

桔梗汤及其活性成分治疗急性肺损伤的作用机制研究进展

范文京, 任娟宁, 战秀俊, 李彤, 雷鹏, 任晓亮, 姜苗苗*

天津中医药大学, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 桔梗汤是治疗咽喉肿痛、咳嗽的基本药方, 现代药理研究表明其具有较好的清热解毒、润肺止咳祛痰、抗炎、抗菌、抗病毒等功效, 在临床上主要用于治疗咽喉炎症和肺部疾病。而急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是临床上常见的死亡率较高的疾病之一, 严重影响患者的生命质量。其发病机制复杂, 目前并没有特效的治疗方案和药物。中医学主要采用辨病与辨证相结合的方法应用中药复方或单味中药来防治 ALI, 并取得了一定疗效。大量研究表明桔梗汤中桔梗和甘草的化学成分对肺部炎症损伤具有保护作用。从该复方的古籍溯源、活性成分、作用机制等方面对其治疗 ALI 进行整理和分析, 为其进一步开发和治疗肺部疾病提供依据。

关键词: 桔梗汤; 三萜皂苷类; 黄酮类; 急性肺损伤; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)04-1230-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.031

Research progress on mechanism of Jiegeng Decoction and its active components in treatment of acute lung injury

FAN Wen-jing, REN Juan-ning, ZHAN Xiu-jun, LI Tong, LEI Peng, REN Xiao-liang, JIANG Miao-miao

State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Jiegeng Decoction (桔梗汤) is the basic prescription for the treatment of sore throat and cough. Modern pharmacological studies have shown that Jiegeng Decoction has better effects of clearing heat and detoxification, lung moistening, relieving cough and removing phlegm, anti-inflammatory, antibacterial and antiviral, which is mainly used in the treatment of throat inflammation and lung diseases. Acute lung injury (ALI) is one of the common diseases with high mortality in clinic, which seriously affects the life quality of patients. Its pathogenesis is complex, and there is no specific treatment prescription and drug at present. In traditional Chinese medicine, ALI is mainly prevented and treated by combination of disease differentiation and syndrome differentiation, using traditional Chinese medicine compounds or single traditional Chinese medicine, and has achieved certain curative effects. A large number of studies have shown that the chemical components of Jiegeng (*Platycodonis Radix*) and Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) in Jiegeng Decoction have the protective effect on the injury of pneumonia. Therefore, this paper sorted out and analyzed the treatment of ALI from the aspects of its ancient book traceability, active composition, and action mechanism, so as to provide the basis for further development and treatment of lung diseases.

Key words: Jiegeng Decoction; triterpene saponins; flavonoids; acute lung injury; mechanisms

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种肺血管通透性增加引起的非心源性肺水肿从而导致低氧性呼吸功能不全的肺部炎症综合征。ALI 如果得不到及时有效的治疗, 将会发展到严重阶段, 被称为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress

syndrome, ARDS), 所以早期控制病情的发展对改善患者的预后有重要意义^[1]。尽管目前临床已有糖皮质激素及西医等治疗方法, 但会产生很多不良反应, 不能达到理想的治疗效果, 目前总体上缺乏特效的药物及方法, 所以临床上 ALI 的发病率及病死

收稿日期: 2021-10-11

基金项目: 天津市科技计划项目 (20ZYJJC00120); 天津市自然科学基金资助项目 (18JCZDJC97700)

作者简介: 范文京 (1997—), 女, 山西忻州人, 硕士研究生在读, 从事中药化学方面的研究。Tel: 15871799495 E-mail: fwj4239328@163.com

*通信作者: 姜苗苗 (1982—), 女, 辽宁沈阳人, 研究员, 博士, 从事中药药效物质基础及质量控制研究。

Tel: 15822829059 E-mail: miaomiaojiang@126.com

率依然很高^[2]。另外, ALI/ARDS 多属中医学的“喘证”“脱证”“结胸”范畴, 近年来, 以桔梗汤为主的中药复方在治疗 ALI/ARDS 方面显示出巨大优势^[3]。桔梗汤包括桔梗和甘草 2 味药, 甘草因其对机体生理功能的影响最小, 具有非特异性的作用, 无论病理状态如何, 都有治疗作用, 故许多含甘草的中药方剂可作为治疗炎症性疾病的候选药物; 桔梗入肺, 偏行于气分, 使肺气运行通畅; 桔梗和甘草配伍, 其药效可得到更充分的发挥, 并扩大其临床应用范围^[4-5]。本文从桔梗汤的古籍溯源、化学成分、药理作用等方面对其治疗 ALI 的作用进行系统性阐述。

1 古籍溯源

桔梗汤最初记载于张仲景的《伤寒论·辨少阴病脉证并治》: “少阴病, 二三日, 咽痛者, 可与甘草汤; 不差者, 与桔梗汤”^[6]。《金匮要略》中“咳而胸满, 振寒脉数, 咽干不渴, 时出浊唾腥臭, 久久吐脓如米粥者, 为肺痈, 桔梗汤主之”^[7]。《伤寒论》中以桔梗汤治疗少阴咽痛, 故而以少阴热症明显; 《金匮要略》中桔梗汤治疗本脏肺痿肺痈引起的咳嗽上气^[5]。可见, 历代医家普遍认为, 桔梗汤是治疗肺部疾病的重要方剂。

桔梗-甘草为中药临床常用药对, 因其只有 2 味药, 故是治疗咽喉肿痛的最基本配方, 也是治疗肺病的传统方剂, 后世又称甘洁汤^[7-8]。桔梗汤的加味药方中虽然主治各有不同, 但异中有同, 均可治疗由肺部疾病引起的炎症、咳嗽等。在《内台方议》中桔梗为君药, 治疗阴虚肺伤的慢性衰弱疾病, 甘草为臣药, 二者联合使用可使气由下而出。《伤寒大白》中桔梗、甘草联合使用可开肺清肺, 使肺中郁

结散开^[9]。一些经典名方也是由桔梗汤对加减方演化而来, 如“清金化痰汤”“托里消毒散”“清肺汤”等, 还有“败毒散”“银翘散”“桑菊饮”“葱豉桔梗汤”“柴葛解肌汤”等也都含有桔梗、甘草, 由此可见桔梗汤的应用非常广泛^[10-11]。

2 桔梗汤治疗 ALI 的活性成分

经查阅文献, 桔梗和甘草的化学成分的结构类型包括黄酮类、三萜皂苷类、酚酸类及其他成分等。最早从桔梗中分离得到的黄酮类成分是一种花色色素, 此外又从其种子和地上部分分离到槲皮素(或木犀草素)-7-O-芸香糖苷(或葡萄糖苷)、黄杉素、木犀草素、芹菜素等黄酮类化合物^[12-13]。甘草中的黄酮类成分主要包括甘草素、异甘草素、甘草苷等活性成分^[14]。

三萜皂苷类成分在桔梗中主要是含有双糖链的齐墩果烷型, 根据桔梗皂苷苷元的类型主要分为桔梗皂苷型、远志皂苷型、桔梗二酸型、桔梗皂苷内酯型、其他非典型, 糖基主要有 D-芹糖、L-鼠李糖、D-木糖、L-阿拉伯糖、D-葡萄糖及其衍生物, 齐墩果烷型三萜皂苷是其治疗 ALI 的主要活性成分^[15]。甘草中的三萜皂苷类成分多为 3β-羟基齐墩果烷型, 其糖基成分主要包括葡萄糖、鼠李糖、芹菜糖和葡萄糖醛酸。如甘草酸是以钙盐、钾盐、镁盐的形式存在于甘草根中含量最多的成分, 是一种齐墩果烷型三萜皂苷, 在肠道中代谢为甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)被吸收^[14]。此外, 还含有棕榈酸、油酸、咖啡酸、绿原酸、没食子酸类、鞣花酸、苯丙酸等酚酸类化合物及其衍生物^[16]。桔梗汤治疗 ALI 的活性成分及其结构见表 1 和图 1。

表 1 桔梗汤治疗 ALI 的活性成分及其作用机制

Table 1 Active components of Jiegeng Decoction in treating ALI and their mechanism

活性成分	所属类型	作用机制	文献
甘草查耳酮 A	黄酮类	(1) 阻断细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)/核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB) 途径来抑制炎症介质的高表达、调节氧化/抗氧化失衡、下调金属蛋白酶, 从而发挥对 ALI 小鼠的保护作用; (2) 通过 NF-κB 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号途径降低肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6 表达从而缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 所致的 ALI 的炎症反应; (3) 提高金葡菌感染小鼠的存活率, 降低肺部载菌量, 改善 ALI 病理形态; (4) 通过阻断 NF-κB 抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB) 依赖的 NF-κB p65 激活以及 ERK1/2 MAPK 激活来调控香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE) 诱导的上皮细胞表达细胞因子和金属蛋白酶; (5) 降低酸性哺乳动物几丁质酶等 mRNA 的表达以及血清卵清蛋白特异性免疫球蛋白 E 和 G 的水平, 还可抑制 NO、IL-6、前列腺素 E ₂ (prostaglandin E ₂ , PGE ₂) 和活性氧(reactive oxygen species, ROS) 的产生	17-22

续表 1

活性成分	所属类型	作用机制	文献
甘草查耳酮 B/D	黄酮类	抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的激活, 降低 NO、TNF- α 、人巨噬细胞趋化蛋白-1 (human macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、NF- κ B、ROS、IL-6 和 PGE ₂ 的活性	23
甘草查耳酮 C	黄酮类	降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达和活性, 并调节超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的抗氧化网络活性	24
甘草查耳酮 E	黄酮类	抑制 iNOS、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)、p38 MAPK、IL-12 p40 的表达, 以及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和细胞外 ERK1/2 的磷酸化	25-26
甘草苷	黄酮类	通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /核转录因子 Nur77/c-Jun 信号通路抑制 LPS 诱导的 ALI	27
甘草素	黄酮类	以剂量相关的方式显著降低了金黄色葡萄球菌 α -溶血素的分泌, 同时保护人肺细胞 A549 免受 α -溶血素介导的损伤	28
异甘草素	黄酮类	(1) 通过激活核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear transcription factor E2 related factor 2, Nrf2) 通路减轻炎症及氧化应激反应, 从而对 LPS 诱导 ALI/ARDS 有保护作用; (2) 提高金黄色葡萄球菌感染小鼠的存活率, 降低肺部载菌量, 改善 ALI 病理形态; (3) 通过激活过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 和抑制 NF- κ B 活化来抑制 LPS 诱导的肺损伤的炎症	29-31
甘草酸	三萜皂苷类	(1) 抑制小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1) /NF- κ B 信号通路的激活, 从而降低 ALI 中 IL-1 β 、COX-2、MCP-1、高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box protein1, HMGB1) 表达; (2) 减少多种细胞因子的分泌, 抑制 NF- κ B、p38 和 ERK1/2 信号通路来降低金黄色葡萄球菌诱导的 ALI; (3) 通过抑制 HMGB1 的产生阻断 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路的激活, 发挥抗炎和抗脓毒症的作用, 从而减轻 ALI; (4) 抑制促炎细胞因子 COX-2、iNOS、TNF- α 、HMGB1、PGE ₂ 、髓过氧化物酶、DPPH 自由基、IL-6、IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 NF- κ B, 抑制 TLR4 向脂筏的移位, 并激活三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter, ABCA1); (5) 显著抑制抑制呼吸道病毒 (包括呼吸道合胞病毒和小鼠肺炎病毒) 感染后 HMGB1 的表达及释放, 抑制炎症因子 (IL-1 β 、IL-2) 的表达, 促进晚期糖基化终末产物受体的表达, 保护动物肺组织; (6) 抑制 LPS 活化的 TLR4/NF- κ B 信号通路, 进而下调 LPS 诱导的促炎基因表达, 减轻肠上皮细胞的炎症性损伤; (7) 通过降低缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达来抑制 LPS 诱导的 TNF- α 和 IL-6 的释放, 从而起到保护 ALI 的作用; (8) 在 TLR 信号通路中发挥抑制作用, 通过抑制 TLR2 减少 LPS 诱导的 ALI; (9) 通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K) /Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路相关的自噬抑制 LPS 诱导的 ALI 炎症因子的产生; (10) 通过上调血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) 的表达和抑制 Cav-1/NF- κ B 信号通路来减轻 LPS 诱导的 ALI	32-46
甘草次酸	三萜皂苷类	(1) 改善小鼠照射后急性放射性肺损伤的组织学改变, 减轻肺炎及肺胶原沉积的严重程度, 并有一定防治作用; (2) 抑制促炎细胞因子 COX-2、iNOS、TNF- α 、HMGB1、PGE ₂ 、髓过氧化物酶、DPPH 自由基、IL-6、IL-10、TGF- β 和 NF- κ B, 抑制 TLR4 向脂筏的移位, 并激活 ABCA1; (3) 通过抑制可能由 ROS-PI3K/Akt 通路介导的 Nlrp3 炎症小体的激活来改善小鼠的 ALI; (4) 通过上调细胞色素 P450 和 Nrf2 通路改善百草枯诱导的 ALI	46-50
桔梗皂苷 D/D ₃	三萜皂苷类	(1) 通过促进气管表面上皮细胞释放黏液素而起到祛痰作用; (2) 通过激活 Nrf2 和抑制 NF- κ B 信号通路减轻吸烟导致的肺部炎症; (3) 通过抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生, 激活肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXRA)-ABCA1 信号通路治疗 LPS 诱导的神经胶质细胞炎症	51-53

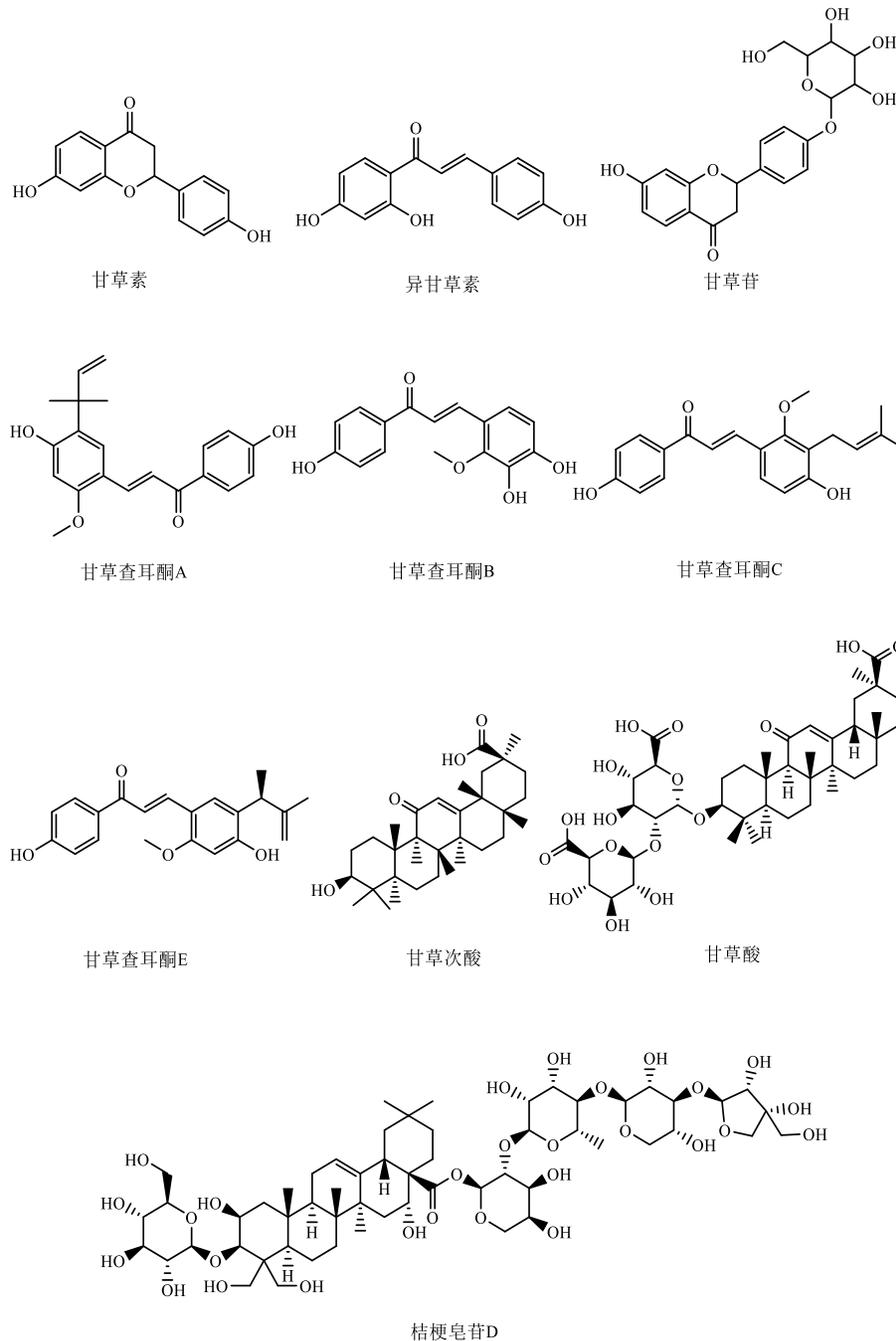


图 1 桔梗汤治疗 ALI 的部分活性成分结构

Fig. 1 Structures of some active components of Jiegeng Decoction in treating ALI

3 桔梗汤治疗 ALI 的作用机制

桔梗有排脓消痈、宣肺利咽、止咳化痰的功效，具有宣肺、祛痰、利咽、排脓的药理作用，现代药理研究表明桔梗还有解热镇痛、抗炎、抗溃疡、免疫调节、保肝、抗肿瘤、抗高血糖、调血脂等多种药理作用^[54-55]。甘草有调和诸药、润肺祛痰止咳、补脾益气的功效，具有抗癌、抗抑郁、镇咳祛痰、抗病毒、抗痉挛、抗炎、保肝、增强记忆、抗氧化

等多种生物活性，其中抗炎是甘草最主要的药理作用^[56]。二者配伍，有补有散，有清有润，桔梗宣肺、祛痰、排脓，甘草泻火解毒，标本兼顾，故而桔梗汤宣肺、解毒排脓、祛痰止咳、利咽的疗效增强。

从中医角度看，桔梗浮而治上，引诸药上行，可宣通肺气，主治肺部疾患，散结、止痛，引经药，入少阳少阴枢药也，属阳。甘草解毒、止咳、止渴，和中，通经脉，为益品，属阳。桔梗、甘草均为阳

性药，肺为水之上源，为寒水之经，适合用阳性药来治疗，体现了桔梗汤治疗肺部疾病显著优势^[57]。本文从以下几方面对桔梗汤治疗ALI的作用机制进行阐述。

3.1 抗炎作用

从现代医学角度来看，咽痛、肺痈等多与炎症相关。有研究表明桔梗汤对清热解毒药抑制 *TLR4* mRNA 表达及髓过氧化物酶活性、降低血清中炎症因子的含量及抗炎解毒的功效具有促进作用，且桔梗汤与清热解毒中药联合使用能明显增强对由内毒素感染导致的ALI的疗效，所以临床上常将其与清热解毒类药物配伍来治疗咽喉部炎症及肺部疾病如肺脓肿、大叶性肺炎、慢性支气管炎等^[58]。

NF-κB 是抗炎的重要靶点，在调控与ALI有关的介质的转录方面起重要作用，其转移并活化是导致炎症发生的重要原因^[59]。研究表明桔梗汤促进清热解毒药抑制NF-κB p65的转移，从而发挥解毒抗炎的功效^[60]。此外，桔梗汤可以通过抑制炎症介质

的表达且阻断NF-κB和ERK信号通路的激活对LPS诱导的ALI有保护作用^[61]。也有研究表明桔梗汤可能是通过调节LPS导致的磷脂紊乱从而调节炎症反应来缓解ALI^[62]。加味桔梗汤防治ALI也与调节NF-κB的蛋白表达有关，可通过改善促炎/抗炎的失衡状态治疗ALI^[63]。桔梗水提取物对ALI的治疗作用可能也是通过对NF-κB活性的调控和抑制炎症相关基因（如*TNF-α*、*iNOS*、*COX-2*）的表达来实现的，进而抑制由LPS诱导的人肺癌细胞A549的炎症^[64]。桔梗总皂苷治疗ALI的作用机制也与其抑制体内炎症反应，抗脂质过氧化和下调肺组织中NF-κB蛋白表达有关^[65]。此外，研究表明甘草黄酮组分能够抑制IκB的降解与NF-κB的核内转移，进而抑制LPS下游常见的NF-κB信号通路，可改善ALI小鼠肺组织中炎症细胞浸润^[66]。甘草中的化合物大多通过抑制COX、PGE₂、细胞因子及其受体、核转录因子表达以及清除氧自由基来发挥抗炎活性^[67]。具体机制见图2。

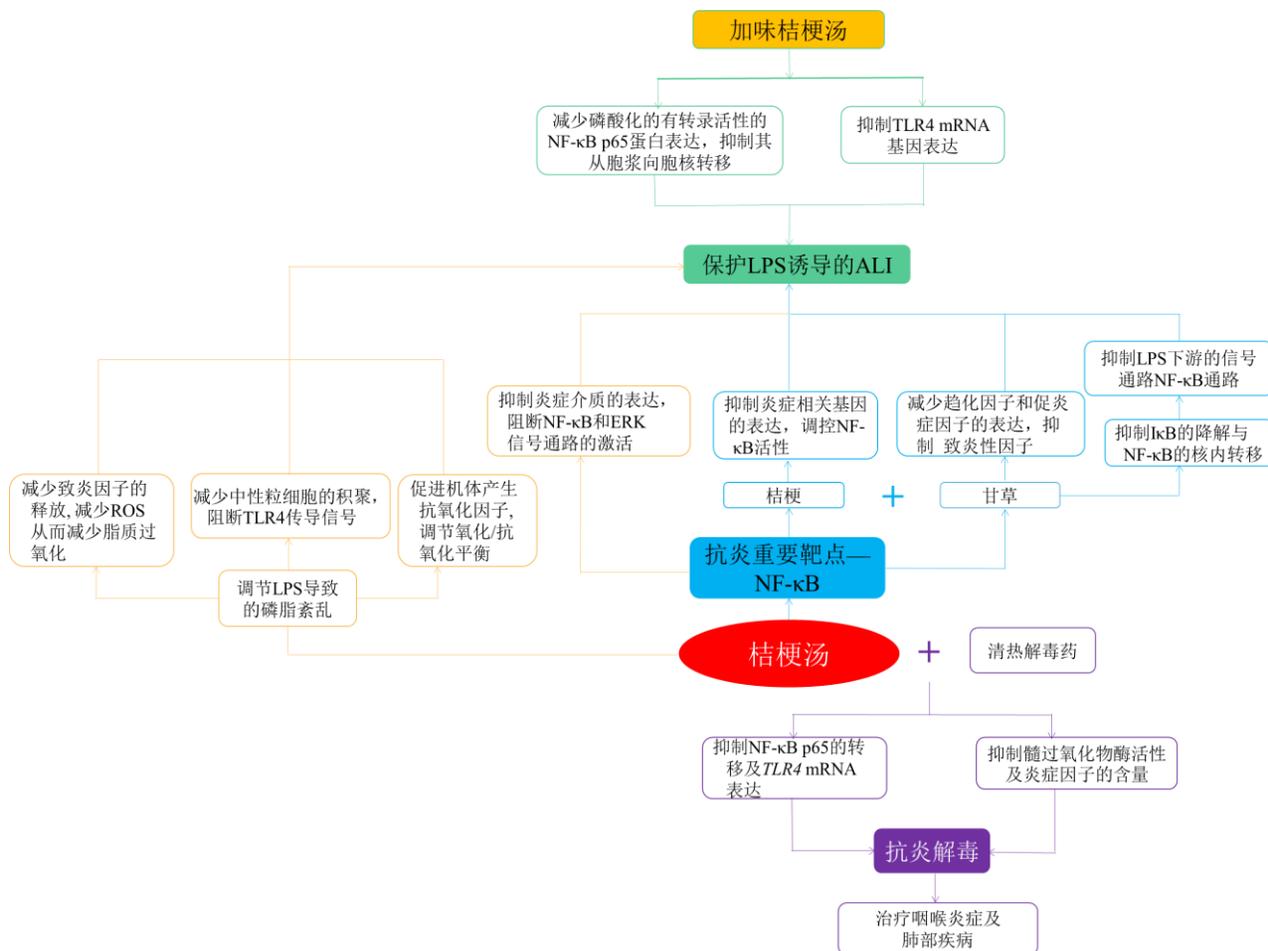


图2 桔梗汤治疗ALI的抗炎机制

Fig. 2 Mechanism of anti-inflammatory of Jiegeng Decoction in treating ALI

3.2 祛痰止咳

ALI 在临床以咳嗽、多痰为主要临床表现，多由肺炎支原体感染引起，近年来有逐年增高的趋势。有网络药理学研究发现桔梗汤主要通过其所含的皂苷、黄酮类化合物与多个靶蛋白的作用，起到降低咳嗽中枢对刺激反应、改善肺功能、调控呼吸道过度炎症反应等作用，进而达到祛痰止咳的功效^[7]。桔梗汤中作用于 β_2 -肾上腺素能受体的活性成分是桔梗皂苷 D 和（异）芹糖甘草苷，这对桔梗汤止咳平喘功效物质基础具有重要意义^[68]。另外，桔梗汤还能通过增加呼吸道的分泌量使脓液稀释而易于排除^[69]。临床研究表明对咳嗽变异性哮喘患者使用半夏厚朴汤联合桔梗汤加减治疗，能明显提升药物的治疗效果，且对肺通气功能的恢复有促进作用^[70]。另外，新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019, COVID-19）绝大多数患者有气喘、咳嗽等症状，桔

梗和甘草单味药、复方药对及其他很多药对在 COVID-19 的初期预防以及后期治疗过程中都起重要作用，能明显缓解患者咳嗽气虚等症状，对 COVID-19 的治疗有重要意义^[71]。

有体内外实验模型研究发现桔梗水提液通过刺激气道腔表面黏液分泌，诱导咳嗽反射，从而引起痰液的排出^[72]。甘草中有止咳作用的活性成分是甘草苷、甘草素、18 β -甘草次酸及其衍生物和多糖^[73]。有研究显示甘草水提物能显著抑制由浓氨水所致的小鼠咳嗽，对气管酚红的排泌有促进作用，有明显的抗炎、止咳和祛痰的功效^[74]。还有报道表明，甘草 50% 甲醇提取物和 70% 乙醇提取物对辣椒素导致的豚鼠咳嗽模型和二氧化硫气体导致的小鼠咳嗽模型有显著的抑制作用；在柠檬酸诱导的豚鼠咳嗽模型中，甘草水提取多糖部分止咳作用更强^[75-76]。具体机制见图 3。

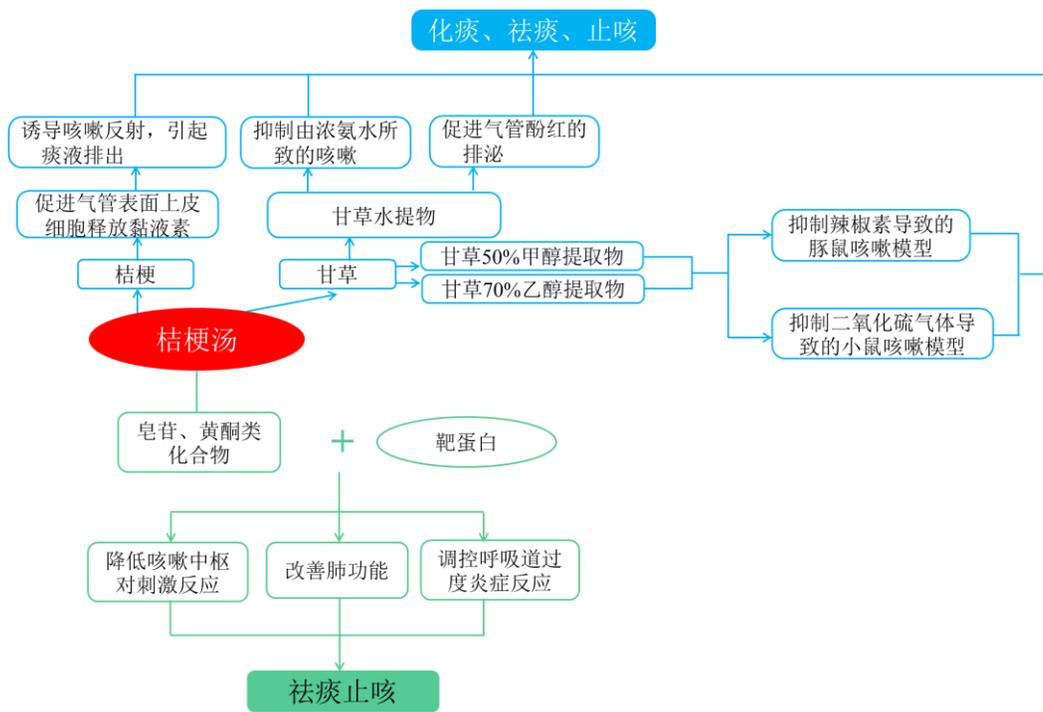


图 3 桔梗汤治疗 ALI 的祛痰止咳机制

Fig. 3 Mechanism of eliminating phlegm and relieving cough of Jiege Decoction in treating ALI

3.3 抗菌作用

ALI 是一种肺部炎症综合征，其临床表现为血管通透性增加，引起 ALI 的主要原因是细菌感染所致的脓毒血症，而大部分的检出病菌是革兰阴性菌，其主要致病成分是在于细胞壁的内毒素 LPS^[77]。此外，金黄色葡萄球菌是临床最重要的革兰阳性细菌，也是细菌性感染所致 ALI 的主要病原体^[30]。

目前甘草在抗菌活性方面已有较多报道，而桔梗在这方面报道很少。研究发现甘草酸、18 β -甘草次酸这 2 种三萜皂苷可以通过抑制宿主细胞凋亡、激活 T 淋巴细胞增殖和阻断 I κ B 的降解来增强宿主细胞的活性，这在治疗细菌感染中发挥着重要作用^[28]。甘草提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌、枯草芽孢杆菌等革兰阳性菌和

革兰阴性菌也具有潜在的抑制作用^[28]。甘草中的黄酮类化合物，包括光甘草醇、甘草查尔酮 A、甘草查耳酮 C 和甘草查耳酮 E 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有良好的抗菌活性，对哺乳动物细胞的细胞毒性较低^[78]。有研究首次报道了甘草异黄酮 B、甘草查耳酮 B 的抗菌活性^[79]。具体机制见图 4。

3.4 抗病毒作用

在抗病毒方面，中药多药效、多靶点的优点与靶点单一的西药相比可以更好的对抗由病毒引起的

细胞因子风暴以及导致的 ALI/ARDS 等问题。有临床研究显示，靶向 TLR4 治疗可以有效控制病毒感染引起的细胞因子风暴以及 ALI/ARDS 导致的自身疾病恶化，同时也可以中西药合用，西药精准靶向加中药多靶点协同，降低治疗风险，提高治愈率^[80]。另外，有研究发现甘草酸、18β-GA 有抗病毒作用，它们可以通过抑制病毒基因的表达和复制，减少黏附力和应激，减少 HMGB1 与 DNA 的结合来削弱病毒活性^[28]。具体机制见图 4。

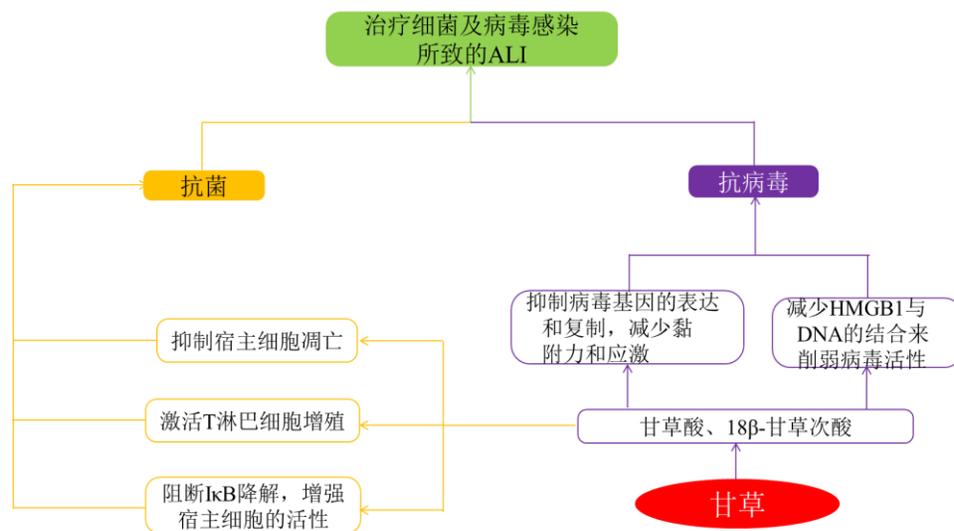


图 4 桔梗汤抗菌和抗病毒机制

Fig. 4 Mechanism of antibacterial and antiviral of Jiegeng Decoction

4 结语

ALI 是一种危及生命的疾病，重症肺炎是其发病的首要原因，可发生在所有年龄组。有研究显示，美国 ALI 发生率约为 8.62/万，在我国住院患者中其发病率约为 6.8%，死亡率高达 41.6%~60%，甚至更高。此外，脓毒症的严重并发症之一也是 ALI，故需要明确其发病机制，针对性地对病情进行评估与治疗，是提高该病治疗效果的关键。

此外，由于老年人的抵抗力较低，所以该病也成为老年人群的一种常见的呼吸系统疾病。目前西医对 ALI 的治疗能改善部分临床症状，但无法控制患者的死亡率，西医大多数以抗生素为主治疗该疾病，但随着抗生素的广泛应用使其抗药性越来越明显，治疗效果并不佳，另外，抗生素控制肺部感染时有不良反应且可能会加重病情，引起肾衰及消化道症状，故单纯使用西医治疗存在一定的局限性，而中医药的治疗效果明显，且临床应用较为广泛，不良反应较少，所以可以中西医结合来治疗 ALI，可增强疗效且降低不良反应的发生率，显著提高

ALI 的临床治疗效果。

本文针对桔梗汤治疗 ALI 作用机制进行阐述，在临床上也可使用加味桔梗汤来治疗 ALI。桔梗-甘草药对配伍后的疗效显著，在临床上的应用也较为广泛，随着桔梗-甘草药对研究工作的不断开展，对这一经典方的认识会达到新的高度，将为桔梗汤更好地运用于临床提供实验基础和理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏景深, 刘恩顺, 赵鑫民. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(5): 696-700.
- [2] 于子茹, 杜冠华. 内毒素所致急性肺损伤治疗药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(13): 1510-1515.
- [3] 王秀枝, 王迪, 迟戈夫, 等. 改善急性肺损伤的中药有效成分研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4868-4872.
- [4] Yang R, Yuan B C, Ma Y S, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 5-18.
- [5] 许伟辰, 罗子宸, 谢彤, 等. 中药桔梗研究进展及其质

- 量标志物预测初步分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 294-302.
- [6] 邹葭霜. 基于药代动力学的桔梗汤配伍机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [7] 单进军, 杨瑞, 张新庄, 等. 桔梗汤止咳祛痰的网络药理学研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3501-3508.
- [8] 曹玉洁, 唐于平, 沈娟, 等. 基于数据挖掘分析甘草药对配伍应用规律 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4552-4559.
- [9] 单进军, 邹葭霜, 徐建亚, 等. 桔梗汤的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 304-306.
- [10] 汪聪聪, 张玉玲, 耿文洁, 等. 基于经典方桔梗汤的桔梗-甘草药对配伍研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(5): 826-831.
- [11] 崔庆新, 马芳, 李宁, 等. 桔梗对甘草中抗炎成分提取的影响 [J]. 实验室研究与探索, 2016, 35(11): 35-38.
- [12] 李盈, 王举涛, 桂双英, 等. 桔梗的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 食品与药品, 2016, 18(1): 72-75.
- [13] 陈丹丹, 洪挺, 王栋, 等. 桔梗的化学成分及其药理作用研究概况 [J]. 药品评价, 2020, 17(15): 9-11.
- [14] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [15] 谢雄雄, 张迟, 曾金祥, 等. 中药桔梗的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中医药通报, 2018, 17(5): 66-72.
- [16] 李凤元. 桔梗有效成分及其生物学功能的研究进展 [J]. 湖北畜牧兽医, 2017, 38(4): 7-9.
- [17] 任倩倩, 汪丽佩, 赵炜, 等. 甘草查尔酮 A 抑制 ERK1/2/NF- κ B 途径减轻吸烟诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 643-651.
- [18] Chu X, Ci X X, Wei M M, *et al.* Licochalcone A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(15): 3947-3954.
- [19] Furusawa J, Funakoshi-Tago M, Tago K, *et al.* Licochalcone A significantly suppresses LPS signaling pathway through the inhibition of NF-kappaB p65 phosphorylation at serine 276 [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(5): 778-785.
- [20] 张水娟. 甘草单体 LA 通过 Erk1/2/NF- κ B 途径减轻吸烟导致的急性肺损伤 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [21] Li T T, Hua S Y, Ma J H, *et al.* Spectrum-effect relationships of flavonoids in *Glycyrrhiza uralensis* Fisch [J]. *J Anal Methods Chem*, 2020, 2020: 8838290.
- [22] Chu X, Jiang L X, Wei M M, *et al.* Attenuation of allergic airway inflammation in a murine model of asthma by licochalcone A [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(6): 653-661.
- [23] Furusawa J, Megumi F T, Tadahiko M, *et al.* Glycyrrhiza inflata-derived chalcones, licochalcone A, licochalcone B and licochalcone D, inhibit phosphorylation of NF-kappaB p65 in LPS signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(4): 499-507.
- [24] Zengtao Wang, Yongkai Cao, Suresh Paudel, *et al.* Concise synthesis of licochalcone C and its regioisomer, licochalcone H [J]. *Archiv Pharmacol Res*, 2013, 36(12): 1432-1436.
- [25] Lee H N, Cho H J, Lim D Y, *et al.* Mechanisms by which licochalcone e exhibits potent anti-inflammatory properties: Studies with phorbol ester-treated mouse skin and lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 10926-10943.
- [26] Cho Y C, Lee S H, Yoon G, *et al.* Licochalcone E reduces chronic allergic contact dermatitis and inhibits IL-12 p40 production through down-regulation of NF-kappa B [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1119-1126.
- [27] 周红玲. 基于斑马鱼模型的中药抗内毒素活性筛选及甘草苷抑制 LPS 诱导急性肺损伤作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [28] Wang L Q, Yang R, Yuan B C, *et al.* The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(4): 310-315.
- [29] 王贵佐, 王霜, 陈芬芬, 等. 异甘草素对小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(3): 283-288.
- [30] 刘一宁. 桔梗汤抗金葡菌感染致急性肺损伤及其药效成分研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [31] Zhang W B, Wang G, Zhou S J. Protective effects of isoliquiritigenin on LPS-induced acute lung injury by activating PPAR- γ [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1290-1296.
- [32] 郑妮, 汪梦含, 王国玉, 等. 甘草酸对防治急性肺损伤的作用研究 [J/OL]. 中华中医药学刊 [2022-01-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210706.1655.044.html>.
- [33] 李懿. 甘草酸对 LPS 引起的急性肺损伤的作用及机制初探 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2018.
- [34] 李雨婧, 杜江源, 李嘉诚, 等. 甘草酸及其衍生物对脓毒症诱导器官损伤的保护作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2022, doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.20210806.004.
- [35] Kong D L, Wang Z F, Tian J, *et al.* Glycyrrhizin inactivates toll-like receptor (TLR) signaling pathway to reduce lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting TLR2 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4597-4607.
- [36] 向志光, 佟巍, 郭智. 甘草酸在制备抗呼吸道病毒感染的药物中的应用: 中国, CN110507665A [P]. 2019-11-

- 29.
- [37] 罗敏, 肖婷婷, 曾星, 等. 甘草酸对 LPS 诱导的 IEC-6 细胞 NF- κ B 通路及炎症因子表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1160-1163, 1168.
- [38] Lee S A, Lee S H, Kim J Y, *et al.* Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1287-1302.
- [39] Qu L H, Chen C, He W, *et al.* Glycyrrhizic acid ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2042-2055.
- [40] 瞿利花, 陈阳晔, 李懿, 等. 甘草酸对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤中 ACE2 的影响 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2020, 17(3): 7-10.
- [41] Meng L, Li L Y, Lu S, *et al.* The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7-17.
- [42] Zheng L, Zhu Q, Xu C, *et al.* Glycyrrhizin mitigates radiation-induced acute lung injury by inhibiting the HMGB1/TLR4 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 214-226.
- [43] Chen Y Y, Qu L H, Li Y, *et al.* Glycyrrhizic acid alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by regulating angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and caveolin-1 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2021, doi: 10.1007/s10753-021-01542-8.
- [44] Yao L, Sun T L. Glycyrrhizin administration ameliorates *Streptococcus aureus*-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 504-511.
- [45] Ni Y F, Kuai J K, Lu Z F, *et al.* Glycyrrhizin treatment is associated with attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): e29-e35.
- [46] Wang C Y, Kao T C, Lo W H, *et al.* Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(14): 7726-7733.
- [47] Ishida T, Miki I, Tanahashi T, *et al.* Effect of 18 β -glycyrrhetic acid and hydroxypropyl γ -cyclodextrin complex on indomethacin-induced small intestinal injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1/2/3): 125-131.
- [48] 张纬建, 许建华, 张洁旻, 等. 甘草次酸对小鼠急性放射性肺损伤的防治作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(6): 629-633.
- [49] Liu Z J, Zhong J, Zhang M, *et al.* The alexipharmic mechanisms of five licorice ingredients involved in CYP450 and Nrf2 pathways in paraquat-induced mice acute lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7283104.
- [50] Wang K, Zhang Y, Cao Y, *et al.* Glycyrrhetic acid alleviates acute lung injury by PI3K/AKT suppressing macrophagic Nlrp3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532(4): 555-562.
- [51] Shin C Y, Lee W J, Lee E B, *et al.* Platycodin D and D3 increase airway mucin release *in vivo* and *in vitro* in rats and hamsters [J]. *Planta Med*, 2002, 68(3): 221-225.
- [52] Gao W, Guo Y, Yang H X. Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 53-58.
- [53] Fu Y H, Xin Z Y, Liu B, *et al.* Platycodin D inhibits inflammatory response in LPS-stimulated primary rat microglia cells through activating LXR α -ABCA1 signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1929.
- [54] 孙强, 蒙艳丽, 吴秉纯, 等. 桔梗化学成分及药理作用的研究概况 [J]. 黑龙江中医药, 2017, 46(4): 64-65.
- [55] 左军, 尹柏坤, 胡晓阳. 桔梗化学成分及现代药理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 113-116.
- [56] 李冀, 李想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 83-87.
- [57] 高向军. 桔梗汤用药临证分析 [J]. 实用医技杂志, 2020, 27(3): 369-370.
- [58] 郑丰杰, 李宇航, 王庆国, 等. 清热解毒药配伍桔梗汤对急性肺损伤模型大鼠 TLR4 mRNA 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(9): 594-597.
- [59] 舒彬, 刘真, 贾赤字. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征与 NF- κ B 信号转导关系的研究进展 [J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2016, 11(2): 147-150.
- [60] 郑丰杰, 李宇航, 王庆国, 等. 清热解毒药配伍桔梗汤对急性肺损伤大鼠肺核因子 kappa B p65 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 586-589.
- [61] Tao J, Nie Y, Hou Y Y, *et al.* Chemomics-integrated proteomics analysis of Jie-Geng-Tang to ameliorate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7379146.
- [62] 杨瑞, 钱文娟, 彭琳秀, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 的桔梗汤治疗小鼠急性肺损伤的磷脂组学研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(1): 144-150.
- [63] 郑丰杰, 李宇航, 李丽娜, 等. 加味桔梗汤对 LPS 致急性肺损伤大鼠血清 TNF- α 、IL-1、IL-10 含量的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2007, 17(3): 133-135.
- [64] Lee J H, Choi Y H, Kang H S, *et al.* An aqueous extract of

- Platycodi Radix* inhibits LPS-induced NF-kappaB nuclear translocation in human cultured airway epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(6): 843-847.
- [65] 董双勇, 徐远胜, 王弋, 等. 桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤保护作用及机制 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(12): 1413-1417.
- [66] 张佳莹, 魏苗苗, 初晓, 等. 甘草黄酮对小鼠急性肺损伤保护机制的研究 [J]. 中国农学通报, 2012, 28(8): 56-62.
- [67] Yang R, Wang L Q, Yuan B C, *et al*. The pharmacological activities of licorice [J]. *Planta Med*, 2015, 81(18): 1654-1669.
- [68] 梁媛. 桔梗汤止咳平喘活性成分筛选及药靶识别动力学 [D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [69] 王广磊. 桔梗汤治疗咳嗽的研究与探索 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(23): 178-179.
- [70] 徐学英. 半夏厚朴汤合桔梗汤加减治疗咳嗽变异性哮喘临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(19): 121-123.
- [71] 孙凡雅, 张会永, 宋芷琪, 等. 基于数据挖掘探究中医临床专家防治新型冠状病毒肺炎用药规律 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 112-117.
- [72] Ryu J, Lee H J, Park S H, *et al*. Effects of the root of *Platycodon grandiflorum* on airway mucin hypersecretion *in vivo* and platycodin D(3) and deapi-platycodin on production and secretion of airway mucin *in vitro* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4): 529-533.
- [73] Kuang Y, Li B, Fan J R, *et al*. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(1): 278-284.
- [74] 张志峰, 夏婷婷, 廖秋萍. 新疆野生胀果甘草止咳、祛痰和抗炎作用研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2012, 31(4): 28-31.
- [75] Saha S, Nosál'ová G, Ghosh D, *et al*. Structural features and *in vivo* antitussive activity of the water extracted polymer from *Glycyrrhiza glabra* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 48(4): 634-638.
- [76] Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L, *et al*. Herbal polysaccharides and cough reflex [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 187(1): 47-51.
- [77] 李琴, 樊佳, 陈斌, 等. 自噬对脂多糖致大鼠急性肺损伤模型的炎症调控 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(4): 328-331.
- [78] Wu S C, Yang Z Q, Liu F, *et al*. Antibacterial effect and mode of action of flavonoids from licorice against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2489.
- [79] Liu Y N, Hong Z P, Qian J, *et al*. Protective effect of Jie-Geng-Tang against *Staphylococcus aureus* induced acute lung injury in mice and discovery of its effective constituents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243: 112076.
- [80] 张雨茜, 王荣花, 陈祥, 等. TLR4 信号通路介导病毒性急性肺损伤与 ARDS 的研究进展 [J]. 病毒学报, 2021, 37(5): 1234-1243.

[责任编辑 潘明佳]