF-κB和p38 MAPK信号通路来防治脓毒症小鼠的肠屏障功能障碍。山茱萸环烯醚萜总昔是山茱萸经提取分离纯化后得到的环烯醚萜昔部位。TANG等^[27]研究表明山茱萸环烯醚萜总昔通过抑制炎症和氧化应激明显改善脓毒症诱导的小鼠急性肺损伤,其机制与NF-κB和Nrf2/HO-1信号通路密切相关。虫草素是从蛹虫草中分离出的一种腺昔类化合物,具有抗肿瘤、抗增殖、促凋亡和抗血管生成等功效^[28]。ZHANG等^[29]研究证明虫草素通过抑制NF-κB/p65诱导M1/M2巨噬细胞极化以减轻未成熟脓毒症小鼠的肝肺损伤和免疫缺陷。

2.1.3 茜类化合物 水晶兰昔是一种天然的环烯醚萜昔类化合物,从巴戟天根部分离出来的一种主要有效活性成分,具有各种各样的药理特性,如抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗骨关节炎等特性^[30]。研究发现水晶兰昔通过NF-κB信号通路抑制了细胞凋亡、炎症和纤维化从而达到缓解脓毒症引起的急性肺损伤^[9]。丹参酮Ⅱ_A是从丹参中分离得到的脂溶性二萜醌,具有抗癌、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、改善血液循环、肝保护等多种药理作用^[31]。LIU等^[10]研究表明,丹参酮Ⅱ_A通过下调Rho相关蛋白激酶2(Rho-associated protein kinase 2, ROCK2)后进一步失活脓毒症模型体内和体外NF-κB信号通路,从而改善脓毒症引起的肺部损伤。芍药内酯昔是芍药、牡丹皮等中药的活性成分之一,是一种天然的单萜类化合物,对患有疼痛、炎症和各种免疫相关疾病的患者提供抗炎和抗氧化等作用^[32]。WEI等^[33]研究证明芍药内酯昔通过TLR-4/NF-κB通路减轻脓毒症引起的急性肺损伤。救必应来源于冬青科冬青属植物铁冬青的树皮或根皮,别名羊不吃、白银树皮、白山叶,是华南地区民间广泛应用的草药,长梗冬青昔是救必应的有效成分之一,属于五环三萜类化合物,具有一系列药理特性,如抗炎、防止肝损伤、降低高脂血症及改善肠道菌群等特性。LI等^[34]研究

证明长梗冬青昔可以降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及肺纤维化和纤维化标志物的表达,其机制是通过抑制蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/NF-κB信号传导,从而对小鼠急性肺损伤、炎症和肺纤维化起到改善作用。苦龙胆酯昔是一种存在于龙胆科植物中的裂环烯醚萜昔类化合物,具有抗癌、抗炎、改善胰岛素抵抗和糖代谢等作用。研究表明苦龙胆酯昔通过调节腺昔酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子(silent information regulator family protein1, SIRT1)/NF-κB通路对脓毒症脑损伤具有保护作用^[35]。桦木酸是一种天然的五环三萜类化合物,其在中药中分布广泛,如白桦树皮、黄芪、酸枣仁、白芍、杜仲等多种中药中均可提取,具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗疟、抗癌等多种药理作用^[36]。WANG等^[13]的研究探讨了桦木酸抑制心肌炎症并预防脓毒症引起的心肌功能障碍的作用机制。白果内酯是从银杏提取的倍半萜类化合物,具有抗炎的作用。有研究用盲肠结扎穿孔术复制小鼠脓毒症模型,发现白果内酯通过抑制MAPK/NF-κB通路提高了脓毒症小鼠的存活率,减少了脓毒症小鼠腹腔灌洗液和血液中的菌落形成数量,并减轻了由脓毒症诱发的肝损伤^[37]。酸枣仁皂昔A是中药酸枣仁的主要活性成分,属于皂昔类化合物,具有抗炎和抗氧化等作用。研究表明酸枣仁皂昔A可能通过抑制NF-κB通路减轻小鼠脓毒症引起的肝损伤^[38]。

2.1.4 生物碱 芦竹根具有清热泻火,止呕生津的功效,其主要化学成分为多种吲哚类生物碱,具有降压解痉作用,生物碱中的主要成分芦竹碱,芦竹碱及其衍生物具有广泛的生物活性,如抗病毒、抗氧化、抗肿瘤和神经退行性作用。研究表明,芦竹碱通过与NF-κB p105对接并抑制NF-κB p105泛素化来发挥作用,从而阻止其加工成NF-κB p50,达到治疗脓毒症引起的心肌功能障碍^[39]。番茄碱是从叶子、根部中分离出来的一种糖昔类生物碱,具有抗癌、抗炎、抗氧化、心脏保护和免疫刺激作用等生物学活性^[40]。XU等^[41]研究证明番茄碱通过抑制NF-κB和MAPK通路激活自噬,改善脓毒症中的肺损伤和炎症。小檗碱提取于黄连,是一种莽基异喹啉生物碱,具有抗炎、抗氧化、凋亡、免疫调节和抗

肿瘤作用^[42]。CHEN等^[43]研究证明小檗碱通过调节辅助性T细胞(helper T cell, Th cell)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)稳态和下调NF-κB信号传导减轻脓毒症小鼠的急性肺损伤。莲心碱是莲子心的主要活性成分,是一种双苯异喹啉类生物碱,具有抗炎、抗氧化、抗心律失常、平滑肌血管扩张剂、抗肺纤维化和抗肝瘤作用等广泛的药理活性^[44]。ZHANG等^[45]研究表明莲心碱可以通过激活Nrf2来改善炎症和氧化应激,抑制NF-κB和MAPK通

路减轻脓毒症引起的急性肝损伤。

中药单体、有效成分、来源、模型、作用靶点以及作用机制见表1。

2.2 中医复方及制剂

犀角地黄汤为热入血分的代表方,犀角地黄汤是由犀角、生地黄、赤芍、牡丹皮4味药组成,具有清热解毒、凉血散瘀之功效。有研究发现犀角地黄汤可以减轻病理改变、炎症细胞浸润、TNF-α、IL-1β水平及TLR4和NF-κB的表达,还可减弱脓毒症小

表1 中药单体靶向调控NF-κB通路治疗脓毒症的研究模型和作用机制

单体	有效成分	来源	模型	作用靶点	作用机制	文献
刺甘草查尔酮	黄酮类	甘草	LPS诱导RAW264.7细胞,CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、MEK/ERK↓	抗炎	[14]
落新妇苷	黄酮类	土茯苓	LPS诱导H9C2心肌细胞,C57BL/6复制脓毒症模型	NF-κB↓、TLR-4↓、NRF2↑、HO-1↑	减轻氧化应激、炎症、细胞凋亡	[12, 16]
金合欢素	黄酮类	黄芩	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、TRAF6↓、COX-2↓	抑制炎症反应	[18]
槲皮素	黄酮类	覆盆子	LPS诱导H9C2细胞	NF-κB↓、TXNIP↓	改善细胞焦亡	[20]
新藤黄酸	黄酮类	藤黄	LPS腹腔注射复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、MAPK↓	抑制细胞凋亡、炎症	[22]
大车前苷	苷类	车前草	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、TRAF6↓	抑制细胞凋亡	[24]
红景天苷	苷类	红景天	C57BL/6小鼠复制脓毒症模型	NF-κB↑、p38 AMPK↑	改善肠道屏障功能障碍	[26]
山茱萸环烯醚 萜总苷	苷类	山茱萸	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、Nrf2-HO-1↓	抑制氧化应激、炎症	[27]
虫草素	苷类	蛹虫草	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓	减轻肝、肺损伤	[29]
酸枣仁皂苷A	苷类	酸枣仁	LPS腹腔注射复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓	减轻肝损伤	[38]
水晶兰苷	萜类化合物	巴戟天	LPS处理MLE-12细胞	NF-κB↓	抑制细胞凋亡、炎症、纤维化	[9]
丹参酮ⅡA	萜类化合物	丹参	LPS处理RLE-6TN细胞,CLP复制脓毒症模型	NF-κB↓、ROCK2↓	抑制细胞凋亡、炎症、中性粒细胞浸润	[10]
芍药内酯苷	萜类化合物	芍药、牡丹皮	LPS诱导RAW264.7细胞,CLP复制脓毒症模型	TLR-4↓、NF-κB↓	缓解炎症反应和氧化应激	[33]
长梗冬青苷	萜类化合物	救必应	CLP复制脓毒症模型	NF-κB↓、Akt↓	抗炎、改善肺纤维化	[34]
苦龙胆酯苷	萜类化合物	龙胆	LPS诱导的NSC-34、HT22细胞	AMPK↑、SIRT1↑、NF-κB↓	减轻炎症、氧化应激、神经元损伤	[35]
桦木酸	萜类化合物	白桦树皮	CLP复制脓毒症模型	TLR4↓、Myd88↓、NF-κB↓	抑制心肌炎症	[13]
白果内酯	萜类化合物	银杏叶	盲肠结扎穿孔术复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、MAPK↓	减轻肝损伤	[37]
番茄碱	生物碱	番茄叶	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、MAPK↓	抗炎	[41]
芦竹碱	生物碱	芦竹根	LPS腹腔注射复制脓毒症小鼠模型	NF-κB p105↓	抗炎、改善心肌功能障碍	[39]
小檗碱	生物碱	黄连	CLP复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、Treg↑、Th17↓	改善肺水肿、低氧血症	[43]
莲心碱	生物碱	莲子心	LPS腹腔注射复制脓毒症小鼠模型	NF-κB↓、MAPK↓、Nrf2↑	改善氧化应激、炎症	[45]

注:↑为上调,↓为下调。

鼠心脏细胞凋亡并降低Bax蛋白表达, 同时增加Bcl-2、PI3K和p-Akt的蛋白水平, 其机制是通过抑制TLR4/NF-κB和激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, Akt)通路预防小鼠脓毒症引起的心脏炎症和细胞凋亡^[46]。四磨汤主要由木香、枳壳、乌药、槟榔四味中药组成, 具有理气扶阳的作用。有研究表明四磨汤通过抑制NF-κB信号通路缓解结肠组织的病理损伤、重度脓毒症大鼠结肠上皮细胞的炎症应激状态, 改善结肠黏膜的屏障功能^[47]。柴芍承气汤是由大黄、枳实、厚朴、芒硝的基础上加柴胡、黄芩、白芍组成, 具有通里攻下、峻下热结作用。冯萍等^[48]表明柴芍承气汤通过下调I型半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLT)受体1介导的NF-κB信号通路抑制细胞凋亡对脓毒症大鼠胰腺损伤具有一定保护作用。清瘟败毒饮由生石膏、知母、黄连、黄芩、栀子、生地、水牛角、牡丹皮、赤芍、淡竹叶、连翘、玄参、桔梗、白参、甘草组成, 具有气血两清、清热解毒、凉血泻火之功效。易琼等^[49]研究证实清瘟败毒饮通过抑制TLR4/NF-κB信号通路增加小鼠肺泡巨噬细胞自

噬, 实现对脓毒症小鼠肺损伤的保护作用。凉血活血方全方四味药分别为红藤、赤芍、延胡索、丹皮, 全方具有清热、解毒、散瘀的功效。卓玉珍等^[50]研究表明凉血活血方通过抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体活化和NF-κB、STAT3通路激活, 减少下游相关炎症因子的释放, 减轻肺组织损伤, 从而对脓毒症所致急性肺损伤小鼠具有明显的保护作用。茯苓四逆汤由茯苓、人参、附子、甘草、干姜组成, 具有扶正益气, 温阳通络利水之功效。黄壑霏等^[51]认为茯苓四逆汤通过抑制炎症反应, 负反馈调节TLR-4/NF-κB信号通路, 从而缓解脓毒症大鼠心肌抑制。炎调方由桃仁、生大黄、芒硝、玄参、赤芍、当归等药物组成, 具有发挥其清热凉血、通腑泻肺的治疗优势。何森等^[52]认为炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织保护效应的机制与下调NF-κB基因表达、进而下调炎症信号通路下游的促炎细胞因子水平相关。

中医复方及组成、模型、作用靶点及机制见表2。

表2 中医复方靶向调控NF-κB通路治疗脓毒症的研究模型和作用机制

方名	组成	模型	作用靶点	机制	文献
犀角地黄汤	犀角、地黄、赤芍、牡丹皮	LPS腹腔注射复制 脓毒症小鼠模型	TLR4↓、NF-κB↓、 PI3K/Akt↑	抑制细胞凋亡、 炎症反应	[46]
四磨汤	木香、枳壳、乌药、槟榔	CLP复制脓毒症模型	NF-κB↓	减轻炎症反应	[47]
柴芍承气汤	大黄、枳实、厚朴、芒硝、柴胡、黄芩、白芍	CLP复制脓毒症模型	NF-κB↓	抑制细胞凋亡	[48]
清瘟败毒饮	石膏、知母、黄连、黄芩、栀子、生地、 水牛角、牡丹皮、赤芍、淡竹叶、连翘、 玄参、桔梗、白参、甘草	LPS腹腔注射复制 脓毒症小鼠模型	TLR4↓、NF-κB↓	增加小鼠肺泡 巨噬细胞自噬	[49]
凉血活血方	红藤、赤芍、延胡索、丹皮	CLP复制脓毒症模型	NLRP3↓、NF-κB↓、STAT3↓	减轻炎症反应	[50]
茯苓四逆汤	茯苓、人参、附子、甘草、干姜	CLP复制脓毒症模型	TLR4↓、NF-κB↓	抑制炎症反应	[51]
炎调方	桃仁、生大黄、芒硝、玄参、赤芍、当归	CLP复制脓毒症模型	NF-κB↓	抑制炎症反应	[52]

注: ↑为上调, ↓为下调。

2.3 中药注射液

参附注射液由人参、附子提取物组成, 具有抗休克、改善心功能、抑制细胞凋亡等作用。陆佳敏等^[53]研究表明参附注射液通过调节白细胞介素-1受体相关激酶-1(interleukin-1 receptor-related kinase-1, IRAK1)/TRAF6/NF-κB通路, 改善大鼠心功能, 减轻心肌损伤和炎症反应, 从而发挥治疗脓毒症心功能障碍的作用。血必净注射液由红花、赤

芍、川芎、丹参、当归五味中药组成, 具有清热解毒、活血祛瘀的功效。张志斌等^[54]研究表明血必净注射液可以减轻炎症反应、氧化应激、细胞凋亡, 通过抑制高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein 1, HMGB1)/TLR4/NF-κB通路达到对脓毒症小鼠肺损伤的保护作用。

中药注射液及组成、模型、作用靶点及机制见表3。

表3 中药注射液靶向调控NF-κB通路治疗脓毒症的研究模型和作用机制

名称	组成	模型	作用靶点	机制	文献
参附注射液	人参、附子	CLP复制脓毒症模型	NF-κB ↓, IRAK1 ↓, TRAF6 ↓	减轻心肌损伤、炎症反应	[53]
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	CLP复制脓毒症模型	HMGB1 ↓, TLR4 ↓, NF-κB ↓	减轻炎症、氧化应激、细胞凋亡	[54]

注：↑为上调，↓为下调。

3 总结与展望

脓毒症是一种严重的临床综合征，主要表现为全身不受控制的炎症反应，其中大量细胞因子和炎性介质释放到血清中，导致细胞和组织创伤，并导致器官功能障碍。全身炎症和免疫反应是脓毒症形成的重要因素。NF-κB是免疫反应的核心调节剂。一旦NF-κB被激活，大量炎症细胞因子的分泌将加剧继发性损伤，并诱发脓毒症的细胞凋亡。NF-κB途径对脓毒症有重要作用，是中医药防治脓毒症的干预靶点。诸多研究表明中药及复方可通过抑制NF-κB信号通路的激活及相关炎症因子和蛋白的表达而减轻炎症反应和细胞凋亡，对降低脓毒症的病死率有重要意义。然而，中医药在感染病原体的杀灭效果上存在着明显的局限性。中药的作用机制复杂且多靶点，虽能从整体上调节人体生理功能，但对病原体的直接作用缺乏明确的靶点和高效的杀灭途径。此外，中药的成分复杂，质量控制难度大。不同产地、炮制方法的中药，其有效成分含量和药理活性差异显著，这使得中药在病原体杀灭效果上难以保证稳定性和一致性。目前上述试验研究尚处于发展阶段，仍存在一定的局限性。首先大多数研究针对NF-κB途径，且多集中于单一中药提取物，缺乏更全面的中药配伍、更多样的信号通路的研究，难以发挥中药多靶点的优势。其次针对NF-κB途径研究多为动物或细胞实验，缺乏临床循证证据。总的来说，中医药在调控NF-κB途径治疗脓毒症及器官损伤等方面发挥了双刃剑的作用，其精确调控机制仍需进一步阐明。此外，部分中药安全性在药物开发中亦不容忽视，中医药工作者应当进一步提供药物治疗安全性证据以更好地指导临床用药。

参考文献：

- [1] TANG J B, LI X H, LI W, et al. The protective effect of octanoic acid on sepsis: a review[J]. Nutr Rev, 2025, 83(3): e1270-e1285.
- [2] TORRES L K, PICKKERS P, van der POLL T. Sepsis-induced immunosuppression[J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84: 157-181.
- [3] SYGITOWICZ G, SITKIEWICZ D. Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: an overview[J]. Braz J Infect Dis, 2020, 24(6): 552-560.
- [4] WEN X Y, XIE B, YUAN S Y, et al. The "self-sacrifice" of ImmuneCells in sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 833479.
- [5] HSU C G, CHÁVEZ C L, ZHANG C Y, et al. The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal inhibits NLRP3 inflammasome activation and macrophage pyroptosis[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(9): 1790-1803.
- [6] LI Z H, PAN H T, YANG J H, et al. Xuanfei Baidu formula alleviates impaired mitochondrial dynamics and activated NLRP3 inflammasome by repressing NF-κB and MAPK pathways in LPS-induced ALI and inflammation models[J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154545.
- [7] JASIŃSKI T, ZDROJKOWSKI Ł, FERREIRA-DIAS G, et al. Molecular mechanism of equine endometrosis: the NF- κB-dependent pathway underlies the ovarian steroid receptors' dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7360.
- [8] LIU Y M, WANG J Z, ZHANG X M. An update on the multifaceted role of NF-kappaB in endometriosis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(11): 4400-4413.
- [9] GONG Y Z, WANG J Y. Monotropin alleviates sepsis-elicited acute lung injury via the NF-κB pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(9): 1249-1258.
- [10] LIU J, WU Y H, ZHANG Z L, et al. Tanshinone IIA improves sepsis-induced acute lung injury through the ROCK2/NF- κB axis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 446: 116021.
- [11] WANG J, CHEN J, LI Z, et al. The negative feedback loop of NF- κB/miR-202-5p/HMGB2 attenuates sepsis induced acute kidney injury[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142(Pt A): 113050.
- [12] XU R M, WANG D W, SHAO Z Y, et al. Neoastilbin ameliorates sepsis-induced liver and kidney injury by blocking the TLR4/NF- κB pathway[J]. Histol Histopathol, 2024, 39(10): 1329-1342.
- [13] WANG L, FEI W Y, SONG Q Y. Betulinic acid reduces inflammation in rats with sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting TLR4/MYD88/NF-κB signaling pathway[J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 103(2): e14432.
- [14] DUAN M N, JIE J, LI C X L, et al. Echinatin alleviates sepsis severity through modulation of the NF- κB and MEK/ERK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117359.
- [15] 刘丽娟, 吴亚运, 赵亚, 等. 落新妇苷的稳定性、药动学及制剂

- 学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 198-202.
- [16] FANG Z, WANG G J, HUANG R, et al. Astilbin protects from sepsis-induced cardiac injury through the NRF2/HO-1 and TLR4/NF-κB pathway[J]. Phytother Res, 2024, 38(2): 1044-1058.
- [17] SINGH S, GUPTA P, MEENA A, et al. Acacetin, a flavone with diverse therapeutic potential in cancer, inflammation, infections and other metabolic disorders[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 145: 111708.
- [18] CHANG B B, WANG Z, CHENG H, et al. Acacetin protects against sepsis-induced acute lung injury by facilitating M2 macrophage polarization via TRAF6/NF- κB/COX2 axis[J]. Innate Immun, 2024, 30(1): 11-20.
- [19] DI PETRILLO A, ORRU G, FAIS A, et al. Quercetin and its derivates as antiviral potentials: a comprehensive review[J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 266-278.
- [20] ZHAO H, LIN X, CHEN Q F, et al. Quercetin inhibits the NOX2/ROS-mediated NF-κB/TXNIP signaling pathway to ameliorate pyroptosis of cardiomyocytes to relieve sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 477: 116672.
- [21] ZHAO Q, ZHONG J, BI Y, et al. Gambogenic acid induces Noxa-mediated apoptosis in colorectal cancer through ROS-dependent activation of IRE1α/JNK[J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153306.
- [22] FU W, FANG X W, WU L D, et al. Neogambogenic acid relieves myocardial injury induced by sepsis via p38 MAPK/NF- κB pathway[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2022, 26(6): 511-518.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 70.
- [24] FENG D L, GUO R Y, LIAO W, et al. Plantamajoside alleviates acute sepsis-induced organ dysfunction through inhibiting the TRAF6/NF-κB axis[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 897-906.
- [25] HU R, WANG M Q, NI S H, et al. Salidroside ameliorates endothelial inflammation and oxidative stress by regulating the AMPK/NF- κB/NLRP3 signaling pathway in AGEs-induced HUVECs[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 867: 172797.
- [26] LIAO R X, ZHAO P, WU J M, et al. Salidroside protects against intestinal barrier dysfunction in septic mice by regulating IL-17 to block the NF-κB and p38 MAPK signaling pathways[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(2): 89.
- [27] TANG X H, TANG H M. Cornus iridoid glycoside alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating NF-κB and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(5): 121-128.
- [28] KHAN M A, TANIA M. Cordycepin and kinase inhibition in cancer[J]. Drug Discov Today, 2023, 28(3): 103481.
- [29] ZHANG Y D, CHENG J, SU Y F, et al. Cordycepin induces M1/M2 macrophage polarization to attenuate the liver and lung damage and immunodeficiency in immature mice with sepsis via NF- κB/p65 inhibition[J]. J Pharm Pharmacol, 2022, 74(2): 227-235.
- [30] ZHANG J H, XIN H L, XU Y M, et al. *Morinda officinalis* how. - A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213: 230-255.
- [31] GUO R, LI L, SU J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone IIA in related diseases[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4735-4748.
- [32] YU H Y, WANG Y, HE Z D, et al. Albiflorin ameliorates mesangial proliferative glomerulonephritis by PI3K/AKT/NF-κB pathway[J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 9603271221145386.
- [33] WEI Q Y, LIN J Q, LI Y M. Albiflorin attenuates sepsis-induced acute lung injury (ALI) via the TLR-4/NF- κB pathway[J]. J Funct Foods, 2023, 107: 105633.
- [34] LI X B, XU R M, ZHOU K G, et al. Ameliorative effect of pedunculoside on sepsis-induced acute lung injury, inflammation and pulmonary fibrosis in mice model via suppressing AKT/NF-κB pathway[J]. J Mol Histol, 2024, 55(5): 687-698.
- [35] SONG B H, ZHOU W H. Amarogentin has protective effects against sepsis-induced brain injury via modulating the AMPK/SIRT1/NF-κB pathway[J]. Brain Res Bull, 2022, 189: 44-56.
- [36] MU H J, SUN Y L, YUAN B, et al. Betulinic acid in the treatment of breast cancer: application and mechanism progress[J]. Fitoterapia, 2023, 169: 105617.
- [37] 吴建祺, 张世安, 孙中洋. 白果内酯通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子-κB通路减轻脓毒症诱发肝损伤实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(9): 1166-1171.
- [38] 张建成, 张世安. 酸枣仁皂苷A通过抑制核因子-κB通路减轻小鼠脓毒症所致肝损伤实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(9): 1177-1181.
- [39] DAO L, LIU H D, XIU R Z, et al. Gramine improves sepsis-induced myocardial dysfunction by binding to NF-κB p105 and inhibiting its ubiquitination[J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155325.
- [40] WANG Y T, ZHANG L N, LYU X C, et al. Tomatidine provides mitophagy-independent neuroprotection after ischemic injury[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(9): 2647-2654.
- [41] XU B, HUANG M, QI H, et al. Tomatidine activates autophagy to improve lung injury and inflammation in sepsis by inhibiting NF- κB and MAPK pathways[J]. Mol Genet Genomics, 2024, 299(1): 14.
- [42] HOU Q, HE W J, WU Y S, et al. Berberine: a traditional natural product with novel biological activities[J]. Altern Ther Health Med, 2020, 26(S2): 20-27.
- [43] CHEN L W, LIU X Y, WANG X T, et al. Berberine alleviates acute lung injury in septic mice by modulating Treg/Th17 homeostasis and downregulating NF- κB signaling[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1139-1151.
- [44] ZHANG W, CHEN H Z, XU Z Y, et al. Liensinine pretreatment reduces inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy to alleviate sepsis acute kidney injury[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110563.
- [45] ZHANG X, YUAN S L, FAN H, et al. Liensinine alleviates sepsis-induced acute liver injury by inhibiting the NF- κB and

- MAPK pathways in an Nrf2-dependent manner[J]. Chem Biol Interact, 2024, 396: 111030.
- [46] LI W, LIN M R, LI J P, et al. Xijiao Dihuang decoction protects against murine sepsis-induced cardiac inflammation and apoptosis via suppressing TLR4/NF- κ B and activating PI3K/AKT pathway[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 853-863.
- [47] 温剑艺, 王首红, 刘艳红, 等. 四磨汤通过调控NF- κ B信号通路改善重度脓毒症大鼠结肠上皮细胞屏障功能障碍炎症状态作用研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(10): 1365-1371.
- [48] 冯萍, 吴深宝, 季峰. 柴芍承气汤对脓毒症大鼠胰腺损伤的影响及机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 114-118.
- [49] 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.
- [50] 卓玉珍, 杨磊, 鹿燕敏, 等. 凉血活血方通过抑制NLRP3炎性小体活化保护脓毒症急性肺损伤小鼠的实验研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(2): 173-178.
- [51] 黄壑霏, 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]. 中医药临床杂志, 2021, 33(9): 1745-1749.
- [52] 何森, 沈晓红, 熊旭东, 等. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠NF- κ B信号通路影响的时效关系研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2410-2415.
- [53] 陆佳敏, 魏久翔, 邵旭鹏, 等. 基于IRAK1/TRA6/NF- κ B通路探讨参附注射液治疗大鼠脓毒症心功能障碍的作用机制[J]. 中医学报, 2024, 39(5): 1029-1035.
- [54] 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.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 郑力榕, 苏和, 李桂伟. 基于NF- κ B通路探究中医药干预脓毒症的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(13): 30-38.

Cite this article as: ZHENG L R, SU H, LI G W. Research advances of traditional Chinese medicine interventions for sepsis via the NF- κ B pathway[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(13): 30-38.