

中药通过调控自噬信号通路治疗脓毒症的研究进展

常 静, 尚 婷, 王欣桐, 周正灿, 张智森, 冯宇新*

天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 脓毒症被定义为由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是全世界重症监护病房患者的主要死因。在脓毒症中自噬作为细胞适应性调节机制, 对于机体免疫、呼吸、循环及凝血等系统具有保护作用。多项研究发现中药可通过多途径、多靶点调节细胞自噬, 抑制细胞凋亡, 减轻炎症反应与器官损伤, 从而有效防治脓毒症。基于相关研究, 综述了中药通过干预自噬相关通路和靶点防治脓毒症的研究进展, 为中药治疗脓毒症提供依据。

关键词: 中药; 脓毒症; 自噬; 信号通路; 炎症; 器官损伤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)07-2349-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.035

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of sepsis by regulating autophagy signaling pathway

CHANG Jing, SHANG Ting, WANG Xin-tong, ZHOU Zheng-can, ZHANG Zhi-sen, FENG Yu-xin

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Sepsis, a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, is the leading cause of death in intensive care units worldwide. Autophagy, as a cellular adaptive regulatory mechanism in sepsis, plays a protective role in the immune, respiratory, circulatory, and coagulation systems. A number of studies have demonstrated that traditional Chinese medicine (TCM) can regulate autophagy, inhibit apoptosis, reduce inflammation and organ damage through multiple pathways and targets, and achieve the purpose of effective prevention and treatment of sepsis. Based on relevant studies, this article summarizes the progress of TCM which intervenes in sepsis by regulating autophagy pathways and targets, providing evidence for the treatment of sepsis with TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; sepsis; autophagy; signal pathway; inflammation; organ damage

脓毒症每年影响全世界数百万人的生命安全, 且导致 1/6~1/3 的患者死亡, 世界卫生组织于 2017 年将脓毒症列为全球卫生优先事项^[1-4]。脓毒症的发病机制极其复杂, 包括炎症反应失衡、免疫功能障碍、线粒体损伤、凝血功能障碍、神经-内分泌-免疫系统异常、内质网应激、自噬等病理生理过程, 并最终导致器官功能障碍^[5-6]。脓毒症的治疗包括多个方面的措施: 抗生素干预、液体复苏、免疫调理、血管活性药物、糖皮质激素、机械通气等^[7], 其中抗感染治疗是主要的手段, 然而抗生素耐药是脓毒症治疗面临的严峻挑战, 因此开发

治疗脓毒症的新疗法是应对抗生素耐药的策略之一。自噬被认为是治疗脓毒症的新靶点之一^[8-9], 其主要通过清除细胞内病原体和调节炎症参与防御感染^[10]。自噬过程受多个信号通路和分子的调节, 如自噬相关蛋白 (autophagy-related gene, ATG) 家族、泛素样微管相关蛋白轻链 3 (microtubule associated protein light chain 3, LC3) 家族、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路、同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1 (phosphatase and tensin homolog induced kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白 (Parkinson protein, Parkin) 通

收稿日期: 2022-10-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973581); 天津市科学技术局项目 (20ZYJJC00070)

作者简介: 常 静 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: changjing97@163.com

*通信作者: 冯宇新, 博士生导师, 研究员, 从事中药免疫药理学研究。E-mail: fengyn2016@163.com

路、蛋白激酶 B (phosphorylation levels of protein kinase B, Akt) 通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP activated protein kinase, AMPK) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) 通路等均参与自噬的启动、成核、延伸、成熟、融合和降解^[11-12]。在脓毒症发展中, 自噬参与的主要病理过程有炎症因子风暴、免疫失调、器官功能障碍^[6,13-17]。中药通过干预自噬防治脓毒症的研究方兴未艾, 据此, 本文就近年来中药通过调控自噬相关信号通路治疗脓毒症的研究进展进行综述。

1 mTOR 通路

mTOR 通路是控制细胞生长和代谢的重要通路, 是以 2 种不同的 mTOR 复合物 mTORC1 和 mTORC2 的形式存在的, 而 mTORC1 是自噬的关键调节剂^[18], mTORC1 的磷酸化使自噬调节复合物 [UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1)、ATG13、家族激酶相互作用蛋白 200 kDa (family kinase interacting protein of 200 kDa, FIP200)、ATG101] 形成失活, 从而阻断自噬小体的形成^[19-20], 总的来说, 抑制 mTOR 通路可恢复自噬功能。熊申明等^[21]研究发现香菇多糖能减轻盲肠穿刺法诱导的脓毒症小鼠肺组织的炎症反应和肺组织损伤, 通过电镜观察发现自噬小体数量增多, 免疫印迹实验 (Western blotting, WB) 发现 LC3II/I 与自噬相关蛋白 Beclin-1 表达升高, p-mTOR/mTOR 与磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 1 (phosphorylated ribosomal protein S6 kinase 1, p-70S6K) /70S6K 表达降低, 说明其分子机制可能是通过抑制 mTOR 通路激活自噬来减轻脓毒症引起的肺组织损伤。此外, 梔子的有效成分京尼平苷可提高脓毒症小鼠的存活率并降低血清中天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transferase, ALT) 和促炎细胞因子的水平; WB 实验证明京尼平苷可上调 p-mTOR/mTOR、ATG12-ATG5 偶联物、ATG3、LC3I、LC3II、溶酶体相关膜蛋白-2 (lysosome associated membrane protein-2, LAMP-2)、Rab7 和下调选择性自噬接头蛋白 1 (sequestosome 1, SQSTM1/P62) 等自噬相关蛋白的表达^[22], 由此可知, 京尼平苷可通过调节 mTOR 通路恢复受损的自噬通量来防止肝脏损伤。

2 PINK1/Parkin 通路

线粒体功能障碍是脓毒症引起的器官损伤中重要的发病机制之一, 然而线粒体自噬可以选择性消除功能失调的线粒体, 对线粒体进行质量控制。线

粒体自噬主要通过 PINK1 和 Parkin 协同作用以感知线粒体功能状态和标记受损线粒体, 并通过自噬途径清除^[23]。当线粒体受损时, PINK1 通过外膜转位酶在线粒体外膜积累, 激活并招募 Parkin, 随后线粒体外膜上的蛋白电压依赖性阴离子选择性通道 1 和线粒体融合蛋白被 Parkin 泛素化, 诱导线粒体自噬, 泛素化后, 包括 p62 在内的受体蛋白在线粒体外膜中积累, 导致泛素化的产物通过与 LC3 结合被招募到自噬体中, 成熟的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 包含的受损线粒体随后被降解^[24-25]。中药可通过调控 PINK/Parkin 通路促进线粒体自噬改善脓毒症引起的器官损伤。虎杖苷可减轻气管内滴注脂多糖引起的脓毒症急性肺损伤小鼠模型中肺组织炎性细胞浸润、肺出血和肺泡壁变薄, 其机制与促进 PINK1/Parkin 线粒体自噬相关^[26]。另有研究表明具有抗炎、抗氧化等药理作用的藏红花素可改善脓毒症大鼠肾功能指标尿素氮和血肌酐, 减轻肾组织损伤, 且藏红花素可提高 CLP 造模后 PINK1、Parkin 及 LC3-II 的表达, 同时也观察到肾小管上皮细胞线粒体肿胀、内部嵴破坏或消失等损伤现象减轻^[27-28], 所以藏红花素对脓毒症大鼠肾脏损伤的改善作用主要通过激活 PINK1/Parkin 通路, 促进线粒体自噬并改善线粒体质量。麝香酮是麝香的主要活性物质, 麝香酮通过上调巨噬细胞中 PINK1、Parkin、LC3II 的表达来促进巨噬细胞线粒体自噬的发生, 及时清除受损的线粒体, 减少诱导炎症小体激活的危险信号线粒体活性氧, 来抑制复合物组装, 降低炎症因子的分泌, 同时, 麝香酮可提高脓毒症小鼠的生存率, 且该作用的产生与麝香酮促进线粒体自噬的功能密切相关^[29]。

3 细胞凋亡通路

细胞凋亡和自噬是清除多余、受损、老化的细胞或细胞器的 2 个过程。细胞凋亡和自噬之间的功能关系是复杂的, 因为在某些情况下, 自噬构成了 1 种避免细胞死亡的应激适应, 而在其他细胞环境中, 自噬构成了细胞死亡的替代途径, 即被称为自噬性细胞死亡。尽管在某些特定环境下可以检测到自噬和细胞凋亡的混合表型, 但在许多情况下促进自噬, 凋亡将会被抑制。有研究报道自噬诱导的细胞保护作用一方面是自噬在真核细胞中发挥基本细胞功能的结果, 另一方面是自噬在应激条件下对细胞凋亡的抑制作用^[30]。中药可通过调节凋亡相关蛋白影响自噬水平从而改善脓毒症。杨李旺等^[31]用末端脱氧核

昔酸转移酶介导的脱氧尿三磷酸 (deoxyuridinetriphate, dUTP) 缺口末端标记测定法发现黄连解毒汤治疗脓毒症小鼠, 其肝脏中凋亡细胞减少, 自噬相关蛋白 LC3-II/I 和 Beclin-1 表达升高; 而且, 肝组织损伤明显减轻, 血液中 AST 和 ALT 的活性明显下降。其团队也对丹参酮 II_A 磺酸钠调节自噬方面进行了研究, 结果显示丹参酮 II_A 磺酸钠可以在发生脓毒症时上调心脏自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3II/I 以及下调 p62 蛋白表达, 抑制心肌细胞凋亡, 降低小鼠血中炎症因子水平, 以减轻心肌损伤, 从而改善心功能^[32]。研究表明益肾化湿颗粒^[33]对脓毒症引起的急性肾损伤的保护作用和参附注射液^[34]对巨噬细胞的免疫作用是通过下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartic protease-3, Caspase-3) 的表达, 抑制凋亡, 提高自噬水平, 从而达到抑制炎症改善脓毒症的作用。此外, 丹参中的丹参多糖^[35]、丹酚酸 B^[36] 和木犀草素^[37]通过抑制心脏细胞凋亡增强自噬, 改善脂多糖诱导的心肌损伤, 减轻炎症反应, 发挥心肌保护作用。人参皂苷 Rg₁ 可通过提高自噬, 减少脂多糖诱导的肺上皮细胞凋亡, 促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 的表达, 并抑制炎症分子 p-p65 的表达, 进而缓解脂多糖诱导的肺损伤^[38]。人参皂苷 Rg₁ 也可通过减少自噬相关蛋白 LC3-II 和 p62 在海马区的积累, 降低非典型的 Beclin-1 非依赖性自噬, 抑制炎症因子和海马体中的神经元细胞凋亡, 保护脓毒症所致的脑损伤^[39]。综上, 中药可通过调控细胞凋亡与自噬达到防治脓毒症的效果。

4 核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路

NF-κB 是一种转录调节因子, 对细胞的增殖、凋亡、自噬等均有影响^[40]。自噬与 NF-κB 的相关研究显示, 下调内源性 ATG5 增加了血管紧张素 II 诱导的 p65 磷酸化和 NF-κB 的转录活性, 而过表达的 ATG5 阻碍了 NF-κB 信号传导的激活^[41], 表明提高自噬水平可降低 NF-κB 的促炎作用。同时, NF-κB 信号通路作为典型的炎症通路, 激活后会持续刺激肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 等的表达, 引起炎症反应。易琼等^[42]采用电镜直接观察脓毒症小鼠肺泡中巨噬细胞的自噬小体和 WB 检测自噬体表面蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 表达, 发现清瘟败毒饮可提高肺泡巨噬细胞自噬水平, 这与下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF-κB 信号通路的表达有关, 此外, 病理学研究发现清瘟败毒饮可

减轻肺泡组织炎症反应, 从而减轻脓毒症引起的肺损伤。Shang 等^[43]采用脓毒症体内外模型揭示青蒿琥酯以自噬和 NF-κB 依赖性方式逆转脓毒症诱导的免疫抑制, 青蒿琥酯也可通过增强脂多糖诱导的巨噬细胞中的自噬以清除细菌。此外, 石杉碱甲可通过抑制 NF-κB 信号通路, 促进脓毒症大鼠海马区自噬的发生, 发挥神经保护作用^[44]。有研究发现芹菜素通过调节氧化应激和细胞因子 [NF-α、IL-1β、巨噬细胞炎症蛋白-1α (macrophage inflammatory protein-1α, MIP-1α) 和 MIP-2] 及 NF-κB 的表达, 控制脓毒症早期失控的炎症反应, WB 实验发现芹菜素可诱导自噬, 因此推测其抗炎作用可能与调控自噬有关^[45]。

5 AMPK 通路

AMPK 为真核细胞内丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[46], 是一个重要的能量转换器, 通过感受 ATP/AMP 比例来调节细胞能量状态^[47], 并通过调节能量代谢以实现细胞能量稳态, 是自噬的关键激活剂之一^[48]。AMPK 活化后, 通过结合磷酸化后 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)^[49-50]位点 (Ser317、Ser555、Ser777) 形成 AMPK/ULK1 复合物, 进一步促进下游相关自噬通路的启动, 调控自噬体的成核过程。启动后的 AMPK 可以通过磷酸化结节性硬化蛋白复合体 (tuberous sclerosis complex, TSC) 中的 TSC2 抑制 TSC1/TSC2 下游靶点 mTORC1 而间接负性调控 mTOR^[51], 也可通过磷酸化 mTOR Raptor 直接抑制^[52]。研究发现黄酮类化合物木犀草素可改善脂多糖诱导的心肌损伤, 减轻炎症反应、线粒体损伤和氧化应激, 抑制心脏细胞凋亡, 增强自噬; 其机制可能是木犀草素通过激活 AMPK 增加自噬, 从而减轻脂多糖诱导的心肌损伤^[37]。陈剑明等^[53]研究发现参附黄制剂联合亚低温干预可以通过提高 LC3-II/I、p-ULK1、p-ULK1/ULK1 水平, 促进下丘脑自噬作用, 抑制炎症因子的释放和神经肽促黑素皮质素分泌, 且自噬作用与 AMPK 密切相关。

6 其他

除上述通路外, c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun kinase, JNK) 信号通路也与脓毒症自噬相关。JNK 是 MAPK 家族成员, MAPK 可以通过磷酸化 ULK1 抑制自噬^[54]。水仙环素可以通过增加自噬来缓解脓毒症引起的急性心肌梗死, 其机制与抑制 JNK 信号通路有关^[55]。Nrf2 是一种诱导转录因子, 调节氧化、蛋白质

毒性、代谢应激和炎症、自噬^[56]。研究表明 Nrf2 的激活在肺纤维化和急性肺损伤模型中减少氧化应激和炎症至关重要^[57]。Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch like ECH related protein 1, Keap1) 是 Nrf2 的抑制剂^[58-59]，自噬激活与 Nrf2 和 Keap1-p62 相互作用有关。青藤碱具有抗氧化、抗炎、抗癌、免疫抑制和保护急性肺损伤等多种生物活性^[60-62]，Wang 等^[63]通过体内外实验发现青藤碱通过上调 Nrf2 和自噬相关蛋白的表达显著抑制炎症和氧化应激，进而减轻脓毒症引起的肺损伤。从九里香提取分离出的 1 种二氢黄酮醇类化合物 Mur04，可升高巨噬细胞 Beclin-1、LC-3II 的表达水平，MDA 含量升高，用 ATG6-siRNA 处理巨噬细胞后发现 M1 型增强，M2 型升高，这说明其干扰自噬，促进细胞向 M2 极化。Mur04 的分子机制主要是通过促进自噬介导的干扰素调节因子 5 的泛素化，抑制巨噬细胞的 M1 极化^[64]。

另外，还有部分研究探讨了中药调控自噬过程改善脓毒症，但并未进行深入的通路机制研究。例如，血必净注射液通过上调 Beclin-1 及 LC3-II/I 的蛋白表达，增强自噬以减轻脓毒症引起的肝脏和肺损伤^[65-66]。人参皂苷 Rg₃^[67]、大蒜素^[68]、青藤碱^[69]、川芎嗪^[70]、黄芪甲苷^[71]可通过调节自噬关键蛋白 LC3、Beclin-1、p62 表达对脓毒症引起的心脏损伤、肝脏损伤、脓毒症性脑病、免疫失调发挥保护作用。董磊等^[72]的研究聚焦于芪归银颗粒对脓毒症急性

肾损伤大鼠肾功能的影响与炎症反应和自噬之间的关系。值得注意的是，其实验观察了不同时间点的细胞自噬水平、炎症以及肾功能之间的关系，结果显示炎症在造模 3 h 时增强，自噬在 6 h 时增强，说明自噬同炎症反应一起参与对脓毒症引起的急性肾损伤，而给予芪归银颗粒后，自噬在给药 12 h 后降低，可能是由于炎症反应被控制，肾功能改善，而不需要再增强自噬，故自噬降低。唐欢等^[73]研究指出芪参活血颗粒含药血清在转录和蛋白水平上抑制自噬标志物 LC3II、Beclin-1 和 ATG5，对脂多糖诱导的脓毒症大鼠心肌细胞 H9C2 发挥保护作用。同样通过抑制自噬改善脓毒症的中药单体成分还有黄芪甲苷^[74]，其通过减少胰腺中自噬小体的形成来减轻脓毒症大鼠的胰腺损伤。

7 结语与展望

脓毒症有高发病率和高死亡率的特点，寻找可靠、有效的干预方式是当前治疗脓毒症的方向和目标。目前，免疫治疗是众多研究者关注的焦点，而自噬在这方面发挥着重要的作用。许多基础研究已经证实，中药可以通过调控自噬相关信号通路防治脓毒症，主要包括调控 AMPK 通路和 PINK1/Parkin 通路，抑制 JNK 通路、mTOR 通路、NF-κB 通路和细胞凋亡等自噬相关信号通路，从而达到抑制炎症，减轻器官损伤的作用（表 1 和图 1）。但无论从基础探索还是临床研究角度，均存在一些亟待解决的重要科学问题。

表 1 中药通过调控自噬相关通路治疗脓毒症的分子机制

Table 1 Molecular mechanism of TCM in treatment of sepsis by regulating autophagy-related pathways

信号通路	中药单体及复方	作用器官/细胞	自噬作用	作用靶点	文献
mTOR 信号通路	香菇多糖	肺	激活	Beclin-1↑、LC3-II/I↑、p-mTOR/mTOR↓、p-p70S6K/p70S6K↓	21
	京尼平苷	肝脏	激活	LC3II↑、p62↓、ATG12-5↑、ATG3↑、ATG7↑、LAMP-2↑、Rab7↑、p-mTOR/mTOR↑、磷酸化真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (phosphorylated eukaryote initiating factor 4E binding protein 1, p-4E-BP1) /4E-BP1↓、p-P70S6K/P70S6K↑、钙蛋白酶 1 (Calpain1) ↓	22
PINK1/Parkin 通路	虎杖苷	肺	激活	PINK1↑、Parkin↑、沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) ↑	26
	藏红花素	肾脏	激活	PINK1↑、Parkin↑、LC3-II↑	28
	麝香酮	巨噬细胞	激活	PINK1↑、Parkin↑、LC3-II/I↑	29
细胞凋亡通路	黄连解毒汤	肝脏	激活	LC3-II/I↑、Beclin-1↑、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) ↓	31
	益肾化湿颗粒	肾	抑制	LC3-II/I↓、Beclin-1↓、Caspase-3↓、p-Akt↓	33
	参附注射液	巨噬细胞	激活	p62↑、LC3-II/I↑、cleaved-Caspase-3↓	34
	丹参酮ⅡA 磺酸钠	心脏	激活	Beclin-1↑、LC3-II/I↑、p62↓	32
	丹参多糖	心肌细胞	激活	LC3-II↑、Beclin-1↑、B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) ↓、cleaved-Caspase-3↓	35

续表 1

信号通路	中药单体及复方	作用器官/ 细胞	自噬 作用	作用靶点	文献
NF-κB 信号通路	丹酚酸 B	心脏	激活	LC3-II/I↑、Beclin-1↑、Bax↓、Caspase-3↓、B 淋巴细胞瘤-2↑、TNF-α↓、IL-1β↓、IL-6↓	36
	木犀草素	心脏	激活	LC3II↑、p62↓、Beclin-1↑、p-AMPK/AMPK↑、p-ULK1/ULK1↑	37
	人参皂苷 Rg ₁	肺、脑	激活	LC3-II/I↑、cleaved-Caspase-3↓、Nrf2↑、p-p65/p65↓、Caspase-3↓、Beclin-1↑、LC3II↓P62↓	38-39
	清瘟败毒饮	肺	激活	LC3-II↑、Beclin-1↑、TLR4↓、NF-κB↓、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) ↓	42
	青蒿琥酯	巨噬细胞	激活	LC3II↑、ATG5↑	43
	石杉碱甲	脑组织	激活	NF-κB↓、LC3-II/I↑、LAMP-1↑、Beclin-1↑、Rab7↑	44
AMPK 信号通路	芹菜素	心脏	激活	LAMP↑、ATG5↑、p62↓、p65↓、TNF-α↓、IL-1β↓、MIP-1α↓、MIP-2↓	45
	参附黄剂联合亚低温干预	下丘脑	激活	LC3-II/I↑、p-ULK1/ULK1↑、p-AMPK/AMPK↑、IL-1β↓、TNF-α↓、下丘脑前阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC) ↓	53
JNK 信号通路	木犀草素	心脏	激活	LC3II↑、p62↓、Beclin-1↑、p-AMPK/AMPK↑、p-ULK1/ULK1↑	37
Nrf2 信号通路	水仙环素	心脏	激活	Beclin-1↑、LC3-II↑、p62↓、p-JNK/JNK↓	55
	青藤碱	肺	激活	Keap1↓、醌氧化还原酶 [NAD(P)H quinone oxidoreductase-1, NQO1]↑、Beclin-1↑、LC3-II/I↑、ATG5↑	63
		巨噬细胞	激活	LC3↑、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) ↑	69
	血必净注射液	肺、肝脏	激活	LC3-II/I↑、Beclin-1↑、LC3-II/I↑	65-66
	九里香提取物 Mur04	巨噬细胞	激活	Beclin-1↑、LC3-II↑	64
	人参皂苷 Rg ₃	心脏	激活	LC3↑、Beclin-1↑	67
	大蒜素	肝脏	激活	LC3-II↑、Beclin-1↑	68
	川芎嗪	脑	抑制	LC3-II/I↓、Beclin-1↓、p62↑	70
	黄芪甲苷	心脏、胰腺	抑制	Beclin-1↓、p62↓、LC3↓、Beclin-1↓、p62↓、LC3↓	71,74
	芪归银颗粒	肾脏	抑制	LC3-II/I↓	72
	芪参活血颗粒含药血清	心肌细胞	抑制	LC3II↓、Beclin-1↓、ATG5↓	73
		H9C2			

↑表示上调; ↓表示下调

↑ indicates upward adjustment; ↓ indicates downward adjustment

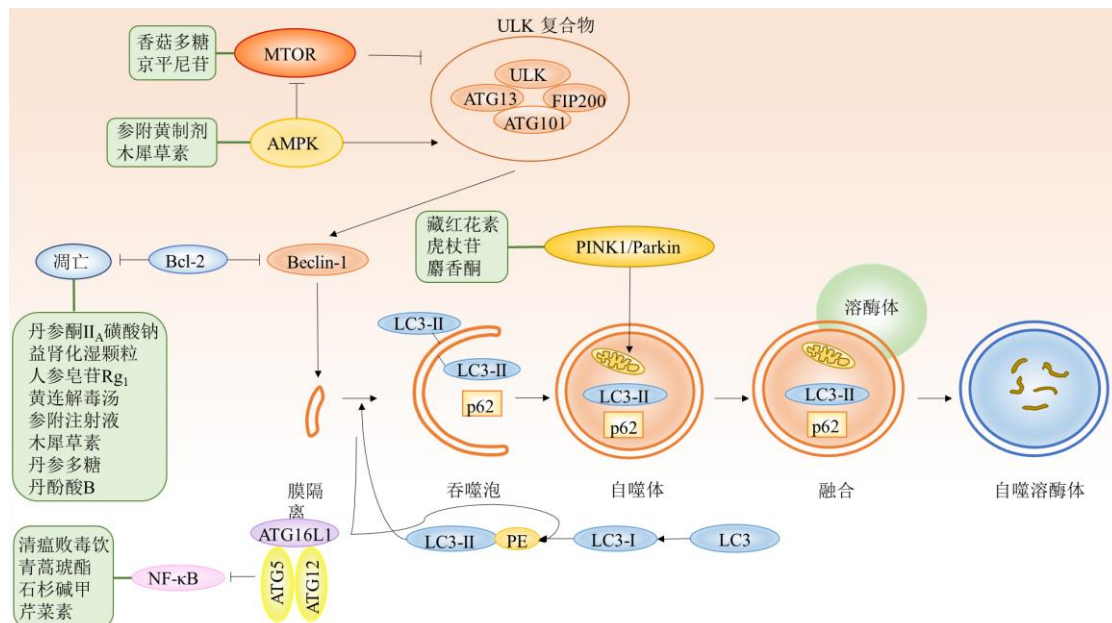


图 1 中药通过调节自噬信号通路治疗脓毒症的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of TCM in treatment of sepsis by regulating autophagy signaling pathway

首先,自噬是一个形成-降解的过程,只单纯的验证几个蛋白的证据是不充分的,目前大多数的指标集中于自噬体的形成,然而并不是所有的自噬体都会与溶酶体融合,因此检测自噬体形成后自噬体与溶酶体融合过程的相关指标也是有必要的,用多个指标来验证完整的自噬是研究其在疾病中发挥作用的关键。

目前,中药调控自噬治疗脓毒症的相关研究大多数集中于提高自噬水平从而达到治疗效果,也有少部分研究发现抑制自噬也可发挥治疗作用。在脓毒症早期阶段,机体被感染后,促炎因子大量释放,自噬被激活,清除体内病原体,从而起到器官保护作用;但随着脓毒症的发展,炎症反应失调,免疫功能紊乱,自噬水平减弱。有研究显示自噬活性的后期减弱与炎症失调、组织学变化、线粒体功能障碍和细胞凋亡有关^[75]。因此,在脓毒症的后期提高自噬水平有可能是改善脓毒症预后的关键。另一方面,中药调节自噬治疗脓毒症在体内外实验取得了一定的效果,但中药复方和单体化合物是否直接影响并依赖于自噬相关信号通路改善脓毒症预后仍有待深入研究。此外,单味药通过调节自噬防治脓毒症的研究还未有文献报道,未来可对单味药进行深入研究。在临床研究方面,自噬相关的临床研究较少,缺乏可靠的临床数据,因此有必要开展更多的中药调节自噬治疗脓毒症的临床试验研究以寻求更加可靠的理论依据。

总之,针对自噬的中药治疗方案为临床治疗脓毒症提供了新思路,有望降低抗生素耐药对患者生命的威胁。但这一研究领域还在继续发展,仍有需要解决的问题,如需要研发检测自噬的每个阶段相关标志物的检测方法;阐明自噬在脓毒症各阶段发挥的不同作用;进行大量的临床研究获得可靠数据等。期待未来中药调控自噬的更多作用机制得到揭示,为防治脓毒症提供更为可靠的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, *et al.* Recognizing Sepsis as a global health priority—A WHO resolution [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 414-417.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N K, *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated Sepsis. current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272.
- [3] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, *et al.* Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated Sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.
- [4] Rhee C, Dantes R, Epstein L, *et al.* Incidence and trends of Sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009—2014 [J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1241-1249.
- [5] Huang M, Cai S L, Su J Q. The pathogenesis of Sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
- [6] van der Poll T, van de Veerdonk F L, Scicluna B P, *et al.* The immunopathology of Sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [7] Cecconi M, Evans L, Levy M, *et al.* Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [8] Hampton T. Autophagy genes linked to Sepsis survival in mice [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1244-1245.
- [9] Ren C, Zhang H, Wu T T, *et al.* Autophagy: A potential therapeutic target for reversing Sepsis-induced immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1832.
- [10] Casanova J E. Bacterial autophagy: Offense and defense at the host-pathogen interface [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(2): 237-243.
- [11] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [12] Russell R C, Tian Y, Yuan H X, *et al.* ULK1 induces autophagy by phosphorylating beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7): 741-750.
- [13] Saitoh T, Fujita N, Jang M H, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production [J]. *Nature*, 2008, 456(7219): 264-268.
- [14] Germic N, Frangez Z, Yousefi S, *et al.* Regulation of the innate immune system by autophagy: Neutrophils, eosinophils, mast cells, NK cells [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 703-714.
- [15] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: The role and mechanisms of macrophage autophagy in Sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 6-19.
- [16] Marçais A, Cherfils-Vicini J, Viant C, *et al.* The metabolic checkpoint kinase mTOR is essential for IL-15 signaling during the development and activation of NK cells [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8): 749-757.
- [17] Yin X, Xin H, Mao S, *et al.* The role of autophagy in Sepsis: Protection and injury to organs [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1071.
- [18] Liu G Y, Sabatini D M. mTOR at the Nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203.

- [19] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [20] Kim Y M, Jung C H, Seo M, *et al.* mTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(2): 207-218.
- [21] 熊申明, 任章朋, 史梦婕, 等. 基于 mTOR 通路和自噬探讨香菇多糖改善脓毒症小鼠肺损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2071-2077.
- [22] Cho H I, Kim S J, Choi J W, *et al.* Genipin alleviates Sepsis-induced liver injury by restoring autophagy [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(6): 980-991.
- [23] Eiyama A, Okamoto K. PINK₁/Parkin-mediated mitophagy in mammalian cells [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 95-101.
- [24] Nguyen T N, Padman B S, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK₁/parkin mitophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733-744.
- [25] Guan R Q, Zou W, Dai X H, *et al.* Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 87.
- [26] 李涛, 王香. 虎杖苷通过沉默信息调节因子 2 相关酶 3 上调 PINK1-Parkin 线粒体自噬减轻脓毒症小鼠急性肺损伤机制研究 [J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(4): 272-276.
- [27] 董艳, 金美娟, 刘兵兵, 等. 藏红花素及其代谢产物藏红花酸在心脑血管系统疾病中应用研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(8): 621-623.
- [28] 吴小清, 南倩倩, 苏燚. 藏红花素对脓毒症大鼠 PINK1/Parkin 信号通路及肾损伤的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(11): 1000-1002.
- [29] 李昱霏. 八宝丹及其活性物质抑制 NLRP3 炎症小体活化的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2022.
- [30] Maiuri M C, Zalckvar E, Kimchi A, *et al.* Self-eating and self-killing: Crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752.
- [31] 杨李旺, 杨蓉, 赵焕新, 等. 黄连解毒汤通过诱导自噬减轻脓毒症小鼠肝损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 71-76.
- [32] 杨李旺, 杨蓉, 翟晓艳, 等. 丹参酮ⅡA 磺酸钠通过诱导自噬改善脓毒症小鼠心功能不全的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2162-2166.
- [33] 张敬, 王燕, 侯雅楠, 等. 益肾化湿颗粒对脓毒症急性肾损伤大鼠肾功能及炎症因子和自噬凋亡相关蛋白的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(34): 3783-3787.
- [34] 赵锋利, 罗苑苑, 赵馥, 等. 参附注射液调控巨噬细胞自噬对脓毒症小鼠免疫功能影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 34-37.
- [35] 张建成, 林淑琴, 胡鹏飞. 丹参多糖促进自噬抑制脂多糖诱导心肌细胞凋亡的实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(4): 281-285.
- [36] 刘晓龙, 崔子林, 李阳, 等. 丹酚酸 B 对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 112-118.
- [37] Wu B, Song H X, Fan M M, *et al.* Luteolin attenuates Sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1477-1487.
- [38] 吉其舰, 孙兆瑞, 杨志洲, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对 LPS 诱导的肺上皮细胞凋亡和自噬的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1648-1653.
- [39] Li Y J, Wang F, Luo Y. Ginsenoside Rg₁ protects against Sepsis-associated encephalopathy through beclin 1-independent autophagy in mice [J]. *J Surg Res*, 2017, 207: 181-189.
- [40] 姜一弘, 张丹, 张天择, 等. 核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在炎症与肿瘤中作用的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1130-1135.
- [41] Peng X, Wang Y T, Li H Y, *et al.* ATG5-mediated autophagy suppresses NF- κ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 253.
- [42] 易琼, 戴飞跃, 王建湘, 等. 清瘟败毒饮抑制 TLR4/NF- κ B 通路调控小鼠肺泡巨噬细胞自噬减轻脓毒症肺损伤的实验研究 [J/OL]. 中国中西医结合杂志, [2023-03-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20220913.1001.002.html>.
- [43] Shang S L, Wu J Q, Li X L, *et al.* Artesunate interacts with the vitamin D receptor to reverse Sepsis-induced immunosuppression in a mouse model via enhancing autophagy [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(18): 4147-4165.
- [44] 周海银, 隆彩霞, 罗兰, 等. 石杉碱甲对脓毒症大鼠脑病的作用机制 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(33): 31-34.
- [45] Li F, Lang F F, Zhang H L, *et al.* Apigenin alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity by modulating inflammation, oxidative stress, and autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2302896.
- [46] Hardie D G, Ashford M L J. AMPK: Regulating energy balance at the cellular and whole body levels [J]. *Physiology*, 2014, 29(2): 99-107.
- [47] Lim C T, Kola B, Korbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signalling [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 44(2): 87-97.
- [48] Liu W, Jiang Y Y, Sun J, *et al.* Activation of TGF- β -activated kinase 1 (TAK1) restricts *Salmonella* Typhimurium growth by inducing AMPK activation and autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 570.
- [49] Chan E Y, Kir S, Tooze S A. siRNA screening of the kinome identifies ULK1 as a multidomain modulator of

- autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(35): 25464-25474.
- [50] Sridharan S, Jain K, Basu A. Regulation of autophagy by kinases [J]. *Cancers*, 2011, 3(2): 2630-2654.
- [51] Shaw R J. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth [J]. *Acta Physiol*, 2009, 196(1): 65-80.
- [52] Lee J W, Park S, Takahashi Y, *et al.* The association of AMPK with ULK1 regulates autophagy [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15394.
- [53] 陈剑明, 彭美哲, 陈奕杉, 等. 参附黄制剂联合亚低温对脓毒症大鼠下丘脑 AMPK-POMC 相关靶点的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2475-2480.
- [54] He Y L, She H, Zhang T, *et al.* p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1 [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 315-328.
- [55] Tang R, Jia L, Li Y L, *et al.* Narciclasine attenuates Sepsis-induced myocardial injury by modulating autophagy [J]. *Aging*, 2021, 13(11): 15151-15163.
- [56] Shokeir A A, Hussein A M, Barakat N, *et al.* Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and Nrf2-dependent genes by ischaemic pre-conditioning and post-conditioning: New adaptive endogenous protective responses against renal ischaemia/reperfusion injury [J]. *Acta Physiol*, 2014, 210(2): 342-353.
- [57] Cho H Y, Kleeberger S R. Association of Nrf2 with airway pathogenesis: Lessons learned from genetic mouse models [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(11): 1931-1957.
- [58] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13): e00099-e00020.
- [59] Dinkova-Kostova A T, Holtzclaw W D, Cole R N, *et al.* Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11908-11913.
- [60] Cheng Y, Zhang J B, Hou W P, *et al.* Immunoregulatory effects of sinomenine on the T-bet/GATA-3 ratio and Th1/Th2 cytokine balance in the treatment of mesangial proliferative nephritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(7/8): 894-899.
- [61] Liu W W, Zhang Y J, Zhu W N, *et al.* Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2228.
- [62] Jiang T S, Zhou L P, Zhang W L, *et al.* Effects of sinomenine on proliferation and apoptosis in human lung cancer cell line NCI-H460 *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3(1): 51-56.
- [63] Wang W Q, Yang X T, Chen Q H, *et al.* Sinomenine attenuates septic-associated lung injury through the Nrf2-Keap1 and autophagy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(2): 259-270.
- [64] 冯黎黎. 九里香提取物调控巨噬细胞功能改善脓毒症的机制研究 [D]. 南京: 南京大学, 2013.
- [65] 王佳, 高恒波, 林雪容, 等. 血必净注射液减轻脓毒症诱导的小鼠急性肺损伤的作用及机制 [J]. *华西医学*, 2021, 36(11): 1533-1538.
- [66] 汪晖. 血必净注射液通过调控自噬减轻脓毒症炎症反应和肝损伤 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [67] 袁瑶薇, 王文字, 白秀萍, 等. 人参皂苷 Rg3 通过调节自噬减轻脓毒症心肌损伤 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(8): 1419-1423.
- [68] 高敏, 彭玥, 杨明施, 等. 大蒜素对脓毒症小鼠急性肝损伤的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(24): 3213-3216.
- [69] 彭玥, 欧好, 杨明施, 等. 青藤碱通过调节血红素氧合酶-1 表达和自噬抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2018, 43(9): 964-970.
- [70] 朱浩, 陈益君, 卢子会, 等. 川芎嗪对脓毒症相关性脑病大鼠海马神经元自噬的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(10): 1278-1280.
- [71] 王艳, 芦照清, 陈諒, 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.
- [72] 董磊, 段美丽, 刘景峰, 等. 芪归银颗粒通过影响脓毒症急性肾损伤大鼠的炎症反应及自噬影响肾功能 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(4): 325-330.
- [73] 唐欢, 王铮, 王国兴. 芪参活血颗粒含药血清通过抑制过度自噬改善脓毒症心肌细胞损伤 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(10): 1466-1471.
- [74] 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.
- [75] Ho J, Yu J, Wong S H, *et al.* Autophagy in sepsis: Degradation into exhaustion? [J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1073-82.

[责任编辑 潘明佳]