

基于MAPK信号通路的中医药干预脓毒症的研究进展^{*}

彭金婵¹, 谢 胜^{2**}, 王光耀¹, 刘 柱¹, 陈 南¹, 杨成宁², 严 静¹,
曾耀萱¹, 钱锦程¹, 黎丽群^{2**}

(1. 广西中医药大学研究生学院 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院 南宁 530001)

摘 要:脓毒症是机体对感染的反应失调产生危及生命的器官功能损害疾病,以发热、寒颤、气促、意识改变为特征,甚至出现多器官功能衰竭(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症。该病的发病率和死亡率连年居高,存在医疗资源耗费大、预后不佳等问题,严重影响患者的生存质量和经济负担。因此,探索高效、安全、廉价的新型治疗方法十分重要。本病发病机制复杂,其中炎症反应失衡是脓毒症的主要发病机制。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路是受环境因素或炎症因子等激活的信号通路,介导增殖、分化、炎症反应和凋亡等功能,在脓毒症发生发展中扮演关键角色。目前,抗生素、液体复苏、机械通气是临床上治疗脓毒症的主要方法,虽然能遏制部分病情的进展,但部分治疗效果欠佳。大量文献证实,中医药干预脓毒症具有显著优势,其通过多途径、多靶点调控MAPK信号通路,抑制炎症反应、加强免疫防御而有效治疗脓毒症,是脓毒症目前的研究热点。然而,目前仍缺乏对中医药调控MAPK信号通路治疗脓毒症的系统综述。故本文通过检索近年来国内外数据库脓毒症相关文献,系统性总结MAPK信号通路与脓毒症的关系及中医药在其中的作用,为脓毒症的治疗及开发新药提供新的理论支撑。

关键词:脓毒症 MAPK信号通路 中医药 炎症因子 研究进展

doi: 10.11842/wst.20231226006 中图分类号: R285 文献标识码: A

脓毒症是机体对感染的反应失调,产生危及生命的器官功能损害,可累及多个器官功能损害或衰竭的疾病^[1]。该病临床主要表现为发热、寒颤、气促、意识改变,重者出现多器官功能衰竭(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症。据报道,2017年全球脓毒症新发病例约为4890万,死亡病例约为1100万,该病具有高发病率和高病死率的特点,并且比率逐年递增^[2]。目前西医治疗脓毒症主要为复苏液体、抗感染、使用血管活性药物和糖皮质激素、抗凝、肾脏替代、机械通气等方法,但存在疗程长、费用

大、死亡率高的局限性,整体治疗效果欠佳。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一,是细胞增殖、分化、细胞凋亡以及正常条件和病理条件下应激反应的关键信号通路。大量证据显示,MAPK信号通路在脓毒症的疾病进展中起关键作用。因此,调控MAPK信号通路,抑制炎症反应可能是有效治疗脓毒症的关键。

根据脓毒症临床特点,中医学将其归属于“痹证”“温病”“疔疮走黄”“疽毒内陷”等范畴,多器官功能衰

收稿日期:2023-12-26

修回日期:2024-02-07

^{*} 广西壮族自治区科学技术厅广西重点研发计划(桂科AB23026098):脓毒症中西医协同救治的中医组方模型构建与应用研究,负责人:谢胜;广西壮族自治区中医药管理局广西重点研发计划(GZKJ2307):中西医结合协同研究救治脓毒症多学科交叉创新团队,负责人:谢胜;广西壮族自治区中医药管理局广西岐黄学者培养项目(2022015-003-01):广西岐黄学者培养项目,负责人:谢胜。

^{**} 通讯作者:谢胜(ORCID:0000-0003-4276-3068),教授,主任医师,主要研究方向:中西医结合重症疑难病与脾胃治未病的中医药防治研究;黎丽群(ORCID:0000-0002-0202-1951),博士研究生,主治医师,主要研究方向:中西医结合重症疑难病与脾胃治未病的中医药防治研究。

竭和脓毒性休克归属于“脱证”“厥证”等范畴^[3]。随着中医对脓毒症证候特征的认识,对发病机理的阐述主要集中在“素体虚弱,脏气重叠,层层相积,阴阳气不相顺接,中气斡旋,厉气外伤,瘀血留滞,病久不去,内舍其合,闭而不通”等方面。针对不同脏腑损伤,中医治疗多以开宣解郁、清热解毒、熄风化痰、通腑泻浊、化瘀解毒为法^[4]。

近年来,中医药通过调控 MAPK 信号通路治疗脓毒症的研究被广泛关注,逐渐成为脓毒症新的治疗热点。目前尚未发现中医药调控 MAPK 信号通路治疗脓毒症的系统综述,故本文通过查阅脓毒症近年来相关国内外数据库文献,系统总结 MAPK 信号通路在脓毒症的作用、中医药对其的干预作用,以期对脓毒症的治疗提供新方法。

1 MAPK 结构及其信号通路概述

MAPK 是受环境因素或炎症因子等激活的一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,目前主要包含 4 个家族:细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶-5(ERK5,又称 BMK 级联)。MAPK 途径至少包括 3 个级联反应,涉及 3 种酶:MAPK 激酶激酶(MAPKKK/MEKK)、MAPK 激酶(MAPKK/MEK)和 MAPK。每个级联反应由特定的细胞外线索启动,并在 MAPKKK 和 MAPKK 连续激活后导致特定 MAPK 的激活,信号通过磷酸化事件转导。活性 MAPK 磷酸化细胞质的蛋白质靶标或移位到细胞核磷酸化许多控制基因表达的蛋白质。MAPK 信号通路在增殖、分化、炎症反应和凋亡中发挥着关键作用^[5-6]。

1.1 ERK 信号通路

ERK 是最经典的 MAPK,上游调节因子主要包括细胞表面受体,如 G 蛋白偶联受体(GPCR)^[7]。ERK 包括 2 个亚型:ERK1、ERK2,该通路的级联反应通过 MAPKKK 和 MAPKK,主要 MAPKKK 包括 A-raf、B-raf、C-raf、Mos 和 Tpl2,MAPKK 是 MKK1 和 MKK2,最终磷酸化 ERK1/ERK2,从而提高其酶活性,促进生长、分化^[8-9]。

1.2 p38MAPK 信号通路

p38MAPK 信号通路是目前研究最多的 MAPK 信号通路。p38MAPK 主要包含 4 种亚型,分别为 p38 α (MAPK14), p38 β (MAPK11), p38 γ (MAPK12), p38 δ

(MAPK13)。该通路的激活依赖于环境应激和炎症因子,包括紫外线照射、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)等。p38 途径的 MAPKKK 主要包括 MEKKs、Tpl2、MLK2/3、ASK1/2、DLK、TAK1 以及 TAO1/2, MAPKK 包括 MKK3 和 MKK6,从而磷酸化 p38MAPK,导致各种炎症反应^[10-11]。

1.3 JNK 信号通路

JNK 的激活与许多癌基因和生长因子介导的途径的转化有关^[12]。JNK 参与细胞凋亡和生存信号传导,包括 3 个亚型:JNK1、JNK2 和 JNK3。JNK 途径被环境刺激和炎症细胞因子以及生长因子激活,JNK 途径的 MAPKKK 包括 MEKK1/4、MLK2/3、DLK、Tpl2、ASK1 和 TAK1, MAPKK 是 MKK4 和 MKK7,最终磷酸化成 JNK^[13-14]。

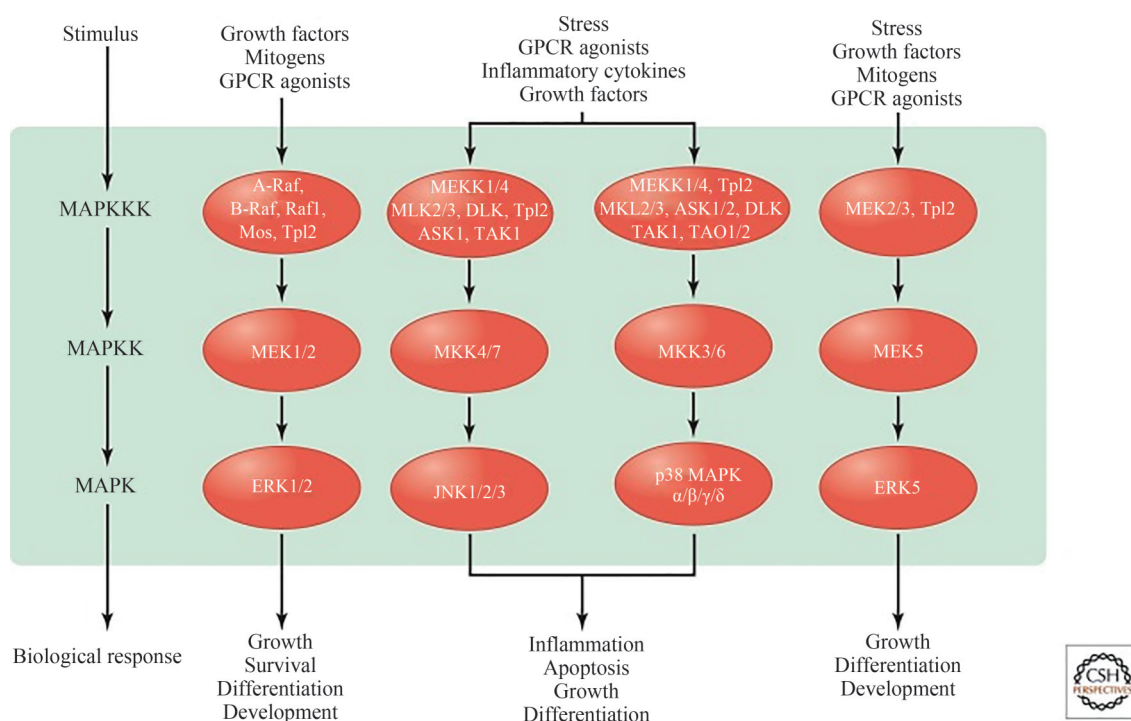
1.4 ERK5/BMK 信号通路

ERK5(又称为 BMK)是 MAPK 家族的成员之一,ERK5 可以被生长因子、氧化应激和高渗条件激活,ERK5 途径的 MAPKKK 包括 MEK2/3、Tpl2, MAPKK 是 MEK5,从而磷酸化 ERK5,导致各种炎症反应^[15-18]。

综上,MAPK 信号通路是细胞应对环境应激和炎症反应的重要机制,通过信号级联反应激活信号通路,激活炎症反应,介导各种疾病的发生发展。见图 1。

2 MAPK 信号通路在脓毒症中的作用

脓毒症的发病机制复杂,炎症反应是其关键病理机制之一^[20-21]。大量研究阐释了 MAPK 信号通路与脓毒症的关系,其通过调控炎症反应的发生,进而有效治疗脓毒症。基础研究发现,脓毒症大鼠肺组织中白细胞介素(IL)-1 β 、TNF- α 、p-p38/p38 和 p-p65/p65 的表达显著升高^[22-23]。Zhou 等^[24]研究发现,脓毒症大鼠 NLRP3、caspase-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 升高, p38 MAPK 和 ERK 的磷酸化水平明显升高,提示 MAPK 通路可能通过促进炎症反应,从而促进脓毒症的发生发展。此外,研究显示,脓毒症小鼠 p38 MAPK、IL-10、IL-4 的 mRNA 水平明显上升, TNF- α 、IL-17、IL-6 和 p38 MAPK 的表达显著,证实脓毒症参与 p38 MAPK 信号通路的激活,建立炎症的组织微环境^[25-26]。有实验证实,LPS 诱导的小鼠疾病肾组织中组织病理评分及损伤标志物 NGAL 和 KIM-1 均明显升高^[27],促炎细胞因子和炎症相关蛋白含量显著增加, MAPK (p38、

图1 MAPK 信号通路^[19]

注: Stimulus: 刺激; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; MAPKKK: MAPK 激酶激酶; MAPKK: MAPK 激酶; Biological response: 生物应答; Growth factors: 生长因子; Mitogens: 丝裂原; GPCR agonists: G 蛋白偶联受体激动剂; Growth: 生长; Survival: 生存; Differentiation: 分化; Development: 发展; Stress: 压力; Inflammatory cytokines: 炎症细胞因子; Growth factors: 生长因子; Inflammation: 炎症反应; Apoptosis: 凋亡。

ERK1/2 和 JNK) 的磷酸化表达上升, 提示激活 MAPK 通路, 而加剧炎症反应, 与脓毒症的进展有关。体外实验发现, LPS 处理的巨噬细胞中 MAPKs、ERK1/2、p38 和 ERK5 的增强和延长激活, 并抑制 IL-10 水平显著升高^[28]。

上述证据表明, MAPK 信号通路可作为脓毒症潜在有价值的治疗靶标, 抑制该通路能调节炎症反应, 恢复损伤器官功能, 对脓毒症的治疗具有重要的临床意义。

3 中医药干预 MAPK 信号通路

根据脓毒症患者发热、寒颤、气促、意识改变、休克等症状特征, 可归属于“痹证”“温病”“疔疮走黄”“疽毒内陷”“脱证”“厥证”等范畴^[29]。随着中医对脓毒症证候特征的认识加深, 其病因病机主要集中在“素体虚弱, 脏气重叠, 层层相积, 阴阳气不相顺接, 中气斡旋, 厉气外伤, 瘀血留滞, 病久不去, 内舍其合, 闭而不通”等方面。近年来研究发现, 中药在治疗脓毒症中疗效确切、毒副作用小, 是防治脓毒症的巨大宝库。其中, 中药通过干预 MAPK 信号通路可抑制炎症反

应, 成为脓毒症治疗的新方向。现将近年来中药单体及有效成分、复方及制剂、中医外治疗法通过 MAPK 信号通路靶向治疗脓毒症做一系统性总结。

3.1 中药单体及有效成分

3.1.1 黄酮类化合物

桑色素是提取自黄桑木等桑科植物的黄酮类化合物, 现代药理学证明其具有抗炎、抗癌活性。阳凤等^[30]研究发现, 经桑色素干预后, 脓毒症大鼠肺损伤病理评分降低, 且 TNF- α 、IL-6、IL-10、p38、p-p38 蛋白和 p38 mRNA 表达显著下降, 提示桑色素可通过抑制 p38MAPK 通路, 抑制炎症因子的产生, 进而拮抗脓毒症大鼠肺损伤。白杨素主要为紫葳科植物木蝴蝶的黄酮类化合物, 具有抗菌、抗癌、降血脂等多种生物学功能。郭正亮等^[31]研究发现, 脓毒症大鼠在白杨素的干预下呈剂量依赖性显著下调 LVEDD、LVESD、FS、EF 水平、p38、p-MAPK mRNA 和蛋白水平, 初步阐明白杨素通过抑制 p38MAPK 信号通路, 降低心肌细胞炎症反应, 而有效治疗脓毒症的分子机制。木犀草素是可提取自金银花的黄酮类化合物, 具有抗炎、降血脂、抗病毒作用。李文举等^[32]建立小鼠 RAW264.7 巨

噬细胞脓毒症模型,发现木犀草素等金银花提取物能下调炎症因子 IL-6、IL-10、TNF- α 、iNOS 及靶点基因 MAPK8、TP53、RELA、MAPK1、MYC 的表达,证实了木犀草素通过抑制 MAPK 信号通路发挥抗炎作用,进而有效治疗脓毒症。黄芩苷是从黄芩的根中提取和分离出来的黄酮类化合物,其具有抗炎、抗癌、解痉特性而被广泛应用于治疗各种疾病。Hao 等^[33]发现黄芩苷降低 LPS 诱导的脓毒症小鼠中 Muc5AC、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的水平,增加热休克蛋白(HSP72)的表达,抑制 JNK 的激活,表明黄芩苷通过抑制 JNK 通路的活化,进而改善脓毒症。此外,李萌芳等^[34]采用脂多糖干预 H9C2 心肌细胞,发现其可降低 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α ,降低细胞中 p-NF- κ Bp65、p-p38MAPK、p-I κ B α 蛋白表达的水平,表明黄芩苷通过调控 NF- κ B/p38MAPK 通路,抑制脓毒症心肌细胞炎症反应,提高细胞的存活率。红景天苷来自于红景天、大花红景天以及高山红景天根部茎叶的黄酮类化合物,具有强心、保护平滑肌、有效调节神经系统等功效。Liao 等^[26]通过 C57BL/6 建立脓毒症小鼠模型,发现该成分能显著下调 IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平, p-NF- κ Bp65/NF- κ Bp65 和 p-p38MAPK/p38MAPK 的蛋白表达降低,脓毒症模型诱导的回肠组织损伤和肠道通透性明显减轻,证实了红景天苷通过阻断 NF- κ B 和 p38MAPK 信号通路来抑制炎症反应,改善脓毒症小鼠肠屏障功能障碍,为脓毒症的治疗提供了新的方向。

综上所述,桑色素、白杨素、木犀草素、黄芩苷、红景天甙等黄酮类化合物通过抑制 MAPK 信号通路,发挥抗炎、抗癌等生物活性,遏制脓毒症的进展。

3.1.2 二萜类化合物

甜叶悬钩子苷是广泛存在于甜叶悬钩子中的二萜类化合物,具有显著的抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性。杨爽等^[35]使用脂多糖(LPS)刺激 BV-2 小鼠小胶质细胞,再采用甜叶悬钩子苷干预后,发现细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 、环氧合酶-2(COX-2)、iNOS、IL-1 β 和 TNF- α mRNA 水平降低, p-I κ B α 、p-ERK、p-p38 和 p-JNK 蛋白表达下降, p65 荧光显著降低,阐释了甜叶悬钩子苷治疗脓毒症的潜在机制,可能是通过抑制 MAPK 信号通路。冬凌草甲素是提取自冬凌草的二萜类化合物,具有抗炎、抗肿瘤等药理特性。郭民等^[36]采用冬凌草甲素干预 LPS 诱导的小鼠肺泡巨噬细胞(MH-S),发现其呈剂量依赖性地抑制脂多糖诱导的 MH-S 细胞中

NO、iNOS、COX-2 和前列腺素 E2(PGE2)mRNA 和蛋白质的表达,降低 p38、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化,证实该成分通过抑制 MAPK 信号通路,阻断 MH-S 细胞的炎症反应现象,遏制脓毒症的进展。

上述证据表明,甜叶悬钩子苷、冬凌草甲素等二萜类化合物通过阻断 MAPK 信号通路,对 LPS 诱导的脓毒症细胞发挥抗炎、抗氧化等多种药理作用。

3.1.3 异黄酮类化合物

毛蕊异黄酮是提取自中药黄芪的异黄酮类化合物,具有抗氧化、抗癌和提高免疫作用。研究发现,毛蕊异黄酮呈浓度依赖性显著降低脓毒症大鼠血清中 TNF- α 、NO、TLR4 mRNA 及蛋白、p-p38MAPK 水平,揭示了毛蕊异黄酮通过抑制 p38MAPK/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路,缓解脓毒症大鼠脏器损伤^[37]。芒柄花黄素来源于黄芪、鸡血藤等多种植物的异黄酮类化合物,其具有提高免疫功能、抗癌作用。魏东梅等^[38]研究发现,发现芒柄花黄素下调了脓毒症小鼠脾脏骨髓周围巨噬细胞的浸润、脾脏的坏死细胞和凋亡小体,降低了 MAPK/NF- κ B 通路中关键分子的表达量,表明该活性成分通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路来增强小鼠的抗炎作用,从而抑制炎症反应生长并延长脓毒症小鼠的寿命。

上述结果证实,毛蕊异黄酮、芒柄花黄素等异黄酮类化合物通过抑制 MAPK 信号通路发挥抗炎作用,并延长脓毒症老鼠的寿命。

3.1.4 香豆素类化合物

氧化前胡素提取自中药当归的香豆素类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性等多种药理作用。都丽^[39]研究发现,氧化前胡素等在经 LPS 干预后的 ALI 小鼠模型肺组织中检测到 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、iNOS 和 COX-2 蛋白的表达降低, MAPK 和 AKT/NF- κ B 蛋白磷酸化水平也被明显抑制,进一步实验证明,氧化前胡抑制 LPS 诱导的 iNOS、COX-2 表达,细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 分泌, MAPK 和 AKT/NF- κ B 蛋白磷酸化水平,以及 P65 的入核,表明氧化前胡素可使 MAPK、AKT 和 NF- κ B 信号通路失活,减轻炎症反应,发挥治疗脓毒症肺损伤的作用。川芎嗪是一种提取自川芎中药的香豆素类化合物,具有降低动脉压及冠脉阻力,广泛应用于心血管疾病等。王珏等^[40]通过盲肠结扎穿孔法建立小鼠脓毒症相关性脑病模型,采用川芎嗪干预脓毒症相关性脑病小鼠,发现其可促进海马

IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 及海马 p38MAPK 磷酸化水平降低, GSK3 和 CREB 磷酸化水平升高表达, 提示川芎嗪减轻脓毒症相关性脑病小鼠海马炎症反应, 可能是通过抑制 p38MAPK 信号通路来实现。

以上证据表明, 氧化前胡素、川芎嗪等香豆素类化合物能够通过阻断 MAPK 信号通路, 抑制炎症反应, 进而阻断脓毒症的进展。

3.1.5 其他类化合物

芍药苷是从芍药分离的单萜类糖苷化合物, 具有抗炎、抗凝、抑制血小板聚集等作用。洪秀芳等^[41]研究发现, 在芍药苷干预下, 脓毒症大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CXCL1、CXCL2、VCAM-1 显著降低, IL-6、IL-1 β 、VCAM-1 mRNA 及 p38MAPK、P-p38MAPK 表达均明显下降, 血管内皮钙黏蛋白表达升高, 表明该提取物通过调控 p38MAPK 信号通路恢复脓毒症大鼠功能和抗炎活性, 显示出对心肌的保护作用。中国被毛泡是冬虫夏草的无性型菌株, 属于核苷类化合物, 具有调血脂、抗衰老、抗疲劳、抗肿瘤等多种活性。李琪琪等^[42]发现中国被毛泡醇提物在炎症条件下显著下调 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 TNF、p-JNK、p-ERK、p-p38 和 p-p65 mRNA 表达水平, 在静息状态可促进 TNF 等基因的表达, 表明该成分在炎症条件抑制脓毒症小鼠 MAPK 和 NF- κ B 信号通路关键因子的磷酸化, 在静息状态发挥免疫激活作用, 具有双向免疫调控作用, 而有效治疗脓毒症的分子机制。丹酚酸 A(SAA) 是一种从中药丹参中提取的酚酸类化合物, 能够修复心脑血管损伤。邬爽等^[43]采用 LPS 诱导体内、外脓毒症模型, 发现在体内实验经 SAA 干预后脓毒症小鼠脾脏中 TNF- α 、IL-6 表达降低, IL-10 活性升高, ERK、JNK、p38 磷酸化程度显著降低, 进一步在体外细胞实验中得到相同的验证, 提示 SAA 治疗脓毒症可能与抑制 ERK、JNK、p38MAPK 信号通路, 降低炎症反应有关。丹参酮 II A 为非醌类化合物, 是丹参的主要活性成分, 具有显著的降压、抗栓、扩张血管作用。邱然等^[44]采用盲肠结扎穿孔手术法制作大鼠脓毒症模型, 在丹参酮 II A 干预下, 脓毒症大鼠肺组织中 LPS、MDA、IL-6、TNF- α 、p-p38 和 p-ERK1/2 蛋白的表达显著下调并抑制 p38MAPK/ERK 通路, 证实了该活性成分通过抑制 p38MAPK/ERK 信号, 降低脓毒症大鼠炎症程度。洋川芎内酯 I(SEI) 提取自活血化瘀类中药川芎, 具有防止大脑缺血灌注损伤等多种药理活性。

郑述铭等^[45]发现脓毒性脑病大鼠在 SEI 的干预下, Ng2 阳性细胞表达量、Ng2 及 p38MAPK 蛋白表达水平明显上调, 证实了 SEI 亦是通过干预 p38MAPK 信号通路, 发挥强大的脑保护作用, 而有效治疗脓毒性脑病。白藜芦醇主要来源于葡萄等多种植物的多酚类化合物, 具有抗氧化、抗衰老、抗炎以及调节免疫系统等多种生物学功能。包慧琦等^[46]研究发现, 脂多糖诱导的牙周膜细胞在高剂量的白藜芦醇的干预下, 显著促进了牙周膜细胞的凋亡, 抑制其增殖, 降低 p38MAPK/NF- κ B 蛋白表达量, 初步阐明白藜芦醇通过抑制 p38MAPK/NF- κ B 信号通路, 而有效治疗脓毒症的分子机制。七叶皂苷钠提取自天师栗成熟种子的三萜皂苷化合物, 具有抗炎、抗氧化、抑制渗出等作用。杨宁等^[47]通过采用 LPS 制备感染性休克模型大鼠, 发现经七叶皂苷钠干预后大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、NSE 水平表达明显降低, p-p38MAPK、iNOS 蛋白相对表达量显著抑制, 表明七叶皂苷钠可以通过 p38MAPK 通路, 抑制炎症因子的分泌, 保护脑组织来治疗感染性休克。异黄柏酮酸是从芸香科柑橘类植物果实中分离的柠檬苦素类化合物, 具有优越的抗炎活性。研究表明, 异黄柏酮酸能够降低 LPS 诱导 RAW264.7 细胞中炎性介质 PGE2、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 MCP-1 水平, 下调 p38 和 ERK 磷酸化蛋白表达的表达, 证实异黄柏酮酸通过调控 p38MAPK 和 ERK 信号通路, 抑制 RAW264.7 细胞的炎症反应, 遏制脓毒症的进展^[48]。

综上, 芍药苷、中国被毛泡、丹酚酸 A、丹参酮 II A、洋川芎内酯 I、白藜芦醇、七叶皂苷钠、异黄柏酮酸等不同类型的化合物均能够通过抑制 MAPK 信号通路发挥抗炎的作用, 显示出各种中药有效成分在拮抗脓毒症方面的强大潜力。

由此可见, 众多中药单体及有效成分可通过抑制 MAPK 信号通路以恢复脓毒症动物及细胞模型的功能, 降低其炎症免疫反应, 未来致力于解决广大脓毒症患者的困扰(见表 1)。

3.2 中药复方及制剂

3.2.1 清热解毒类

清瘟败毒饮始载于清代医书《疫疹一得》, 主要由生石膏、生地、犀角、黄连等中药构成, 具有清热解毒、凉血泻火的功效。王国全等^[49]实验证实, 采用清瘟败毒饮干预后, 脓毒症大鼠肺泡病理损伤明显减轻, 呼吸频率显著减慢, 动脉血 PaO₂ 显著上升, PaCO₂ 下降,

表1 中药单体及有效成分靶向 MAPK 信号通路治疗脓毒症研究模型及作用机制

分类	活性成分	模型	剂量	作用机制	参考文献
黄酮类化合物	桑色素	脓毒症大鼠	75 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[30]
	白杨素	脓毒症大鼠	20、40 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[31]
	木犀草素	脓毒症 RAW264.7 巨噬细胞	75 μg·mL ⁻¹	MAPK ↓	[32]
	黄芩苷	脓毒症小鼠; LPS 诱导 H9C2 心肌细胞	25、50、100 mg·kg ⁻¹ ; 10、20、30 μmol·L ⁻¹	JNK ↓; NF-κB、p38MAPK ↓	[33-34]
	红景天甙	脓毒症小鼠	160 mg·kg ⁻¹	NF-κB、p38MAPK ↓	[25]
二萜类化合物	甜叶悬钩子苷	LPS 诱导脓毒症小鼠 BBV-2 小胶质细胞	25、50、100 μmol·L ⁻¹	MAPK、NF-κB ↓	[35]
	冬凌草甲素	LPS 诱导的脓毒症小鼠肺泡巨噬细胞	0.25、0.5、1.0、2.0 μg·mL ⁻¹	MAPK ↓	[36]
异黄酮类化合物	毛蕊异黄酮	脓毒症大鼠	5、10、20 mg·kg ⁻¹	p38MAPK、TLR4 ↓	[37]
	芒柄花黄素	脓毒症小鼠	10、20 mg·kg ⁻¹	MAPK、NF-κB ↓	[38]
香豆素类化合物	氧化前胡素	脓毒症小鼠	10、15 mg·kg ⁻¹	MAPK、AKT、NF-κB ↓	[39]
	川芎嗪	脓毒症小鼠	10 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[40]
单萜类糖苷化合物	芍药苷	脓毒症大鼠	70 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[41]
核苷类化合物	中国被毛泡	LPS 诱导的 RAW264.7 细胞	50、100、200 mg·kg ⁻¹	炎症条件下 MAPK、NF-κB ↓	[42]
酚酸类化合物	丹酚酸 A	脓毒症小鼠	125、25、5、1 μg·mL ⁻¹	ERK、JNK、p38MAPK ↓	[43]
菲醌类化合物	丹参酮 II A	脓毒症大鼠	20 mg·kg ⁻¹	p38MAPK、ERK ↓	[44]
苯醌类化合物	洋川芎内酯 I	脓毒症大鼠	144、36 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[45]
多酚类化合物	白藜芦醇	LPS 诱导脓毒症牙周膜细胞	30、90 μmol·L ⁻¹	p38MAPK、NF-κB ↓	[46]
三萜皂苷化合物	七叶皂苷钠	脓毒症大鼠	2.5、5.0 mg·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[47]
柠檬苦素类化合物	异黄柏酮酸	LPS 诱导 RAW264.7 细胞	0、25、50、100、200 μmol·L ⁻¹	p38 MAPK 和 ERK ↓	[48]

注：↓：下调。

肺组织 JAK2、STAT3、pJAK2、p-STAT3、p-A-Raf 和 p-p38 蛋白表达水平显著下降,揭示清瘟败毒饮通过抑制 p38MAPK 与 Janu 激酶/信号转导和转录激活子 (Januskinase/signal transduction and transcription alactivator, JAK-STATs) 信号通路的激活,缓解肺部炎症和损伤程度,为治脓毒症开创了新的方法和思路。清热解毒通腑中药液由浙江医院制剂中心提供,主要成分由大黄、枳实、厚朴、丹皮等6味中药煎制而成,具有泻热通腑、活血化痰、益气养阴的功效。陈上仲等^[50]通过盲肠结扎穿孔法制备脓毒症大鼠模型,发现清热解毒通腑中药液抑制脓毒症大鼠的 TNF-α、IL-6 的过度分泌,减轻 p-p38MAPK 的磷酸化,阐明了该方通过调控 p38MAPK 通路治疗脓毒症的疗效机制,为该方的临床应用提供了理论依据。氧化苦参碱注射液来源于宁夏启元药业有限公司,具有调节免疫、抗内毒素效应、止痛抗炎等药理作用。张鸣号等^[51]研究发现氧化苦参碱注射液能下调脓毒症大鼠 p38-MAPK 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3) mRNA 的表达,显著降低心肌细胞凋亡指数,表明其减轻对 p38MAPK/caspase-3 途径介导的心肌细胞凋亡作用,有效治疗脓

毒症。芪归银颗粒是首都医科大学附属北京中医医院的经典方,主要由生黄芪、当归、金银花、虎杖、青蒿组成。董磊等^[52]研究发现,芪归银颗粒治疗脓毒症急性肾损伤大鼠后,Scr、TNF-α 水平降低,MAPK、JNK、TLR4 表达受到抑制,表明其治疗脓毒症急性肾损伤机制是通过 MAPK、TLR4 通路,降低炎症因子的分泌。宣白承气汤是出自《温病条辨》,由大黄、石膏、苦杏仁、瓜蒌皮组成,具有清肺定喘、泻热通便功效。孟繁魁等^[53]发现宣白承气汤通过“宣肺通腑法”减少脓毒症大鼠炎症介质 TNF-α、IL-6、p-p38/p-38 灰度比值,表明宣白承气汤抑制肠源性脓毒症大鼠 p38MAPK 信号通路,达到降低机体炎症反应的作用,从而发挥有效治疗肠源性脓毒症的作用。

3.2.2 升清降浊类

升降散出自《伤暑全书》,由僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄组成,具有升清降浊、散风清热之功效,主治温病表里三焦大热。赵雷等^[54]研究发现,中、高剂量升降散可减脓毒症大鼠少 p-p38MAPK mRNA 及 p-p38MAPK 蛋白表达,抑制 TNF-α、IL-6、iNOS mRNA 的合成,阐释其可能通过 p38MAPK 信号转导通路缓解炎症反应

表2 中药复方及制剂靶向 MAPK 信号通路治疗脓毒症的研究模型及作用机制

中药复方	组成	功效	模型	剂量	作用机制	参考文献
清瘟败毒饮	生石膏、水牛角等	清热解毒	脓毒症大鼠	15、7.5 g·kg ⁻¹	p38MAPK、JAK-STATs ↓	[49]
清热解毒通腑中药液	大黄、枳实、厚朴等	清热解毒	脓毒症大鼠	10 mL·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[50]
氧化苦参碱注射液	氧化苦参碱	清热解毒	脓毒症大鼠	52、26、13 mg·kg ⁻¹	p38 MAPK、caspase-3 ↓	[51]
芪归银颗粒	生黄芪、当归、金银花等	清热解毒	脓毒症大鼠	2 mL, 每天2次	MAPK、TLR4 ↓	[52]
宣白承气汤	生石膏、大黄	清热解毒	脓毒症大鼠	1 mL·100 g ⁻¹	p38MAPK ↓	[53]
升降散	僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄	升清降浊	脓毒症大鼠	1.5、3、6 g·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[54]
升降散	僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄	升清降浊	脓毒症大鼠	3.0 g·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[55]
炎调方	桃仁、生大黄等	通腑活血	脓毒症大鼠	9.9 g·kg ⁻¹	p38MAPK ↓	[56]
强心1号方	黄芪、山药等	通腑活血	脓毒症小鼠	5、10、20 g·kg ⁻¹	MAPK、TLR4、NF-κB ↓	[57]
二至丸	酒女贞子、墨旱莲	补益肝肾	脓毒症大鼠	3.78 g·kg ⁻¹	p38MAPK、NF-κB ↓	[58]
参附注射液	红参、黑附片等	补益肝肾	脓毒症大鼠	每支 10 mL	p38MAPK ↓	[59]

注：↓：下调。

表3 中医外治疗法靶向 MAPK 信号通路治疗脓毒症的研究模型及作用机制

中医外治疗法分类	中医外治疗法名称	作用部位	模型	作用机制	参考文献
针灸	电针	百会、水沟穴	脓毒症大鼠	p38MAPK ↑	[60]

注：↑：上调。

保护脓毒症心肌细胞。Qian 等^[55]进一步研究证实,将升降散与 p38-MAPK 抑制剂 SB203580 结合使用,能够显著下调脓毒症大鼠心肌细胞内 IL-6、TNF-α mRNA 表达,同时能抑制 p-p38 蛋白水平,减轻心肌组织病理改变,表明其治疗脓毒症机制为调控 p38MAPK 信号通路,抑制炎症反应,为该方治疗脓毒症提供了科学依据。

3.2.3 通腑活血类

炎调方是上海中医药大学附属上海市中医医院的自拟方,由桃仁、生大黄、芒硝、玄参、赤芍、当归等药物组成,具有通腑活血、凉血解毒之功。任潇潇等^[56]研究揭示,炎调方治疗脓毒症大鼠疗效机制可能为通过升高肺组织中热休克蛋白 70(HSP70)mRNA 的活性,显著下调肺组织 p38MAPK 蛋白的表达,抑制炎症反应,修复脓毒症肺损伤。He 等^[57]研究发现,强心1号方由黄芪、山药等构成,其可能通过抑制脓毒症小鼠 MAPK、TLR4 和 NF-κB 途径的活性,减少血清 IFN-γ、IL-1β、IL-3、IL-6、IL-17、IL-4、IL-10 和 TNF-α 水平,改善脓毒症小鼠的心功能障碍,从而控制细胞因子风暴并调节免疫平衡,对脓毒症发挥保护作用。

3.2.4 补益肝肾类

二至丸被誉为“清上补下第一方”,由女贞子和墨旱莲组成,具有补益肝肾、滋阴止血的功效。何爱凤等^[58]研究证实,二至丸能降低脓毒症大鼠肾脏组织血

清中 TNF-α、IL-6 水平,抑制肾组织中 TNF-α mRNA 与 TNF-α、NF-κBp-p65、p-p38 MAPK 蛋白表达,揭示了二至丸能调控脓毒症大鼠肾脏组织 p38MAPK/NF-κB 信号通路,减轻炎症反应,保护肾组织,从而发挥治疗脓毒症的分子机制,为临床应用二至丸防治脓毒症提供了新思路。罗苑苑等^[59]研究发现,参附注射液由黑附片、红参提取,主治阳气脱证,采用参附注射液干预后,脓毒症大鼠血清中 TNF-α 和 IL-1 水平及心肌组织匀浆上清液 p-p38/p38MAPK 水平降低,揭示参附注射液通过抑制 p38MAPK 通路的激活恢复心肌损伤,达到治疗脓毒症的目的。

综上,中药复方及制剂中含有多种成分,可以发挥多靶点效应调控 MAPK 信号通路,进而减轻炎症反应,保护器官组织,是治疗脓毒症的潜在药物(见表2)。

3.3 中医外治疗法

郑述铭等^[60]研究发现,通过电针百会、水沟穴治疗经盲肠结肠穿孔造模成功的脓毒性脑病大鼠,可显著升高 Ng2 及 p38MAPK 蛋白表达水平,发现其通过正性调控 p38MAPK 信号通路促进大脑神经元突起生长相关,对脓毒症大鼠具有脑保护作用。中医外治疗法通过干预 p38MAPK 信号通路有效治疗脓毒症,在脓毒症防治领域取得良好的效果。见表3。

4 结语与展望

随着 MAPK 信号通路的深入研究,中医药被证实可通过调节 MAPK 信号通路干预脓毒症的发生发展。通过系统总结近几年关于中药单体或有效成分、中药复方或制剂、中医外治法调控 MAPK 信号通路治疗脓毒症的研究,笔者发现以清热解毒、扶正固脱、活血化瘀、通腑泄浊类中药运用频次较高,中药单体活性成分主要集中在毛蕊异黄酮等不同类型的化合物;临床常用具有清热解毒、升清降浊、通腑活血、补益肝肾作用的中药复方或制剂治疗脓毒症,与脓毒症的病因病机一致;中医外治法干预脓毒症以电针等为主,疗效显著。

就目前的研究现状可以发现,中医药治疗脓毒症仍有诸多不足之处:其一、脓毒症的基础动物实验大多以 LPS 诱导的模型为主,缺乏中医危急重症复合病机理念。其二、MAPK 信号通路在脓毒症的发展过程中与 NF- κ B、TLR4 等信号通路有所交互,协同发挥抑制炎症反应、氧化应激等作用,这进一步验证了在脓毒症的各个阶段,MAPK 位于一个复杂的信号网络中,但具体的交互机制不够清晰,未来需进一步探究相关通路的作用。其三、中药通过调控 MAPK 信号通路治疗脓毒症的研究临床研究较少。

笔者基于目前存在的局限性:其一、基于中西医

病机融通模型更加深入了解中医药对脓毒症中 MAPK 信号通路通路的干预机制,从“中西医病机融通”思维诠释危急重症的复合病机,探究其复合病机下“多病”与“多证”在不同阶段融合演变的研究和辨证论治的显得十分关键和重要。其二、重视脓毒症基础研究,增加对 MAPK 与其他通路上下游调控因子的作用机制,全面深入了解 MAPK 信号通路在脓毒症中的调节作用。其三、增加科学规范的多中心、大样本临床研究,将基础研究成果应用于临床,为脓毒症的治疗及药物开发提供高级循证依据。

综上所述,中医药在脓毒症的治疗上以开宣解郁、扶正祛邪、标本兼顾、内外合治为主,“先安未受邪之地”存在一定优势,本文通过检索中医药治疗脓毒症相关国内外文献,发现通过抑制 MAPK 信号通路,降低 MAPK 介导的炎症因子和相关蛋白的表达,从而减轻炎症反应,保护器官功能,在降低脓毒症病死率发挥了关键作用。基于此,未来将基于中医学整体、恒动、变理与三因制宜的辨证观,在中西医病机融通的基础上日臻完善脓毒症的诊疗手段,探索中西医学相通的病理生理机制和病机规律,以期对脓毒症将来的研究提供了一定的药材选择、中医疗法等方面的理论和依据,起到中西医协同增效的效果,传承与应用古今医学理论及实践。

参考文献

- 1 Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- 2 Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.
- 3 徐坡, 陆士奇. 脓毒症中医辨证及集束化治疗的研究进展. *中国中医急症*, 2018, 27(7):1300-1303.
- 4 谢胜, 刘园园, 张丽敏, 等. 从“五痹”切入探讨危急重症的中西医病机融通与组方思路. *广西科学*, 2022, 29(6):1021-1025.
- 5 Zhang W, Liu H T. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells. *Cell Res*, 2002, 12(1):9-18.
- 6 Kciuk M, Gielecińska A, Budzinska A, *et al.* Metastasis and MAPK Pathways. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3847.
- 7 Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, *et al.* ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2164.
- 8 Liu F, Yang X, Geng M, *et al.* Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4):552-562.
- 9 Vary T C, Deiter G, Lang C H. Diminished ERK 1/2 and p38 MAPK phosphorylation in skeletal muscle during sepsis. *Shock*, 2004, 22(6):548-554.
- 10 Canovas B, Nebreda A R. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(5):346-366.
- 11 Martínez-Limón A, Joaquín M, Caballero M, *et al.* The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1913.
- 12 de Los Reyes Corrales T, Losada-Pérez M, Casas-Tintó S. JNK pathway in CNS pathologies. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3883.
- 13 Garg R, Kumariya S, Katekar R, *et al.* JNK signaling pathway in metabolic disorders: an emerging therapeutic target. *Eur J Pharmacol*, 2021, 901:174079.
- 14 Craige S M, Chen K, Blanton R M, *et al.* JNK and cardiometabolic dysfunction. *Biosci Rep*, 2019, 39(7):BSR20190267.
- 15 Miller D C, Harnor S J, Martin M P, *et al.* Modulation of ERK5 activity as a therapeutic anti-cancer strategy. *J Med Chem*, 2023, 66(7):4491-4502.

- 16 Paudel R, Fusi L, Schmidt M. The MEK5/ERK5 Pathway in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7594.
- 17 Pereira D M, Rodrigues C M P. Targeted avenues for cancer treatment: the MEK5-ERK5 signaling pathway. *Trends Mol Med*, 2020, 26(4): 394-407.
- 18 Le N T. The significance of ERK5 catalytic-independent functions in disease pathways. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1235217.
- 19 Morrison D K. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(11):a011254.
- 20 Coulthard L R, White D E, Jones D L, et al. p38(MAPK): stress responses from molecular mechanisms to therapeutics. *Trends Mol Med*, 2009, 15(8):369-379.
- 21 Yurtsever Z, Scheaffer S M, Romero A G, et al. The crystal structure of phosphorylated MAPK13 reveals common structural features and differences in p38 MAPK family activation. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2015, 71:790-799.
- 22 Chen J, Xue X, Cai J, et al. Protective effect of taurine on sepsis-induced lung injury via inhibiting the p38/MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3):653.
- 23 康惠文, 蒋守芳, 宋倩, 等. 激活大麻素受体2可减轻实验性脓毒症大鼠的急性肺损伤. *南方医科大学学报*, 2022, 42(9):1374-1380.
- 24 Zhou R, Yang X, Li X, et al. Recombinant CC16 inhibits NLRP3/caspase-1-induced pyroptosis through p38 MAPK and ERK signaling pathways in the brain of a neonatal rat model with sepsis. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):239.
- 25 Song G Y, Chung C S, Chaudry I H, et al. MAPK p38 antagonism as a novel method of inhibiting lymphoid immune suppression in polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(2):C662-C669.
- 26 Liao R, Zhao P, Wu J, et al. Salidroside protects against intestinal barrier dysfunction in septic mice by regulating IL-17 to block the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways. *Exp Ther Med*, 2023, 25(2):89.
- 27 Ren Q, Guo F, Tao S, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109772.
- 28 Kozicky L K, Zhao Z Y, Menzies S C, et al. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(6):983-994.
- 29 陈雪梅, 余颢, 张贵方, 等. Sepsis3.0定义下脓毒症中医证型分布特点及与预后的相关性研究. *中国中医急症*, 2020, 29(11):1926-1929.
- 30 阳凤, 胡迎春, 尹德锋, 等. 桑色素对大鼠脓毒症致急性肺损伤的作用及机制研究. *中国急救医学*, 2020, 40(9):883-887.
- 31 郭正亮, 俞许超, 周宇, 等. 白杨素通过下调p38-MAPK磷酸化减轻脓毒症大鼠心肌损伤. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(3):211-215, 225.
- 32 李文举, 罗福龙, 王凤忠, 等. 金银花水提取物改善脓毒血症的物质基础研究. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(8):79-89.
- 33 Hao D, Li Y, Shi J, et al. Baicalin alleviates chronic obstructive pulmonary disease through regulation of HSP72-mediated JNK pathway. *Mol Med*, 2021, 27(1):53.
- 34 李萌芳, 陈隆望, 胡系意, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导的H9C2心肌细胞炎症的保护作用及机制研究. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(8): 983-988.
- 35 杨爽, 董明鑫, 姜新, 等. 甜叶悬钩子苷通过NF- κ B和MAPK信号通路抑制小鼠神经炎症细胞模型炎症反应. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(4):616-622.
- 36 郭民, 张瑞虎, 景志杰, 等. 冬凌草甲素抑制脂多糖诱导小鼠肺泡巨噬细胞炎症反应. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2023, 41(2): 252-257.
- 37 刘杰, 李萍, 高彦霞, 等. 毛蕊异黄酮调控TLR4/p38MAPK通路减轻脓毒症大鼠心肌损伤的机制研究. *河北医药*, 2021, 43(7):965-969, 975.
- 38 魏东梅, 邵龙刚. 芒柄花黄素对脓毒症小鼠炎症反应及MAPK/NF- κ B通路影响的实验研究. *陕西医学杂志*, 2023, 52(5):503-507.
- 39 都丽. 氧化前胡素对小鼠急性肺损伤的抗炎抗氧化作用及分子机制研究. 长春: 吉林大学博士学位论文, 2022.
- 40 王珏, 朱浩, 黄长顺, 等. p38 MAPK/CREB信号通路在川芎嗪减轻脓毒症相关性脑病小鼠海马炎症反应中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(7):870-873.
- 41 洪秀芳, 李莉, 杨舟鑫, 等. 芍药苷干预对脓毒症大鼠心肌损伤的影响. *中华内科杂志*, 2022, 61(6):652-658.
- 42 李琪琪, 王雪娇, 初英杰, 等. 中国被毛孢醇提取物通过MAPK/NF- κ B通路双向调控巨噬细胞的免疫功能研究. *中草药*, 2023, 54(11): 3559-3567.
- 43 邹爽, 侯冉冉, 李秋, 等. 丹参地上部分丹酚酸A的抗炎活性及对p38MAPK通路的影响. *黑龙江畜牧兽医*, 2020(8):119-123, 150.
- 44 邱然, 王念, 唐泽, 等. 丹参酮II A对脓毒症大鼠肺损伤及p38MAPK/ERK信号通路的影响. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(12):1249-1253.
- 45 郑述铭, 林新锋, 杨莉, 等. 基于p38 MAPK信号通路探讨洋川芎内酯I对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(9):1083-1087.
- 46 包慧琦, 高雅, 王莉. 白藜芦醇对脂多糖诱导的牙周膜细胞凋亡及p38 MAPK/NF- κ B信号通路的影响. *河北医药*, 2023, 45(8):1162-1165.
- 47 杨宁, 王大伟, 赵雅彬, 等. 七叶皂苷钠对感染性休克所致急性脑损伤大鼠的保护作用. *新乡医学院学报*, 2022, 39(1):9-14, 18.
- 48 何冰心, 尚海, 李凌宇, 等. 异黄酮酮酸对LPS诱导RAW_{264.7}细胞炎症的抑制作用. *中成药*, 2023, 45(5):1469-1475.
- 49 王国全, 李莎, 晁旭, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠p38MAPK和JAK2/STAT3信号通路的干预作用. *中医学报*, 2018, 33(11):2076-2082.
- 50 陈上仲, 李莉, 胡才宝, 等. p38MAPK信号通路在清热解毒通腑液保护大鼠脓毒症心肌损伤中的作用. *心脑血管病防治*, 2014, 14(2): 102-104, 143.
- 51 张鸣号, 王秀玉, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠心肌组织p38-MAPK/caspase-3信号通路的影响. *宁夏医科大学学报*, 2015,

- 37(9):1008-1012.
- 52 董磊,段美丽,刘景峰,等. 芪归银颗粒通过影响脓毒症急性肾损伤大鼠的炎症反应及自噬影响肾功能. 北京中医药, 2020, 39(4):325-330.
- 53 孟繁甦,郭应军,侯杰,等. 宣白承气汤对肠源性脓毒症大鼠保护的信号转导机制研究. 四川中医, 2011, 29(3):31-32.
- 54 赵雷,丁纯蕾,蒋锦琪,等. 不同剂量升降散对脓毒症心肌 p38MAPK 信号转导通路干预作用的研究. 中国急救医学, 2019, 39(12):1144-1148.
- 55 Qian Y, Qian F, Zhang W, *et al.* Shengjiang Powder ameliorates myocardial injury in septic rats by downregulating the phosphorylation of P38-MAPK. *J Biosci*, 2019, 44(2):40.
- 56 任潇潇,沈晓红,汪海慧. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织热休克蛋白 70 mRNA 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶的影响. 药物评价研究, 2018, 41(6):1014-1020.
- 57 He S, Zhao J, Xu X, *et al.* Uncovering the molecular mechanism of the Qiang-Xin 1 formula on sepsis-induced cardiac dysfunction based on systems pharmacology. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3815185.
- 58 何爱凤,蔡志慧,肖建鹏,等. 二至丸对脓毒症急性肾损伤的保护作用及机制. 中华中医药杂志, 2022, 37(8):4309-4314.
- 59 罗苑苑,林新峰,岳金芳,等. 从 p38MAPK 途径探讨参附注射液对脓毒症大鼠心功能的影响. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3):394-397.
- 60 郑述铭,林新峰,杨莉,等. 基于 p38 MAPK 信号通路探讨电针百会、水沟穴对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用. 上海中医药大学学报, 2018, 32(5):73-77.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention on Sepsis Based on MAPK Signaling Pathway

PENG Jinchan¹, XIE Sheng², WANG Guangyao¹, LIU Zhu¹, CHEN Nan¹, YANG Chengning²,
YAN Jing¹, ZENG Yaoyuan¹, QIAN Jincheng¹, LI Liquan²

(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

Abstract: Sepsis is a life-threatening Organ Dysfunction disease caused by the dysregulated response of the body to infection. It is characterized by fever, chills, shortness of breath, altered consciousness, and even severe complications such as Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). The morbidity and mortality of this disease are high year after year, and there are problems such as large consumption of medical resources and poor prognosis, which seriously affect the quality of life and economic burden of patients. Therefore, it is important to explore new treatments with high efficiency, safety and low cost. The disease pathogenesis is complex, including inflammation imbalance is the main pathogenesis of sepsis. Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) signaling pathway is a signaling pathway activated by environmental factors or inflammatory factors, which mediates proliferation, differentiation, inflammatory response and apoptosis, and plays a key role in the occurrence and development of sepsis. At present, antibiotics, fluid resuscitation and mechanical ventilation are the main methods for clinical treatment of sepsis. Although they can curb the progress of some diseases, some treatment effects are not good. A large amount of literature has confirmed that Chinese medicine intervention in sepsis has significant advantages, its through many channels, regulation and control of multiple targets, MAPK signaling pathways, inhibit inflammation, strengthening immune defense and effective in the treatment of sepsis, sepsis is current research hotspot. However, there is still a lack of systematic reviews on the regulation of MAPK signaling pathway by traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis. Therefore, based on the retrieval database sepsis related literature at home and abroad in recent years, a systemic summary of MAPK signal pathway and sepsis relations and the role of traditional Chinese medicine in them, will be new drugs for the treatment of sepsis and development provides new theoretical support.

Keywords: Sepsis, MAPK signaling pathway, Traditional Chinese medicine, Inflammatory factor, Research progress

(责任编辑:李青)