

血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究进展

李陆军¹, 马 蓉², 曹 越²

1. 黑龙江中医药大学第一附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 天津中新药业集团股份有限公司 医药公司, 天津 300193

摘 要: 脓毒症是由于感染而引起的全身炎症反应综合征。血必净注射液是基于“菌毒炎并治”理念创制的中药复方制剂, 与其他药物联合应用, 在临床上治疗脓毒症效果确切。综述血必净注射液治疗脓毒症药理作用机制的研究进展, 包括蛋白家族(如高迁移率族蛋白、中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白、肌红蛋白等)、细胞因子(炎症因子、血管内皮因子)和生物酶类(基质金属蛋白酶-9、诱导型一氧化氮合酶), 以期更好地应用该药提供依据。

关键词: 血必净注射液; 脓毒症; 细胞因子; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)08-1548-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.032

Research progress on pharmacological mechanism of Xuebijing Injection in treatment of sepsis

LI Lujun¹, MA Rong², CAO Yue²

1. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Sale Company of Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Sepsis is a response syndrome caused by infection and systemic inflammatory. Xuebijing Injection is a Chinese materia medica compound formula which is based on "the principle of bacterial infection and treatment". It is used in combination with other drugs to treat sepsis with its definite effect. This review summarizes the research progress of pharmacological mechanism of Xuebijing Injection in the treatment of sepsis, such as protein family (high mobility group box protein, neutrophil translation controls tumor proteins, MYO), cell factor (inflammatory factor, vascular endothelial growth factor), and biological enzymes (MMP-9, iNOS), in order to provide a basis for better application of this medicine.

Key words: Xuebijing Injection; sepsis; cell factor; MMP-9

血必净注射液是由王今达教授在清代名方血府逐瘀汤的基础上创制的用于急救的中成药制剂, 组方根据“菌、毒、炎并治”的原则, 由川芎、红花、赤芍、当归和党参等中药材经过提取分离以及现代制剂技术加工成的注射液, 于2004年获得国家食品药品监督管理局批准, 以中药二类新药上市^[1-2]。该药具有疏经通络、活血化瘀和溃散毒邪等功效, 能够对抗细菌毒素、改善微循环、调节免疫反应, 常用于多器官功能不全及脓毒症。

脓毒症是由于感染而引起的全身炎症反应综合征, 常并发于严重的创伤、烧伤、休克、大手术后, 如果治疗不及时就会引起患者死亡。即使在发达的

美国, 每年有超过40万例脓毒症患者, 病死率超过30%, 脓毒症导致如此高的发病率与病死率一直无法得到有效控制^[3]。

血必净注射液单用或者与其他药物联合应用, 在临床上治疗脓毒症, 尤其是重症肺炎、感染、创伤和烧伤等引起的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunctions syndrome, MODS)的效果确切, 是防治脓毒症及所引起的MODS的临床一线用药, 使很多患者转危为安。近年来对于血必净注射液药理作用与临床应用的实验研究与理论研究论文很多, 但是探讨其作用机制的综述比较少。为了探讨该药在分子水平的药理作用机制, 以便更好地服务

收稿日期: 2018-05-02

第一作者: 李陆军, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药化学成分与制剂。Tel: 13904600581 E-mail: lilujun7@163.com

于临床,并避免使用中的不良反应,就血必净注射液治疗脓毒症药理作用机制做一综述。

1 蛋白家族

药物分子与特定的蛋白质作用,进而产生药理作用。而有些位于细胞膜上的蛋白质,能促进内源性递质或代谢产物的转运过程,发挥药物转运体的作用。目前研究的与血必净注射液作用机制相关的蛋白有高迁移率族蛋白、中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白、肾脏细胞凋亡及相关蛋白、活化蛋白 C、Claudin 蛋白等。

1.1 高迁移率族蛋白

Wang 等^[4]的实验研究发现高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 参与脓毒症的晚期发病过程,是内毒素导致死亡的炎症介质。赵士兵等^[5]为了探讨血必净治疗脓毒症的作用机制,通过大鼠尾 iv 内毒素 (LPS) 制作脓毒症大鼠模型,研究其 HMGB1 的变化规律,用血必净治疗后观测血清中 HMGB1 前后变化。将 50 只 Wistar 大鼠随机分为 5 组 (每组 10 只),正常组、LPS 模型组、LPS+血必净治疗组;LPS+治疗组再分为 3 个亚组,即 LPS 造模前 2 h 治疗 (C1) 组、造模后 2 h 治疗 (C2) 组、造模后 8 h 治疗 (C3) 组。血必净的剂量为 4 mL/kg,用生理盐水等体积稀释,每 12 h 注射 1 次;对照组和模型组注射等量生理盐水。5 组大鼠分别于造模后 4、12、24、48、72 h 尾静脉采血,采用 Western blot 法检测血清中 HMGB1 含量。结果,与正常组比较,模型组不同时间点血清中 HMGB1 含量均明显升高 ($P<0.05$);与模型组比较,C1、C2、C3 组在 12、24、48、72 h 的血清 HMGB1 含量均下降,其中 C3 组下降幅度小于 C1 和 C2 组 ($P<0.05$)。经过血必净治疗后,在造模后 12 h 血清中 HMGB1 水平较 LPS 模型组无明显下降,但在 24、48、72 h 均较模型组有下降,并且表现出峰值低、下降幅度大、显效晚和持续时间长的特点;于造模前 2 h 和造模后 2 h 开始用血必净治疗的大鼠,血清中 HMGB1 水平比较,在各时间点的差异无统计学意义,但较造模后 8 h 开始血必净治疗组血清中 HMGB1 水平下降,这说明将血必净应用于脓毒症的治疗可以降低其血清中 HMGB1 的水平,越是早期应用效果越好。

1.2 中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白

脓毒症是一种全身性炎症与抗炎反应失衡的炎症反应,其发病涉及多种途径。曾有研究显示,鲍

曼不动杆菌脓毒症大鼠外周血中的表达的中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白 (TCTP) 显著上调,提示 TCTP 可能在鲍曼不动杆菌脓毒症的发病中起重要作用^[6]。何先弟等^[7]为了探讨血必净注射液对鲍曼不动杆菌脓毒症大鼠 TCTP 表达的影响,将 42 只雄性 Wistar 大鼠,随机分为 3 组:对照组 ($n=6$)、脓毒症组 ($n=18$) 和血必净治疗组 ($n=18$)。给动物 ip 鲍曼不动杆菌悬液造模成功后,根据提取中性粒细胞的时间不同,把脓毒症组和血必净组大鼠分别随机分为 6、12、24 h 各 3 个亚组 ($n=6$)。造模 30 min 后,血必净治疗组尾静脉 iv 血必净注射液,剂量为 4 mL/kg,注射 1 次/6 h;脓毒症组 iv 相同剂量的生理盐水。Western-blotting 法检测中性粒细胞 TCTP 的表达,比较各个亚组 TCTP 的表达的差异。结果显示,脓毒症亚组中性粒细胞 TCTP 表达量较对照组均显著增高 ($P<0.05$);血必净组各亚组中性粒细胞 TCTP 表达量分别较脓毒症各对应亚组均降低 ($P<0.05$)。作者认为血必净在脓毒症治疗中的良好表现是否因为中性粒细胞表达 TCTP 下调,促进其凋亡增加,减少炎症介质的过度释放,起到缓解临床脓毒症状的作用。

1.3 肾脏细胞凋亡及相关蛋白

脓毒症可以导致肾小管细胞的凋亡,使 Bcl-2 表达增强,Bax 表达降低。有研究表明,脓毒症发生后,凋亡的 DNA 碎片从肾小管髓质分泌,脓毒症可以上调 Bax mRNA,下调 Bcl-2 mRNA^[9]。孙雪东等^[10]从细胞凋亡的角度出发,研究相关蛋白 Bcl-2、Bax 表达的变化,进一步研究血必净对脓毒性急性肾损伤 (sepsis-induced acute kidney injury, SI-AKI) 的保护作用及可能的机制。将 54 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组、脓毒症组、血必净组,每组 18 只;各组再分为 3 个亚组,每组 6 只。假手术组动物麻醉后开腹翻动肠道,随即关腹;脓毒症组和血必净组术后 0.5 h 分别尾静脉注射生理盐水或血必净注射液 4 mL/kg,每 12 h 给药 1 次。分别以术后 12、24、48 h 作为观察时间点,检测动物的血液生化指标;采用免疫印迹法测定 Bcl-2、Bax 的变化。结果显示血必净组动物能升高 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 的表达,保持 Bcl-2/Bax 的平衡,与脓毒症组相比有显著差异 ($P<0.01$)。在脓毒症发生 12 h 后 Bcl-2/Bax、Bcl-2 的改变不明显,但 Bax 的表达开始增强;在 24、48 h,血必净组 Bcl-2/Bax 的比值显著增加,Bax 的表达受到抑制,Bcl-2 被激活;

说明血必净可以抑制 Bax 蛋白的过度表达, 促进 Bcl-2 的合成, 保持 Bcl-2/Bax 的平衡。由此可见, 在脓毒症早期应用血必净可以改善脓毒症导致急性肾损伤的病理学改变, 保持 Bcl-2/Bax 的平衡, 减轻脓毒症导致的肾损伤。

1.4 活化蛋白 C

血必净注射液在改善脓毒症大鼠凝血功能异常方面有显著疗效, 其作用机制表现在对多种蛋白 mRNA 表达的调节方面^[11]。

李银平等^[12]为了探讨血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C (APC) 及其凝血功能的影响, 采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制备脓毒症大鼠模型。将 104 只雄性 Wistar 大鼠被随机分为正常对照组 ($n=8$)、假手术组 ($n=32$)、脓毒症模型组 ($n=32$) 和血必净治疗组 ($n=32$), 假手术组、脓毒症模型组和血必净治疗组按处死动物时间分为术后 12、24、48、72 h 4 个亚组 (均 $n=8$)。除正常对照组外, 其余各组动物分别于术后 2 h 给予生理盐水或血必净注射液 4 mL/kg。各亚组在相应时间点处死动物, 经腹主动脉取血, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血浆 APC。结果显示, 与正常对照组比较, 脓毒症组血浆 APC 含量均有不同程度的下降 ($P<0.05$), 给药后血浆 APC 浓度随时间延长逐渐升高, 虽然未达到正常水平, 但较脓毒症组显著提高。这就说明血必净注射液能提高脓毒症大鼠血浆 APC 含量, 明显改善其凝血功能。

1.5 Claudin 蛋白

刘梅等^[13]为了探讨血必净注射液对脓毒症大鼠肺损伤的治疗作用及其分子机制, 测定了脓毒症过程中肺组织 Claudin 蛋白的表达情况。100 只成年健康 SD 大鼠随机分为 4 组, 每组 25 只: 假手术组、不行盲肠结扎穿孔术 (CLP); 脓毒症组大鼠行 CLP; 血必净 3 h 组大鼠于 CLP 后 3 h ip 血必净注射液 2 mL/kg; 血必净 12 h 组大鼠于 CLP 后 12 h ip 血必净注射液 2 mL/kg。每组随机留取 8 只大鼠分析生存率。假手术组、脓毒症组、血必净 3 h 组大鼠在术后 6、15、24 h, 血必净 12 h 组大鼠在术后 15、24 h 各随机处死 5 只, 分别留取血液和肺组织标本, 采用免疫组织化学方法测定肺组织骨架蛋白 Claudin 4 蛋白表达情况。脓毒症组、血必净 3 h 组和血必净 12 h 组大鼠术后 6、15 和 24 h 的肺组织中 Claudin 4 蛋白表达阳性率均显著高于同时时间点的假手术组 (均 $P<0.01$), 可见早期使用血必净注射

液治疗可以有效地抑制脓毒症大鼠肺组织的炎症反应发生, 减轻肺损伤, 提高大鼠存活率, 其可能机制与抑制肺组织 Claudin4 白表达, 降低肺泡通透性有关。

1.6 肌红蛋白

急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分作为目前国际上广泛使用的对疾病的危重程度进行评估的方法, 反映了机体的应激状态及脏器功能^[14]。董瑶瑶等^[15]观察血必净注射液对脓症患者肌红蛋白 (MYO)、胱抑素 C (Cys C) 及尿肾损伤分子 1 (KIM-1) 的影响。选取重症医学科脓症患者为研究对象, 随机分为对照组和血必净组, 各 45 例。对照组给予脓毒症基础治疗; 治疗组同时予血必净注射液治疗 (血必净注射液 100 mL 静脉滴注, 1 次/d), 疗程均为 7 d。观察两组患者治疗前和治疗后 1、3、7 d 的 APACHE II 评分; 检测两组治疗前及治疗 3 d 和 7 d 血中肌酐 (SCr)、MYO、Cys C、KIM-1 等。结果两组患者中, 48 h 内每组 2 例死亡, 予以剔除, 最终纳入观察的各 43 例。两组治疗前 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义; 治疗 3 d、7 d 均较治疗前明显降低, 且治疗 7 d 时血必净组较对照组下降更为显著 ($P<0.05$)。两组治疗前 SCr、MYO、Cys C、KIM-1 水平比较差异均无统计学意义; 血必净组治疗后上述指标的改善程度均明显优于对照组, 以治疗 3 d 时改善更为显著 ($P<0.05$)。治疗 3 d 后, 两组 MYO、Cys C、Scr、KIM-1 较治疗 1 d 后有下降趋势; 但血必净组下降趋势更加明显, 且 SCr 及 KIM-1 低于治疗前 ($P<0.05$)。提示血必净注射液对于脓症患者有确切的肾脏保护功能, 可能与其降低 KIM-1 表达及 MYO 释放等有关。

2 细胞因子

细胞因子是免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低相对分子质量可溶性蛋白质, 具有调节固有免疫和适应性免疫、血细胞生成、细胞生长以及损伤组织修复等多种功能。细胞因子可被分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子超家族、集落刺激因子、趋化因子、生长因子等。血必净注射液对白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子超家族、血管内皮因子均有一定的作用。

2.1 炎症因子

张继翱等^[16]探讨血必净注射液治疗脓毒症致急性肾损伤 (AKI) 的临床疗效及对炎症因子的影

响。选取 80 例脓毒症伴发 AKI 者, 随机分为治疗组 ($n=42$) 和对照组 ($n=38$)。对照组按脓毒症指南予以常规治疗; 治疗组在常规治疗的基础上加用血必净注射液 50 mL 静滴, 2 次/d。疗程均为 10 d。观察两组患者治疗前及治疗后第 1、3、7、10 d 的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 及 APACHE II 评分的变化。结果, 与对照组比较, 治疗组治疗后 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平及 APACHE II 评分均明显下降 ($P<0.05$), 两组患者 28 d 病死率比较无统计学差异。血必净注射液可以有效地保护脓毒症所致 AKI 患者的肾功能, 并可改善患者病情及预后。主要机制可能与血必净注射液能够同时下调促炎因子与抗炎因子水平, 维持机体促炎-抗炎反应处于平衡状态, 减轻炎症介质导致的损伤有关。

孙梦杰等^[17]研究血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 表达的影响。将 30 只雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、血必净组、药代标示物组、左氧氟沙星组 (阳性对照组), 每组 6 只, 血必净组及药代标示物的给药剂量均为 10 mL/kg, 左氧氟沙星组的给药剂量为 0.83 mL/kg, 空白组给予生理盐水 10 mL/kg, iv 给药后采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制备脓毒症大鼠模型, 并于给药后 5 h 于大鼠眼眶静脉取血, 离心取上清液。将取得的上清液采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 分别检测 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 的含量。结果显示血必净组、左氧氟沙星组和药代标示物组在给药 5 h 后, 脓毒症模型大鼠血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-8 有显著降低说明血必净注射液以及其药代标示物能够显著抑制因炎症刺激造成的炎症因子的过度分泌。脓毒症模型大鼠静脉注射血必净注射液和其药代标示物 5 h 后, 大鼠血清中 IL-1、TNF- α 和 IL-8 水平显著性降低, 而 IL-6、IL-10 的分泌有降低的趋势, 但无统计学差异。说明血必净注射液的药代标示物羟基红花黄色素 A、芍药苷、芍药内酯苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷、阿魏酸、迷迭香酸、绿原酸、丹参素能够显著抑制因炎症刺激造成的细胞因子 IL-1、TNF- α 和 IL-8 的过度分泌, 且作用相当, 为进一步对血必净注射液药效成分的筛选提供了理论基础。

陈颖等^[18]观察并分析血必净对脓毒症大鼠心肌细胞功能的影响。取 36 只雄性 SD 大鼠, 随机分成假手术组、脓毒症模型组以及血必净治疗组, 每

组 12 只; 假手术组只进行开腹关腹操作, 模型组采用盲肠结扎并穿孔的方法造模, 血必净治疗组造模后立刻通过腹腔注射血必净 4 mL/kg。观察 12 h 后检测 TNF- α 、血清肌钙蛋白 (cTnI)、IL-1 β 以及脑钠肽 (BNP) 的含量。结果脓毒症状态下的 TNF- α 、cTnI、IL-1 β 以及 BNP 的水平明显升高, 注射血必净后明显降低。血必净可以改善脓毒症大鼠心肌细胞的功能, 可能与其下调 IL-1 β 、TNF- α 的水平有关。

刘梅等^[13]测定了脓毒症过程中血清促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 水平, 结果显示脓毒症组、血必净 3 h 组和血必净 12 h 组大鼠术后 6、15 和 24 h 的血清 IL-6 和 TNF- α 水平、均显著高于同时时间点的假手术组 ($P<0.01$),

2.2 血管内皮因子

王薇等^[19]为了探讨血必净注射液对脓毒症所致急性肾损伤的内皮及细胞外基质的保护作用, 将 30 只健康雄性 SD 大鼠, 采用 CLP 法制备脓毒症动物模型, 随机分为假手术组、生理盐水组和血必净治疗组, 每组 10 只。血必净治疗组经 CLP 后尾静脉注射血必净注射液 4 mL/kg, 术后 6 h 取肾组织进行研究, 经 RT-PCR 半定量检测肾组织中内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、MMP-9 和组织金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1) 的 mRNA 表达水平。结果显示, 与假手术组比较, 生理盐水组肾组织中 ET-1、iNOS、MMP-9 和 TIMP-1 的 mRNA 表达水平均明显升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 血必净治疗组肾组织中 ET-1、iNOS、MMP-9 和 TIMP-1 的表达水平明显低于生理盐水组 ($P<0.05$), 但仍高于假手术组 ($P<0.01$)。作者认为血必净注射液可通过降低肾组织 ET-1、iNOS、MMP-9 和 TIMP-1 的 mRNA 表达水平, 保护内皮及细胞外基质稳定性, 从而减轻脓毒症大鼠肾损伤。

3 生物酶

血必净注射液对生物酶类的作用靶点有基质金属蛋白酶-9 和诱导型一氧化氮合酶。

3.1 基质金属蛋白酶-9

脓毒症时经常发生血管内皮细胞 (VEC) 损伤, 炎症因子基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在其中的作用也逐渐受到关注^[20]。侯俊德等^[21]通过对脓毒症大鼠血清中 MMP-9 浓度的影响并结合肺脏形态学及超微结构的变化, 探讨血必净注射液对肺脏的保护作用及其作用机制。选用 45 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组, 即空白组 ($n=15$)、盐水组 ($n=15$)、血

必净治疗组($n=15$)。采用 CLP 法制备脓毒症模型,血必净组尾静脉 iv 血必净注射液 4 mL/kg, 盐水组 iv 相应体积的生理盐水。给药 6 h 后右颈总动脉处采血 2 mL, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 MMP-9 的量。结果盐水组、血必净组血清中 MMP-9 水平均显著高于空白组($P<0.01$);与盐水组比较,血必净组血清中 MMP-9 水平下降($P<0.01$)。血必净注射液可减少血清 MMP-9 水平,从而减轻肺血管内皮细胞损伤,改善脓毒症对肺脏的损害。

组织金属蛋白酶抑制物-1(TIMP-1)是 MMP-9 的抑制物,可与 MMP-9 的位点结合,从而发挥抑制作用。王薇等^[19]用 CLP 法制备脓毒症 SD 大鼠模型,经 RT-PCR 半定量检测肾组织中 MMP-9,发现血必净组 MMP-9 和 TIMP-1 的表达水平明显低于生理盐水组($P<0.05$),但仍高于假手术组($P<0.01$)

3.2 诱导型一氧化氮合酶

王薇等^[19]用 CLP 法制备脓毒症 SD 大鼠模型,血必净治疗组造模后尾静脉注射血必净注射液 4 mL/kg, 术后 6 h 取肾组织进行研究,经 RT-PCR 半定量检测肾组织中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。结果与假手术组比较,生理盐水组肾组织中 iNOS 的 mRNA 表达水平均明显升高($P<0.05$);血必净治疗组肾组织中 iNOS 的表达水平明显低于生理盐水组($P<0.05$)。研究的不足之处是仅测定了肾组织中的 mRNA 表达,未检测血液中的 mRNA 表达,且样本量过小,故其结果尚需进一步证实。

4 结语

近年来关于血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究涉及到蛋白(如高迁移率族蛋白、中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白、肌红蛋白等)、细胞因子(炎性因子^[22]、血管内皮因子)和酶类(基质金属蛋白酶-9、诱导型一氧化氮合酶),试验模型以动物为主。目前的研究显示血必净注射液对脓毒症的治疗作用体现了中药多成分、多靶点和多途径的作用特点。由于脓毒症发病的复杂性,经典药理学的实验研究一般只针对某一个病理特征或作用环节构建动物或细胞模型,通过药物对某些特定病理生化指标的改变来评价其疗效,对药物作用机制的阐明也多停留在某一特定的作用通路或靶点,因此得出的结果一般都呈碎片化的,难以避免片面性,难以整体反映中药复方对机体多方面的影响。

随着网络药理学的兴起,有人也做了血必净注

射液治疗脓毒症药理机制的探讨。冯燕燕等^[23]采用网络药理学研究方法,基于反向药效团匹配的靶标识别服务平台分析预测潜在作用靶点,综合血必净注射液的作用靶点和 OMIM 数据库中与脓毒症相关的疾病基因分析,采用 Cytoscape 软件构建血必净注射液治疗脓毒症的“成分-靶点-通路”网络模型。结果显示,血必净注射液中 21 个主要活性成分通过调控 HRAS、GSK3B、BTK 和 AK 等 550 个靶点,干预 B 细胞受体信号转导途径、血管内皮生长因子信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒作用和 Toll 样受体信号转导途径等 10 条通路发挥抗炎、调节免疫等作用。结果表明血必净注射液主要作用于丝裂原活化蛋白激酶信号通路、ErbB 信号通路、血管内皮生长因子信号通路、Fcεpsilon 受体 I 信号通路、T 细胞受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、B 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路、JAK-STAT 信号通路、补体和凝血级联等通路,通过调节 T 细胞、B 细胞和多种细胞因子(TNF-α、IL-6、血管内皮生长因子等)发挥抗炎、免疫的作用。

自从刘昌孝院士^[24]提出中药质量标志物(Q-Marker)的概念,所建立的思维模式和研究方法着眼于全过程的物质基础动态变化和质量的传递性与溯源性,有利于建立中药复方的质量控制及质量溯源体系。将网络药理学与 Q-Marker 两方面知识相结合,体内研究体外研究齐头并进,以临床疗效为指标,从质量传递与溯源、成分的有效性、成分可测性进行深入研究,期望能早日从分子或者原子水平阐明血必净注射液的作用机制,让更多的危重患者受益。

参考文献

- [1] 曹书华,王今达,李银平.从“菌毒并治”到“四证四法”—关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J].中国危重病急救医学,2005,17(11):641-643.
- [2] 郑粉双.血必净在脓毒症和多器官功能障碍综合征中的治疗进展[J].岭南急诊医学杂志,2010,15(5):423-424.
- [3] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [4] Wang H, Ward M F, Sama A E. Novel HMGB1-inhibiting therapeutic agents for experimental

- sepsis [J]. Shock, 2009, 32(4): 348-357.
- [5] 赵士兵, 何先弟, 汪华学, 等. 脓毒症大鼠血清高迁移率族蛋白 B1 的变化规律及血必净的干预效果研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6): 739-744.
- [6] 何先弟, 邹琪, 陈振东, 等. 鲍曼不动杆菌脓毒症大鼠中性粒细胞的蛋白质组学研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 32(5): 385-394.
- [7] 何先弟, 颜培娥, 邹琪, 等. 血必净对鲍曼不动杆菌脓毒症大鼠中性粒细胞翻译控制肿瘤蛋白表达的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 29-32.
- [8] 汪华学, 李微微, 柴继侠, 等. 激动黑皮质素 4 型受体对抗脓毒症诱导的肾脏损伤 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(5): 500-505.
- [9] Zhong F F, Wu C L, Sun X F, et al. Neural protective effects of Buyang Huanwu decoction combined with edaravone on mice of acute cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(11): 1392-1396.
- [10] 孙雪东, 严一核, 褚韦韦, 等. 血必净对脓毒症大鼠肾脏细胞凋亡及相关蛋白表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(2): 210-214.
- [11] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(8): 488-491.
- [12] 李银平, 郑贵军, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6): 361-364.
- [13] 刘梅, 邓星奇, 李文放, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠 Claudin 4 蛋白和辅助性 T 淋巴细胞 1 型表达的影响 [J]. 上海医学, 2015, 38(2): 133-138.
- [14] 吴海荣, 关云艳, 吴锡平. 血必净注射液对危重病患者体内 sTREM-1、IL-6、IL-10 的影响 [J]. 中国药房, 2012, 23(27): 2568-2570.
- [15] 董瑶瑶, 彭礼波, 黄云帆, 等. 血必净注射液对脓毒症患者 MYO、Cys C 及 KIM-1 的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 40-43.
- [16] 张继翱, 李家瑞, 乔佑杰, 等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症因子的影响 [J]. 天津中医药, 2016, 33(1): 13-17.
- [17] 孙梦杰, 屠亚茹, 欧阳慧子, 等. 血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 31(1): 13-15.
- [18] 陈颖, 岳彩芳, 徐健博, 等. 血必净对脓毒症大鼠心肌细胞功能的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(24): 2858-2859.
- [19] 王薇, 张玉想, 李宏山, 等. 血必净注射液对脓毒症所致急性肾损伤的内皮保护作用 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(3): 201-206.
- [20] Keck T, Balcom J H, Fernandez-del Castillo C, et al. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat [J]. Gastroenterology, 2002, 122: 1881.
- [21] 侯俊德, 宋子贤, 张玉相, 等. 血必净对脓毒症大鼠体内 MMP-9 水平的影响及对肺脏的保护作用 [J]. 河北医药, 2014, 36(5): 645-647.
- [22] 刁云锋, 张士俊, 赵万勇, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1188-1191.
- [23] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制 [J]. 药学报, 2017, 52(4): 556-562.
- [24] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.