

## 大黄素防治呼吸系统疾病的药理作用研究进展

吴丽娜, 范天柱, 刘恩丽, 王艳霞\*

临沂市中医医院 药学部, 山东 临沂 276002

**摘要:** 呼吸系统疾病的类型多样, 主要包括感染性肺炎、慢性气道疾病、间质性肺疾病等, 可造成不同程度的通气和换气功能障碍。目前临床治疗主要依赖抗感染药物、支气管扩张剂、糖皮质激素、抗纤维化药物、分子靶向或免疫调节药物等。大黄素是从大黄、虎杖、何首乌等多种蓼科药用植物的根及根茎中提取的蒽醌类活性成分, 可通过抗病毒、抗菌、降低病原菌耐药性、减轻气道炎症反应、减轻气道高反应性、减轻氧化应激反应、减轻气道重塑、减轻肺组织细胞凋亡防治呼吸系统疾病。总结了大黄素防治呼吸系统疾病的药理作用研究进展, 为大肠素治疗呼吸系统疾病的临床研究提供支持。

**关键词:** 大黄素; 呼吸系统疾病; 抗病毒; 抗菌; 病原菌耐药性; 气道炎症反应; 气道高反应性; 氧化应激反应; 气道重塑; 细胞凋亡

中图分类号: R286.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2026)05-1489-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.044

## Research progress on pharmacological effects of emodin in prevention and treatment of respiratory diseases

WU Lina, FAN Tianzhu, LIU Enli, WANG Yanxia

Department of Pharmacy, Linyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Linyi 276002, China

**Abstract:** There are various types of respiratory diseases, mainly including infectious pneumonia, chronic airway diseases, interstitial lung diseases, etc. They can cause varying degrees of ventilation and respiratory dysfunction. At present, clinical treatment drugs mainly rely on anti-infective drugs, bronchodilators, glucocorticoids, anti-fibrotic drugs, molecular targeted or immunomodulatory drugs, etc. Emodin is an anthraquinone active ingredient extracted from the roots and rhizomes of various medicinal plants in the Polygonaceae family, such as *Rhei Radix et Rhizoma*, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*, and *Polygoni Multiflori Radix*. Emodin can prevent and treat respiratory diseases by antiviral, antibacterial, reducing pathogen resistance, alleviating airway inflammation, reducing airway hyperresponsiveness, alleviating oxidative stress response, reducing airway remodeling, and alleviating lung tissue cell apoptosis. This article summarizes the research progress on pharmacological effects of emodin in prevention and treatment of respiratory diseases, providing support for clinical research on the treatment of respiratory diseases with emodin.

**Key words:** emodin; respiratory diseases; antiviral; antibacterial; pathogen resistance; airway inflammation; airway hyperresponsiveness; oxidative stress response; airway remodeling; cell apoptosis

呼吸系统疾病的类型多样, 主要包括感染性肺炎、慢性气道疾病(如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘)、间质性肺疾病等, 其共同特点为造成不同程度的通气和换气功能障碍, 临床特征主要包括咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸闷、低氧血症等, 病程迁延可导致肺功能进行性下降、心肺负荷增加, 甚至呼吸衰竭, 严重危及生命安全<sup>[1]</sup>。呼吸系统疾病的

发病率和致死率在全球范围内长期处于较高水平, 与人口老龄化、空气污染、吸烟及职业暴露等因素密切相关<sup>[2]</sup>。呼吸系统疾病的发生、发展涉及气道炎症持续激活、氧化应激增强、免疫失衡、肺组织重塑、微循环障碍等复杂过程<sup>[3]</sup>。目前临床治疗主要依赖抗感染药物(如头孢菌素类、氟喹诺酮类)、支气管扩张剂(如沙丁胺醇、噻托溴铵)、糖皮质激

收稿日期: 2026-03-26

基金项目: 山东省中医药科技项目(M-2022096)

作者简介: 吴丽娜(1982—), 女, 主管中药师, 本科, 研究方向为医院固体制剂的生产。E-mail: 13290216707@163.com

\*通信作者: 王艳霞(1975—), 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为中药。E-mail: wyx8665@qq.com

素(如布地奈德)、抗纤维化药物、分子靶向或免疫调节药物等,但长期疗效常受药物耐受性、系统不良反应、疾病异质性影响<sup>[4]</sup>。如何控制症状和延缓疾病进展仍是呼吸系统疾病防治领域面临的重要难题。大黄素是从大黄、虎杖、何首乌等多种蓼科药用植物的根及根茎中提取的蒽醌类活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、抗菌、调节免疫反应等作用,并在调控细胞增殖、凋亡和多种关键信号通路方面显示出广泛的生物学活性<sup>[5-6]</sup>。陈浪等<sup>[7]</sup>从减轻炎症反应、肺水肿、肺纤维化等角度阐述了大黄素防治肺部炎症性疾病的作用,然而多集中于治疗急性肺损伤的研究。大黄素通过抗病毒、抗菌、降低病原菌耐药性、减轻气道炎症反应、减轻气道高反应性、减轻氧化应激反应、减轻气道重塑、减轻肺组织细胞凋亡防治呼吸系统疾病。本文总结了大黄素防治呼吸系统疾病的药理作用研究进展,为大黄素治疗呼吸系统疾病的临床研究提供支持。

## 1 抗病毒

### 1.1 抑制病毒复制

病毒性肺炎中,病毒复制驱动的炎症反应可导致血液流变学异常和肺微循环障碍,而抑制病毒复制有助于改善微循环状态、减轻组织损伤,并延缓呼吸系统疾病进展<sup>[8]</sup>。Dai 等<sup>[9]</sup>使用 25、75 mg/kg 大黄素 ig 干预鼻内接种甲型流感病毒 PR8 株建立的肺炎小鼠,证实大黄素可以直接抑制甲型流感病毒复制,干扰病毒的生命周期,管文艺<sup>[10]</sup>使用 3.15、6.25、12.50、25.50 μmol/L 大黄素干预人腺病毒 3 型(HAdV-3)和 7 型(HAdV-7)诱导 A549 细胞 48 h,发现大黄素可抑制病毒早期 DNA 复制,剂量相关抑制 HAdV-3 和 HAdV-7 复制,发挥抗腺病毒作用。

### 1.2 抑制病毒入侵

靶向病毒 F 蛋白并干预其构象变化、膜融合功能可在病毒与宿主细胞结合后的关键环节阻断入侵过程,从而削弱病毒传播效率,并限制感染在机体内的建立和扩散<sup>[11]</sup>。Xiong 等<sup>[12]</sup>使用 10、40、100 mg/kg 大黄素鼻内给药干预鼻内接种呼吸道合胞病毒(RSV) A2 株建立感染小鼠 3 d,发现大黄素可直接靶向 F 蛋白,可能干扰其构象变化,干扰病毒附着和内化,抑制 RSV 感染,降低病毒基因(*RSV-F*、*RSV-N*)表达和病毒滴度,阻断病毒入侵。陶柯宇<sup>[13]</sup>使用 10、40、100 mg/kg 大黄素鼻腔滴注干预 RSV-A2 病毒感染的肺部疾病小鼠 3 d,发现大黄素

可通过靶向 RSV-F 蛋白干扰病毒吸附和内化,发挥多靶点抑制作用,降低耐药风险。

### 1.3 抑制脂质包膜形成

脂质包膜的形成是多种病毒完成装配、入侵、出芽的关键结构基础,而针对包膜组成或其形成过程的干预可削弱病毒稳定性和感染能力,从而为抗病毒防治提供重要作用靶点<sup>[14]</sup>。Bei 等<sup>[15]</sup>使用 75 mg/kg 大黄素 ig 干预甲型流感病毒感染小鼠 5 d,发现大黄素可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ/腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子(PPARα/γ/AMPK/SIRT1)轴促进脂肪酸氧化,抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)介导的脂肪酸合成,减少病毒脂质包膜形成,增强抗病毒活性。

## 2 抗菌

抑制生物被膜形成相关关键基因的表达可削弱细菌黏附和耐药特性,增强抗菌治疗效果,并有助于减少慢性感染及其对呼吸道结构和功能的持续损害<sup>[16]</sup>。焉鑫<sup>[17]</sup>使用 1、2 μg/mL 大黄素干预金黄色葡萄球菌标准株 24 h,发现大黄素可抑制生物被膜形成关键基因(如 *icaA*、*cidA*),减少 eDNA 分泌,阻断群体感应信号分子 AI-2 的释放,从而破坏被膜稳定性。

### 3 降低病原菌耐药性

抑制细菌外排泵活性可降低耐药相关药物外排,提高抗菌药物在病原体体内的有效浓度,从而增强治疗反应,并减轻呼吸道感染相关病变的发生、进展<sup>[18]</sup>。刘芳<sup>[19]</sup>使用 0.125~128.000 μg/mL 大黄素干预多重耐药铜绿假单胞菌 24 h,发现大黄素可通过破坏细菌细胞膜完整性、抑制外排泵活性或增强抗生素渗透性发挥作用,联合用药减少抗生素用量,降低耐药风险。赵恒<sup>[20]</sup>使用 8 mg/kg 大黄素 ip 干预黏菌素耐药肺炎克雷伯菌诱导的昆明鼠 24 h,发现大黄素可通过抑制 *mcr-1* 表达、破坏质子动力和抑制能量代谢阻止外排泵相关基因表达,阻止黏菌素的外排,逆转肺炎克雷伯菌黏菌素耐药性。

## 4 减轻气道炎症反应

### 4.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子-κB (TLR4/NF-κB) 信号通路活化

TLR4/NF-κB 信号通路在病原体相关分子刺激下被持续激活,可诱导多种促炎细胞因子和趋化因子的转录表达,进而放大气道局部炎症反应,并促进炎症相关的组织损伤和结构重塑<sup>[21]</sup>。Jin 等<sup>[22]</sup>使用 40 mg/kg 大黄素 ip 干预肺缺血再灌注损伤大鼠

120 min, 发现大黄素可通过抑制 Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- $\kappa$ B (TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B) 信号通路下调 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化, 进而减少半胱天冬酶 (Caspase)-1 依赖的 Gasdermin D (GSDMD) 切割和焦亡, 最终减轻肺损伤和炎症反应。Miao 等<sup>[23]</sup>使用 30、60 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白诱导哮喘大鼠 5 d, 发现大黄素可下调内脏脂肪素的活性, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化, 进而减轻肺部的病理损伤。

#### 4.2 抑制信号通路的活化

p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路在炎性刺激下被激活后可调控多种炎症介质的产生和释放, 从而参与气道炎症反应的放大及其相关组织损伤过程<sup>[24]</sup>。谢璟等<sup>[25]</sup>使用 25 mg/kg 大黄素 ig 干预鼻腔滴入法建立肺炎链球菌肺炎小鼠 7 d, 发现大黄素可抑制 p38 MAPK 信号通路的活化, 进而减少下游促炎细胞因子如白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的生成, 从而减轻肺组织的炎症损伤。

#### 4.3 抑制 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 通路磷酸化

在多种炎症刺激作用下, JAK2/STAT3 通路通过调控促炎信号转导和细胞功能状态促进气道炎症反应的发生, 并影响其持续和转归<sup>[26]</sup>。李娜等<sup>[27]</sup>使用 40、80 mg/kg 大黄素 ig 干预改良线栓法结合气管注射铜绿假单胞菌法建立卒中相关性肺炎大鼠 14 d, 发现大黄素可通过抑制 JAK2/STAT3 通路磷酸化下调炎症因子 IL-6、环氧化酶-2 (COX-2) 释放, 减少炎症细胞募集, 从而减轻肺水肿和肺组织炎症性损伤。

#### 4.4 抑制 NLRP3 炎性小体形成

NLRP3 炎性小体的异常激活可促进 IL-1 $\beta$  等炎症介质成熟和释放, 从而加剧气道局部炎症反应, 并推动相关组织损伤的发生、发展<sup>[28]</sup>。Shen 等<sup>[29]</sup>使用 30、60 mg/kg 大黄素 ig 干预后鼻滴注 RSV 病毒溶液建立肺炎小鼠 5 d, 发现大黄素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路的磷酸化减少 NLRP3 炎症小体的组装和活化, 进而下调 Caspase-1 活性, 抑制 IL-1 $\beta$  家族细胞因子的成熟和释放, 最终缓解肺组织炎症和损伤。蔡为为等<sup>[30]</sup>使用 400 mg/kg 大黄素 ig 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 7 d, 发现大黄素可通过抑制 NLRP3 炎性小体的形成下调 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和 Caspase-1 的蛋白表达, 从而减少下游促

炎因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-4) 的释放, 最终减轻气道炎症细胞浸润和组织损伤。王亚静等<sup>[31]</sup>使用 80 mg/kg 大黄素 ig 干预气管滴入肺炎克雷伯杆菌液构建的重症肺炎大鼠 2 周, 发现大黄素可通过直接清除活性氧 (ROS), 并调控 TXNIP/NLRP3 轴, 抑制 NLRP3 炎症小体组装, 减少 Caspase-1 激活和焦亡相关因子释放, 从而缓解肺组织损伤。

#### 4.5 抑制 Th2 细胞因子

Th2 细胞因子可调控免疫偏向、促进炎症细胞募集和黏液分泌, 在气道炎症反应的形成、放大、慢性化过程中发挥核心调节作用<sup>[32]</sup>。Wang 等<sup>[33]</sup>使用 10、20 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠 7 d, 发现大黄素可抑制 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 的产生, 诱导血红素加氧酶-1 (HO-1) 表达, 下调基质金属蛋白酶 (MMP)-9 的水平, 减少细胞迁移和基质降解以缓解气道炎症。Chu 等<sup>[34]</sup>使用 40 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 3 d, 发现大黄素可通过抑制 Th2 细胞因子直接减轻嗜酸性粒细胞介导的炎症, 机制与转录因子调控相关, 临床上可缓解哮喘症状。Song 等<sup>[35]</sup>使用 20 mg/kg 大黄素 ip 干预三重过敏原诱导的哮喘小鼠 3 d, 发现大黄素可通过抑制 IL-4 介导的 STAT6 磷酸化和 KLF4 表达减少替代激活巨噬细胞极化, 从而下调 Th2 细胞因子和炎症反应, 缓解气道炎症作用。

#### 4.6 抑制 Th1/Th17 免疫反应

Th1/Th17 免疫反应可介导细胞因子释放和炎症细胞活化, 参与气道炎症反应的发生、维持, 并影响炎症强度和组织损伤程度<sup>[36]</sup>。Liu 等<sup>[37]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素气溶胶吸入干预臭氧应激诱导的气道高反应性小鼠 5 d, 发现大黄素可抑制 Th1/Th17 免疫反应、炎症细胞浸润和细胞因子  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )、IL-17 的分泌, 减轻气道炎症反应。Hua 等<sup>[38]</sup>使用 15、30、60 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白建立的咳嗽变异性哮喘小鼠 20 d, 发现大黄素可抑制 Notch 受体 (Notch1-3) 和配体 DLL4 的表达, 调节 Th1/Th2/Th17 细胞平衡, 降低 IL-5、IL-17 的水平, 提高 IFN- $\gamma$  的水平, 从而减轻气道的炎症。吴佳佳等<sup>[39]</sup>使用 20 mg/kg 大黄素 ig 干预卵清蛋白诱导的支气管哮喘小鼠 5 d, 发现大黄素可抑制 Th2 和 Th17 细胞分化和相关细胞因子分泌, 从而减少气道炎症细胞浸润, 降低 IL-4、IL-5、IL-17A 的分泌, 缓解小鼠的肺部炎症程度。

#### 4.7 下调基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 表达

TIMP-1 表达的上调可抑制 MMP 介导的细胞外基质降解, 改变气道组织微环境和结构动态平衡, 从而在气道炎症反应的持续、放大和炎症相关重塑过程中发挥重要调控作用<sup>[40]</sup>。白蔷薇等<sup>[41]</sup>使用 5、10、15  $\mu\text{g/mL}$  大黄素干预肺炎链球菌诱导的人肺泡上皮细胞系 HPAEpiC 48 h, 发现大黄素可下调 TIMP-1 表达, 从而抑制 NF- $\kappa\text{B}$  炎症通路, 减少 IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子释放, 减轻肺泡 II 型上皮细胞的炎性损伤。

#### 4.8 调节肠道微生物

肠道微生物群可经由“肠-肺轴”参与调控机体免疫平衡和炎症信号网络, 其组成和代谢状态的改变能够影响免疫细胞功能和炎症介质产生, 从而在气道炎症反应的发生、放大、转归过程中发挥重要调节作用<sup>[42]</sup>。Xue 等<sup>[43]</sup>使用 25、50 mg/kg 大黄素 ig 干预吸烟联合脂多糖气管滴注建立慢性阻塞性肺疾病小鼠 8 周, 发现大黄素可通过调节肠道微生物-短链脂肪酸轴以下调高迁移率族蛋白 B1/糖基化终产物受体 (HMGB1/RAGE) 通路的活性, 显著降低血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、髓过氧化物酶 (MPO) 和中性粒细胞弹性蛋白酶的水平, 减轻慢性阻塞性肺疾病肺炎, 降低炎症细胞浸润、肺泡结构破坏、肺病理变化。

#### 4.9 激活沉默信息调节因子 1/叉头框蛋白 O1 (SIRT1/FOXO1) 信号通路

SIRT1/FOXO1 信号通路可介导去乙酰化调控、转录因子活性平衡, 影响炎症相关基因表达、氧化应激水平和免疫细胞功能, 从而在气道炎症反应的调控及其病程演变中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。郭建新等<sup>[45]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素 ig 干预四动脉阻断法建立的脑卒中相关性肺炎 SD 大鼠 7 d, 发现大黄素可通过激活 SIRT1/FOXO1 信号通路抑制 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子的表达, 并调节辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞的免疫平衡, 从而减轻肺部炎症损伤。

### 5 减轻气道高反应性

#### 5.1 降低气道黏液的分泌

气道黏液分泌异常增加可阻塞气道腔隙, 改变气流动力学, 并增强局部炎症刺激, 从而促进气道高反应性的形成和持续<sup>[46]</sup>。Chu 等<sup>[34]</sup>使用 40 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 3 d, 发现大黄素可抑制 NF- $\kappa\text{B}$  通路活化, 下调 *Ym2*、*AMCase*、

*Muc5ac* 基因的表达, 降低黏液的分泌, 减轻气道高反应性。Hossain 等<sup>[47]</sup>使用 0.1、0.2、0.5、1.0  $\mu\text{mol/L}$  大黄素干预人肺黏液表皮样细胞系 NCI-H292 细胞 24 h, 发现大黄素可通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR)/MAPK/Sp1 信号通路直接抑制 EGFR 磷酸化, 下游阻断有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK/ERK) 和 p38 MAPK 活化, 最终减少 Sp1 核转位和 *MUC5AC* 基因转录, 降低气道黏液聚集, 以减轻气道高反应性。

#### 5.2 扩张支气管

支气管扩张状态可缓解平滑肌收缩和气道阻力, 改善气流通畅性, 在一定程度上减轻气道高反应性的表现, 并影响其功能学特征<sup>[48]</sup>。Qiu 等<sup>[49]</sup>使用 13.20  $\mu\text{mol/L}$  大黄素干预小鼠离体气管环 3 h, 发现大黄素可通过抑制 LVDCC、SOCE 和  $\text{Ca}^{2+}$  敏化机制剂量相关逆转乙酰胆碱诱导的收缩, 发挥支气管扩张作用。邱俊莹<sup>[50]</sup>使用 10  $\mu\text{g/mL}$  大黄素干预小鼠主气管离体气管环 30 min, 发现大黄素可通过抑制 L 型电压依赖性钙通道、钙库调控的钙离子通道和钙敏感通路抑制 L 型电压依赖性钙通道介导的钙内流、阻断钙库调控的钙离子通道电流减少钙库调控内流, 舒张气管平滑肌, 缓解支气管收缩。Liu 等<sup>[37]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素气溶胶吸入干预臭臭应激诱导的气道高反应性小鼠 5 d, 发现大黄素可抑制气道平滑肌过度反应, 促进前列腺素 E2 (PGE2) 产生, 增强气道松弛和上皮修复, 减轻气道高反应性。

### 6 减轻氧化应激反应

#### 6.1 激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /HO-1 信号通路

Nrf2/HO-1 信号通路的激活可增强内源性抗氧化防御, 并抑制氧化损伤相关炎症信号, 从而在肺炎相关氧化应激反应的调控、组织保护中发挥关键作用<sup>[51]</sup>。Xue 等<sup>[52]</sup>使用 20、40 mg/kg 大黄素干预香烟烟雾诱导的急性肺部炎症小鼠 3 d, 发现大黄素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路上调 HO-1 和 Nrf2 基因和蛋白的表达, 提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 减轻氧化应激损伤。

#### 6.2 上调 SIRT1 的表达

SIRT1 表达水平的变化可调节抗氧化通路活性和炎症相关信号转导, 影响肺炎过程中氧化应激反应的强度及其相关组织损伤程度<sup>[53]</sup>。张小红等<sup>[54]</sup>使

用 20、40、80 mg/kg 大黄素 ip 干预气管滴加肺炎链球菌制备肺炎大鼠 7 d, 发现大黄素可抑制微小 RNA-34a 的过表达, 从而解除其对 *SIRT1* 基因的靶向抑制作用, 使 *SIRT1* 表达上调, 进而通过其去乙酰化酶活性调控下游信号网络, 降低丙二醛水平, 提高抗氧化酶活性, 进而减轻肺组织的病理损伤。

### 6.3 降低 ROS 的水平

降低 ROS 水平可减弱氧化应激介导的细胞损伤和炎症放大效应, 从而在肺炎发生、发展过程中起到缓解氧化应激反应和保护肺组织的作用<sup>[55]</sup>。Nemmar 等<sup>[56]</sup>使用 4 mg/kg 大黄素 ip 干预柴油废气颗粒诱导的肺功能损伤小鼠 7 h, 发现大黄素可减少 ROS 生成和脂质过氧化, 增强谷胱甘肽等内源性抗氧化剂水平, 减轻中性粒细胞和巨噬细胞浸润、肺泡间隔增宽等病理改变, 减轻氧化应激反应, 发挥肺功能保护作用。Zeng 等<sup>[57]</sup>使用 30、60 mg/kg 大黄素 ip 干预臭氧诱导的肺损伤小鼠 3 d, 发现大黄素可通过降低 ROS、乳酸脱氢酶 (LDH) 的产生, 增加抗氧化酶的表达, 进而减轻小鼠肺组织氧化损伤。

## 7 减轻气道重塑

### 7.1 抑制气道平滑肌细胞的异常增殖

气道平滑肌细胞异常增殖可增加肌层厚度, 改变气道和血管壁结构, 参与气道重塑进程, 促进肺血管阻力升高, 与肺动脉高压的发生、发展密切相关<sup>[58]</sup>。Liu 等<sup>[59]</sup>使用 20 mg/kg 大黄素 ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘小鼠 1 h, 发现大黄素可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路活化降低气道平滑肌细胞的异常增殖, 进而减轻肺组织中气道平滑肌增厚、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 含量、胶原沉积、上皮损伤、杯状细胞增生, 发挥抗纤维化作用。Yi 等<sup>[60]</sup>使用 10、40、160  $\mu$ mol/L 大黄素干预人肺动脉平滑肌细胞缺氧模型 24 h, 发现大黄素可降低 Ki-67 和 PCNA (增殖标志物) 表达, 阻止细胞增殖, 缓解肺动脉高压引起的血管重构。

### 7.2 抑制转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad3 信号通路活化

TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路在慢性刺激条件下被持续激活, 可驱动成纤维细胞活化、细胞外基质过度沉积、气道结构细胞表型重塑, 从而推动气道重塑的发生, 并影响其进展和严重程度<sup>[61]</sup>。Liu 等<sup>[37]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素气溶胶吸入干预臭氧应激诱导的气道高反应性小鼠 5 d, 发现大黄素可抑制 TGF- $\beta$  信号通路, 减少肺组织纤维化进程, 抑制气

道重塑。Pang 等<sup>[62]</sup>使用 30、60 mg/kg 大黄素 ig 干预二氧化硅粉尘建立的矽肺小鼠 14 d, 发现大黄素可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路降低波形蛋白、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原蛋白和促炎因子 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达, 进而减轻矽肺肺纤维化。袁晓芳等<sup>[63]</sup>使用 40、80 mg/kg 大黄素 ig 干预卵清蛋白诱导的支气管哮喘小鼠 6 周, 发现大黄素可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路降低 MMP-9 活性, 减少胶原沉积和平滑肌增生, 从而缓解气道重塑。Yang 等<sup>[64]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素 ip 干预气管内给予硅颗粒诱导肺纤维化小鼠 7 d, 发现大黄素可通过激活 *SIRT1*/Smad 通路直接结合 *SIRT1*, 增强其去乙酰化活性, 降低 Smad3 乙酰化, 抑制 TGF- $\beta$ 1 下游胶原合成, 抑制肺纤维化。Guan 等<sup>[65]</sup>使用 50 mg/kg 大黄素 ip 干预来霉素诱导的肺纤维化 7 d, 发现大黄素可抑制 TGF- $\beta$ 1 信号通路, 进而抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1、热休克蛋白 47 (HSP-47) 表达、肌成纤维细胞分化和细胞外基质沉积, 发挥其抗纤维化作用。

### 7.3 抑制上皮-间质转化进程

上皮-间质转化通过促使气道上皮细胞获得间质表型, 并增强迁移、基质生成能力, 参与气道结构改变和细胞外基质沉积, 从而在气道重塑的形成和进展中发挥重要作用<sup>[66]</sup>。Zhou 等<sup>[67]</sup>使用 10  $\mu$ g/mL 大黄素干预中性粒细胞弹性蛋白酶诱导的肺泡上皮细胞上皮-间质转化模型细胞 1 h, 发现大黄素可通过抑制 Notch1 信号通路直接抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的酶活性, 从而阻断 Notch1 切割和 NICD 核转位, 下调下游转录因子 HES1、HEY1 的表达, 最终抑制上皮-间质转化进程。

### 7.4 促进平滑肌细胞凋亡

平滑肌细胞凋亡水平的变化可影响气道肌层细胞数量和结构平衡, 调节气道壁厚度和力学特性, 参与气道重塑过程及其病理演变<sup>[68]</sup>。Yi 等<sup>[60]</sup>使用 10、40、160  $\mu$ mol/L 大黄素干预人肺动脉平滑肌细胞缺氧模型 24 h, 发现大黄素可通过靶向 miR-244-5p/DEGS1 轴显著降低细胞的活力, 抑制 PI3K/Akt 通路的活化, 诱导线粒体凋亡途径激活, 促进平滑肌细胞凋亡, 减轻肺动脉高压的进程。

## 8 减轻肺组织细胞凋亡

肺组织细胞凋亡失衡可破坏结构和功能稳态, 影响炎症调控和组织修复过程, 从而在多种呼吸疾病的发生、进展、结局中发挥重要作用<sup>[69]</sup>。宋晓

萍等<sup>[70]</sup>使用 20、40、80 mg/kg 大黄素 ip 干预气管穿刺感染肺炎克雷伯菌建立重症肺炎大鼠,发现大黄素可激活 SIRT1/AMPK 信号通路,下游靶点促进自噬相关蛋白的表达,恢复细胞自噬水平,清除受损细胞器和病原体,抑制 Caspase-3 的激活,进而降低肺部组织细胞凋亡。

## 9 结语

大黄素通过抗病毒、抗菌、降低病原菌耐药性、减轻气道炎症反应、减轻气道高反应性、减轻氧化应激反应、减轻气道重塑、减轻肺组织细胞凋亡多途径、多靶点防治呼吸系统疾病。然而目前所有相关研究基于动物或细胞模型进行,这些模型能模拟人类疾病的部分特征,但实验结果并不能直接等同于临床疗效。大黄素作为单一化合物,长期使用时的毒理学数据和药动学的信息尚不完善,安全性和毒理评价存在明显不足。大黄素具有较高的亲脂性,导致其胃肠道吸收差、生物利用度低,给药方式单一。未来需要从动物实验转向人体临床试验,以评估大黄素在真实患者中的有效性、剂量标准和安全性。进行更系统的长期毒理学评价,包括对肝、肾功能的潜在影响,确保其作为长期用药的安全性。研究更适合呼吸系统的给药途径,如雾化吸入、干粉吸入剂或基于纳米技术的肺部靶向给药系统,以提高肺部局部浓度,并减少全身不良反应。探讨大黄素与现行标准疗法(如糖皮质激素、 $\beta_2$ 受体激动剂)联用的可能性,观察是否具有协同增效或减少激素用量的作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Nasirova G R. Understanding structural changes in the respiratory tract in chronic disease [J]. *Acad J Sci Technol Educ*, 2025, 1(6): 82-85.

[2] Viegi G, Maio S, Fasola S, et al. Global burden of chronic respiratory diseases [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, 33(4): 171-177.

[3] Mehta M, Dhanjal D S, Paudel K R, et al. Cellular signalling pathways mediating the pathogenesis of chronic inflammatory respiratory diseases: An update [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(4): 795-817.

[4] Shrestha J, Paudel K R, Nazari H, et al. Advanced models for respiratory disease and drug studies [J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(5): 1470-1503.

[5] 谢蓉, 张民权, 李莹, 等. 大黄素药理作用及新剂型研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(12): 120-125.

[6] 周子洪. 中药大黄素的临床应用研究进展 [J]. *心血管病防治知识*, 2015, 15(8): 154-156.

[7] 陈浪, 余武汉, 陈海乐, 等. 大黄素对肺部炎症性疾病的保护作用 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(3): 428-434.

[8] Vignuzzi M, López C B. Defective viral genomes are key drivers of the virus-host interaction [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(7): 1075-1087.

[9] Dai J P, Wang Q W, Su Y, et al. Emodin inhibition of influenza A virus replication and influenza viral pneumonia via the Nrf2, TLR4, p38/JNK and NF-kappaB pathways [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1754.

[10] 管文艺. 大黄素和黄连素体外抗人腺病毒 3 型和 7 型研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[11] Ison M G, Papi A, Athan E, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(6): 1732-1744.

[12] Xiong Y, Tan G, Tao K, et al. Emodin inhibits respiratory syncytial virus entry by interactions with fusion protein [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1393511.

[13] 陶柯宇. 大黄素通过靶向融合蛋白抑制 RSV 感染的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.

[14] Doole F T, Kumarage T, Ashkar R, et al. Cholesterol stiffening of lipid membranes [J]. *J Membr Biol*, 2022, 255(4): 385-405.

[15] Bei Y F, Tia B Y, Li Y Z, et al. Anti-influenza a virus effects and mechanisms of emodin and its analogs via regulating PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -AMPK-SIRT1 pathway and fatty acid metabolism [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(1): 9066938.

[16] Wang X, Liu M, Yu C, et al. Biofilm formation: Mechanistic insights and therapeutic targets [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1): 49.

[17] 焉鑫. 大黄素与乳酸菌生物表面活性剂干预金黄色葡萄球菌生物被膜形成研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2017.

[18] Zhang L, Tian X, Sun L, et al. Bacterial efflux pump inhibitors reduce antibiotic resistance [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(2): 170.

[19] 刘芳. 大黄素联合美罗培南、阿米卡星对多重耐药铜绿假单胞菌的体外抑制作用 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.

[20] 赵恒. 大黄素逆转肺炎克雷伯菌黏菌素耐药性研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2025.

[21] Wang X, Zhou L, Ye S, et al. rFGF4 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109923.

[22] Jin T, Ai F, Zhou J, et al. Emodin alleviates lung ischemia-reperfusion injury by suppressing gasdermin D-mediated

- pyroptosis in rats [J]. *Clin Respir J*, 2023, 17(3): 241-250.
- [23] Miao J, He X, Hu J, *et al.* Emodin inhibits NF- $\kappa$ B signaling pathway to protect obese asthmatic rats from pathological damage via visfatin [J]. *Tissue Cell*, 2022, 74: 101713.
- [24] Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 254: 155122.
- [25] 谢璟, 王荣丽. 大黄素对肺炎链球菌肺炎小鼠肺组织炎症反应及 p38 MAPK 表达的影响 [J]. *山东医药*, 2018, 58(30): 44-47.
- [26] Lei J, Shu Z, Zhu H, *et al.* AMPK regulates M1 macrophage polarization through the JAK2/STAT3 signaling pathway to attenuate airway inflammation in obesity-related asthma [J]. *Inflammation*, 2025, 48(1): 372-392.
- [27] 李娜, 张岚, 秦岩, 等. 大黄素通过调节 JAK2/STAT3 信号通路减轻卒中相关性肺炎大鼠肺损伤 [J]. *广州中医药大学学报*, 2025, 42(1): 191-197.
- [28] Liu L, Zhou L, Wang L, *et al.* MUC1 attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma by reducing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through the inhibition of the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 255.
- [29] Shen C, Zhang Z, Xie T, *et al.* Rhein suppresses lung inflammatory injury induced by human respiratory syncytial virus through inhibiting NLRP3 inflammasome activation via NF- $\kappa$ B pathway in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1600.
- [30] 蔡为为, 于昌平, 赵睿瑄, 等. 大黄素可通过抑制 NLRP3 炎性小体活化减轻哮喘小鼠的炎症反应 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(2): 174-176.
- [31] 王亚静, 张静, 宋卫卫, 等. 大黄素通过调控 ROS/TXNIP/NLRP3 轴介导的细胞焦亡途径减轻重症肺炎大鼠肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1240-1245.
- [32] Olsthoorn S E M, van Krimpen A, Hendriks R W, *et al.* Chronic inflammation in asthma: Looking beyond the Th2 cell [J]. *Immunol Rev*, 2025, 330(1): e70010.
- [33] Wang T, Zhong X, Li Y, *et al.* Protective effect of emodin against airway inflammation in the ovalbumin-induced mouse model [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(6): 431-437.
- [34] Chu X, Wei MM, Yang XF, *et al.* Effects of an anthraquinone derivative from *Rheum officinale* Baill, emodin, on airway responses in a murine model of asthma [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(7): 2368-2375.
- [35] Song Y, Li X, Wu Y, *et al.* Emodin alleviates alternatively activated macrophage and asthmatic airway inflammation in a murine asthma model [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1317-1325.
- [36] Luo W, Hu J, Xu W, *et al.* Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 974066.
- [37] Liu J Y, Mao F R, Mao Z F, *et al.* Emodin inhibited ozone stress-induced airway hyperresponsiveness by regulating epithelial protection mechanisms against injury [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(9): 17404-17411.
- [38] Hua S, Liu F, Wang M. Emodin alleviates the airway inflammation of cough variant asthma in mice by regulating the notch pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5621-5629.
- [39] 吴佳佳, 钟大玲, 刘蕊蕊, 等. 大黄素对哮喘小鼠肺组织形态及 BALF 中炎性细胞因子分泌水平的影响 [J]. *四川中医*, 2017, 35(4): 66-68.
- [40] Almunashiri S, Alhumaid A, Zhu Y, *et al.* TIMP-1 and its potential diagnostic and prognostic value in pulmonary diseases [J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2023, 1(2): 67-76.
- [41] 白蔷薇, 李翠凡, 李梦媛, 等. 大黄素对肺炎链球菌诱导的肺泡II型上皮细胞凋亡和炎症的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(24): 2959-2963.
- [42] Song X L, Liang J, Lin S Z, *et al.* Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective [J]. *Clin Transl Allergy*, 2024, 14(5): e12356.
- [43] Xue J Q, Zhou Q W. Effects of emodin on lung inflammation and intestinal microbes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Inflamm Res*, 2025: 9795-9809.
- [44] Zhou Y, Zhang F, Ding J. As a modulator, multitasking roles of SIRT1 in respiratory diseases [J]. *Immune Netw*, 2022, 22(3): e21.
- [45] 郭建新, 孙建奎, 张凤娟. 大黄素调控 sirt1/FOXO1 通路减轻脑卒中相关性肺炎大鼠的肺损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(12): 3014-3019.
- [46] Hill D B, Button B, Rubinstein M, *et al.* Physiology and pathophysiology of human airway mucus [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1757-1836.
- [47] Hossain R, Lee H J, Baek C H, *et al.* Emodin inhibited MUC5AC mucin gene expression via affecting EGFR-MAPK-Sp1 signaling pathway in human airway epithelial cells [J]. *Biomol Ther*, 2024, 32(6): 736.
- [48] Tanabe N, Matsumoto H. From mucus plugging to airway dilatation in chronic airway diseases: A perspective on the contribution of the airway microbiome and inflammation [J]. *Allergol Int*, 2026, 75(1): 32-41.
- [49] Qiu J Y, Ma L Q, Liu B B, *et al.* *Folium Sennae* and emodin reverse airway smooth muscle contraction [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(9): 1870-1880.

- [50] 邱俊莹. 番泻叶乙醇部提取物和大黄素舒张气管平滑肌的作用机理 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.
- [51] Xie Y, He Y, Liang J, *et al.* SIRT5 alleviated eosinophilic asthma through ROS inhibition and Nrf2/HO-1 activation [J]. *Inflammation*, 2025, 48(5): 3169.
- [52] Xue W H, Shi X Q, Liang S H, *et al.* Emodin attenuates cigarette smoke induced lung injury in a mouse model via suppression of reactive oxygen species production [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(11): 526-532.
- [53] Li S, Huang Q, He B. SIRT1 as a potential therapeutic target for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung*, 2023, 201(2): 201-215.
- [54] 张小红, 王红民, 李杨, 等. 大黄素对肺炎链球菌肺炎大鼠氧化应激损伤及 miR-34a/SIRT1 轴的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(6): 588-592.
- [55] Albano G D, Gagliardo R P, Montalbano A M, *et al.* Overview of the mechanisms of oxidative stress: Impact in inflammation of the airway diseases [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2237.
- [56] Nemmar A, Al-Salam S, Yuvaraju P, *et al.* Emodin mitigates diesel exhaust particles-induced increase in airway resistance, inflammation and oxidative stress in mice [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 215: 51-57.
- [57] Zeng D, Xie W, Xiang Y, *et al.* Emodin attenuates ozone-induced lung injury via TLR4/MYD88/NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Pharm Chem J*, 2023, 57(7): 957-964.
- [58] Abohalaka R. Bronchial epithelial and airway smooth muscle cell interactions in health and disease [J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): 1134-1141.
- [59] Liu Y, Li X, He C, *et al.* Emodin ameliorates ovalbumin-induced airway remodeling in mice by suppressing airway smooth muscle cells proliferation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106855.
- [60] Yi L, Liu J F, Deng M, *et al.* Emodin inhibits viability, proliferation and promotes apoptosis of hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells via targeting miR-244-5p/DEGS1 axis [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 252.
- [61] 张倩, 乔赞, 时宜蓉, 等. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路探讨针刺抗哮喘气道重塑的作用机制 [J]. 中国针灸, 2023, 43(6): 684-690.
- [62] Pang X, Shao L, Nie X, *et al.* Emodin attenuates silica-induced lung injury by inhibition of inflammation, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107277.
- [63] 袁晓芳, 王宋平. 大黄素对哮喘小鼠气道重塑的干预效果及机制 [J]. 广西医学, 2019, 41(11): 1410-1414.
- [64] Yang T, Wang J, Pang Y, *et al.* Emodin suppresses silica-induced lung fibrosis by promoting Sirt1 signaling via direct contact [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4643-4649.
- [65] Guan R, Zhao X, Wang X, *et al.* Emodin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 262: 161-172.
- [66] He H, Ji X, Cao L, *et al.* Medicine targeting epithelial-mesenchymal transition to treat airway remodeling and pulmonary fibrosis progression [J]. *Can Respir J*, 2023, 2023(1): 3291957.
- [67] Zhou L S, Gao R D, Hong H H, *et al.* Emodin inhibiting neutrophil elastase-induced epithelial-mesenchymal transition through Notch1 signalling in alveolar epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11998-12007.
- [68] Sun P, Zhang S, Wu D, *et al.* MiR-21 modulates proliferation and apoptosis of human airway smooth muscle cells by regulating autophagy via PARP-1/AMPK/mTOR signalling pathway [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 301: 103891.
- [69] Capuzzimati M, Hough O, Liu M. Cell death and ischemia-reperfusion injury in lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(8): 1003-1013.
- [70] 宋晓萍, 刘萍萍, 刘晓琳, 等. 大黄素调节 SIRT1/AMPK 信号通路对肺炎克雷伯菌致重症肺炎大鼠细胞自噬和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(1): 42-50.

[责任编辑 解学星]