

黄芪及其活性成分对脓毒症临床和药理作用的研究进展

谢 静¹, 龚易昕悦^{1,2}, 丁立生², 罗 培^{3*}, 青琳森^{2*}

1. 成都医学院药学院, 四川 成都 610500
2. 澳门科技大学 中药质量研究国家重点实验室, 澳门
3. 中国科学院成都生物研究所 天然产物研究中心, 四川 成都 610041

摘要: 脓毒症是临床危重病患者死亡的常见原因。中药黄芪由于具有补气升阳、托毒排脓的功效, 近年来, 临床上使用黄芪及其制剂用于脓毒症治疗的报道越来越多, 同时黄芪及其活性成分对脓毒症模型动物的干预效果及其机制研究也成为热点。主要从调节免疫功能、改善炎症反应和微循环障碍、改善多器官损伤等角度, 综述了黄芪药材及其活性成分在脓毒症的临床治疗和作用机制研究中的研究进展。

关键词: 黄芪; 黄芪注射液; 黄芪甲苷; 黄芪多糖; 脓毒症; 免疫调节; 抗炎与微循环改善; 多器官保护

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)08-2502-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.036

Progress in clinical and pharmacological studies of *Astragali Radix* and its active components against sepsis

XIE Jing¹, GONG Yi-xin-yue^{1,2}, DING Li-sheng², LUO Pei³, QING Lin-sen²

1. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China
2. State Key Laboratory for Quality Research in Chinese Medicines, Macau University of Science and Technology, Macau, China
3. Natural Products Research Center, Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China

Abstract: Sepsis is a common cause of death in critically ill patients. *Astragali Radix* has the effects of tonifying *qi*, lifting *yang*, discharging toxin, and expelling pus. In recent years, there are increasingly reports about *Astragali Radix* and its preparation used in the treatment of sepsis. At the same time, *Astragali Radix* and its active ingredients have become a hot spot in the research of its intervention effect and mechanism on sepsis model animals. In this paper, the research progress of *Astragali Radix* and its active components in the clinical treatment and mechanism of sepsis were summarized from the perspectives of regulating immune function, improving inflammatory response and microcirculation disturbance, and improving multi organ injury.

Key words: *Astragali Radix*; astragalus injection; astragaloside IV; *Astragalus* polysaccharides; sepsis; immune regulation; anti-inflammation and microcirculation improvement; multi-organ protection

脓毒症是重症医学面临的重要临床问题, 其发病率不断上升, 每年全球新增数百万脓毒症患者, 其中超过 1/4 的患者死亡^[1]。中西医结合治疗脓毒症的有效性、安全性已被证实, 可明显增强疗效、缓解病情、提高生存质量^[2]。黄芪作为补气诸药之最, 通过扶正固本的治法在临床上广泛应用于脓毒症及其并发症的治疗。本文以中国知网数据库、

Pubmed 数据库和 Web of Science 数据库为资料来源, 检索 2020 年 2 月之前发表的有关黄芪及其活性成分对脓毒症的临床和药理研究文献, 经过研读后共获得 57 篇文献。自 2006 年首篇文章发表以来的年度发文趋势见图 1。本文全面综述了黄芪药材、活性成分及其制剂对脓毒症的干预效果及可能药效靶点与作用机制, 其中通过调节免疫功能治疗脓毒

收稿日期: 2020-08-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21572219); 中国科学院“西部青年学者”项目 (2018XBZG_XBQNXX_A_005); 中国科学院战略生物资源服务网络计划项目 (ZSTH-031)

作者简介: 谢 静, 博士, 副教授, 从事天然药物化学研究。E-mail: aggic-xj@163.com

*通信作者: 罗 培 E-mail: pluo@must.edu.mo

青琳森 E-mail: qingls@cib.ac.cn

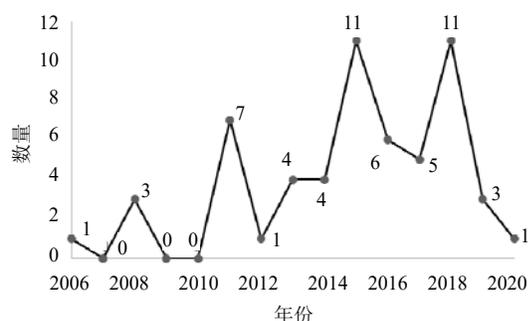


图1 黄芪及其活性成分对脓毒症的临床和药理研究文献的年度分布

Fig. 1 Annual distribution of clinical and pharmacological studies of *Astragalus Radix* and its active components in sepsis

症文献有 18 篇，占比 31.6%；通过调节微循环障碍和炎症反应治疗脓毒症文献有 8 篇，占比 14.0%；涉及治疗脓毒症并发症的文献有 26 篇，占比 45.6%；涉及多种机制治疗的文献 5 篇，占比 8.8%。

1 黄芪和脓毒症的概述

1.1 黄芪的活性成分及其药效作用

黄芪是来源于豆科植物的蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根，其主要活性成分是黄酮类、三萜皂苷类、多糖类。临床研究显示，黄芪具有调节免疫、抑制炎症反应、抗氧化、抗肿瘤、抗感染以及对心脑血管、肝脏、平滑肌的作用^[3-4]。多通路调节作用是中医药改善脓毒症免疫功能的极大优势^[5]。近年来，临床上使用黄芪及其制剂（黄芪注射液）用于脓毒症治疗的报道越来越多，同时黄芪及其活性成分黄芪甲苷（astragaloside IV, AS-IV）、黄芪多糖（astragalus polysaccharides, APS）对脓毒症动物的干预效果及其机制研究也成为热点。从现有文献来看，黄芪及其有效成分可以在细胞免疫、体液免疫、非特异性免疫等多方面改善免疫系统失衡和改善微循环障碍，同时积极治疗脓毒症带来的并发症^[6]。

1.2 脓毒症及其动物模型

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征，全球每年脓毒症的病例数仍在增加，如不及时治疗或治疗失败可能导致休克或多器官功能障碍综合征^[7]。随着研究的深入，发现脓毒症的发病机制极其复杂，目前的研究包括炎症反应、免疫功能、信号转导机制、凝血功能障碍等一系列问题，与机体多系统、多器官的生理病理情况密切联系。

实验室模拟人类脓毒症情况，建立不同动物模

型。综合文献分析^[8-10]，常用的脓毒症模型主要分为 3 种：（1）细菌感染，如腹腔污染和感染模型；（2）毒血症模型，如脂多糖注射；（3）屏障破坏性模型，如盲肠结扎穿孔。脂多糖给药和腹腔污染和感染模型相似，炎症反应更强、更快速，血清促炎细胞因子水平迅速升高，器官有氧化应激早期迹象，各器官有明显的免疫细胞浸润，是静电的脓毒症和脓毒症休克的微循环障碍的适用模型；盲肠结扎穿孔诱导的炎症反应相对较少，但炎症反应更为持久，适用于模拟给药导致脓毒症迟发性发展的模型。

2 黄芪及其活性成分对脓毒症的药效作用及其可能作用机制

2.1 调节免疫功能

脓毒症的主要发病机制包括免疫功能抑制，尽管免疫治疗可在一定程度上降低患者的病死率，但是临床仍缺乏较为理想的提高脓毒症患者的生存率的干预方法^[11]。各种实验证明，黄芪具有有效调节脓毒症免疫功能失衡的作用。

吴胜喜^[12]和陈扬波等^[13-16]观察治疗前后脓毒症患者的免疫功能、炎症细胞以及临床疗效的变化，发现相比于对照组，黄芪注射液通过改善非特异性炎症反应和促进特异性免疫系统恢复，从而实现改善脓毒症患者的病情。沈丽娟等^[17]研究发现服用不同剂量的黄芪颗粒均能改善免疫功能失衡，通过调节血小板活化因子（platelet activating factor, PAF）实现，作用随剂量升高而增加。Huang 等^[18]和袁保红等^[19]分别对脂多糖诱导的小鼠脓毒症前期的腹膜炎和盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠进行干预，发现 AS-IV 能增加中性粒细胞抗菌作用和降低小鼠各器官中细菌负荷量，从而实现免疫保护。于大猛^[20]研究发现黄芪注射液对盲肠结扎穿孔引发的脓毒症有调节免疫失衡作用。张小凡^[21]研究认为，APS 可能主要在脓毒症后期免疫抑制中发挥作用，通过对树突状细胞（dendritic cell, DC）干预进行保护。闫智杰等^[22]通过研究黄芪多糖对脓毒症大鼠细胞因子和免疫功能的影响，发现 APS 可以双向调节盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠的严重免疫紊乱，且可抑制炎症反应。涂丹娜等^[23]研究表明黄芪注射液可影响盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠辅助性 T 细胞功能，抑制大鼠的炎症反应，从而改善免疫失衡情况。研究^[24-26]表明 AS-IV 可以通过激活高迁移率族蛋白 1 抑制免疫功能，能够治疗高迁移率族蛋白 1 介导的炎症。Hou 等^[27]采用高、中、低剂

量 APS 检测其对脓毒症小鼠 T 细胞功能状态和表型的影响,不同浓度的 APS 对脓毒症的免疫抑制和器官损伤影响不一。侯静静等^[28]比较药物干预前后脓毒症患者的免疫细胞和细胞因子水平变化,发现黄芪注射液联合用药更能有效调整患者免疫功能失衡。朱美飞等^[29]研究黄芪注射液对盲肠结扎穿孔致脓毒症模型

大鼠胸腺细胞凋亡情况的情况。Liu 等^[30]认为 APS 可能通过抑制与 T 细胞 (Tregs) 结合的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 而抑制 CD4⁺CD25⁺T 细胞的活性,一定程度上可能通过激活烧伤感染小鼠的 CD4⁺T 细胞来触发 Th2 向 Th1 的转移。黄芪通过调节免疫功能防治脓毒症的机制见表 1。

表 1 黄芪通过调节免疫功能防治脓毒症的机制

Table 1 Mechanism of Astragali Radix in prevention and treatment of sepsis via regulating immune function

实验模型	药物	机制和靶点	文献
脓症患者	黄芪注射液	LYM↑, CD4↑, CD4/CD8↑, CD8↓, 自然杀伤细胞↓, IL-6↓, TNF-α↓, TLC↑, T 细胞↑	13-16
脓症患者	黄芪颗粒	T 细胞↑, B 细胞↑, PAF↑, 自然杀伤细胞↓	17
脓症患者	黄芪注射液+常规抗菌	IL-6↓, IL-1β↓, TNF-α↓, CD4↑, CD4/CD8↑, CD8↓, 自然杀伤细胞↑	28
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	TNF-α↓	20
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	CXCR2↑	19
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	APS	DC↑, CD4↑, T cells↑	21
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	T 细胞↑, CD4↑, CD4/CD8↑, IFN-γ↑, IL-4↓	23
高迁移率族蛋白 1 刺激小鼠	AS-IV	CD4 ⁺ ↓, CD25-T↓, IFN-γ↓, IL-4↑	24-26
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	APS	NF-κB↓, TNF-α↓, Th1/Th2↑, CD4 ⁺ ↑, CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑, CD8 ⁺ ↓	22
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	APS	T 细胞↓	27
脂多糖致脓毒症模型小鼠	AS-IV	CXCR2↑, GRK2↓	18
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	NF-κB↓, ERK1/2↓	31
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	Caspase-3↓, Bcl-2↑	29
烧伤感染小鼠	APS	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg↓, Foxp3↓, IL-10↓, IL-2↑, IL-2Rα	30

NKC-自然杀伤细胞 IL-6-白细胞介素-6 TNF-α-肿瘤坏死因子-α TLC-总淋巴细胞 CXCR2-CXC 型趋化因子受体 IFN-γ-γ 干扰素
 NF-κB-核转录因子-κB GRK2-G 蛋白偶联受体激酶 ↑表示上调 ↓表示下调,下同
 NKC-natural killer cell IL-6-interleukin-6 TNF-α-tumor necrosis factor-α TLC-total lymphocyte count CXCR2-CXC chemokine receptor 2
 IFN-γ-interferon-γ NF-κB-nuclear factor kappa B GRK2-g-protein coupled receptor kinase 2 ↑ means up-regulated ↓ means down-regulation,
 same as below

2.2 改善炎症反应和微循环障碍

炎症反应和微循环障碍是脓毒症治疗研究的热点和难点,黄芪在治疗脓毒症过程中能清除体内氧自由基、改善体内微循环、调控炎症因子水平等。刘赞等^[32]研究发现,黄芪注射液的早期干预,能调节脓毒症幼鼠的 P-选择素 (P-selectin)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT)、血小板 (platelet, PLT) 的水平,改善微循环障碍。Liu 等^[33-34]研究 APS 和布洛芬联合使用对盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠的抗炎效果更好。徐奇奇等^[35]研究发现黄芪注射液可抑制革兰阳性菌和革兰阴性菌脓毒症炎症反应中促炎因子的基

因和蛋白的表达,以及促进抗炎因子的基因和蛋白的表达。杨淼等^[36]研究发现,黄芪可能通过降低血浆内炎症因子实现抗脓毒性休克的作用。Liu 等^[31]发现 AS-IV通过抑制炎症反应和抑制淋巴细胞的凋亡来保护小鼠抵抗脓毒症,存活率显著提高。Zhang 等^[37]研究显示 AS-IV能调节 NF-κB 和核转录因子激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 信号通路,在心脏、主动脉、肾脏和肝脏都有观察到变化,从而有效预防或治疗脓毒症的炎症性疾病。莫菁莲^[38]发现 AS-IV对盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠的抗炎作用与调节蛋白 C 系统有关。孙良等^[39]研究发现丹红注射液和黄芪注射液可改善

重症脓毒症患者肾功能及微循环状态,二者在一定程度上有很好的效果,但不能改善患者预后。黄芪通过改善炎症反应和微循环障碍防治脓毒症的机制见表2。

表2 黄芪通过改善炎症反应和微循环障碍防治脓毒症的机制

Table 2 Mechanism of *Astragali Radix* in prevention and treatment of sepsis via improving inflammatory response and microcirculation disorders

实验模型	药物	机制和靶点	文献
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型幼鼠	黄芪注射液	P-selectin↓, TAT↓, PLT↑	32
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	APS	NF-κB↓, TNF-α↓, IFN-γ↓, IL-4↑	22
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	AS-IV	Cr↓, CK-MB↓, LDH↓, α-HBD↓, IL-6↓, HMGB-1↓, C5a↓, MPO↓, IL-10↑	40
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	APS+布洛芬	TNF-α↓, IL-6↓	33-34
脂多糖/LTA 感染人巨噬细胞	黄芪注射液	IL-8↓, IL-10↑	35
脂多糖致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	TNF-α↓, IL-6↓	36
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	TNF-α↓, IL-6↓, IL-10↓, CCL2↓, CAC12↓	31
脂多糖致脓毒症模型小鼠	AS-IV	NF-κB↓, AP-1↓, MCP-1↓, TNF-α↓, IL-6↓, TLR4↓	37
盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	MPO↓, NO↓, LDH↓, AST↓, ALT↓, iNOS↓, IL-1β↓, PC↑, EPCR↑	38
脓毒症患者	黄芪注射液	ET↓, SCr↓, BUN↓, PVD↑, PPV↑, MFI↑	39

CK-MB-肌酸激酶同工酶 LDH-乳酸脱氢酶 α-HBD-α-羟基丁酸脱氢酶 MPO-髓过氧化物酶 MCP-1-单核细胞趋化因子 AST-谷草转氨酶 ALT-丙氨酸转氨酶 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 EPCR-内皮细胞蛋白 C 受体 ET-内皮素 SCr-血清肌酐 BUN-尿素氮 PVD-灌注血管密度 PPV-灌注血管比例 MFI-微血管流动指数
 CK-MB-creatinine kinase-MB LDH-lactate dehydrogenase α-HBD-alpha-hydroxybutyric dehydrogenase MPO-myeloperoxidase MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1 AST-aspartate aminotransferase ALT-alanine transaminase iNOS-inducible nitric oxide synthase EPCR-endothelial cell protein C receptor ET-endothelin SCr-serum creatinine BUN-urea nitrogen PVD-perfusion vessel density PPV-proportion of perfusion vessels MFI-microvascular flow index

2.3 在脓毒症并发的器官损伤中的研究

2.3.1 改善心脏功能 脓毒症可导致心脏收缩和舒张功能障碍,心脏功能障碍是一种可逆的常见的脓毒症并发症,其发生增加了脓毒症患者的死亡率^[41]。黄芪有稳定血流动力学及改善心肌功能的作用,还能改善血液循环、增加心肌收缩力等,能降低患者的死亡率。

刘海峰等^[42]研究发现脂多糖致脓毒症模型小鼠的心肌纤维细胞 IL-1β 蛋白表达能被黄芪多糖抑制,从而改善脓毒症引起的心功能障碍。王艳等^[43]通过 RT-PCR 技术和 Western blotting 技术分别检测出 AS-IV 可减少盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠心肌中 Beclin1、p62、LC3 的蛋白及 mRNA 的表达。薛其骏^[44]和黄美红等^[45]发现黄芪注射液在常规的治疗和护理基础上,可显著减轻脓毒症并发的心肌损伤,改善心功能。黄鑫等^[40]研究发现,黄芪甲苷可以改善和保护脓毒症炎症影响的脏器功能,尤其

减轻心、肺、肾组织损伤。邵萍^[46]发现黄芪注射液可抑制蛋白质酪氨酸激酶/转导与转录激活因子信号通路转导活化,下调促炎因子和上调抗炎因子的释放,改善心肌细胞失衡和损伤。李梦非^[47]研究发现 AS-IV 具有保护脂多糖诱导的脓毒症心肌病的作用,保护机制可能与 NF-κB/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator- activated receptor alpha, PPARα) 信号通路有关。Wang 等^[48]对心肌细胞 H9C2 进行脂多糖处理,发现 AS-IV 可通过增加抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化以及下调参与炎症反应的炎症介质来预防脂多糖诱导的心肌细胞损伤。Zhao 等^[49]认为 AS-IV 通过激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶信号通路和抑制 NF-κB,显著减轻脂多糖诱导的心功能障碍和降低炎症介质的产生。程燕等^[50]研究表明 APS 能够改善脓毒症大鼠左心室的收缩和舒张情况,抑制大鼠心室肌中 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达,减轻心脏损害。

2.3.2 改善胰腺功能 重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 患者死亡重要原因主要是脓毒症和多器官功能障碍综合征。目前研究表明, SAP 继发腹腔感染是其后期死亡的独立危险因素, 因此有效预防腹腔感染所致的脓毒症, 是减少 SAP 引起的死亡的重要方式^[51]。王艳等^[52]还发现 AS-IV 能减少盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠胰腺中 Beclin1、p62、LC3 的蛋白和基因的表达, 从而减少胰腺自噬小体的形成。李宝贵等^[53-54]考察 APS 对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠的胰腺线粒体氧化应激损伤情况, 发现 APS 能减轻其氧化应激损伤。

2.3.3 减轻肝、肺、肾损伤 脓毒症最常见和最严重的并发症包括急性肝损伤^[55]、肺损伤^[56]和肾损伤^[57]。赖敏等^[58-59]研究发现 AS-IV 能够通过降低炎症反应, 提高转录因子 E2 相关因子 2 (transcription factor E2 associated factor 2, Nrf2) 和提高血红素氧化酶-1 (heme oxidase-1, HO-1) 的表达以及保护线粒体来减轻脓毒症肝损伤。罗成等^[60]研究发现 APS 能通过升高丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 水平以及促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartic acid protease 3, Caspase-3) 的表达, 有效减轻急性肝损伤。黄芪能抑制中性粒细胞在肺内积聚、过度活化, 减少氧自由基, 还因其免疫双向调节能力能够明显改善急性呼吸窘迫综合征^[41]。Huang 等^[61]研究显示 AS-IV 能够通过改善肺通气功能, 降低肺泡上皮和毛细血管通透性, 抑制肺部炎症反应, 对脓毒症诱导的肺损伤具有保护作用。张丽君^[62]通过检测肺组织病理损伤程度, 发现黄芪甲苷通过调控 Th17/Treg 细胞平衡, 提高脓毒症生存率和改善脓毒症小鼠机体后期免疫抑制。刘英志等^[63]研究证明, 在使用黄芪巴布贴剂治疗后, 患者尿素氮、肌酐等肾功能指标得到有效改善, 尿量增多。沈建明等^[64]利用黄芪注射液能减轻脓毒症大鼠肾损伤, 是通过抑制肾组织 NF- κ B 活性、下调 TNF- α 和 IL-1 β 水平实现的。苗友等^[65]研究表明黄芪注射液合用柴胡注射液对脓毒症导致的肾损伤都有一定的预防作用。Zhou 等^[66]认为 AS-IV 能通过下调细胞因子 CCR5 和磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 的表达, 提高抗氧化能力, 减轻脂多糖诱导的急性肾损伤。

2.3.4 减轻肠道损伤 腹腔炎症时, 肠黏膜损

伤, 通透性增强, 内毒素等刺激肠相关淋巴系统, 成为炎症介质的早期释放器官, 随着通透性的进一步增高, 进而还会感染其他脏器免疫系统, 成为全身炎症反应综合征 (system inflammatory reaction syndrome, SIRS) 的主要原因。近年实验室观察也提示黄芪能够有效抑制这类情况。Cui 等^[67]用黄芪水煎剂修复脂多糖所致的小鼠肠黏膜损伤, 发现黄芪能通过抑制炎症细胞因子的表达, 促进组织修复。杨淼等^[68]研究表明黄芪注射液对脂多糖诱导的肠系膜微循环障碍有改善作用, 这可能与抑制粒细胞黏附分子 CD_{11b} 和 CD₁₈ 的表达和肥大细胞脱颗粒有关。Xie 等^[69]认为 AS-IV 是通过抑制蛋白 RhoA/炎症小体 NLRP3 信号来改善脓毒症引起的肠道屏障功能障碍。陈希^[70]观察到黄芪注射液能抑制盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠肠道相关淋巴细胞的过度凋亡, 保护肠道屏障和改善肠道黏膜免疫功能。金水芳等^[71]研究发现黄芪注射液抑制脓毒症导致的肠道黏膜上皮细胞凋亡, 是通过维持 Bcl-2/Bax 的平衡而实现的。

黄芪防治脓毒症并发症的机制见表 3。

3 展望

脓毒症是重症监护室中常见的危重症之一, 具有病情发展迅速、临床病死率高 (30%~70%) 的特点, 现已超过心肌梗死成为了重症监护病房内患者死亡的主要原因。脓毒症患者多表现为气血毒瘀夹杂致病, 近代中医学者们针对其临床主要证候特征, 对脓毒症病理基础阐释的角度有所偏重和不同, 普遍认为脓毒症属于本虚标实之证, 其发病与感受邪毒、毒瘀内阻兼有正气不足等密切相关。因此, 使用益气扶正、活血解毒的中药具有较好的效果, 而黄芪具有“善达表益卫, 肥腠理, 使阳气和利, 自然生津生血”之功。本文综述了黄芪及其活性成分防治脓毒症的研究进展, 黄芪及其有效成分可以通过调节免疫功能、重建脓毒症炎症与微循环障碍的平衡、降低内毒素水平等多种途径治疗和预防脓毒症及其并发症, 具有很好的研究、应用和开发价值。然而, 目前对黄芪在脓毒症及其并发症中应用的研究仍不够深入, 大多集中在临床应用, 尚缺乏黄芪多成分、多靶点、多系统的药理作用与脓毒症复杂的发病机制的研究。现有临床证据多为小样本临床观察, 更没有规范的治疗方案, 缺乏随机、对照、大样本研究, 未能严格遵循循证医学要求, 使

表3 黄芪防治脓毒症并发症的机制

Table 3 Mechanism of *Astragali Radix* in prevention and treatment of sepsis complications

损伤器官	实验模型	药物	药效	机制和靶点	文献
心脏	脂多糖致脓毒症模型小鼠	APS	改善心功能障碍	pro-IL-1 β ↓, IL-1 β ↓	42
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	AS-IV	减少心肌自噬	Beclin↓, p62↓, LC3↓	43
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	AS-IV	改善心功能损伤	LDH↓, CK-MB↓, α -HBD↓	40
	脓毒症患者	黄芪注射液	减轻心肌损伤	cTnI↓	44-45
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型幼鼠	黄芪注射液	改善心肌损伤和失衡	IL-6↓, IL-10↑	46
	脂多糖致脓毒症模型小鼠	AS-IV	改善心肌功能	EF↑, FS↑, LVIDd↑, LVIDs↑, FFA↓, TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-6↓, ATP/AMP↑, ADP/AMP↑, PPAR α ↑, ATP5D↑	47
	脂多糖诱导 H9C2 心肌细胞	AS-IV	预防心肌细胞损伤	SOD↑, MDA↓, LDH↓, CK↓, TNF- α ↓, IL-6↓, NF- κ B↓	48
	脂多糖致脓毒症模型小鼠	AS-IV	减轻心功能障碍	PI3K/AKT↓, NF- κ B↓, LDH↑, cTnI↑, TNF- α ↓, IL-6↓, MCP-1↓, IL-1 β ↓	49
	脂多糖致脓毒症模型大鼠	APS	减轻心脏损伤	TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-6↓	50
	胰腺	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	AS-IV	减少胰腺腺泡细胞自噬	Beclin↓, p62↓, LC3↓
			减轻胰腺线粒体氧化应激损伤	SOD↑, GSH-Px↑, NO↓, MDA↓	53-54
肝	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	AS-IV	保护肝损伤	Nrf2↑, HO-1↑, TNF- α ↓, IL-6↓, MDA↓, SOD↓	58-59
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	APS	减轻急性肝损伤	MDA↓, Caspase-3↓, ICAM-1↓	60
肺	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	减轻急性肺损伤	PaO ₂ ↑, TNF- α ↓, IL-6↓	61
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠	AS-IV	减轻肺损伤	Th17↑, Treg↓, CD3↑, CD4↑, Foxp3↑, IL-10↑, IL-6↓, TNF- α ↓, IL-17A↓	62
肾	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	减轻急性肾损伤	NF- κ B↓, TNF- α ↓, IL-1 β ↓	64
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪+柴胡注射液	预防急性肾损伤	SCr↓	65
	脂多糖致脓毒症模型小鼠	AS-IV	减轻急性肾损伤	CCR5↓, p-ERK↓, TNF- α ↓, IL-6↓, GSH↓, ROS↑	66
	脓毒症患者	黄芪巴布贴	减轻急性肾损伤	BUN↓, Cr↓	63
肠道	脂多糖致脓毒症模型小鼠	黄芪水煎剂	减轻肠黏膜损伤	TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-6↓, IL-4↓	67
	脂多糖致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	改善肠系膜微循环障碍	CD11b↓, CD18↓	68
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型小鼠、Caco-2 细胞	AS-IV	减轻肠屏障功能障碍	RhoA/NLRP3↓	69
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	保护肠道免疫屏障	Caspase-3↓, IgA↑, sIgA↑	70
	盲肠结扎穿孔致脓毒症模型大鼠	黄芪注射液	抑制肠道黏膜上皮细胞凋亡	Bcl-1↑, Bax↓	71

CTn I-心肌肌钙蛋白 I FFA-游离脂肪酸 SOD-超氧化物歧化酶 CK-肌酸激酶 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 Foxp3-翅膀状螺旋转录因子 ROS-活性氧簇 IgA-免疫球蛋白 A sIgA-分泌型免疫球蛋白 A

CTn I-cardiac troponin I FFA-free fatty acid SOD-superoxide dismutase CK-creatine kinase GSH-Px-glutathione peroxidase Foxp3-forkhead box P3 ROS-reactive oxygen species IgA-immunoglobulin A sIgA-secretory immunoglobulin A

结论缺乏科学性及可靠性,也不利于推广应用,不符合现代中药的发展要求。因此,还需进一步的药理学实验和临床实验研究,确定黄芪及其活性成分在脓毒症及其并发症的治疗机制,为治疗脓毒症提供更加明确的治疗依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 365-367.
- [2] 李慕云, 苏和, 张雪峰, 等. 脓毒症的中医药诊治进展 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 371-373.
- [3] Fu J, Wang Z H, Huang L F, *et al.* Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi) [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1275-1283.
- [4] Zhang C H, Yang X, Wei J R, *et al.* Ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, toxicology and clinical applications of *Radix Astragali* [J]. *Chin J Integrat Med*, 2021, 27(3): 229-240.
- [5] 胡冠宇, 胡亚坤, 胡伊人, 等. 中医药对脓毒症免疫调节的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 930-933.
- [6] 陈希, 李国平. 黄芪及其在脓毒症中的应用 [A] // 江西省第八次中西医结合危重病、急救医学学术研讨会论文集 [C]. 南昌: 江西省中西医结合学会, 2013: 5.
- [7] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Critical Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [8] Buras J A, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: Setting the stage [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(10): 854-865.
- [9] Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 60.
- [10] 王欢, 郝舒捷, 唐小晓. 关于脓毒症动物模型建立的基础研究 [J]. 大连大学学报, 2018, 39(6): 58-62.
- [11] 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(5): 434-439.
- [12] 吴胜喜. 黄芪注射液对脓毒症患者免疫功能的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [13] 陈扬波. 黄芪注射液对脓毒症的临床疗效及作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [14] 陈扬波, 张庚, 胡马洪, 等. 黄芪注射液对脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(12): 1699-1702.
- [15] 陈扬波, 庚, 胡马洪, 等. 黄芪注射液对脓毒症患者淋巴细胞亚群的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(8): 438-440.
- [16] 陈扬波, 张庚, 胡马洪, 等. 黄芪注射液对脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(12): 1699-1701.
- [17] 沈丽娟, 吴锡平, 关云艳, 等. 不同剂量黄芪对脓毒症患者免疫功能和血小板活化因子的干预研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 135-138.
- [18] Huang P, Lu X Y, Yuan B H, *et al.* Astragaloside IV alleviates *E. coli*-caused peritonitis via upregulation of neutrophil influx to the site of infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 377-382.
- [19] 袁保红, 黄萍, 邓鑫梦, 等. 黄芪甲苷在盲肠末端结扎穿孔诱导脓毒症小鼠中的保护作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1452-1456.
- [20] 于大猛. 黄芪注射液对脓毒症大鼠 TNF- α 、PMN 吞噬功能及胸腺指数影响的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(6): 663-664.
- [21] 张小凡. 黄芪多糖通过干预 CLP 小鼠 DC 细胞对脓毒症的影响及机制研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [22] 闫智杰, 贾宝辉, 陈军喜, 等. 黄芪多糖对脓毒症大鼠核因子- κ B 和 Th1/Th2 型细胞因子及 CD4⁺/CD8⁺ 比值的影响 [J]. 江西医药, 2011, 46(8): 703-705.
- [23] 涂丹娜, 周小勤, 舒俊华. 黄芪对脓毒症大鼠辅助性 T 细胞功能的影响及意义 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(7): 964-966.
- [24] 黄立锋, 李金凤, 姚咏明, 等. 黄芪甲苷在体内对高迁移率族蛋白 B1 介导小鼠调节性 T 淋巴细胞免疫表型的作用 [J]. 广东医学, 2018, 39(13): 1937-1941.
- [25] 李金凤, 黄立锋, 姚咏明, 等. 黄芪甲苷在体外对高迁移率族蛋白 B1 介导小鼠调节性 T 淋巴细胞免疫功能的影响 [J]. 北京中医药, 2014, 33(11): 852-856.
- [26] Li J F, Huang L F, Wang S Z, *et al.* Astragaloside IV attenuates inflammatory reaction via activating immune function of regulatory T-cells inhibited by HMGB1 in mice [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3217-3225.
- [27] Hou Y C, Wu J M, Wang M Y, *et al.* Modulatory effects of *Astragalus* polysaccharides on T-cell polarization in mice with polymicrobial sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 10.
- [28] 侯静静, 徐慕娟, 黄俊城, 等. 黄芪注射液治疗脓毒症患者前后免疫细胞及细胞因子水平变化 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 1876-1878.

- [29] 朱美飞, 黄立权, 江荣林, 等. 黄芪注射液对脓毒症大鼠胸腺细胞凋亡保护作用的研究 [J]. 中国中医药科技, 2016, 23(3): 270-272.
- [30] Liu Q Y, Yao Y M, Yu Y, *et al.* Astragalus polysaccharides attenuate postburn sepsis via inhibiting negative immunoregulation of CD4⁺ CD25 (high) T cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e19811.
- [31] Liu R, Jiang H Q, Tian Y, *et al.* Astragaloside IV protects against polymicrobial sepsis through inhibiting inflammatory response and apoptosis of lymphocytes [J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 315-323.
- [32] 刘赞, 余伟, 程鹏, 等. 黄芪注射液干预对脓毒症幼鼠P-选择素、凝血酶-抗凝血酶复合物、血小板的影响 [J]. 江西医药, 2019, 54(10): 1189-1192.
- [33] Liu L, Chen S B, Xu X Y, *et al.* Astragalus polysaccharides combined with ibuprofen exhibit a therapeutic effect on septic rats via an anti-inflammatory cholinergic pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3127-3130.
- [34] 刘丽. 黄芪多糖联合布洛芬对脓毒症大鼠炎症反应的影响及机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [35] 徐奇奇, 高红梅, 窦琳, 等. 黄芪注射液对脓毒症炎症反应调控作用的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 180-183.
- [36] 杨淼, 刘玉玉, 李淑娟. 黄芪注射液对脓毒性休克大鼠循环功能的影响 [J]. 河北医药, 2011, 33(12): 1789-1791.
- [37] Zhang W J, Frei B. Astragaloside IV inhibits NF- κ B activation and inflammatory gene expression in LPS-treated mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 274314.
- [38] 莫菁莲. 黄芪甲苷对脓毒症小鼠的保护作用研究 [J]. 中国热带医学, 2013, 13(8): 941-943.
- [39] 孙良, 李丕宝, 孙先义. 丹红注射液与黄芪注射液对重症脓毒症患者肾功能及微循环的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(29): 92-94.
- [40] 黄鑫, 尹鑫, 马世玉, 等. 黄芪甲苷对脓毒症大鼠脏器的影响 [J]. 广东医学, 2018, 39(3): 340-345.
- [41] 徐赫, 姜晓明, 王瑞霞, 等. 黄芪注射液对感染性休克后多器官功能障碍干预的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1485-1487.
- [42] 刘海峰, 谢田田, 刘婷婷, 等. 黄芪多糖抑制 IL-1 β 表达及改善脓毒症小鼠心功能研究 [J]. 中国热带医学, 2018, 18(8): 757-760.
- [43] 王艳, 芦照清, 陈諳, 等. 黄芪甲苷减少脓毒症大鼠心肌自噬的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 203-206.
- [44] 薛其骏. 黄芪注射液治疗脓毒症合并心肌损伤 28 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(12): 85.
- [45] 黄美红, 黄可可, 林茂恩, 等. 黄芪注射液治疗脓毒症心肌损伤疗效及护理观察 [J]. 新中医, 2015, 47(4): 301-302.
- [46] 邵萍. 黄芪注射液对脓毒症幼鼠心肌损伤的保护作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [47] 李梦非. 黄芪甲苷对脂多糖诱导的小鼠脓毒症心肌病的保护作用及其机制 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.
- [48] Wang S G, Xu Y, Xie H, *et al.* Astragaloside IV prevents lipopolysaccharide-induced injury in H9C2 cardiomyocytes [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(2): 127-132.
- [49] Zhao P, Wang Y, Zeng S, *et al.* Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5): 428-433.
- [50] 程燕, 陈志明, 李莉, 等. 黄芪多糖对脓毒症大鼠心脏功能及炎症因子水平的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(5): 354-359.
- [51] 周磊, 刘苏来, 成伟. 重症急性胰腺炎继发脓毒症危险因素分析 [J]. 实用休克杂志, 2018, 2(4): 219-223.
- [52] 王艳, 周杰, 肖红丽, 等. 黄芪甲苷减少脓毒症大鼠胰腺腺泡细胞自噬的实验研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(16): 1700-1703.
- [53] 李宝贵, 王丹丹, 解珂, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠胰腺线粒体氧化应激损伤的保护作用 [J]. 江苏医药, 2011, 37(8): 894-896.
- [54] 李宝贵. 黄芪多糖对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠胰腺线粒体氧化应激损伤保护作用的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [55] 曹瑛, 栾正刚, 王亮, 等. 脓毒症相关肝损伤临床特点及预后分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(2): 163-167.
- [56] 韩云, 赖芳, 麦舒桃. 中医药疗法治疗脓毒症所致 ALI、ARDS 的临床及实验研究进展 [A] // 2011·中国医师协会中西医结合医师大会论文集 [C]. 广州: 中国医师协会, 2011: 1079-1091.
- [57] Mayeux P R, MacMillan-Crow L A. Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: Implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(2): 139-155.
- [58] 赖敏. 黄芪甲苷对 SD 大鼠脓毒症性肝损伤模型 Nrf2/HO-1 表达的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2015.

- [59] 赖敏, 欧阳文献, 刘娜, 等. 黄芪甲苷对大鼠脓毒症肝损伤疗效及对 TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. 医学临床研究, 2014(10): 1900-1903.
- [60] 罗成, 沈娜. 黄芪多糖对 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肝损伤 MDA、caspase-3 和 ICAM-1 的影响研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(11): 1641-1646.
- [61] Huang R Q, Li M. Protective effect of Astragaloside IV against sepsis-induced acute lung injury in rats [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(3): 341-347.
- [62] 张丽君. 黄芪甲苷调控 Th17/Treg 细胞平衡介导抗脓毒症作用机制的研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [63] 刘英志, 邝炜坚, 罗志东, 等. 黄芪巴布剂贴脐治疗脓毒症急性肾损伤患者对肾功能的影响 [J]. 辽宁医学杂志, 2015, 29(3): 174-175.
- [64] 沈建明, 沈蕾, 田少江, 等. 黄芪注射液对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. 重庆医学, 2011, 40(16): 1619-1621.
- [65] 苗友, 李家瑞, 曹书华. 中药注射液预防脓毒症大鼠急性肾损伤的研究观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(4): 355-357.
- [66] Zhou W, Chen Y, Zhang X Y. Astragaloside IV alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through down-regulating cytokines, CCR5 and p-ERK, and elevating anti-oxidative ability [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1413-1420.
- [67] Cui Y Z, Wang Q J, Sun R, et al. *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge repairs intestinal mucosal injury induced by LPS in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 230.
- [68] 杨淼, 刘玉玉, 李淑娟. 黄芪注射液对内毒素诱导大鼠肠系膜微循环障碍改善作用的实验研究 [J]. 河北医药, 2011, 33(9): 1290-1293.
- [69] Xie S H, Yang T, Wang Z F, et al. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106066.
- [70] 陈希. 黄芪对脓毒症大鼠肠道相关淋巴细胞凋亡的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [71] 金水芳, 江荣林, 雷澍. 黄芪注射液对脓毒症大鼠肠道黏膜上皮细胞的保护作用及其机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(6): 482-486.

[责任编辑 潘明佳]