

中药防治肺气血屏障功能障碍的研究进展

杨爽^{1,2}, 秦泓林^{1,2}, 李逸轩^{1,2}, 王曦^{1,2}, 张荣涛^{1,2}, 杨剑^{1,2,3*}

1. 天津中医药大学省部共建组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617

3. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

摘要: 肺气血屏障由肺泡腔、毛细血管腔及肺间质组成, 可保证气体在肺泡与血液间的有效扩散, 防止肺泡过度膨胀或塌陷, 维持肺部的正常功能。气血屏障功能障碍是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的主要病理特征, 气血屏障一旦被破坏, 会导致血浆蛋白渗漏到肺泡腔中诱发肺水肿, 影响正常的气体交换, 加重靶器官的缺氧甚至威胁生命。中药治疗ALI已经得到广泛的认可和验证。通过对防治气血屏障损伤的中药复方、单味药材及中药单体进行了综述, 为中药防治ALI的应用研究及修复气血屏障功能障碍的可能作用机制提供依据。

关键词: 气血屏障; 中药; 急性肺损伤; 肺泡上皮细胞; 毛细血管内皮细胞; 屏障稳定性; 屏障功能性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)15-5075-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.15.031

Research progress on traditional Chinese medicine in prevention and treatment of alveolar-capillary barrier dysfunction

YANG Shuang^{1,2}, QIN Hong-lin^{1,2}, LI Yi-xuan^{1,2}, WANG Xi^{1,2}, ZHANG Rong-tao^{1,2}, YANG Jian^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Institute of Chinese Medicine of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: The pulmonary alveolar-capillary barrier composed of alveolar air space, capillary cavity and pulmonary interstitium, which ensures the effective diffusion of gas between alveoli and blood, prevents the excessive expansion or collapse of alveolar, and maintains the normal function of the lung. Alveolar-capillary barrier dysfunction is the main pathological feature of acute lung injury (ALI). Once the alveolar-capillary barrier is destroyed, which leads to the leakage of plasma protein into the alveolar space to induce pulmonary edema, resulting in the abnormal gas exchange, the hypoxia of target organs and even life threatening. Nowadays, the treatment of ALI with traditional Chinese medicine has been widely recognized and verified. This paper provides a review of traditional Chinese medicine prescriptions, herbs and monomers used to prevent and treat the damage to the alveolar-capillary barrier, providing a basis for the application research of traditional Chinese medicine in preventing and treating ALI and the possible mechanism of action in repairing dysfunction of the alveolar-capillary barrier.

Key words: alveolar-capillary barrier; traditional Chinese medicine; acute lung injury; alveolar epithelial cells; capillary endothelial cells; barrier stability; barrier functionality

肺气血屏障亦称肺泡-毛细血管屏障, 由肺泡表面液体层、肺泡上皮细胞、肺泡上皮基底膜、肺间质、毛细血管内皮基底膜和毛细血管内皮细胞构

成, 是肺泡与肺毛细血管紧密相连的组织结构^[1]。肺气血屏障不仅是气体交换的执行场所, 还用于交换营养物质及代谢废物^[2]。此外, 作为物理或免疫

收稿日期: 2023-01-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074032); 天津市科技计划项目(22ZXGBSY00020); 现代中医药海河实验室科技项目(22HHZYSS00011)

作者简介: 杨爽(1997—), 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: yangs666666@163.com

*通信作者: 杨剑, 博士生导师, 副研究员, 从事中药药理学研究。E-mail: wosyjianya@126.com

屏障，在多种刺激下可快速做出动态调节，形成抵御病原体入侵的强有力的防线^[3]。在正常生理条件下，肺泡上皮与毛细血管内皮细胞相互作用，气血屏障正常运行，肺泡内外水液运输平衡；而在病理状态下，气血屏障被破坏，屏障功能受损，导致毛细血管通透性增高，蛋白质渗漏到肺泡中，引发以肺泡水肿为特征的急性肺损伤（acute lung injury, ALI）^[4]。因此，修复气血屏障功能障碍有助于维系肺泡内外水液运输平衡，为治疗 ALI 提供一种研究方向。本文拟从中药防治 ALI、修复肺气血屏障功能障碍可能的作用机制、中药防治气血屏障功能障碍的科学内涵进行综述，为中药保护肺气血屏障提供临床用药指导。

1 中药通过影响肺气血屏障的构成防治 ALI

作为发病率和死亡率较高的危重病，ALI 严重威胁人类的生命健康，尤其是当下新型冠状病毒肺炎肆虐全球，ALI 已逐渐成为全球公共卫生问题^[5]。当前，ALI 的治疗策略主要为呼吸支持治疗和中西药物治疗，常用化学药包括地塞米松、泼尼松龙和乌司他丁等，但往往会引起凝血功能障碍、胃溃疡和骨质疏松症等多种不良反应^[6]；中药治疗包括中药复方、单味药材等，医者往往根据个体的疾病特点，辨证论治，使得有效成分高度靶向病灶，达到治疗 ALI 的目的，有效降低 ALI 病死率^[7]。目前研究表明，中药能够通过减少炎症因子释放、调控炎症介质、抑制炎症通路等作用治疗 ALI，此外，调节免疫功能、改善凝血障碍、调控自噬等作用也是中药防治 ALI 的重要机制^[8]。

肺气血屏障作为屏蔽环境有害物质、抵御病原入侵的有力防线，其紧密结构在维持屏障稳态中发挥重要作用。屏障结构的维持主要依靠肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞。肺泡上皮细胞层不仅是防御有害物质侵袭的主要拦截层，还可限制和清除肺泡内过量液体聚集^[9]。肺泡上皮细胞分 I 型肺泡上皮细胞（alveolar type I, ATI）和 ATII，其中 ATI 是肺泡上皮的主要组成细胞，覆盖 95% 的肺泡表面，是维持屏障稳态功能的关键细胞；ATII 在分泌肺表面活性剂，维持肺张力及免疫反应中发挥重要作用，还可以分化替换受损的 ATI^[10]。肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞密切接触，虽然前者的细胞层排列更为紧密^[11]，但是毛细血管内皮在肺气血屏障中的作用无法替代。毛细血管内皮细胞可以介导分子从血管到肺间质的转运，由于其血管孔径较小，能够

有效的限制流经血管内皮细胞的液体和蛋白质，避免血浆蛋白和血细胞泄漏到肺间质，防止在正常血管压力下发生肺水肿^[12]，保证肺气血屏障的正常水液运输与肺泡稳态。中药及其有效成分可通过抑制屏障细胞的损伤和凋亡维持细胞层完整性，降低屏障通透性。如葛根芩连汤^[13]能够逆转能量代谢失衡并通过磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）通路抑制屏障细胞凋亡；绞股蓝皂苷^[14]可通过核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）途径抑制屏障细胞的炎症反应和凋亡，显著降低 ALI 小鼠死亡率。

在肺气血屏障调节肺泡水液运输过程中，水通道蛋白（aquaporin, AQP）发挥重要作用，是调节水跨膜运输的主要渠道。其中，AQP1、3~5、8 和 9 主要在肺部表达，介导水液在气血屏障中运输^[15]。此外，在肺泡上皮细胞中有多种离子转运蛋白和通道，包括上皮钠通道（epithelial sodium channel, ENaC）和基底膜侧 Na⁺、K⁺-ATP 酶泵等，这些通道转运蛋白能够维持正常的肺泡渗透压，将多余的液体从肺泡腔中转运到肺间质^[16]，对于水肿的再吸收尤为重要。

中药能通过调节 AQPs，改善 ENaC 及 Na⁺、K⁺-ATP 酶进而影响肺泡液的主动转运，有效预防肺气血屏障功能障碍导致的 ALI。

维持细胞间的正常连接与黏附是调节肺气血屏障稳态的关键^[17]，也是中药防治 ALI 的有效途径。肺泡上皮与毛细血管内皮细胞间主要通过紧密连接（tight junctions, TJs），黏附连接（adherens junctions, AJs）和间隙连接（gap junctions, GJs）形成连接复合体结构^[18]，这些黏连蛋白通过相互作用将不同细胞连接起来，维持肺气血屏障的紧密性。TJs 相关跨膜蛋白（occludin、claudins、连接黏附分子等）建立的细胞间连接和外周膜蛋白（zonula occludens, ZO）大量关联，构成从间质向肺泡腔的通道，保障紧密屏障结构中水和溶质的运输^[1]。此外，AJs 可以表现为黏附斑或围绕细胞的黏附带，通过跨膜钙黏蛋白（如上皮细胞中 E-cadherin 和存在于血管内皮上的 VE-cadherin）黏附和锚定蛋白（如黏着斑蛋白、α-、β-和 p120 连环蛋白）连接，黏附细胞的肌动蛋白丝，从而将细胞黏附到基底膜上，介导细胞间牢固黏合，抵抗机械张力^[19]。GJs（主要为隙缝连接蛋白）是组成间隙连接通道的基础和形成细胞内外相互交流的重要条件，保证细胞间离子和信号分

子转移，实现细胞间通讯^[20]。此外，细胞骨架蛋白（如肌动蛋白、微管蛋白）在参与维持正常屏障稳态中也发挥多种生理功能，与连接复合物相互作用，维持细胞间连接结构^[21]。中药能够调节这些黏连蛋白和骨架蛋白，保证细胞间的黏附与结构，有效降低肺气血屏障的高通透性。

综上，中药通过影响肺气血屏障的构成，包括屏障细胞（本文所指肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞）、细胞骨架蛋白与连接蛋白、离子通道蛋白等，维持气血屏障的稳定性与功能性，保证肺的正常运行。具体机制见图 1。

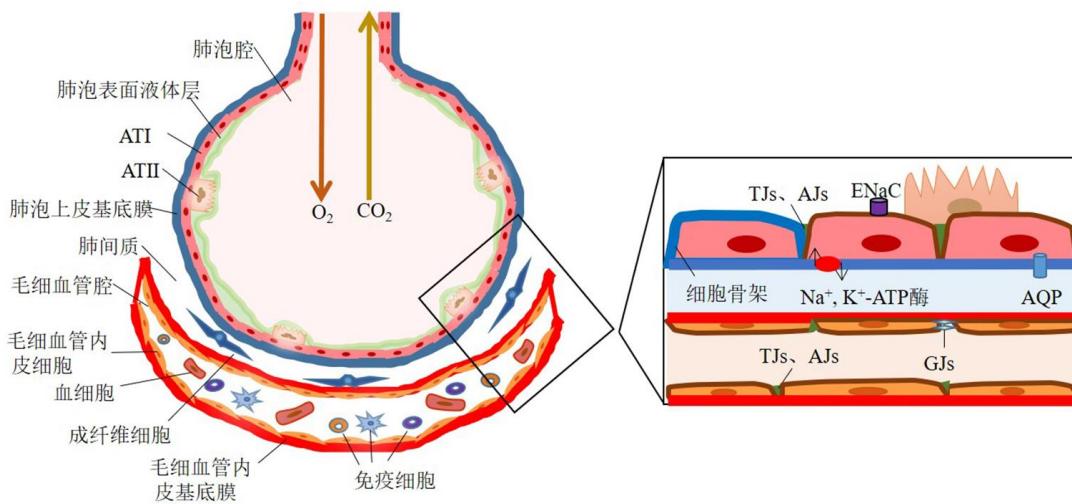


图 1 肺气血屏障结构简图

Fig. 1 Structure diagram of alveolar-capillary barrier

2 中药修复肺气血屏障功能障碍可能的作用机制

气血屏障功能障碍是 ALI 的主要病理特征，外界物质侵染首先造成肺泡上皮细胞释放可溶性因子，发生先天免疫反应；长时间的刺激，使肺泡上皮细胞受损，促进其向间质细胞转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），介导气道重塑，持续的 EMT 进一步加重肺气血屏障的渗漏^[22]。同时，上皮细胞损伤会释放炎性因子加速毛细血管内皮细胞受损与凋亡，增加蛋白水解酶、溶菌酶以及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、TNF- α 等大量炎性因子或趋化因子的释放，促进屏障细胞凋亡，造成肺泡壁结构的进一步破坏^[23]。此外，由于炎性因子或其他介质的分泌，细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 蛋白易受降解，引起细胞-基质连接松动^[24]，同时炎性介质导致一系列的肌动蛋白调节因子磷酸化，增加肌动蛋白与肌球蛋白交联，聚合肌动蛋白的微丝骨架，促进细胞收缩^[25]，使细胞骨架和连接蛋白的排列及表达发生改变，造成细胞骨架重排及细胞间黏附降低，ZO、claudins 和 cadherin 等反映屏障完整性的连接蛋白的表达水平下降^[26]，打破跨细胞和旁细胞离子的水液平衡，造成肺气血屏障对蛋白质和液体的高通透性，加重肺水肿^[4]，减少肺容积，降低肺顺应性，导致气血

屏障功能障碍，从而引发 ALI 和呼吸衰竭。

中医认为，肺主气而司呼吸，有通调水道之功，气行则水行，肺气宣畅则水道通畅。肺为娇脏，易受邪侵，邪毒郁肺，郁而化热，肺失宣降，致使痰热瘀结，肺不主气，失其治节。若正虚邪盛，全身气机失常，脏腑功能紊乱，则会阴阳两虚、内闭外脱，甚则喘脱而亡。ALI 多因外感邪气，正气受损，虚实夹杂，导致肺不主气或肾不纳气，致使肺气上逆或气不归元，影响水液的输布和排泄，造成肺部液体内存积聚，引起肺气血屏障功能障碍^[27]。该过程中，屏障细胞数量/活性降低、细胞结构形态变化及 ECM 降解，造成气血屏障稳定性破坏；细胞间连接蛋白及离子通道蛋白等功能蛋白受损，造成气血屏障功能性破坏^[28]。中药可有效调控肺气血屏障受损导致的 ALI，主要通过调控炎症反应、抑制细胞凋亡、平衡氧化/抗氧化、调节细胞间连接蛋白及离子通道蛋白等多种途径发挥作用，改善肺部损伤^[7]。经过大量文献调研，笔者认为中药修复气血屏障功能障碍主要从 2 个角度出发：(1) 通过维持肺部细胞数量，减少屏障细胞损伤/死亡及细胞结构形态，降低 ECM 降解，以维持肺气血屏障的稳定性；(2) 通过减少细胞间 TJs、AJs 蛋白的破坏，或减少离子通道蛋白的破坏，改善屏障水液运输，以维持肺气血屏障的功能性，见图 2。

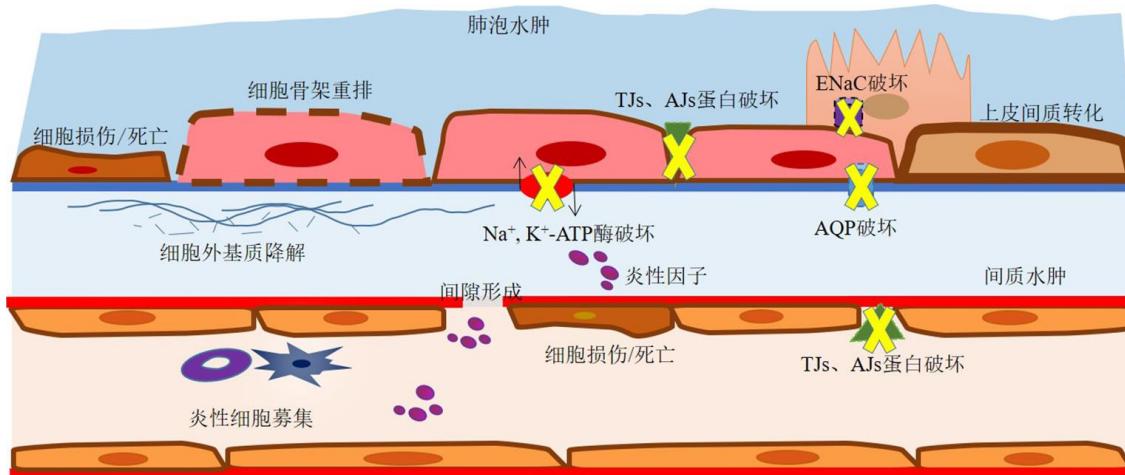


图2 气血屏障功能障碍示意图

Fig. 2 Schematic diagram of alveolar-capillary barrier dysfunction

3 中药防治气血屏障功能障碍的科学内涵

3.1 维持肺气血屏障结构的稳定性

肺气血屏障的稳定性依赖于屏障相关细胞的数量/活性与结构形态。生理条件下，屏障细胞相互作用，肺泡上皮细胞通过分泌前列腺素E₂促进毛细血管内皮细胞连接的完整性^[29]，而毛细血管内皮细胞分泌的可溶性因子也可维持肺泡上皮细胞间的连接稳态^[30]。由此表明，保证屏障细胞的数量/活性，稳定细胞的结构形态至关重要。

3.1.1 维持细胞数量/活性修复肺气血屏障 肺气血屏障功能障碍往往会引起屏障相关细胞的损伤与死亡^[31]，因此，修复细胞损伤、抑制细胞死亡、促进肺部细胞再生，是修复肺气血屏障的一个重要方向。

肺部损伤过程会激活并释放大量炎症介质（如IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等），这些炎症介质一方面直接损伤屏障细胞，增加肺气血屏障通透性，影响器官正常功能；另一方面作用于NF- κ B等通路，促进更多炎症因子分泌，使炎症进一步加重^[32]。中药在抑制炎症反应、修复细胞损伤、提高细胞活性方面研究广泛，如枇杷提取物可以通过激活PI3K/Akt信号通路，提高肺泡上皮细胞活力^[33]；半夏生物碱可显著降低肺部细胞趋化因子C-X-C基序配体8(C-X-C motif ligand 8, CXCL8)和黏附分子-1的表达，对细胞炎症损伤具有保护作用^[34]。这些修复细胞损伤的中药主要是通过调节PI3K/Akt、NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)等信号通路，降低炎症因子水平，提高细胞活性。

ALI发生后，屏障细胞严重损伤发生细胞死亡，肺泡上皮细胞的死亡受体Fas抗原(Fas antigen, Fas)大量表达，激活Fas/Fas配体(Fas ligand, FasL)凋亡途径，诱导肺泡上皮细胞凋亡，通过阻断Fas/FasL途径或半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine-aspartate protease, Caspase)活性抑制肺泡上皮细胞凋亡可有效减轻ALI^[35]。如通腑清营汤可以降低大鼠肺组织中Fas蛋白水平，抑制TNF- α 炎症介质水平，发挥抗凋亡的作用，减轻肺损伤^[36]。除了这种外在死亡受体途径，细胞内部的线粒体损伤途径也会导致屏障细胞凋亡。线粒体介导的细胞凋亡相关蛋白B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族是程序性细胞死亡的关键调节因子^[37]，增加抗凋亡蛋白Bcl-2，降低Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达是中药抑制屏障细胞凋亡的重要一环。黄芪注射液^[38]和连花清瘟方^[39]等都可以降低Bax/Bcl-2的值，抑制细胞凋亡的其他相关基因(Caspase-3, Caspase-9, 细胞色素c和p53等)，增强细胞活力，抑制肺部细胞凋亡和损伤。此外，甘草酸^[40]、延胡索乙素^[41]、栀子苷^[42]均能通过PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调节细胞自噬、凋亡等影响细胞程序性死亡过程。中药不仅限于调节细胞程序性死亡，还可从多方面发挥作用，如抑制DNA损伤、细胞周期停滞、氧化应激等。中药复方、单味药材及中药单体通过修复细胞损伤，抑制细胞死亡，保证细胞的数量/活性，达到维持肺气血屏障稳定性的作用机制见表1。

表1 中药增加细胞数量/活性维持气血屏障稳定性的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine increasing cell quantity/activity to maintain stability of alveolar-capillary barrier

名称	检测指标	作用机制	文献
凉血活血方	IL-6、IL-1β、TNF-α、MPO↓, NLRP3 相关蛋白↓	NLRP3↓, NF-κB、STAT3 通路#	43
宣白承气汤	TNF-α、一氧化氮↓	SIRT1↑, FoxO1↓#	44
苓甘五味姜辛汤	IL-6、IL-1β、TNF-α↓, CD3+、CD4+和 CD4+/CD8+↑	纠正机体细胞免疫抑制状态#	45
宣肺败毒方	IL-6、IL-1β、iNOS↓, 炎性细胞↓	PD-1/IL-17A 通路#	46
清宣止咳颗粒	IL-1β、MPO↓	抑制炎症因子分泌#	47
宣肺通腑方	IL-6、IL-8、TNF-α、NOS、MPO↓, SOD、GSH-Px↑	p38/NF-κB 通路*	48
痰热清注射液	IL-6、TNF-α、丙二醛、LDH、活性氧↓, SOD、谷胱甘肽↑	STING 通路*	49
凉隔汤	丙二醛↓, SOD、GSH-Px↑	抗炎抗氧化*	50
清肺理痰方	IL-6、IL-1β、TNF-α、活性氧↓, 谷胱甘肽↑	抗炎抗氧化*	51
复苏散	IL-10、TNF-α、活性氧、一氧化氮↓	CD31、HPA1↓##	52
丹参	IL-6、TNF-α、TLR4、MyD88、p-p65↓, IκB-α↑	TLR4/NFκB 通路#	53
大戟	IL-6、IL-1β、TNF-α、炎性细胞↓, SOD、谷胱甘肽↑	NF-κB 通路#	54
生地黄	IL-6、TNF-α↓, 炎性细胞↓	抑制炎症因子分泌#	55
牡丹皮	IL-6、TNF-α↓, 炎性细胞↓	抑制炎症因子分泌#	56
赤芍	炎性细胞↓	抑制炎症因子分泌#	57
大黄	丙二醛↓, SOD、GSH-Px↑	清除氧自由基*	58
野马追	IL-6、IL-1β、TNF-α、MPO↓, SOD↑	补体片段 C3↓*	59
泽漆水提物	IL-6、IL-1β、TNF-α、iNOS↓	JNK、p38、ERK1/2↓#	60
云南松松塔提取物	LDH、丙二醛↓, SOD↑	TLR4/NF-κB 通路*	61
黄芩苷	IL-1β、TNF-α、NLRP3↓, IL-10、miR-223-3p↑	miR-223-3p/NLRP3 通路#	62
猫眼草酚 D	IL-6、TNF-α、活性氧、丙二醛↓, SOD、GSH-Px↑	TLR4/NLRP3 通路*	63
原花青素 B2	IL-1β、TNF-α、Bax、Caspase-3↓, Bcl-2↑	NF-κB、NLRP3↓##	64
冬凌草甲素	IL-6、IL-1β、TNF-α、ERK、JNK、p38、p65↓	NF-κB 通路#	65
人参皂苷 Rgx365	活性氧↓	MAPK↓#	66
人参皂苷 Rb1	丙二醛、MPO、Bax、Caspase-3、Caspase-9、细胞色素 c、p53↓, SOD↑	线粒体信号通路##	67
人参皂苷 Rg1	Caspase-3↓, LC3-II、p62↑	Nrf2、自噬↑&	68
阿里红总三萜酸	丙二醛↓, SOD、GSH-Px↑	Nrf2 通路*	69
泽泻三萜	丙二醛↓, SOD、GSH-Px↑	Nrf2/HO-1 通路*	70
灵芝多糖	IL-6、IL-1β、TNF-α、TLR4、p-p65/p65↓	TLR4/NF-κB 通路#	71
牛蒡子素	IL-6、IL-1β、TNF-α、MPO↓	PI3K/Akt/NF-κB 通路#	72
虾青素	IL-6、TNF-α↓	MAPK/NF-κB 通路#	73
甘氨酸	IL-6、IL-1β、TNF-α、TLR4↓	MAPK/NF-κB 通路#	74
秋水仙碱	IL-1β、TNF-α、iNOS、活性氧、Caspase-3、Bax↓, Bcl-2↑	NF-κB/p65、STAT3、Akt↓##	75
麦冬皂苷 D	IL-6、TNF-α、活性氧、丙二醛、MPO↓, SOD、T-AOC↑	NF-κB/p65↓*	76
淫羊藿苷	IL-6、IL-1β、TNF-α、丙二醛↓, SOD↑	清除氧自由基*	77
麦角甾醇	IL-1β、TNF-α、一氧化氮、MAD、Caspase-3/7/9↓, SOD↑	NF-κB 通路##	78
牛磺酸	活性氧、Bax、细胞色素 c、Caspase-3/7↓, Bcl-2↑	NF-κB 通路##	79
丹参酮 IIa 磺酸钠	线粒体功能、线粒体膜电位↑	SIRT1↑##	80

续表 1

名称	检测指标	作用机制	文献
红景天苷	TNF-α、MPO、炎性细胞↓	PPP1R15A 介导内质网应激**	81
槲皮素	活性氧、丙二醛↓, MMP、SOD↑	SIRT1/AMPK 通路**	82
异鼠李素	Beclin-1、LC3II↑	mTOR 信号↓&	83
京尼平苷	IL-6、IL-1β、TNF-α、丙二醛、Bax↓, Bcl-2、Beclin-1、LC3II↑	线粒体功能障碍↓, 自噬↑	84
白藜芦醇	活性氧、Caspase-3↓	DNA 损伤相关基因↓###	85

“↓”-下降 “↑”-上升 “#”-抑制炎症反应发挥作用 “*”-抑制氧化应激发挥作用 “&”-促进自噬 “##”-抑制线粒体损伤途径减弱细胞凋亡 “**”-抑制内质网应激减弱细胞凋亡 “###”-抑制 DNA 损伤减弱细胞凋亡 AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶 CD3/4/8-淋巴细胞表面抗原 3/4/8 CD31-血小板-内皮细胞黏附分子 ERK1/2-细胞外调节蛋白激酶 FoxO1-叉头框蛋白 O1 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 HPA1-人血小板抗原 1 HMGB1-高迁移率族蛋白 iNOS-诱导型一氧化氮合酶 JNK-c-Jun 氨基末端激酶 LC3-II-微管相关蛋白 1 轻链 3-II 型 LDH-乳酸脱氢酶 MPO-髓过氧化物酶 MyD88-髓样分化因子 88 NLRP3-NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 NOS-一氧化氮合酶 Nrf2-核因子 E2 相关因子 2 PD-1-程序性死亡受体-1 PPP1R15A-蛋白磷酸酶 1 调节因子亚基 15A STAT-信号转导及转录激活蛋白 STING-干扰素基因刺激蛋白 SIRT1-沉默调节蛋白 SOD-超氧化物歧化酶 T-AOC-总抗氧化能力 TLR4-Toll 样受体 4
 “↓”-means down “↑”-means up “#”-means inhibit inflammatory reaction “*”-means inhibit oxidative stress “&”-means promote autophagy “##”-means inhibit mitochondrial damage to weaken cell apoptosis “##”-means inhibit endoplasmic reticulum stress to weaken cell apoptosis “##”-means inhibit DNA damage to weaken cell apoptosis AMPK-AMP-activated protein kinase CD3/4/8-lymphocyte surface antigen 3/4/8 CD31-platelet endothelial cell adhesion molecule ERK1/2-extracellular signal-related kinases 1 and 2 FoxO1-forkhead box transcription factor O1 GSH-Px-glutathione peroxidase HPA1-human platelet antigen-1 HMGB1-high mobility group protein 1 iNOS-inducible nitric oxide synthase JNK-c-Jun N-terminal kinase LC3-II-Microtubule-associated protein light chain 3-II LDH-lactate dehydrogenase MPO-myeloperoxidase MyD88-myeloid differentiation primary response gene 88 NLRP3-NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 NOS-nitric oxide synthases Nrf2-nuclear factor erythroid-2 related factor 2 PD-1-programmed cell death protein 1 PPP1R15A-protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A STAT-signal transducer and activator of transcription STING-stimulator of interferon genes SIRT1-sirtuin 1 SOD-superoxide dismutase T-AOC-total antioxidant capacity TLR4-Toll-like receptors 4

3.1.2 维持细胞结构形态修复肺气血屏障 维持肺气血屏障稳定性不仅依赖于屏障细胞的数量/活性, 还与其结构形态密不可分。已有大量文章报道中药具有稳固细胞骨架结构、维持 ECM 稳态及保持细胞与基底膜的附着等作用。

细胞骨架作为细胞的支架结构, 为细胞形态和运动提供机械支持^[86]。细胞骨架蛋白与磷酸化肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 结合可引起细胞骨架收缩和细胞间隙形成^[87]。作为细胞骨架蛋白的重要组成部分, 微管蛋白参与细胞内外的信息传递, 能够抑制肌动蛋白的收缩动力^[88]。因此, 维持屏障细胞正常骨架蛋白水平能够保障肺气血屏障稳定性。血必净注射液^[89]及其主要单体川芎嗪^[90]可以保持毛细血管内皮细胞骨架蛋白收缩和细胞间连接状态; 玉屏风散^[91]通过激活肺泡上皮和内皮细胞中七缺席同源物 2-泛素-蛋白酶体途径调节肌动蛋白细胞骨架; 紫杉醇^[92]和毛蕊异黄酮^[93]分别从稳定毛细血管内皮细胞微管蛋白结构和抑制 Rho/Rho 蛋白激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 通路的角度, 激活细胞骨架重构。其中, Rho/ROCK 通路能够促进肌球蛋白磷酸酶亚基及 MLC 磷酸化, 影响细胞骨架结构和细胞间连接状态^[94]。五味子苷^[95]、

丹参酮 II_A 磺酸钠^[96]等均可通过 Rho/ROCK 通路保证细胞结构形态, 维持气血屏障稳定性。

细胞通过跨膜蛋白附着于 ECM 上, 保证组织稳定性与弹性, 维持正常细胞迁移、行为及稳态^[97]。ECM 分为基底膜和间质基质 2 种结构^[98], 能够被基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 降解。因此, 抑制 MMPs 水平是保障 ECM 稳态, 维持肺气血屏障稳定性的重要环节。张智琳等^[99]研究发现, 痰热清注射液可通过降低 MMP-9 表达而减轻 ECM 基底膜的降解和破坏, 从而减轻肺水肿形成。此外, 大黄素^[100]、小檗碱^[101]等均可通过降低 MMPs 水平改善紧密连接及肺通透性, 维持气血屏障稳定, 减轻肺组织损伤。

3.2 中药恢复肺气血屏障的功能性

在 ALI 期间, 气血屏障通透性增加, 导致肺泡腔水液运输不畅, 影响气体交换。可以从以下 2 方面恢复肺气血屏障的功能性。

3.2.1 巩固气血屏障紧密连接, 降低屏障通透性 肺泡上皮与内皮细胞呈连续性结构, 在细胞间隙中的连接蛋白 (包括 ZO、cadherin、occludin、claudins 等) 负责紧密连接功能, 限制水、蛋白质和溶质跨细胞屏障的细胞旁转运, 决定肺气血屏障的通

透性^[102]。因此保证连接蛋白正常表达可以防止蛋白质与液体泄漏到肺泡空间，减少屏障损伤，维持肺气血屏障功能。大多数治疗 ALI 的中药都有上调连接蛋白表达水平的作用，如小续命汤^[103]能够通过抑制肺泡上皮细胞炎症因子，降低肺泡上皮细胞焦亡达到治疗 ALI 的目的，同时回调肺组织中紧密连接蛋白 occludin、ZO-1、claudins 的表达。

3.2.2 增加离子通道蛋白，维持肺部水液平衡 离子通道蛋白对于保障肺气血屏障的功能至关重要^[104]。在调节肺泡腔水液平衡的过程中，ENaC 通道和 Na⁺、K⁺-ATP 酶泵的主动钠转运产生跨上皮渗透梯度，能够被动转运肺泡腔积聚的液体^[105]，中药单体柚皮素^[105]可以恢复肺组织中 α-ENaC、Na⁺、K⁺-ATPaseα1 蛋白表达水平，加强渗透压，驱动肺泡液重吸收，恢复肺气血屏障功能。此外，AQPs 是存在于细胞膜上与水通透性相关的转运蛋白，参与肺泡体液容量调节^[105]。当 ALI 发生时，肺气血屏障受损，不能维持 AQPs 正常的空间构象，使其合成障碍、表达下降，造成肺泡腔、肺间质液体积聚^[106]。现代药理

学研究表明，中药能够通过提高 AQPs 水平维持肺组织正常的水液代谢功能，如大黄附子汤^[107]能够增加大鼠肺组织 AQP1、AQP5 降低血清中 IL-6 和 TNF-α 的含量，缓解肺水肿。在此过程中，大黄似乎发挥主要作用，巫莉萍等^[108]发现大黄能够提高肺泡 II 型细胞中 *AQPI* mRNA 表达，促进机体肺泡的水液清除，大黄中的大黄素可以修复大鼠盲肠结扎和穿刺引起的肺组织紧密连接蛋白 ZO-1 和 claudin-3 的破坏，恢复 AQPs 的表达水平，达到修复气血屏障的效果^[109]。有研究表示，中药能够通过炎症因子调节 AQPs，如抑制 TNF-α 可调节支气管上皮细胞 AQP1 和 AQP5 的蛋白表达水平^[110]；此外，TNF-α 和 IL-1β 的下调直接影响肺泡上皮细胞中的 ENaC 水平和蛋白表达，促进肺泡上皮细胞转运 Na⁺的能力^[111]。综上，炎症反应或氧化应激等作用是导致屏障功能蛋白受损的主要原因，从而加重气血屏障通透性，影响气体交换。表 2 从增加连接蛋白及加强离子通道蛋白 2 方面总结能够恢复肺气血屏障功能性、通调肺泡水液运输的中药。

表 2 中药增加连接蛋白/离子通道蛋白恢复气血屏障功能性

Table 2 Traditional Chinese medicine increases junctions/ion channel protein to restore function of alveolar-capillary barrier

作用机制	名称	检测指标	文献
增加连接蛋白	参附注射液	claudin-4↑	112
	连花清瘟胶囊	Cx43、occludin、ZO-1↑	113
	固本防哮饮	occludin、ZO-1、ZO-2、vinculin、catenin↑	114
	大柴胡汤	occludin↑	115
	火把花根	claudin-2、ZO-1↑	116
	连翘	E-cadherin、ZO-1、claudin-1↑	117
	鼠尾草酚	VE-cadherin↑	118
	丹参酮 II _A 磷酸钠	VE-cadherin↑	96
	五味子昔	ZO-1、VE-cadherin、occludin、claudin-5↑	119
	鲁斯可皂昔元	VE-cadherin↑	120
	和厚朴酚	β-catenin、VE-cadherin↑	121
	香兰素	ZO-1、occludin↑	122
加强离子通道蛋白	积雪草昔	ZO-1、occludin↑	123
	犀角地黄汤合银翘散	AQP1↑	124
	清气化痰汤	AQP1、AQP5↑	125
	大承气汤	AQP1、AQP5↑	126
	大黄附子汤	AQP1、AQP5↑	107
	清营汤	AQP1↑	127
	益气活血方	AQP1↑	128

续表2

作用机制	名称	检测指标	文献
加强离子通道蛋白	黄芪	AQP1、AQP5↑	129
	葶苈子	AQP5↑	130
	银杏	AQP1↑	131
	葛根素	AQP1↑	132
	人参皂苷	AQP1↑	133
	乌头碱	AQP1↑	134
	丹参酮 II _A	AQP1↑	135

“↑”-表示上升 catenin-连环蛋白 Cx43-缝隙连接蛋白 43 vinculin-纽带蛋白

“↑”-means up catenin-catenin Cx43-connexin43 vinculin-vinculin

4 结语与展望

肺气血屏障破坏是ALI发生发展过程中的重要原因，屏障相关细胞数量/活性降低及细胞结构形态变化打破气血屏障稳定性，细胞间连接蛋白及肺部离子通道蛋白破坏削弱气血屏障功能性，肺气血屏障稳定性与功能性受损引起气血屏障功能障碍。中医理论认为，气血屏障功能障碍诱发的ALI的主要证型是痰热壅肺、热毒壅滞、肠热腑实、血瘀证，病性关键在于“痰、热、瘀、虚”，多以清热化痰、解毒祛瘀、泻肺通腑、益气利水、补虚固脱的中药加以治疗，这些药物主要以归肺经为主，而文中也涉及到主入肝经的川芎嗪，归脾胃大肠经的大承气汤等，并不局限于常见的归肺经的方药，这与中医整体观密不可分。因此，在中医理论指导下进行相关脏腑归经药物的研究，可以更好地用于气血屏障受损引发的ALI的治疗。

气血屏障功能障碍不仅会导致ALI，还会引发包括急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化和肺癌等，是多种肺部疾病的核心病理环节。中药在防治肺部疾病方面具有巨大潜力，可以通过不同的途径干预疾病的的相关信号通路与作用靶点。然而，由于中药的多组分、多靶点等特点，加之肺部不同疾病的发病过程较为复杂，目前研究主要集中于动物或细胞实验阶段，还未在临床实践中进行验证。未来需要从更多方面认识中药改善肺部疾病的作用机制，深入实验研究，将实验结果以“多、快、好、准”的标准推向临床，为药物转化提供实验依据。本文梳理归纳了近些年报道的能有效防治气血屏障损伤的中药应用研究及可能作用机制，为以肺屏障为主体病理环节的ALI为代表的多种肺部疾病的科学用药提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gillich A, Zhang F, Farmer C G, et al. Capillary cell-type specialization in the alveolus [J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 785-789.
- [2] Dutra Silva J, Su Y, Calfee C S, et al. Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles rescue mitochondrial dysfunction and improve barrier integrity in clinically relevant models of ARDS [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(1): 2002978.
- [3] Brune K, Frank J, Schwingshackl A, et al. Pulmonary epithelial barrier function: Some new players and mechanisms [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(8): L731-L745.
- [4] Esquivel-Ruiz S, González-Rodríguez P, Lorente J A, et al. Extracellular vesicles and alveolar epithelial-capillary barrier disruption in acute respiratory distress syndrome: Pathophysiological role and therapeutic potential [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 752287.
- [5] Wang L L, Yang J W, Xu J F. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causes lung inflammation and injury [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4): 513-520.
- [6] Hussien N R, Al-Niemi M S, Al-Kuraishi H M, et al. Statins and COVID-19: The neglected front of bidirectional effects [J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(Suppl 8) (12): S133-S136.
- [7] Ding Z H, Zhong R X, Xia T Y, et al. Advances in research into the mechanisms of Chinese materia medica against acute lung injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109706.
- [8] He Y Q, Zhou C C, Yu L Y, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105224.
- [9] Liberti D C, Kremp M M, Liberti W A, et al. Alveolar epithelial cell fate is maintained in a spatially restricted

- manner to promote lung regeneration after acute injury [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(6): 109092.
- [10] Aspal M, Zemans R L. Mechanisms of ATII-to-ATI cell differentiation during lung regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3188.
- [11] Steve N, Georas, MD, et al. Epithelial barrier function: At the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3): 509-520.
- [12] Sukriti S, Tauseef M, Yazbeck P, et al. Mechanisms regulating endothelial permeability [J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(4): 535-551.
- [13] Ding Z H, Zhong R X, Yang Y N, et al. Systems pharmacology reveals the mechanism of activity of Ge-Gen-Qin-Lian Decoction against LPS-induced acute lung injury: A novel strategy for exploring active components and effective mechanism of TCM formulae [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104759.
- [14] Tu Q, Zhu Y B, Yuan Y, et al. Gypenosides inhibit inflammatory response and apoptosis of endothelial and epithelial cells in LPS-induced ALI: A study based on bioinformatic analysis and *in vivo/vitro* experiments [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 289-303.
- [15] Ekta Y, Niket Y, Ariel H, et al. Aquaporins in lung health and disease: Emerging roles, regulation, and clinical implications [J]. *Respir Med*, 2020, 174: 106193.
- [16] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [17] Yuksel H, Turkeli A. Airway epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis and prognosis of respiratory tract diseases in childhood and adulthood [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(4): e1367458.
- [18] Linfield D T, Raduka A, Aghapour M, et al. Airway tight junctions as targets of viral infections [J]. *Tissue Barriers*, 2021, 9(2): 1883965.
- [19] Chanson M, Watanabe M, O'Shaughnessy E, et al. Connexin communication compartments and wound repair in epithelial tissue [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1354.
- [20] Laird D W, Lampe P D. Therapeutic strategies targeting connexins [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 905-921.
- [21] Wagener B M, Hu R H, Wu S W, et al. The role of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors in cytoskeletal dysregulation and lung barrier dysfunction [J]. *Toxins*, 2021, 13(11): 776.
- [22] Hou W, Hu S Y, Li C Y, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: A possible link between COPD and lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2025636.
- [23] Robb C T, Regan K H, Dorward D A, et al. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(4): 425-448.
- [24] Varga Z, Flammer A J, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [25] Bandela M, Belvitch P, Garcia J G N, et al. Cortactin in lung cell function and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4606.
- [26] Bandela M, Belvitch P, Garcia J G N, et al. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: Active guardians of vascular integrity [J]. *Dev Cell*, 2013, 26(5): 441-454.
- [27] 苏子珊, 刘佳欣, 张文凤, 等. 急性肺损伤肺泡液转运障碍的发生机制和中医治疗进展 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(9): 2212-2218.
- [28] Peteranderl C, Sznajder J I, Herold S, et al. Inflammatory responses regulating alveolar ion transport during pulmonary infections [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 446.
- [29] Bärnthaler T, Maric J, Platzer W, et al. The role of PGE₂ in alveolar epithelial and lung microvascular endothelial crosstalk [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 7923.
- [30] Simmons S, Erfinanda L, Bartz C, et al. Novel mechanisms regulating endothelial barrier function in the pulmonary microcirculation [J]. *J Physiol*, 2019, 597(4): 997-1021.
- [31] Dias-Freitas F, Metelo-Coimbra C, Roncon-Albuquerque R Jr. Molecular mechanisms underlying hyperoxia acute lung injury [J]. *Respir Med*, 2016, 119: 23-28.
- [32] Ju M J, Liu B F, He H Y, et al. MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/ MyD88/NF-κB pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(16): 2001-2018.
- [33] 陈宝磊, 高映春, 吴磊. 枇杷叶提取物通过激活磷脂酰肌醇3 激酶/蛋白激酶B 信号通路减轻脂多糖诱导的肺细胞损伤 [J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 453-457.
- [34] 吴伟斌, 祝春燕, 罗超. 半夏生物碱对肺上皮细胞炎症损伤的保护作用研究 [J]. 内蒙古农业大学学报: 自然科学版, 2018, 39(4): 1-8.
- [35] Wang Y X, Yang Y Y, Chen L, et al. Death-associated protein kinase 1 mediates ventilator-induced lung injury in mice by promoting alveolar epithelial cell apoptosis [J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(4): 905-918.
- [36] 陈乾, 任潇潇, 韩丹, 等. 通腑清营汤对脓毒症急性肺损伤大鼠 Fas 及肿瘤坏死因子-α 水平的影响 [J]. 中国

- 中医药信息杂志, 2019, 26(12): 40-44.
- [37] Gu L, Surolia R, Larson-Casey J L, et al. Targeting Cpt1a-Bcl-2 interaction modulates apoptosis resistance and fibrotic remodeling [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1): 118-132.
- [38] 顾俭勇, 黄培志. 黄芪注射液对脂多糖致大鼠急性肺损伤后细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(3): 212-214.
- [39] Yang R H, Yang H Z, Li W Q, et al. Lianhuaqingwen alleviates p53-mediated apoptosis in alveolar epithelial cells to prevent LPS-induced ALI [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(8): 1117-1124.
- [40] 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.
- [41] Wen H, Zhang H, Wang W, et al. Tetrahydropalmatine protects against acute lung injury induced by limb ischemia/reperfusion through restoring PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy in rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 64: 101947.
- [42] Luo X, Lin B, Gao Y G, et al. Genipin attenuates mitochondrial-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation via the PI3K/Akt pathway in acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105842.
- [43] 卓玉珍, 杨磊, 鹿燕敏, 等. 凉血活血方通过抑制 NLRP3 炎性小体活化保护脓毒症急性肺损伤小鼠的实验研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(2): 173-178.
- [44] 葛瑜, 缪华. 宣白承气汤调控 SIRT1/FoxO1 通路对脂多糖致大鼠急性肺损伤的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(7): 52-56.
- [45] 王宝娟, 崔利锋, 李冬霞, 等. 苓甘五味姜辛汤对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠免疫细胞和炎性细胞因子的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 220-224.
- [46] Wang Y Y, Wang X, Li Y X, et al. Xuanfei Baidu Decoction reduces acute lung injury by regulating infiltration of neutrophils and macrophages via PD-1/IL17A pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106083.
- [47] 梁婷, 黄露, 曹征宇. 清宣止咳颗粒止咳、祛痰、抗炎作用评价 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 410-415.
- [48] 刘美秀, 冯高华, 严正平, 等. 宣肺通腑方加减对肠缺血/再灌注肺损伤导致的急性肺损伤大鼠抗炎、抗氧化作用 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(3): 441-444.
- [49] He Y Q, Zhou C C, Deng J L, et al. Tanreqing inhibits LPS-induced acute lung injury *in vivo* and *in vitro* through downregulating STING signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746964.
- [50] He W J, Xi Q, Cui H T, et al. Liang-Ge Decoction ameliorates acute lung injury in septic model rats through reducing inflammatory response, oxidative stress, apoptosis, and modulating host metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 926134.
- [51] Diao Y R, Ding Q, Xu G H, et al. Qingfei Litan Decoction against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: The potential roles of anti-inflammatory and anti-oxidative effects [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857502.
- [52] Gao P Y, Zhao Z Y, Zhang C T, et al. The therapeutic effects of traditional Chinese medicine Fusu agent in LPS-induced acute lung injury model rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3867-3878.
- [53] 张静, 刘天荣, 薛克栋. 丹参对小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(2): 93-97.
- [54] Abdallah H M, El-Agamy D S, Ibrahim S R M, et al. *Euphorbia cuneata* represses LPS-induced acute lung injury in mice via its antioxidative and anti-inflammatory activities [J]. *Plants*, 2020, 9(11): 1620.
- [55] 叶永山, 汤明杰, 曹春琪, 等. 生地黄对内毒素诱导的急性肺损伤的保护作用 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(14): 2610-2613.
- [56] 汤明杰, 叶永山, 张旗, 等. 牡丹皮对内毒素性急性肺损伤大鼠的保护作用 [J]. 环球中医药, 2015, 8(10): 1167-1170.
- [57] 韩文杰, 王晴, 张旗, 等. 赤芍对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠的预防作用 [J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 14-18.
- [58] 龙勇, 姜英, 李长罗, 等. 大黄对百草枯中毒大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(9): 1734-1736.
- [59] 李显伦, 褚纯隽, 韦孝晨, 等. 野马追各化学部位对小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 西部中医药, 2017, 30(9): 9-15.
- [60] 刘雅慧, 陈兰英, 周朦静, 等. 泽漆水提物对 LPS 诱导的急性肺损伤的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 732-739.
- [61] 邓多, 谭会玲, 上官云兰, 等. 云南松松塔对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1721-1726.
- [62] 李长力, 郑喜胜, 贾明雅. 黄芩苷通过调节 miR-223-3p/NLRP3 通路对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2047-2052.
- [63] 张钦钦, 曾梦楠, 张贝贝, 等. 猫眼草酚 D 抑制小鼠急性肺损伤的作用及其机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(4): 362-368.
- [64] Jiang Y L, Wang X Q, Yang W C, et al. Procyanidin B2

- suppresses lipopolysaccharides-induced inflammation and apoptosis in human type II alveolar epithelial cells and lung fibroblasts [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1): 54-63.
- [65] 郭民, 高继萍, 张瑞虎, 等. 冬凌草甲素对急性肺损伤小鼠肺组织炎症的抑制作用及相关机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 441-445.
- [66] Lee W, Ku S K, Kim J E, et al. Inhibitory effects of protopanaxatriol type ginsenoside fraction (Rgx365) on particulate matter-induced pulmonary injury [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(5): 338-350.
- [67] Shaukat A, Yang C, Yang Y P, et al. Ginsenoside Rb₁: A novel therapeutic agent in *Staphylococcus aureus*-induced acute lung injury with special reference to oxidative stress and apoptosis [J]. *Microb Pathog*, 2020, 143: 104109.
- [68] Ji Q J, Sun Z R, Yang Z Z, et al. Protective effect of ginsenoside Rg₁ on LPS-induced apoptosis of lung epithelial cells [J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 168-174.
- [69] 古丽尼歌尔·阿布都米吉提, 沙依拜·沙比提, 从媛媛, 等. 基于 Nrf2 通路探讨阿里红三萜酸减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 112-118.
- [70] 黄小强, 李宣宣, 吴水生, 等. 泽泻三萜对小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2022, 44(9): 2979-2984.
- [71] 黄晗, 李凤芝, 李杨, 等. 灵芝多糖对脓毒症急性肺损伤大鼠肺功能及 TLR4/NF-κB 通路的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2351-2356.
- [72] Zhou B, Weng G H, Huang Z X, et al. Arctiin prevents LPS-induced acute lung injury via inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6): 2129-2135.
- [73] Cai X D, Chen Y F, Xie X N, et al. Erratum: Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF-κB [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 7420-7421.
- [74] Chen Y, Guo S, Jiang K F, et al. Glycitin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting NF-κB and MAPKs pathway activation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105749.
- [75] Zhang D, Li L, Li J, et al. Colchicine improves severe acute pancreatitis-induced acute lung injury by suppressing inflammation, apoptosis and oxidative stress in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113461.
- [76] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷 D 预处理对 LPS 介导的人肺上皮 Beas-2B 细胞炎性及氧化损伤的抑制作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(12): 1302-1308.
- [77] Sun Z Y, Gao M, Jiang Y, et al. Effect of icariin on sepsis-induced acute lung injury in mice [J]. *J Practical Shock*, 2021, 5(3): 146-149.
- [78] Sun X, Feng X L, Zheng D D, et al. Ergosterol attenuates cigarette smoke extract-induced COPD by modulating inflammation, oxidative stress and apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(13): 1523-1536.
- [79] Liu B Y, Chiou J Z, Huang K M, et al. Effects of taurine against benzo[α]pyrene-induced cell cycle arrest and reactive oxygen species-mediated nuclear factor-kappa B apoptosis via reduction of mitochondrial stress in A549 cells [J]. *Chin J Physiol*, 2022, 65(4): 199-208.
- [80] Guan R J, Yao H W, Li Z Y, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate attenuates cigarette smoke extract-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in alveolar epithelial cells by enhancing SIRT1 pathway [J]. *Toxicol Sci*, 2021, 183(2): 352-362.
- [81] Jiang L, Xu L Y, Zheng L Z, et al. Salidroside attenuates sepsis-associated acute lung injury through PPP1R15A mediated endoplasmic reticulum stress inhibition [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 71: 116865.
- [82] Sang A M, Wang Y, Wang S, et al. Quercetin attenuates sepsis-induced acute lung injury via suppressing oxidative stress-mediated ER stress through activation of SIRT1/AMPK pathways [J]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110363.
- [83] Yang B, Ma L, Wei Y L, et al. Iisorhamnetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting mTOR signaling pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(3): 387-399.
- [84] Zhang Z J, Wang X, Ma C Z, et al. Genipin protects rats against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by reinforcing autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 21-30.
- [85] Zhang Y, Guo L L, Law B Y, et al. Resveratrol decreases cell apoptosis through inhibiting DNA damage in bronchial epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1673-1684.
- [86] Cerutti C, Ridley A J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(1): 31-38.
- [87] Thomas G W, Rael L T, Bar-Or R, et al. Biphasic effect of danazol on human vascular endothelial cell permeability and f-actin cytoskeleton dynamics [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4): 707-712.
- [88] Müller M T, Schempp R, Lutz A, et al. Interaction of microtubules and actin during the post-fusion phase of exocytosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11973.
- [89] Xu Q L, Liu J X, Wang Z L, et al. Heat stress-induced disruption of endothelial barrier function is via PAR1 signaling and suppressed by Xuebijing Injection [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0211820.

- One*, 2015, 10(2): e0118057.
- [90] 王慧琦, 陈远卓, 李从烨, 等. 川芎嗪对脓毒症急性肺损伤的保护作用 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2014, 35(5): 20-25.
- [91] Wang D, Li Q, Pan C S, et al. Yu-Ping-Feng Formula ameliorates alveolar-capillary barrier injury induced by exhausted-exercise via regulation of cytoskeleton [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 891802.
- [92] Mirzapoiazova T, Kolosova I A, Moreno L, et al. Suppression of endotoxin-induced inflammation by taxol [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(3): 429-435.
- [93] Jiang Y H, Sun W, Li W, et al. Calycosin-7-O- β -D-glucoside promotes oxidative stress-induced cytoskeleton reorganization through integrin-linked kinase signaling pathway in vascular endothelial cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 315.
- [94] Wu L M, Ramirez S H, Andrews A M, et al. Neuregulin1- β decreases interleukin-1 β -induced RhoA activation, myosin light chain phosphorylation, and endothelial hyperpermeability [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2): 250-257.
- [95] Zhang R J, Hao H Y, Liu Q J, et al. Protective effects of schisandrin on high glucose-induced changes of RhoA and eNOS activity in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(9): 1324-1329.
- [96] Zhou Z Y, Huang B, Li S, et al. Sodium tanshinone IIa sulfonate promotes endothelial integrity via regulating VE-cadherin dynamics and RhoA/ROCK-mediated cellular contractility and prevents atorvastatin-induced intracerebral hemorrhage in zebrafish [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 350: 32-42.
- [97] Zhou Y, Horowitz J C, Naba A, et al. Extracellular matrix in lung development, homeostasis and disease [J]. *Matrix Biol*, 2018, 73: 77-104.
- [98] Karakioulaki M, Papakonstantinou E, Stolz D. Extracellular matrix remodelling in COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(158): 190124.
- [99] 张智琳, 周丽梅, 王倩, 等. 不同剂量痰热清对急性肺损伤大鼠 MMP-9 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2533-2534.
- [100] Cui Y L, Zhang S, Tian Z T, et al. Rhubarb antagonizes matrix metalloproteinase-9-induced vascular endothelial permeability [J]. *Chin Med J*, 2016, 129(14): 1737-1743.
- [101] Huang L N, Zhang X H, Ma X. Berberine alleviates endothelial glycocalyx degradation and promotes glycocalyx restoration in LPS-induced ARDS [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 96-107.
- [102] Yang J, Wang Y, Liu H, et al. C2-ceramide influences alveolar epithelial barrier function by downregulating ZO-1, occludin and claudin-4 expression [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2017, 27(4): 293-297.
- [103] 项忆瑾, 蔡定芳, 王平, 等. 小续命汤通过下调 USP9X 调控 NLRP3 泛素化水平干预急性肺损伤的机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(3): 48-55.
- [104] Varas S M, Chaca M V P, Gómez N N. Ion transporters in the lungs. Use as therapeutic targets [J]. *Medicina*, 2019, 79(4): 303-314.
- [105] 陈倩倩, 王荣丽. 柚皮素对急性肺损伤小鼠保护作用的机制研究 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 711-715.
- [106] Yin S M, Ding M Z, Fan L, et al. Inhibition of inflammation and regulation of AQP_s/ENaCs/ $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATPase mediated alveolar fluid transport by total flavonoids extracted from *Nervilia fordii* in lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 603863.
- [107] Kang X, Lu X G, Zhan L B, et al. Dai-Huang-Fu-Zi-Tang alleviates pulmonary and intestinal injury with severe acute pancreatitis via regulating aquaporins in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 288.
- [108] 巫莉萍, 邓时贵, 黄海定. 大黄对 LPS 损伤肺泡 II 型上皮细胞水通道蛋白 AQP1 及 AQP5 mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 213-217.
- [109] Guo R M, Li Y J, Han M, et al. Emodin attenuates acute lung injury in Cecal-ligation and puncture rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106626.
- [110] Mezzasoma L, Cagini L, Antognelli C, et al. TNF- α regulates natriuretic peptides and aquaporins in human bronchial epithelial cells BEAS-2B [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 159349.
- [111] Wynne B M, Zou L, Linck V, et al. Regulation of lung epithelial sodium channels by cytokines and chemokines [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 766.
- [112] Zheng Y L, Zheng M, Shao J, et al. Upregulation of claudin-4 by Chinese traditional medicine Shenfu attenuates lung tissue damage by acute lung injury aggravated by acute gastrointestinal injury [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1981-1993.
- [113] 崔雯雯, 金鑫, 张彦芬, 等. 连花清瘟胶囊对脂多糖致急性肺损伤小鼠炎症因子和连接蛋白表达的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 213-219.
- [114] 姜越, 张宇林, 董盈妹, 等. 固本防哮饮对哮喘缓解期小鼠气道上皮紧密连接蛋白及 CCSP 的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(6): 483-489.
- [115] Zhao G, Zhuo Y Z, Cui L H, et al. Modified Da-Chai-Hu Decoction regulates the expression of occludin and NF- κ B to alleviate organ injury in severe acute

- pancreatitis rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(5): 355-362.
- [116] 邵萍, 李学莉, 朱金源, 等. 中药火把花根对油酸致急性肺损伤大鼠气道紧密连接蛋白表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(6): 523-527.
- [117] Wang J, Luo L, Zhao X T, et al. *Forsythiae Fructuse* extracts alleviates LPS-induced acute lung injury in mice by regulating PPAR- γ /RXR- α in lungs and colons [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115322.
- [118] Li X, Zhang Q, Hou N, et al. Carnosol as a Nrf2 activator improves endothelial barrier function through antioxidative mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 880.
- [119] Sun K, Huang R, Li Y, et al. Schisandrin attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating TLR-4 and Akt/FoxO1 signaling pathways [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1104.
- [120] Wu Y H, Yu X, Wang Y W, et al. Ruscogenin alleviates LPS-triggered pulmonary endothelial barrier dysfunction through targeting NMMHC II α to modulate TLR4 signaling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1198-1212.
- [121] Chen L, Li W, Qi D, et al. Honokiol protects pulmonary microvascular endothelial barrier against lipopolysaccharide-induced ARDS partially via the SIRT3/AMPK signaling axis [J]. *Life Sci*, 2018, 210: 86-95.
- [122] Liu X, Yang J H, Li J Q, et al. Vanillin attenuates cadmium-induced lung injury through inhibition of inflammation and lung barrier dysfunction through activating AhR [J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2193-2202.
- [123] Peng L Y, Shi H T, Yuan M, et al. Madecassoside protects against LPS-induced acute lung injury via inhibiting TLR4/NF- κ B activation and blood-air barrier permeability [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 807.
- [124] 吴莹, 李季倩, 孟建, 等. 中药复方对流感病毒性肺炎小鼠肺血管通透性的影响及机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(10): 668-672.
- [125] 周建龙, 邓青南, 郭振辉. 清气化痰汤对急性肺损伤小鼠水通道蛋白 5 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1303-1305.
- [126] Hu X X, Liu S, Zhu J, et al. Dachengqi Decoction alleviates acute lung injury and inhibits inflammatory cytokines production through TLR4/NF- κ B signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 8956-8964.
- [127] Gao Z M, Xu J F, Sun D G, et al. Traditional Chinese medicine, Qing Ying Tang, ameliorates the severity of acute lung injury induced by severe acute pancreatitis in rats via the upregulation of aquaporin-1 [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6): 1819-1824.
- [128] 韩安邦, 路迎冬, 张丹丹, 等. 益气活血方对慢性心力衰竭大鼠肺组织水通道蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4395-4399.
- [129] 刘毅, 梅荣, 杨明会, 等. 黄芪对急性肺损伤模型大鼠肺组织水通道蛋白-1 和水通道蛋白-5 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2012, 5(9): 651-653.
- [130] 张朝晖, 徐小云, 瞿星光, 等. 茜苈子水提液对内毒素致急性肺损伤大鼠肺泡 II 型上皮细胞水通道蛋白 5 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(4): 606-608.
- [131] Li X N, Yang J Y, Pan X, et al. Influence of extract of *Ginkgo biloba* leaves tablets on the aquaporin-1 expression in isolated lung ischemia reperfusion [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(24): 4720-4723.
- [132] Wang C, Yan M Y, Jiang H, et al. Protective effects of puerarin on acute lung and cerebrum injury induced by hypobaric hypoxia via the regulation of aquaporin (AQP) via NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 300-309.
- [133] 巩秀丽, 毛毅敏, 孙瑜霞, 等. 人参皂甙对内毒素所致大鼠急性肺损伤的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2743-2745.
- [134] Gao J L, Bao L D, Zhang A W. The mechanism underlying hyaconitine-mediated alleviation of pancreatitis-associated lung injury through up-regulating aquaporin-1/TNF-A [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(11): 790-798.
- [135] Li J H, Xu M, Fan Q X, et al. Tanshinone II α ameliorates seawater exposure-induced lung injury by inhibiting aquaporins (AQP)1 and AQP5 expression in lung [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 176(1/2): 39-49.

[责任编辑 赵慧亮]