

## 大黄素防治脓毒症肺损伤的研究进展

宋宁<sup>1</sup>, 马培梁<sup>2</sup>, 杨娟<sup>1</sup>, 唐玉彬<sup>1\*</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 急诊科, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃省人民医院 急诊科, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 脓毒症肺损伤是脓毒症常见的并发症, 是导致死亡的主要原因之一, 并且治疗方法仍然非常有限。大黄素具有多种药理作用, 可通过降低炎症反应, 减轻氧化应激反应, 改善肺通透性, 降低细胞凋亡, 增强水清除率, 促进肺自噬多途径、多靶点减轻脓毒症肺损伤。综述了大黄素治疗脓毒症肺损伤的药理作用, 总结其作用机制, 为大黄素的临床运用提供依据。

**关键词:** 大黄素; 脓毒症; 肺损伤; 炎症反应; 氧化应激; 肺通透性; 细胞凋亡; 水清除率; 肺自噬

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0807-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.043

## Research progress on emodin in prevention and treatment of lung injury in sepsis

SONG Ning<sup>1</sup>, MA Peiliang<sup>2</sup>, YANG Juan<sup>1</sup>, TANG Yubin<sup>1</sup>

1. Department of Emergency, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China

2. Department of Emergency, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

**Abstract:** Lung injury in sepsis is a common complication of sepsis and one of the main causes of death. The treatment of lung injury in sepsis is still very limited. Emodin has various pharmacological effects, and can reduce inflammation, reduce oxidative stress, improve lung permeability, reduce cell apoptosis, enhance water clearance, promote lung autophagy, and reduce lung injury caused by sepsis through multiple pathways and multiple targets. This article reviews the pharmacological effects of emodin in treatment of lung injury in sepsis, summarizes the mechanism of its therapeutic effect, and provides a basis for the clinical application of emodin.

**Key words:** emodin; sepsis; lung injury; inflammation; oxidative stress; lung permeability; cell apoptosis; water clearance; lung autophagy

脓毒症通常是严重感染、严重创伤、烧伤、休克和手术的并发症, 导致多器官功能障碍综合征, 脓毒症肺损伤是脓毒症常见的并发症, 导致严重的肺部炎症, 是导致死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。炎症在脓毒症肺损伤中起重要作用, 过度炎症会导致肺组织损伤、纤维化和瘢痕形成, 显著增加脓毒症患者死亡风险<sup>[2]</sup>。尽管临床上在抑制过度炎症和促进内皮保护方面已经做出了巨大努力, 但脓毒症肺损伤的治疗方法仍然非常有限, 临床的死亡率仍较高。大黄素主要从大黄的根茎和根中提取, 属于羟基蒽醌类成分。研究发现大黄素具有抗肿瘤、抗微生物、抗病毒、抗炎、抗菌、解痉、止咳、降压、保肝等多种药理作用, 临床广泛用于肿瘤、病毒感染、细菌感染、肝炎、心脑血管疾病治疗<sup>[3]</sup>。大黄素可通

过降低炎症反应, 减轻氧化应激反应, 改善肺通透性, 降低细胞凋亡, 增强水清除率, 促进肺自噬多途径、多靶点减轻脓毒症肺损伤。本文综述了大黄素治疗脓毒症肺损伤的药理作用, 总结其作用机制, 为大黄素的临床运用提供依据。

### 1 降低炎症反应

#### 1.1 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路激活

脓毒症引起的过度免疫应答可能导致全身炎症反应综合征和代偿性抗炎反应综合征, 促进 p38 MAPK 信号通路激活, 调节促炎细胞因子表达, 加重肺组织炎性损伤, 引发严重全身炎症反应, 促进黏附分子表达增加, 促使各种炎症细胞迁移和细胞黏附, 损害肺中上皮细胞和内皮细胞<sup>[4]</sup>。Yin 等<sup>[5]</sup>使

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 兰州市科技计划项目 (2021-1-103)

作者简介: 宋宁 (1972—), 男 (满族), 副主任医师, 本科, 研究方向为急诊急救。E-mail: songnin9906@126.com

\*通信作者: 唐玉彬 (1979—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为急诊急救。E-mail: 1558284220@qq.com

用大黄素处理盲肠结扎穿刺建立的脓毒症肺损伤, 结果 25 mg/kg 大黄素可提高大鼠干湿质量比值, 降低肺水肿水平, 减轻肺组织病理学改变, 降低肺组织中丙二醛 (MDA)、髓过氧化物酶 (MPO) 水平和血清中白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的水平, 结果证实大黄素可通过抑制肺组织 p-p38 MAPK 的表达以减轻肺组织炎症损伤。

### 1.2 抑制核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路激活

NF- $\kappa$ B 能激发脓毒症中多种炎症因子、趋化因子的表达, 尤其是 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  分泌<sup>[6]</sup>。陈亮等<sup>[7]</sup>使用大黄素治疗毒素建立的脓毒症急性肺损伤大鼠, 结果 25 mg/kg 大黄素能显著降低血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平, 提高干湿质量比值, 抑制肺组织中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达, 显著降低肺泡毛细血管扩张、肺水肿、肺出血, 表明大黄素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路激活降低血清炎症因子水平和脓毒症引起的肺组织炎症损伤。20 mg/kg 大黄素联合 1 mg/kg 纳米银能显著减轻盲肠结扎穿刺建立的脓毒症小鼠肺部组织的病理学改变, 降低肺泡灌洗液中乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 抑制 NF- $\kappa$ B、p38 活化, 阻止 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  mRNA 表达, 证实大黄素联合纳米银能通过抑制 NF- $\kappa$ B、p38 MAPK 信号通路激活, 以降低脓毒症的炎症激活<sup>[8]</sup>。

### 1.3 抑制沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 通路激活

SIRT1 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 的组蛋白脱乙酰酶, 可调节细胞分化、存活和代谢等各种细胞功能, 参与炎症反应<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B 在细胞能量代谢、细胞凋亡和细胞存活等许多代谢过程中起着重要作用, NF- $\kappa$ B 转录因子是免疫反应和细胞增殖和转化的重要调节因子家族, 脓毒症常伴有 NF- $\kappa$ B 活化上调, 抑制 NF- $\kappa$ B 活化可降低脓毒症引起的肺损伤<sup>[10]</sup>。Liu 等<sup>[11]</sup>使用盲肠结扎穿刺建立脓毒症肺损伤大鼠, 经 35 mg/kg 大黄素治疗后, 大黄素能降低肺组织中 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, 显著恢复 MPO 活性, 降低细胞凋亡率, 上调 SIRT1 蛋白水平, 抑制 p-p65/p65 和高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 蛋白水平, 减轻脂多糖 (LPS) 诱导的 MLE-12 细胞损伤, 结果证实大黄素可通过抑制和降低 SIRT1 介导的 NF- $\kappa$ B 和 HMGB1 蛋白水平来缓解 LPS 诱导的炎症和细胞凋亡。

### 1.4 阻止 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) /核孤儿受体 (NUR77) /C-Jun 信号通路激活

JNK/NUR77/C-Jun 是介导急性肺损伤炎症反

应的信号通路, 通过磷酸化能促使细胞内活性氧 (ROS) 的表达, 以加重肺组织炎症细胞浸润<sup>[12]</sup>。Xie 等<sup>[13]</sup>使用大黄素干预 LPS 建立的急性肺损伤小鼠, 结果显示, 20、40 mg/kg 大黄素在体内和体外均可抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎症-2 (MIP-2) 的分泌, 浓度相关性降低 ROS 的表达, 降低 p-p38 (Thr180/Tyr182)、p-JNK (Thr183/Tyr185) 和 p-蛋白激酶 (ERK) (Thr202/Tyr204) 的表达, 抑制 Nur77 和 c-Jun 的磷酸化, 上调 Nur77 的表达水平, 下调 c-Jun 的表达, 结果提示大黄素可通过阻止 JNK/NUR77/C-Jun 信号通路激活显著降低炎症细胞的分泌, 降低肺组织炎症损伤。

### 1.5 改善中性粒细胞功能

中性粒细胞在肺损伤期间过度激活, 中性粒细胞爆发释放 ROS, 以损害周围组织, 同时引发炎症级联反应, 加重肺组织损伤<sup>[14]</sup>。Mei 等<sup>[15]</sup>通过大黄素干预 LPS 诱导急性肺损伤大鼠, 结果显示, 5、10、20 mg/kg 大黄素可呈浓度相关抑制中性粒细胞增殖, 显著减轻肺间质水肿、出血、肺泡壁增厚以及炎症细胞浸润等病理性改变, 降低肺匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的水平, 清除中性粒细胞产生的 ROS 和提高弹性蛋白酶的水平, 增强中性粒细胞的吞噬功能, 结果证实大黄素可通过改善中性粒细胞功能以降低急性肺损伤的炎症反应程度。

## 2 减轻氧化应激反应

脓毒症可激发多个器官活性氮、活性氧失衡, 诱导大量中性粒细胞聚集, 诱发氧化应激反应, 过氧化氢酶 (CAT)、SOD 内源性酶活性紊乱导致肺组织发生氧化损伤<sup>[16]</sup>。脓毒症可导致大量中性粒细胞浸润多个脏腑器官, 引发脏腑组织发生氧化应激反应。胡莉芸等<sup>[17]</sup>使用盲肠结扎穿孔脓毒症大鼠模型, 25 mg/kg 大黄素持续治疗 48 h 后, 能降低大鼠肺部 MPO 活性和 MDA 水平, 提高 SOD 水平, 显著降低肺间质水肿、肺泡毛细血管增厚等病理改变, 证实大黄素可通过减轻中性粒细胞浸润以减轻肺组织氧化应激损伤。苏华<sup>[18]</sup>使用大黄素治疗内毒素建立的脓毒症急性肺损伤大鼠的实验中, 25 mg/kg 大黄素能显著降低肺病理组织评分、肺干湿质量比值, 降低肺组织中 MDA 的表达, 提高肺组织中 CAT、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的表达, 证实大黄素可通过增强机体抗氧化能力以减轻脓毒症肺损伤。

### 3 改善肺通透性

脓毒症可促使机体产生大量脂质代谢产物,促使大量炎症细胞在肺组织募集,引发炎症反应的瀑布样连锁反应,使肺血管内皮细胞和上皮细胞受损,通透性显著提高,影响水钠转运系统和细胞间隙功能,大量富含蛋白和细胞成分进入肺组织,形成肺水肿和透明膜<sup>[19]</sup>。刘军等<sup>[20]</sup>使用大黄素治疗盲肠结扎穿孔法建立的脓毒症大鼠,结果 20、35、60 mg/kg 大黄素可浓度相关提高大鼠肺组织的干湿质量比值和肺泡灌洗液蛋白、血清蛋白浓度,显著降低肺组织损伤评分,减轻肺出血、肺泡水肿、中性粒细胞聚集等病理改变,提示大黄素可通过改善肺通透性以减轻肺水肿程度。Guo 等<sup>[21]</sup>使用大黄素干预盲肠结扎和穿刺建立的脓毒症急性肺损伤大鼠,结果 35 mg/kg 大黄素可改善脓毒症期间肺组织的病理学变化,降低肺损伤指数,通过整合支持结构和增加细胞间连接的紧密性,修复肺组织破坏,上调肺组织中上调紧密连接蛋白、claudin-3、水通道蛋白(AQP)1 和 AQP5 蛋白和基因的表达,缓解血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平上调,改善肺组织的通透性,延缓肺细胞的凋亡,提示大黄素可通过改善肺组织的通透性以减轻脓毒症引起的急性肺损伤。

### 4 降低细胞凋亡

半胱天冬酶(Caspase)-3 的活化涉及多个信号传导,如 Fas/FasL、NF- $\kappa$ B、Bax/Bcl-2 通路,可诱导肺泡上皮细胞凋亡,参与肺部组织急性损伤<sup>[22]</sup>。李京心等<sup>[23]</sup>使用大黄素治疗 LPS 引起的急性肺损伤大鼠,结果 35 mg/kg 大黄素可降低肺泡腔变窄、壁增宽、肺间质水肿、红细胞渗出等病理改变,提高干湿质量比值,降低 AT II 凋亡指数,减轻大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平,提高 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) 基因表达,抑制细胞中 Caspase-3、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、FasL、Fas 等凋亡基因表达,证实大黄素可通过抑制肺泡 II 型上皮细胞上 Caspase-3 活化以减轻肺泡细胞凋亡和肺组织损伤。

### 5 增强水清除率

AQP4 主要存在于肺泡、肺间质、毛细血管内,能清除肺泡内多余液体,进一步抑制炎症因子的分泌,降低肺部炎症损伤<sup>[24]</sup>。朱丽华等<sup>[25]</sup>使用大黄素治疗油酸建立的急性肺损伤大鼠发现,10、20 mg/kg 大黄素能提高干湿质量比值,减轻肺组织病理学改变,降低肺泡灌洗液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平,降低肺部组织内 AQP4 蛋白的表达,证实大黄素可

通过抑制 AQP4 表达减轻肺组织病理学损伤。

AQP5 主要存在于气道中的顶膜 I 型肺泡上皮细胞和内分泌细胞中,脓毒症引发的炎症反应可导致 AQP5 水平显著降低,进而限制肺泡的水运输<sup>[26]</sup>。Sun 等<sup>[27]</sup>使用大黄素治疗盲肠结扎和穿刺的脓毒症肺损伤大鼠,35 mg/kg 大黄素能显著缓解大鼠肺组织的病理改变,可显著提高肺组织中 AQP5 基因和蛋白的表达,结果提示大黄素可通过增强 AQP5 的表达以增强水清除率,减轻脓毒症引起的肺水肿。

### 6 促进肺自噬

肺自噬的激活可通过溶酶体降解、去除受损细胞以降低 LPS 诱导的急性肺损伤,改善血管内皮细胞通透性,抑制炎症反应,上调微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) II/I 转化<sup>[28]</sup>。Dong 等<sup>[29]</sup>使用 LPS 建立内毒素血症肺损伤小鼠,经 20 mg/kg 大黄素提前干预后能显著降低肺组织病理学改变,提高小鼠存活率,改善肺血管通透性,阻止肺匀浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平持续升高,上调 BECN1 水平和 LC3-II 级别,证实大黄素可通过促进肺自噬以减轻肺组织损伤。

### 7 结语

脓毒症肺损伤的发病机制和治疗仍面临较大的挑战,中药在防治脓毒症肺损伤有显著的优势。大黄素可降低炎症反应,减轻氧化应激反应,改善肺通透性,降低细胞凋亡,增强水清除率,促进肺自噬以防治脓毒症引起的肺损伤。目前大黄素用于脓毒症肺损伤治疗以动物实验为主,在人体的作用机制还需临床研究确认。大黄素不溶于水,提高大黄素在机体的血药浓度仍需加大研究,制备更好的剂型和药物载体也是需要攻克的问题。大黄素防治脓毒症肺损伤的机制之间不是孤立,彼此间可能具有复杂联系,后续研究还需深入研究。总之大黄素在脓毒症肺损伤具有较好前景,临床应加大相关研究,为扩展大黄素的适应症提供支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722.
- [2] Wang Z, Wang Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1209438.
- [3] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等. 大黄素的药理作用机制研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2023, 54(5): 634-

- 643.
- [4] Hu X H, Situ H L, Chen J P, *et al.* Lipoxin A4 alleviates lung injury in sepsis rats through p38/MAPK signaling pathway [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(3): 807-814.
- [5] Yin J T, Wan B, Liu D D, *et al.* Emodin alleviates lung injury in rats with sepsis [J]. *J Surg Res*, 2016, 202(2): 308-314.
- [6] Gong Y, Wang J. Monotropein alleviates sepsis-elicited acute lung injury via the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(9): 1249-1258.
- [7] 陈亮, 白静慧, 张凯, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白细胞介素-1 $\beta$ 水平的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34(13): 1992-1994.
- [8] Li H, Yang T. Emodin combined with nanosilver inhibited sepsis by anti-inflammatory protection [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 7: 228664.
- [9] Wang F, Ma J, Wang J, *et al.* SIRT1 ameliorated septic associated-lung injury and macrophages apoptosis via inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Signal*, 2022, 97: 110398.
- [10] Millar M W, Fazal F, Rahman A. Therapeutic targeting of NF- $\kappa$ B in acute lung injury: A double-edged sword [J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3317.
- [11] Liu F J, Gu T J, Wei D Y. Emodin alleviates sepsis-mediated lung injury via inhibition and reduction of NF- $\kappa$ B and HMGB1 pathways mediated by SIRT1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(3): 253-260.
- [12] Zheng Q, Wang Y C, Liu Q X, *et al.* FK866 attenuates sepsis-induced acute lung injury through c-jun-N-terminal kinase (JNK)-dependent autophagy [J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117551.
- [13] Xie P, Yan L J, Zhou H L, *et al.* Emodin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the JNK/Nur77/c-Jun signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 17(13): 717271.
- [14] Zhang H, Liu J, Zhou Y, *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate mA modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(8): 3337-3357.
- [15] Mei H X, Tao Y, Zhang T H, *et al.* Emodin alleviates LPS-induced inflammatory response in lung injury rat by affecting the function of granulocytes [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2020, 17: 26.
- [16] Wang X, An X, Wang X, *et al.* Peroxiredoxin 6 knockout aggravates cecal ligation and puncture-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 252-258.
- [17] 胡莉芸, 谭佳颖, 沈隽, 等. 大黄素对盲肠结扎穿孔脓毒症大鼠模型各器官氧化应激与炎症反应的保护作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1388-1395.
- [18] 苏华. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及其分子作用机制研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(7): 39-41.
- [19] Liu F, Peng W, Chen J, *et al.* Exosomes derived from alveolar epithelial cells promote alveolar macrophage activation mediated by miR-92a-3p in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 646546.
- [20] 刘军, 杨洁, 吴晓艳, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织通透性的影响 [J]. *山东医药*, 2014, 54(22): 17-20.
- [21] Guo R, Li Y, Han M, *et al.* Emodin attenuates acute lung injury in Cecal-ligation and puncture rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106626.
- [22] Wang W, Xu R, He P, *et al.* CircEXOC5 aggravates sepsis-induced acute lung injury by promoting ferroptosis through the IGF2BP2/ATF3 axis [J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(2): 522-534.
- [23] 李京心, 张梦颖, 郭瑞敏, 等. 大黄素通过抗炎作用抑制肺泡II型上皮细胞凋亡对急性肺损伤的治疗作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(22): 2711-2715.
- [24] Rump K, Adamzik M. Function of aquaporins in sepsis: A systematic review [J]. *Cell Biosci*, 2018, 9(8): 10.
- [25] 朱丽华, 王芑, 彭信言, 等. 大黄素对急性肺损伤模型大鼠的保护作用 [J]. *中国药业*, 2021, 30(18): 41-45.
- [26] Tao B, Liu L, Wang N, *et al.* Effects of hydrogen-rich saline on aquaporin 1, 5 in septic rat lungs [J]. *J Surg Res*, 2016, 202(2): 291-298.
- [27] Sun Y N, Sun L J, Liu S Q, *et al.* Effect of emodin on Aquaporin 5 expression in rats with sepsis-induced acute lung injury [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(6): 679-684.
- [28] Lo S, Yuan S S, Hsu C, *et al.* Lc3 over-expression improves survival and attenuates lung injury through increasing autophagosomal clearance in septic mice [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(2): 352-363.
- [29] Dong Y, Zhang L, Jiang Y, *et al.* Emodin reactivated autophagy and alleviated inflammatory lung injury in mice with lethal endotoxemia [J]. *Exp Anim*, 2019, 68(4): 559-568.