

丹参酮II_A防治脓毒症肺损伤的药理作用研究进展

戚雯杰¹, 黄明斌², 苏舒², 于洋³, 闫东来³, 于泳浩^{3*}

1. 天津市黄河医院 麻醉科, 天津 300110

2. 天津市黄河医院 疼痛科, 天津 300110

3. 天津医科大总医院 麻醉科, 天津 300041

摘要: 脓毒症是感染引发的全身炎症反应, 常导致多器官功能衰竭, 其中肺损伤是早期且严重的并发症, 临床治疗手段有限。丹参酮II_A是由丹参中提取的二萜醌类化合物, 可通过减轻炎症反应, 降低氧化应激反应, 维持肺微血管屏障功能, 纠正炎症与凝血失衡, 增强细胞自噬减轻脓毒症引起的肺损伤。总结了丹参酮II_A防治脓毒症肺损伤的药理作用研究进展, 为脓毒症肺损伤的临床治疗提供参考。

关键词: 丹参酮II_A; 脓毒症肺损伤; 炎症反应; 氧化应激反应; 肺微血管屏障功能; 凝血失衡; 细胞自噬

中图分类号: R285.5; R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)07-1868-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.043

Research progress on pharmacological effects of tanshinone II_A in prevention and treatment of sepsis induced lung injury

QI Wenjie¹, HUANG Mingbin², SU Shu², YU Yang³, YAN Donglai³, YU Yonghao³

1. Department of Anesthesiology, Tianjin Huanghe Hospital, Tianjin 300110, China

2. Department of Pain, Tianjin Huanghe Hospital, Tianjin 300110, China

3. Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300041, China

Abstract: Sepsis is a systemic inflammatory response caused by infection, which often leads to multiple organ failure. Among them, lung injury is an early and serious complication, and clinical treatment methods are limited. Tanshinone II_A is a diterpenoid quinone compound from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Tanshinone II_A can alleviate sepsis induced lung injury by reducing inflammatory response, lowering oxidative stress response, maintaining pulmonary microvascular barrier function, correcting inflammation and coagulation imbalance, enhancing cellular autophagy. This article summarizes the pharmacological research progress of tanshinone II_A in preventing and treating sepsis induced lung injury, providing reference for the clinical treatment of sepsis induced lung injury.

Key words: tanshinone II_A; septicemia induced lung injury; inflammatory response; oxidative stress response; pulmonary microvascular barrier function; coagulation imbalance; cellular autophagy

脓毒症是感染引发的全身炎症反应, 常导致多器官功能衰竭, 其中肺损伤是早期且严重的并发症, 以炎症细胞浸润、促炎因子释放和肺水肿为特征, 临床治疗手段有限, 死亡率高达 50%^[1]。脓毒症肺损伤的机制与氧化应激导致的自由基过量、脂质过氧化、炎症因子释放、肺微血管屏障功能障碍、凝血功能异常等因素相关^[2]。目前临床对脓毒症肺损伤的常用治疗药物包括广谱抗生素、糖皮质激素、蛋白酶抑制剂、免疫调节剂、肝素类药物、抗

血小板药物等, 但它们的作用机制单一, 难以发挥理想疗效^[3]。丹参酮II_A是由丹参中提取的二萜醌类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗纤维化、抗肿瘤等多种活性, 临床广泛用于心脑血管、肝病、神经系统疾病、肿瘤等多种疾病的治疗^[4]。丹参酮II_A可通过减轻炎症反应, 降低氧化应激反应, 维持肺微血管屏障功能, 纠正炎症与凝血失衡, 增强细胞自噬减轻脓毒症引起的肺损伤。本文总结了丹参酮II_A防治脓毒症肺损伤的药理作用研究进展,

收稿日期: 2025-04-28

作者简介: 戚雯杰 (1992—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为脓毒症脑病。E-mail: 15332139581@163.com

*通信作者: 于泳浩 (1970—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为脓毒症。E-mail: yuyonghao@126.com

为脓毒症肺损伤的临床治疗提供参考。

1 减轻炎症反应

1.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路的活化

TLR4/NF- κ B 通路是脓毒症肺损伤炎症启动重要通路,通过识别病原体相关分子模式激活全身和局部炎症反应,导致肺泡屏障破坏、中性粒细胞浸润,造成肺组织炎性损伤^[5]。Zhang 等^[6] ip 25 mg/kg 丹参酮II_A 治疗脂多糖干预的野生型 (Muc1^{+/+}) 和 Muc1 敲除 (Muc1^{-/-}) 小鼠 2 h,丹参酮II_A 可靶向抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化,降低中性粒细胞浸润和肺泡灌洗液中白细胞介素 (IL)-8 类似物、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平,间接阻断 TNF- α 介导黏蛋白 1 上调,减轻肺组织的炎性损伤。黄约诺等^[7] 使用 5、10、20 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗盲肠结扎穿孔法建立的脓毒症肺损伤大鼠 24 h 的研究中,丹参酮II_A 可阻断 TLR4/髓分化因子 88 (Myd88) /NF- κ B 通路活化,降低肺泡塌陷、水肿、炎性细胞浸润和肺干湿质量比,抑制过度的炎症级联反应。

1.2 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 信号通路的活化

p38 MAPK/ERK 信号通路在脓毒症被活化,可诱导 NF- κ B 的活化,促进多种促炎因子的分泌,造成炎症级联反应,促进中性粒细胞浸润和血管通透性增加^[8]。邱然等^[9] 使用 20 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗建立的脓毒症肺损伤大鼠 48 h 的研究中,丹参酮II_A 可通过抑制 p38 MAPK/ERK 信号通路的磷酸化减少下游炎症因子 TNF- α 、IL-6 释放,降低内毒素的释放,减轻肺组织水肿、出血、炎性细胞浸润等病理改变,阻断炎症级联反应。1~20 μ g/mL 丹参酮II_A 干预 NR8383 (大鼠肺泡巨噬细胞) 和 RAW 264.7 (小鼠单核巨噬细胞) 细胞系 6 h 的研究发现,丹参酮II_A 可通过抑制脂多糖诱导的 Akt (Ser473) 和 ERK1/2 磷酸化,阻断下游信号,阻碍缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 蛋白合成,继而以剂量相关抑制细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,发挥抗炎活性^[10]。

1.3 抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路磷酸化

脓毒症中病原体相关分子通过结合 TLR4 受体激活 PI3K/Akt 通路,以活性氧 (ROS)-PAD4 依赖的机制驱动中性粒细胞胞外诱捕网过度释放,通过释放髓过氧化物酶 (MPO) 和瓜氨酸化组蛋白 H3 (CitH3) 导致肺组织炎症、微血栓形成和直接细胞

损伤^[11]。张晓慧等^[12] 使用 30 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的脓毒症肺损伤小鼠的研究中,丹参酮II_A 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路磷酸化降低 CitH3/MPO-DNA 水平,减少中性粒细胞胞外诱捕网形成,下调 IL-1 β 水平,上调 IL-10 水平,减轻肺泡萎陷、出血和大量炎症浸润,降低肺损伤评分。

1.4 上调沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 的表达

Sirt1 通过直接结合并去乙酰化 NF- κ B 的 p65 亚基 (如 Lys310 位点),抑制其转录活性和促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的释放,在脓毒症中的 Sirt1 下调,NF- κ B 过度激活导致肺泡巨噬细胞释放大量细胞因子,招募中性粒细胞浸润,引发肺水肿和血气屏障破坏^[13]。Quan 等^[14] 使用 10 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的脓毒症大鼠 3 d 的研究中,丹参酮II_A 可通过上调 Sirt1 表达抑制 NF- κ B p65 乙酰化和核转位,进而降低肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 基因和蛋白的表达,降低小鼠的肺泡融合、出血和炎性渗出。Li 等^[15] 使用 30 μ g/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的急性肺损伤小鼠 8 d 的研究,丹参酮II_A 可激活 Sirt1 活化,抑制肺组织中 TNF- α 、基质金属蛋白酶 (MMP)-9、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、IL-1 β 和 IL-6 的表达,降低肺干湿质量比和肺泡灌洗液 (BALF) 蛋白水平,减轻肺组织广泛中性粒细胞浸润和结构破坏。

1.5 下调 Rho 相关卷曲螺旋含蛋白激酶 2 (ROCK2) /NF- κ B 的表达

ROCK2 通过磷酸化 I κ B 激酶复合物促进 I κ B α 降解,释放 NF- κ B (p65/p50) 入核,与 NF- κ B 交互作用驱动炎症风暴,破坏肺泡屏障,参与脓毒症肺损伤进程^[16]。Liu 等^[17] 使用 10 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗盲肠结扎和穿刺建立的脓毒症大鼠 1 周的研究中,丹参酮II_A 可下调 ROCK2 的表达以抑制 NF- κ B 信号通路的失活,显著减轻肺部中性粒细胞浸润、肺水肿和炎症反应,减轻脓毒症引起的肺损伤。Xu 等^[18] 使用 10、30、50 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的急性肺损伤小鼠 72 h 的研究,丹参酮II_A 通过阻断 NF- κ B 激活间接抑制磷脂酶 A2 (PLA2) 表达,抑制 PLA2 代谢产物血栓素 B2 (TXB2)、前列腺素 E2 (PGE2) 和白三烯 (LT) B4 的水平,减少促炎介质释放,抑制 MPO 活性 (减少中性粒细胞浸润),减轻肺水肿和肺部炎性损伤。

1.6 下调 HIF-1 α 的表达

HIF-1 α 是调控细胞适应缺氧环境的核心转录

因子, 在脓毒症及其相关肺损伤(如急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征)中通过调控炎症反应、能量代谢、细胞存活和免疫细胞功能在脓毒症肺损伤的发生、发展中发挥重要作用, 可加剧肺组织炎性损伤^[19]。Xu 等^[10]使用 10 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的脓毒症小鼠 6 h 的研究中, 丹参酮II_A 可抑制肺组织和巨噬细胞中 HIF-1 α 蛋白的表达, 并促进 HIF-1 α 蛋白的降解, 进一步降低小鼠血清和 BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 减轻肺部中性粒细胞的浸润。Xu 等^[20]使用 10 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的急性肺损伤小鼠 7 h 的研究, 丹参酮II_A 可抑制 NF- κ B 和 HIF-1 α 的表达, 减少 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子释放, 减弱炎症信号放大, 减轻肺泡水肿、中性粒细胞浸润和出血等病理改变, 降低肺干湿质量比, 促进肺屏障功能的恢复。

1.7 调控促炎/抗炎的平衡

脓毒症早期过度促炎反应(IL-1 β 高表达)导致组织损伤, IL-10 表达不足造成早期抗炎不足, 加剧炎症扩散和肺组织炎性损伤^[21]。张晓慧^[22]使用 30 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖建立的脓毒症肺损伤大鼠研究中, 丹参酮II_A 可减少 IL-1 β 并升高 IL-10, 平衡促炎/抗炎能力, 显著降低肺组织病理损伤。

2 降低氧化应激反应

2.1 激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 (Keap1/Nrf2/HO-1) 信号通路

脓毒症可造成 Keap1 表达升高、Nrf2 核转位受阻, 导致 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 等下游分子下调, 肺组织氧化损伤, Keap1 是 Nrf2 的负调控因子, 正常情况下结合 Nrf2 并促进其降解, 当细胞受到氧化应激时, Keap1-Nrf2 解离, Nrf2 进入细胞核, 激活抗氧化反应元件(ARE), 调控 HO-1 等抗氧化基因的表达, HO-1 进一步分解血红素生成一氧化碳、胆绿素和铁离子, 具有抗炎和抗氧化作用^[23]。Jin 等^[24]使用 10 mg/kg 丹参酮II_A ig 治疗脂多糖干预的急性肺损伤小鼠 3 d 的研究中, 丹参酮II_A 可激活 Keap1-Nrf2/HO-1 通路, 增强细胞抗氧化能力, 减少 ROS 积累, 上调铁死亡抑制蛋白 GPX4、SLC7A11, 减少 4-HNE(脂质过氧化标志物)和 Fe²⁺ 积累, 逆转线粒体萎缩, 阻断肺组织铁死亡途径。

2.2 上调 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶/谷胱甘肽 (γ -GCS/GSH) 信号通路

在脓毒症肺损伤中, γ -GCS/GSH 通路的失衡是

氧化应激和炎症反应的核心环节, 通过药物或基因手段增强该通路功能, 可有效减轻肺组织损伤^[25]。彭戩等^[26]使用 20 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脓毒症肺损伤大鼠 48 h 的研究中, 丹参酮II_A 可通过上调 γ -GCS/GSH 通路提高超氧化物歧化酶 (SOD)、GSH 的水平, 降低丙二醛 (MDA)、ROS 的水平, 降低干湿质量比, 减轻肺组织氧化损伤。

2.3 抑制 p38 MAPK/ERK 的活化

脓毒症的病原体相关分子导致 MAPK 级联反应(包括 p38、ERK)的磷酸化, 激活的 p38/ERK 抑制抗氧化酶(如 SOD、GSH), 同时促进 ROS 生成和 MDA 升高, 加剧细胞膜脂质过氧化^[27]。1 项 20 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脓毒症肺损伤大鼠 48 h 的研究, 丹参酮II_A 可通过抑制 p38 MAPK/ERK 的活化提高 SOD、GSH 水平, 降低 MDA 水平, 继而减轻氧化应激反应, 降低肺损伤^[9]。黄约诺等^[28]使用 10、20 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗盲肠结扎穿孔术建立的脓毒症肺损伤大鼠的研究中, 丹参酮II_A 可抑制促氧化酶(XO)活性, 增强抗氧化酶(SOD、GSH-Px)活性, 减少自由基生成, 降低 MDA 的水平, 减轻细胞膜损伤, 恢复大鼠的氧合指数。

3 维持肺微血管屏障功能

3.1 抑制内皮细胞糖萼脱落

糖萼是覆盖在血管内皮细胞表面的一层凝胶状结构, 由蛋白聚糖、糖蛋白和糖胺聚糖(如透明质酸)组成, 在维持血管屏障功能、调节炎症反应和抗氧化中起关键作用, 在急性肺损伤中, 糖萼的脱落是导致肺微血管通透性增加、水肿形成和炎症放大的核心机制^[29]。El-Moslemany 等^[30]使用 30 μ g/kg 丹参酮II_A 生物相容性纳米乳剂单次气管给药治疗脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠, 生物相容性纳米乳剂可显著提高丹参酮II_A 的溶解度、稳定性和肺部靶向性, 丹参酮II_A 可抑制 MMP-9 介导的糖萼降解, 减少内皮通透性, 缓解肺水肿, 降低肺干湿质量比, 恢复氧合指数的水平。

3.2 保护血管内皮多糖包被结构

多糖包被的完整性是维持肺微血管屏障功能的关键, 脓毒症中炎症和氧化应激导致多糖包被降解, 引发血管渗漏、炎症浸润和微血栓形成, 最终导致急性肺损伤, 保护多糖包被结构是改善脓毒症预后的有效策略^[31]。欧好等^[32]使用 15 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗盲肠结扎穿孔法建立的脓毒症肺损伤小鼠 7 d 的研究中, 丹参酮II_A 可保护小鼠的血管内

皮多糖包被结构,降低 TNF- α 、IL-6、MDA 水平,提高 SOD 水平,降低 syndecan-1、硫酸肝素和血栓调节蛋白等多糖包被标志物水平,减轻肺泡结构破坏、间质水肿和炎症浸润等病理改变,减轻肺损伤和提高生存率。邵沙沙等^[33]使用 30、50、100 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗盲肠结扎穿孔术建立的脓毒症肺损伤大鼠 24 h 的研究中,丹参酮II_A可减轻肺微血管通透性、抑制炎症因子释放,剂量相关改善脓毒症肺损伤,保护肺泡结构完整性,减少充血渗出。

4 纠正炎症与凝血失衡

脓毒症中内毒素和炎症因子激活凝血级联反应(如组织因子途径),导致凝血酶大量生成,纤维蛋白沉积,与凝血系统过度激活共同促进微血栓形成、炎症加重、肺泡结构破坏^[34]。郭敏^[35]使用 20、40、80 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脓毒症肺损伤大鼠的研究中,丹参酮II_A可通过下调纤溶酶原激活物抑制剂 1、组织型纤溶酶原激活物的表达,提高凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间,降低血小板聚集,减轻肺水肿和病理学损伤,调节浓度功能以减少肺微血栓的形成。

5 增强细胞自噬

自噬在急性肺损伤中通过清除受损细胞器、蛋白聚集体抑制过度炎症反应,维持内皮/上皮屏障完整性,发挥保护机制^[36]。Qian 等^[37]使用 30 mg/kg 丹参酮II_A ip 治疗脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠,通过上调 Bcl-2 相互作用蛋白 1(Beclin-1)和微管相关蛋白轻链 3(LC3)的 mRNA 和蛋白表达提高自噬体数量,增强自噬活性,促进肺组织的保护机制。

6 结语

丹参酮II_A可通过减轻炎症反应、降低氧化应激反应、维持肺微血管屏障功能、纠正炎症与凝血失衡、增强细胞自噬减轻脓毒症引起的肺损伤。目前丹参酮II_A用于脓毒症肺损伤的研究以动物和细胞实验为主,与脓症患者存在个体差异,在人体的作用机制还需进一步研究。丹参酮II_A发挥防治作用机制的多通路交互作用的动态调控网络仍需阐明。丹参酮II_A对 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制的影响缺乏系统性研究,可能遗漏关键调控节点。丹参酮II_A生物利用度低,体内代谢途径(如肝肠循环、组织分布)研究有限,难以指导临床给药方案,其高脂溶性造成传统注射或口服制剂难以达到有效血药浓度,且全身分布可能引发不良反应。以后可通过空间转录组、蛋白质组和代谢组学技

术,结合分子对接和网络药理学筛选丹参酮II_A的直接靶点和动态调控网络,从多靶点到精准调控转化。开发新型递送系统,设计脂质体、聚合物纳米粒或外泌体负载丹参酮II_A,通过表面修饰(如靶向肺血管内皮特异性标志物)提高肺组织药物浓度。总之,丹参酮II_A防治脓毒症肺损伤具有广阔的前景,推动丹参酮II_A从实验研究走向临床应用,可为脓毒症肺损伤提供更精准、更安全的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李林,邢福席,付全有,等. 脓毒症急性肺损伤治疗的研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(1): 149-155.
- [2] 苏彩燕,赵伟丽,王美娇,等. 脓症患者引发急性肺损伤危险因素分析 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(20): 47-50.
- [3] 徐涛,秦聪,张杰. 脓毒性急性肾损伤和急性肺损伤的分子机制及治疗新进展 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 94-100.
- [4] 贾静,单士刚,迟恒. 丹参酮II_A 药理作用的研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2022, 36(5): 441-444.
- [5] Sun L, Zhu H, Zhang K. GAB1 alleviates septic lung injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(1): 94-103.
- [6] Zhang K, Wang J, Jiang H, et al. Tanshinone II_A inhibits lipopolysaccharide-induced MUC1 overexpression in alveolar epithelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(1): 59-65.
- [7] 黄约诺,叶威,郑青秀,等. 丹参酮II_A 通过调控 HMGB1 表达抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路减轻大鼠脓毒症肺损伤机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(11): 987-990.
- [8] Liu S, Feng G, Wang G, et al. p38MAPK inhibition attenuates LPS-induced acute lung injury involvement of NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 584(1): 159-165.
- [9] 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 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1249-1253.
- [10] Xu M, Cao F, Liu L, et al. Tanshinone II_A-induced attenuation of lung injury in endotoxemic mice is associated with reduction of hypoxia-inducible factor 1 α expression [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(5): 1028-1035.
- [11] Pan T, Sun S, Chen Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1 α -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 29.

- [12] 张晓慧, 陈聪敏, 丁新耘, 等. 丹参酮II_A通过调控中性粒细胞胞外诱捕网保护脓毒症小鼠急性肺损伤 [J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(1): 38-44.
- [13] 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.
- [14] Quan M, Lv Y, Dai Y, *et al.* Tanshinone II_A protects against lipopolysaccharide-induced lung injury through targeting Sirt1 [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7): 1142-1151.
- [15] Li L, Zhang Y G, Tan Y F, *et al.* Tanshinone II_A is a potent candidate for treatment of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat model [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2550-2554.
- [16] Qian X, Yang L. ROCK2 knockdown alleviates LPS-induced inflammatory injury and apoptosis of renal tubular epithelial cells via the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 603.
- [17] Liu J, Wu Y, Zhang Z, *et al.* Tanshinone II_A improves sepsis-induced acute lung injury through the ROCK2/NF- κ B axis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 446: 116021.
- [18] Xu M, Dong M Q, Cao F L, *et al.* Tanshinone II_A reduces lethality and acute lung injury in LPS-treated mice by inhibition of PLA2 activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1-3): 194-200.
- [19] Ruan H, Zhang Q, Zhang Y, *et al.* Unraveling the role of HIF-1 α in sepsis: from pathophysiology to potential therapeutics - A narrative review [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 100.
- [20] Xu M, Cao F L, Zhang Y F, *et al.* Tanshinone II_A therapeutically reduces LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(2): 179-187.
- [21] 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.
- [22] 张晓慧. 基于中性粒细胞胞外诱捕网研究丹参酮II_A对脓毒症急性肺损伤作用 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [23] Liu H, Wang L, Zhou J. Nrf2 and its signaling pathways in sepsis and its complications: A comprehensive review of research progress [J]. *Medicine*, 2025, 104(16): e42132.
- [24] Jin G F, Li Y, Pan L, *et al.* Tanshinone II_A+osthole alleviates ferroptosis in LPS-induced acute lung injury by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Microb Pathog*, 2025: 107347.
- [25] Yang Y, Li L, Hang Q, *et al.* γ -Glutamylcysteine exhibits anti-inflammatory effects by increasing cellular glutathione level [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 157-166.
- [26] 彭戡, 程光, 马军, 等. 丹参酮II_A对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 766-768.
- [27] Li W, Li D, Chen Y, *et al.* Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: New research progress and prospect [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1): 6362344.
- [28] 黄约诺, 叶威, 郑青秀, 等. 丹参酮II_A对脓毒症肺损伤大鼠氧化应激的影响 [J]. 浙江临床医学, 2022, 24(10): 1430-1432.
- [29] Smart L, Bosio E, Macdonald S P J, *et al.* Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan [J]. *J Crit Care*, 2018, 47: 93-98.
- [30] El-Moslemany R M, El-Kamel A H, Allam E A, *et al.* Tanshinone II_A loaded bioactive nanoemulsion for alleviation of lipopolysaccharide induced acute lung injury via inhibition of endothelial glycocalyx shedding [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113666.
- [31] Schmidt E P, Yang Y, Janssen W J, *et al.* The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1217-1223.
- [32] 欧好, 彭玥, 王仟陆, 等. 丹参酮II_A对脓毒症急性肺损伤小鼠多糖包被的保护作用 [J]. 实用休克杂志, 2020, 4(1): 14-18.
- [33] 邵沙沙, 殷惠美, 杨家乐, 等. 丹参酮II_A对脓毒症肺微血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国中医急症, 2024, 33(4): 591-594.
- [34] Sun B, Lei M, Zhang J, *et al.* Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1289194.
- [35] 郭敏. 丹参酮II_A对脓毒症急性肺损伤大鼠炎症及凝血失衡的治疗作用 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [36] Zhao H, Chen H, Xiaoyin M, *et al.* Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42: 426-439.
- [37] Qian J X, Yang X J, Wu J, *et al.* Effects of tanshinone II_A sodium sulfonate on LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(5): 4605-4613.