中药调控氧化应激防治急性肺损伤的研究进展

张茂福[1]，张志明[2*]，宋忠阳[3]，张昺磊[2]，沈雁云[1]，刘叶元[1]，李欣钰[1]

1. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州 730000
2. 甘肃省中医院，甘肃 兰州 730050
3. 甘肃中医药大学附属医院，甘肃 兰州 730020

摘 要：急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是临床常见的极危重症之一，其死亡率与发病率居高不下，早期以低氧血症、肺间质水肿及肺部炎症为主，后进一步发展成为急性呼吸窘迫综合症，表现为严重的缺氧性呼吸衰竭。氧化应激作为诱发 ALI 的作用机制之一，在其发生发展中扮演重要作用。中药可通过抑制炎症及氧化应激反应，减轻肺间质水肿，改善肺通气，恢复肺组织损伤等起到治疗 ALI 的作用。基于此，从氧化应激作用功能、调控 ALI 机制及中药干预机制等方面进行归纳总结，为 ALI 的临床研究及新药创新探索提供理论指导。

关键词：氧化应激；急性肺损伤；黄芩苷；表儿茶素；罗汉果皂苷 V

中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2024)09 - 3190 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.032

Research progress on the regulation of oxidative stress by traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of acute lung injury

ZHANG Maofu[1], ZHANG Zhiming[2], SONG Zhongyang[3], ZHANG Binglei[2], SHEN Yanyun[1], LIU Yeyuan[1], LI Xinyu[1]

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China
3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Abstract: Acute lung injury (ALI) is one of the most common and critically ill diseases in clinical practice, with high mortality and morbidity. It is mainly characterized by hypoxemia, pulmonary interstitial edema and pulmonary inflammation in the early stage, and further develops into acute respiratory distress syndrome in the later stage, which is manifested as severe hypoxic respiratory failure. As one of the mechanisms inducing ALI, oxidative stress plays an important role in its occurrence and development. Traditional Chinese medicine can play a role in treating ALI by inhibiting inflammation and oxidative stress, alleviating pulmonary interstitial edema, improving lung ventilation, and restoring lung tissue damage. Based on this, this paper summarized the function of oxidative stress, the mechanism of regulating ALI and the intervention mechanism of traditional Chinese medicine, in order to provide theoretical guidance for clinical research and new drug innovation exploration of ALI.

Key words: oxidative stress; acute lung injury; baicalin; epicatechin; mogroside V

急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是各种体内外损伤因素引起的急性缺氧性呼吸功能不全，导致毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞屏障破坏，病理学特征为肺泡水肿、炎性细胞过度浸润及肺泡通透性增加[1-3]。近年来，随着新型冠状病毒肺炎疫情的爆发，全球已有 5 亿多例临床确诊病例，其中 600 多万例死亡，其导致的 ALI 患者人数显著增加，给人类健康带来严重危害[4-6]。目前，ALI 的治疗以机

收稿日期：2023-09-13

基金项目：甘肃省科技重大专项-科技领军人才（21ZDKA0014）；高端人才承担省级科技计划项目（“长江学者奖励计划”）（甘科计 [2021] 20 号-9）；甘肃省科技重大专项（甘科计[2022]1 号-25）；甘肃省教育科技创新项目（2022B-108）；兰州市人才创新创业基金资助项目（2021-RC-80）

作者简介：张茂福，硕士研究生，研究方向为急危重症的中医药防治。E-mail: 1742547952@qq.com

***通信作者：**张志明，教授，主任医师、博士生导师，从事急危重症的中医药防治研究。E-mail: zhangzhiming@163.com

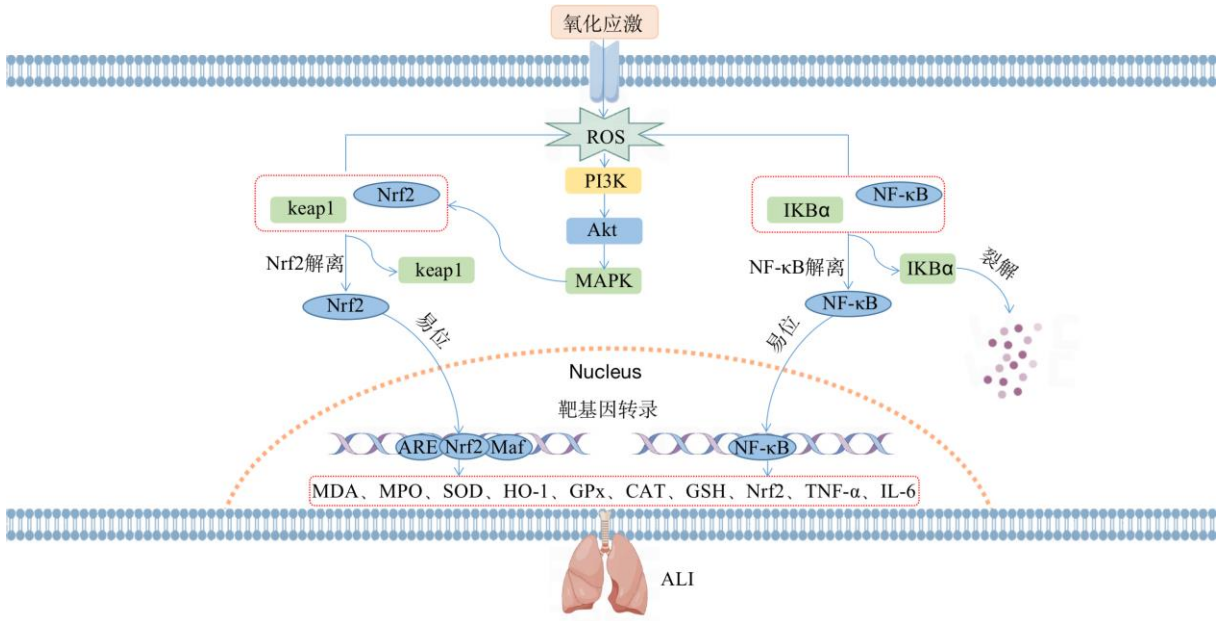
械通气和氧气治疗为主，尽管呼吸支持和危重症患者诊疗技术的发展取得了进步，但 ALI 的死亡率仍然很高，且缺乏有效的治疗手段[7]。因此，迫切需要寻求有效的疗法和安全的药物，而中医药作为祖国传统医学，具有“整体观念”与“辨证论治”的独特优势，在 ALI 的治疗中发挥重要作用，能够抑制氧化应激反应，减轻炎症反应，改善肺组织损伤，从而起到治疗 ALI 的作用[8-9]。研究表明，中药单体及中药复方可以通过调控氧化应激信号通路及相关蛋白、基因的表达而阻止氧化应激进程，恢复机体内源性氧化与抗氧化的平衡[10-11]。因此，本文总结梳理氧化应激与急性肺损伤的内在调控机制，探讨中药单体及其活性成分、中药提取物、中药复方干预氧化应激的作用机制，以期为中医药防治 ALI 提供新方法、新理论。

1 氧化应激概述

氧化应激是机体内氧化与抗氧化防御失衡的结果，与生理衰老以及多种疾病的发病机制密切相关[12-13]，该过程中产生了大量的活性氧（reactive oxygen species，ROS），造成气道和血管的重塑，侵袭肺间质造成肺水肿，并且 ROS 还能对肺实质细胞直接造成氧化损伤[14]。在生理条件下，适量的 ROS 参与细胞的信号传导、免疫反应、宿主防御及蛋白质翻译后处理等生物学过程，并在基因表达的调节和细胞分化等生理功能中起着重要作用。在病理条件下，大量 ROS 的产生会导致机体抗氧化系统谷胱甘肽（glutathione，GSH）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（recombinant glutathione peroxidase，GPX）、过氧化氢酶（catalase，CAT）及核因子红系衍生 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf-2）、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）等的表达异常，引起氧化还原反应平衡的失调，最终导致脂质、蛋白质和 DNA 的损伤，并进一步促进炎症反应，对机体细胞造成持续性的伤害[15-16]，机制图见图 1。

2 氧化应激调控 ALI 的机制

氧化应激作为引发 ALI 的重要机制之一，在诱



ROS-活性氧；Keap1-Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1；Nrf2-核因子红系衍生 2 相关因子 2；PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶；Akt-蛋白激酶 B；MAPK-丝裂原活化蛋白激酶；NF-κB-核因子-κB；IKBα-人核因子 κB 抑制蛋白 a；ARE-抗氧化反应原件；Maf-巨噬细胞激活因子；MDA-丙二醛；MPO-髓过氧化物酶；SOD-超氧化物歧化酶；HO-1-血红素加氧酶-1；GPx-谷胱甘肽过氧化物酶；CAT-过氧化氢酶；GSH-谷胱甘肽；TNF-α-肿瘤坏死因子-α；IL-6-白细胞介素-6。

ROS-reactive oxygen species; Keap1-Kelch-like ECH-associated protein 1; Nrf2-nuclear factor erythroid 2-related factor 2;PI3k-phosphatidylinositol 3-kinase; Akt-protein kinase B; MAPK-mitogen-activated protein kinase; NF-κB-nuclear factor kappa-B; IKBα-NF-kappa-B inhibitor alpha; ARE-anti-oxidant response element; Maf-macrophage activator; MDA-malondialdehyde; MPO-myeloperoxidase; SOD-superoxide disambigase; HO-1-heme oxygenase-1; GPx-glutathione peroxidase; CAT-catalase; GSH-glutathione; TNF-α- tumor necrosis factor -α; IL-6-Interleukin-6.

图 1 氧化应激主要信号通路调控机制

Fig. 1 Regulation mechanism of major signaling pathways of oxidative stress

发脂质过氧化（lipid hydroperoxide，LPO）、损伤 DNA、诱发肺水肿等方面发挥关键作用[17-18]。研究表明，氧化应激诱导巨噬细胞活化和 LPO，引起促炎细胞因子表达，进而导致 ALI 的发生[19]。ROS 的释放以及随后的氧化应激诱导在 ALI 的病程中起着重要作用，LPO 作为肺损伤后氧化应激的可靠指标，可以反映 ROS 代谢产物对组织损伤的程度[4]，丙二醛（malonaldehyde，MDA）是细胞膜中多不饱和脂肪酸过氧化的主要终产物，其水平高低反映了细胞是否受到氧自由基的攻击[21]。髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）属于血红素过氧化物酶家族，是一种具有强效氧化还原酶活性的酶，同样可以作为 LPO 的生物学标志物[22]。研究显示，在发生 LPO 过程中，II 型肺泡上皮细胞及血管内皮细胞易受到攻击，进一步加重肺部的损伤。此外，LPO 代谢产物可以与蛋白质、核酸等生物大分子相结合而导致其活性的丧失，进而引起细胞死亡。氧化应激产生的 ROS 刺激肺组织，血液中诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的活性显著升高，产生过量的一氧化氮（nitric oxide，NO）。当肺部组织产生大量 NO 时，引起肺部血管舒张，血供增加，支气管动脉扩张，血液直接经支气管-肺血管吻合支流入肺，最终形成肺水肿[23]。另外，NO 与过氧化物相结合生成氧化性极强的过氧亚硝基阴离子（peroxynitrite，$ONOO^-$），损伤肺血管内皮细胞膜，增加通透性，进一步加重肺水肿[24]。在氧化应激反应中，Nrf-2/HO-1 信号途径及 SOD、CAT、GPX 等抗氧化酶的活性也被激活，以对抗 ROS 诱导的氧化损伤[25-27]。Nrf2 是一种重要的转录因子，也是抗氧化防御系统的主要调节因子，具有细胞保护和维持内氧化-抗氧化平衡的作用，当细胞中存在氧化失衡时，游离 Nrf2 与细胞核中的抗氧化反应元件结合，从而激活下游靶基因的表达，发挥抗氧化作用[28]。HO-1 作为一种细胞保护蛋白，在抗氧化系统中扮演关键角色，活化的 Nrf2 诱导 HO-1 蛋白的表达，从而减轻活性氧诱导的氧化损伤[29]。SOD 是生物体内存在的一种抗氧化金属酶，能加速清除超氧阴离子自由基转化生成的细胞毒性物质 H_2O_2，并且 H_2O_2 可以通过 CAT 分解成 H_2O 和 O_2，以保护肺细胞免受其的损害[30]。GSH 是细胞内的重要还原剂，在过氧化诱导的 ALI 中发挥重要防御作用，可使得过氧化物快速从体内清除，以达到氧化与抗氧化新平衡状态[31]。SOD 和 GSH 可提供细胞保护作用，以防止来自氧的自由基的破坏。GPX 是一个需要还原 GSH 作为底物的酶家族，在氧化还原反应中，GPX 可以将有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物，同时使过氧化氢快速分解，以便保护细胞黏膜组织免受过氧化物的破坏[32]。另外，核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）作为转录调节因子，参与调节机体炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等过程，在 ROS 和促炎因子等的刺激下可以被激活[33]。

综上所述，氧化应激在 ALI 的进程中发挥重要作用，通过调控相关蛋白与基因的表达而诱导 LPO 与肺水肿的发生，损伤 DNA、肺部组织与细胞。中医药通过干预氧化应激途径及调控相关蛋白与基因的表达而抑制氧化应激反应，减轻炎症反应，从而起到治疗 ALI 的作用。

3 中药调控氧化应激治疗 ALI

ALI 属于中医学“喘证”“暴喘”“喘脱”等范畴[34]，其病因多为正气亏损，邪毒蕴肺，肺气宣降失司，产生痰、热、瘀、闭等病理变化，久之脏腑功能紊乱，气机升降失调，痰湿、瘀血等病理产物累积，出现阴阳两虚，内闭外脱之喘脱症状，而临床治疗以益气养阴、补益气血固其本，清热解毒、化痰祛瘀、通腑泄热治其标[35]。中医药在防治 ALI 中发挥巨大潜力，可以有效的减轻肺组织损伤，改善生活质量，降低死亡率。

3.1 中药单体及活性成分

3.1.1 黄酮类化合物　黄芩苷镁盐是中药黄芩有效成分与镁盐相结合而制备的单体化合物，具有抗炎、抗氧化的作用[36]。研究表明，黄芩苷镁盐能减少炎性细胞激活与聚集，明显改善肺水肿，并能下调 MDA、MPO 的表达，上调 SOD 的活性，从而减轻肺部炎症反应，降低氧化应激程度[37]。魏莹莹等[38]研究显示，狼毒双高色原酮能降低 MPO、MDA 的表达，提高 Nrf2、HO-1、SOD 等的表达，改善肺水肿与肺通透性，抑制 LPS 诱导的 ALI 炎症与氧化应激反应。张钦钦等[39]研究发现，猫眼草酚 D 能下调 MDA、ROS 的表达，上调 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等的含量，并且通过减轻炎症反应，提高机体抗氧化能力而发挥抗 ALI 作用。崔卫正等[40]研究显示，芹菜素能抑制炎症及氧化应激反应，抑制 NF-κB 信号通路活化，并通过下调 MDA 的含量，上调 SOD、CAT 等的表达而保护肺功能，抑制 ALI 进程。于婧等[41]实验研究表明，桑黄素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，

下调 NADPH 氧化酶 1（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1，NOX1）、NOX4 的表达，上调 Nrf2、HO-1 的表达，从而抑制氧化应激，减轻 LPS 引起的肺损伤。另外，杨莉等[42]研究显示，桑黄素能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/NF-κB（phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinases/nuclear factor kappa-B，PI3K/Akt/NF-κB）信号通路，降低 MDA 的表达，升高 SOD 的含量，从而发挥 ALI 的保护作用。任辉邦等[43]研究表明，山姜素通过激活 PI3K/Nrf2/HO-1 信号通路，下调 MPO、MDA 的表达，上调 Nrf2、HO-1、SOD、GSH 的表达，减少炎症和氧化应激反应，改善盲肠结扎和穿刺（cecal ligation and puncture，CLP）诱导的 ALI。王贵佐等[44]实验表明，异甘草素通过激活 Nrf2 信号通路，降低 MPO、MDA 的含量，提高 Nrf2、SOD 的表达，从而对 LPS 诱导的 ALI 发挥保护作用。蔡雨春等[45]研究显示，淫羊藿苷通过激活 Nrf2 通路、抑制 NF-κB 信号通路，下调 MPO、MDA 的表达，进而抑制炎症和氧化应激反应，发挥对 LPS 诱导的 ALI 保护作用。徐玲文等[46]研究表明，黄芩苷能下调 MDA 的含量，上调 SOD 的表达，抑制 TLR4/NF-κB 信号通路激活，阻止炎症与氧化应激反应，进而减轻脓毒症诱导的肺组织急性损伤。刘晟文等[47]研究显示，槲皮素通过调控 Nrf2/ARE 信号通路相关蛋白的表达水平，降低 MPO、MDA、NF-κB 的含量，升高 SOD 的水平，减少促炎性因子的释放，保护 LPS 诱导的 ALI。阮丹等[48]实验研究显示，柚皮素可以下调 MDA 的表达，上调 GSH-Px、SOD 的表达，并激活 Nrf2/HO-1 信号通路，改善百草枯中毒大鼠引起的 ALI。钟海等[49]研究显示，三叶苷通过激活 AMPK/GSK-3β/Nrf2 通路，抑制 NF-κB 通路，降低 MDA、NF-κB 的表达，上调 GSH、CAT、SOD 的含量，有效预防 ALI 的炎症及氧化应激反应。唐敏强等[50]研究表明，鹰嘴豆芽素 A 能下调 MDA、ROS 的表达，上调 Nrf2、HO-1、SOD 的表达，并激活 Nrf2 /HO-1 信号通路，抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞氧化应激损伤。

3.1.2 多酚类化合物　表儿茶素具有抗氧化、抗炎以及免疫调节等作用，李泽林等[51]研究显示，表儿茶素能抑制 MAPK 信号通路，并降低 MDA、NO 的水平，升高 GSH-Px、SOD、CAT 的含量，进而调节氧化应激和炎症反应来改善 ALI。范风颖等[52]研究表明，龙眼核多酚通过下调 MDA、NF-κB 的表达，激活 TLR4/NLRP3 信号通路，减轻 LPS 诱导 ALI 的炎症及氧化应激反应，并缓解肺组织损伤。樊黎丽实验研究显示[53]，姜黄素可以通过抑制 HMGB1/NF-κB 信号通路活化，并下调 MDA、MPO 的水平，上调 GSH、SOD 的含量来减轻 LPS 诱导的 ALI 损伤。黄晓军等[54]通过研究发现，白藜芦醇能下调 MPO 的水平，上调 SOD 的表达，并激活 Nrf2 信号通路来减轻 ALI 的严重程度。何诗灵等[55]研究表明，丹酚酸 A 通过激活 SIRT3/FOXO3 信号通路，下调 MDA、ROS 的含量，上调 SOD 的水平，抑制炎症及氧化应激反应，减轻 LPS 诱导的肺组织病理损伤。李玉婷等[56]通过实验发现，丹酚酸 B 通过抑制 NF-κB 的表达与磷酸化，降低 MDA、MPO 的水平，上调 SOD、HO-1、Nrf2 等的含量来减轻 LPS 诱导的小鼠 ALI。金焕治等[57]发现，芍药醇能下调 MDA 的水平，上调 SOD、CAT、Nrf2 的表达，并激活 Nrf2 信号通路来抑制脓毒症大鼠的炎症及氧化应激，对 ALI 具有保护作用。Liu 等[58]研究显示，厚朴酚可以激活 Nrf2 信号通路，下调 MDA、MPO 的表达，上调 SOD、HO-1、Nrf2 的表达，减少氧化应激反应，并抑制 NLRP3 炎症小体来减轻 LPS 诱导的 ALI 损伤。

3.1.3 萜类化合物　曹银利等[59]研究显示，罗汉果皂苷 V 通过下调 MDA、MPO、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶（phosphorylated c-Jun *N*-terminal kinase，p-JNK）的水平，上调 SOD 的表达，并抑制 JNK 磷酸化激活来减轻胎粪吸入综合征病程中炎性和氧化应激损伤而发挥 ALI 的保护作用。黄小强等[60]通过实验研究发现，泽泻三萜通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，降低 MDA、MPO 的水平，上调 SOD、HO-1、Nrf2、GSH 等的表达减轻肺组织氧化损伤，并调控炎症因子的产生而抑制炎症反应，进而发挥保护 ALI 的作用。裴彩霞等[61]研究表明，桔梗皂苷 D 可显著减轻脂多糖诱导的 ALI 大鼠肺组织的病理损害，其作用机制可能是通过调控 NF-κB 信号通路，抑制细胞因子 IL-1β、TNF-α、IL-6 的分泌，并下调 MDA、MPO、NF-κB 的表达，上调 SOD、CAT、GSH 等的表达抑制氧化应激反应，保护肺组织，减轻肺水肿。柯维强等[62]研究显示，积雪草酸可通过调控 TLR4 /MyD88/NF-κB 信号通路，下调 MDA 的表达，上调 SOD、GSH-Px 等的表达来抑制氧化应激，并抑制 NLRP3 炎症小体激活，减轻 LPS 诱导的 ALI。凌林等[63]研究发现，芍药苷可以通过降低

Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1（kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）的水平，升高 SOD、HO-1、Nrf2 等的表达，并激活 Nrf2/Keap1 信号通路来降低肺组织氧化应激与炎症水平，进而改善脓毒症诱导的 ALI。Yang 等[64]研究表明，冬凌草甲素通过 Nrf2 非依赖性炎症和 Nrf2 依赖性抗氧化活性对 LPS 诱导的 ALI 发挥保护作用。任丽等[65]研究显示，虾青素通过下调 MDA 的含量，上调 SOD、HO-1、Nrf2 等的水平，进而减轻 X 射线全身照射小鼠肺部的氧化应激水平，发挥急性放射性肺损伤的保护作用。

3.1.4 其他化合物 刘锐等[66]研究发现，牛磺酸能保护脓毒症大鼠诱导的肺损伤，其作用机制可能与抑制 NF-κB 信号通路的激活，下调 MDA、MPO 的水平，上调 SOD 的表达来发挥抗氧化、抗炎作用有关。杨敏华等[67]研究显示，姜油酮能促进 Nrf2 通路的激活，抑制肺组织炎症反应及氧化应激，从而减轻 ALI 模型小鼠肺损伤。钟春蕾等[68]研究发现，五味子乙素通过抑制 NF-κB 信号通路，降低 MDA、NF-κB 的水平，升高 SOD 的含量来抑制炎症及氧化应激反应，减轻 LPS 诱导的脓毒症 ALI 大鼠肺组织的病理损伤。张强泽等[69]研究表明，水飞蓟素可能通过下调 MPO 的表达，上调 SOD 的表达，并调控 TLR4/NF-κB 通路来抑制炎症及氧化应激反应，保护 ALI 大鼠肺功能。王蓉等[70]研究表明，连翘酯苷 A 可通过激活 Nrf2 信号通路，提高 MPO、SOD 的水平激活抗氧化机制，进一步减轻脂多糖诱导的小鼠 ALI。曹银利等[71]研究发现，重楼皂苷I通过抑制 p38-NLRP3/caspase-1 信号通路，激活 AMPK/Nrf2/KEAP1 信号途径，降低 MDA、MPO 的含量，升高 SOD、Nrf2、NO 的水平来减轻 LPS 诱导的小鼠 ALI。姚培宇等[72]实验研究发现，异丹叶大黄素能抑制 NF-κB 信号通路，下调 ROS 的表达来激活巨噬细胞自噬，抑制炎症及氧化应激反应，进而对 LPS 诱导的 ALI 小鼠起保护作用。杨锴等[73]研究显示，鱼腥草素钠能下调 MDA、MPO 的含量，上调 SOD 的表达，并抑制 NF-κB 信号通路与 MAPK 信号通路来抑制肺部炎症反应、减少氧化应激，从而减轻肺部损伤。张海云等[74]研究显示，丹参酮ⅡA 通过抑制 NF-κB 信号通路，调控氧化应激相关蛋白的表达，显著降低脂多糖诱导的 ALI 小鼠肺组织中的炎症及氧化应激反应水平。王慧等[75]研究表明，青藤碱可以调控 Nrf2/Keap1 信号通路，降低 MDA 的含量，提高 SOD、HO-1、Nrf2 的表达缓解肺组织损伤程度，保护肺组织，改善脓毒症引起的 ALI。李雯等[76]研究发现，枸杞多糖通过下调 MDA 的含量，上调 SOD 的表达，并激活 Akt/ eNOS 信号通路来抑制肺部炎症反应、减轻氧化应激及减少细胞凋亡，从而缓解 ALI 肺微血管内皮屏障损伤。刘振峰等[77]研究显示，萝卜硫素通过能激活 Nrf2/ARE 信号通路，降低 MPO 的水平，上调 SOD、iNOS、Nrf2 的表达来减轻 LPS 诱导的 ALI。

3.2 中药提取物

研究表明，松科松属植物云南松的球果松塔乙醇提取物具有抗肿瘤、抗氧化等多种药理活性。邓多等[78]发现，云南松松塔提取物可以通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路，降低 MDA、NO 的含量，升高 SOD 的表达来减轻 LPS 诱导的大鼠 ALI。宋肖等[79]研究表明，山麦冬水提物可能激活 NF-κB 信号通路，下调 LDH、NO、MPO 的水平来减轻炎症及氧化应激反应，进而发挥良好的防治 ALI 的作用。张钦钦等[80]研究显示，月见草提取物通过下调 MDA 的表达，上调 SOD、GSH-Px、Nrf2 等的水平，并调控 Nrf2/NLRP3 信号通路来降低炎症、氧化应激与细胞凋亡水平，从而改善 LPS 诱导的 ALI。陈宝磊等[81]研究发现，枇杷叶提取物通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 A549 细胞增殖、凋亡和氧化应激反应，减轻脂多糖诱导的肺细胞损伤。陈永生等[82]研究表明，金荞麦提取物抑制 AMPK/NF-κB 信号通路的激活，降低 MDA 的表达，上调 SOD 的水平来减轻氧化应激及炎症反应，改善肺纤维化，保护百草枯肺损伤。具体中药及调控机制见表 1。

3.3 中药复方

越来越多研究证实，中药复方可以通过干预氧化应激信号通路，调控相关蛋白与基因的表达，能有效改善氧化应激引发的 ALI。大多数医家对其的辨证多从热毒、痰热、血瘀、正虚等角度出发，治疗以清热解毒、通腑泻热、化痰祛瘀为主。现将近年来关于该领域的研究成果进行总结分析，以期为临床实践提供理论依据。

尚罗锐等[83]研究发现，大承气汤（大黄、枳实、厚朴、芒硝）通过激活 Nrf2/TGF-β1/ERK 信号通路，降低 MDA、MPO 的表达，提高 Nrf2、HO-1、GSH-Px、SOD 的含量来抑制炎症及氧化应激反应，并抑制上皮间质转化，减轻脂多糖引起的 ALI。扶正解毒方是张忠德教授临床治疗 COVID -19 患者 ALI 的

表 1 中药单体及提取物干预氧化应激防治 ALI 作用机制

Table 1 Mechanism of TCM monomers and extracts intervention in prevention and treatment of ALI induced by oxidative stress.

类别	活性成分	中药	信号通路	作用机制	作用	文献
黄酮类化合物	黄芩苷镁盐	黄芩	抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	MPO↓、SOD↑、MDA↓	减轻炎症反应，降低氧化应激反应	37
	狼毒双高色原酮	瑞香狼毒	抑制 Nrf2/ROS/NLRP3 信号通路	Nrf2↑、MPO↓、MDA↓、HO-1↑、SOD↑	减轻肺水肿，改善肺组织通透性	38
	猫眼草酚 D	菊花	抑制 TLR4/NLRP3 信号通路	MDA↓ 、SOD↑、GSH-Px↑、ROS↓	增强机体抗氧化能力，抑制细胞凋亡	39
	芹菜素	卷柏	抑制 NF-κB 信号通路	MDA↓、CAT↑、SOD↑、T-AOC↑	保护肺功能，抑制急性肺损伤	40
	桑黄素	桑叶	激活 Nrf2 /HO-1 信号通路	Nrf2↑、NOX1↓、NOX4↓、HO-1↑	减轻肺泡水肿，抑制氧化应激反应	41
	桑黄素	桑叶	抑制 PI3K/Akt /NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑	缓解肺泡水肿，抑制肺组织纤维化	42
	山姜素	草豆蔻	激活 PI3K/Nrf2/HO-1 信号通路	Nrf2↑、HO-1↑、MPO↓、MDA↓、GSH↑、SOD↑	抑制氧化应激反应	43
	异甘草素	甘草	激活 Nrf2 信号通路	MPO↓、MDA↓、SOD↑、Nrf2↑	减轻炎症及氧化应激反应	44
	淫羊藿苷	淫羊藿	激活 Nrf2 信号通路、抑制 NF-κB 信号通路	MPO↓、MDA↓	缓解肺水肿，抑制炎症及氧化应激反应	45
	黄芩苷	黄芩	抑制 TLR4/NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑	阻止炎症与氧化应激反应	46
	槲皮素	芦丁	调控 Nrf2/ARE 信号通路	MPO↓、MDA↓、SOD↑、NF-κB↓	减轻肺组织水肿	47
	柚皮素	石斛	激活 Nrf2 /HO-1 信号通路	MDA↓、SOD↑、GSH-Px↑	减轻肺组织氧化损伤	48
	三叶苷	多穗柯	激活 AMPK / Nrf2/GSK-3β/信号通路，抑制 NF-κB 信号通路	MDA↓、GSH↑、CAT↑、SOD↑、NF-κB↓	抑制氧化应激	49
	鹰嘴豆芽素 A	鹰嘴豆	激活 Nrf2 /HO-1 信号通路	MDA↓、ROS↓、SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑	抑制氧化应激反应	50
多酚类化合物	表儿茶素	鸡血藤	抑制 MAPK 信号通路	CAT↑、MDA↓、GSH-Px↑、NO↓ SOD↑	缓解肺水肿与肺损伤	51
	龙眼核多酚	龙眼	激活 TLR4/NLRP3 信号通路	NF-κB↓、MDA↓、SOD↑	抑制炎症及氧化应激反应	52
	姜黄素	姜黄	抑制 HMGB1/NF-κB 信号通路	MDA↓、MPO↓、SOD↑ 、GSH↑	抑制炎症及氧化应激反应	53
	白藜芦醇	虎杖	激活 Nrf2 信号通路	MPO↓、SOD↑	抑制氧化应激损伤	54
	丹酚酸 A	丹参	激活 SIRT3/FOXO3 信号通路	MDA↓、ROS↓、SOD↑	减轻氧化应激和炎性反应	55
	丹酚酸 B	丹参	激活 Nrf2 信号通路	Nrf2↑、HO-1↑、NF-κB↑、MPO↓、MDA↓、SOD↑	减轻氧化应激，减轻肺水肿	56
	芍药醇	白芍	激活 Nrf2 信号通路	MDA↓、SOD↑、CAT↑ 、Nrf2↑	抑制炎症及氧化应激反应	57
	厚朴酚	厚朴	激活 Nrf2 信号通路	Nrf2↑、HO-1↑、MPO↓、MDA↓、SOD↑	减轻氧化应激	58
萜类化合物	罗汉果皂苷 V	罗汉果	抑制 JNK 信号通路	MPO↓、MDA↓、SOD↑、p-JNK↓	抑制氧化应激，减轻肺损伤	59
	泽泻三萜	泽泻	激活 Nrf2/HO-1 信号通路	MDA↓、MPO↓、Nrf2↑、HO-1↑、SOD↑、GSH↑、GSH-Px↑	减轻肺组织氧化损伤，抑制炎症反应	60
	桔梗皂苷 D	桔梗	抑制 NF-κB 信号通路	MPO↓、NF-κB↓、MDA↓、CAT↑、GSH↑、GSH-Px↑	抑制氧化应激反应，保护肺组织，减轻肺水肿	61
	积雪草酸	积雪草	调控 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑、GSH-Px↑	抑制氧化应激和炎症小体激活	62
	芍药苷	芍药	激活 Nrf2/Keap1 信号通路	SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑、Keap1↓	降低组织氧化应激与炎症水平	63
	冬凌草甲素	冬凌草	激活 Akt/Nrf2、MAPK/Nrf2 信号通路	Nrf2↑、HO-1↑、MPO↓、MDA↓	抑制炎症及氧化应激反应	64
	虾青素	海藻	激活 Nrf2 /HO-1 信号通路	MDA↓、SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑	减轻氧化应激反应	65
有机化合物	牛磺酸	牛黄	抑制 NF-κB 信号通路	MDA↓、MPO↓、SOD↑	减轻氧化应激反应，减轻肺损伤	66
	姜油酮	姜黄	激活 Nrf2 信号通路	MDA↓、SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑	抑制炎症及氧化应激反应	67
木脂素类化合物	五味子乙素	北五味子	抑制 NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑、NF-κB↓	抑制炎症及氧化应激反应	68
	水飞蓟素	水飞蓟	调控 TLR4/NF-κB 通路	SOD↑、MPO↑	抑制炎症及氧化应激反应	69
苷类化合物	连翘酯苷 A	连翘	激活 Nrf2 信号通路	GSH-Px↑、SOD↑、Nrf2↑、HO-1↑	抑制氧化应激反应	70

表 1（续）

类别	活性成分	中药	信号通路	作用机制	作用	文献
苷类化合物	重楼皂苷I	重楼	激活 AMPK/Nrf2/KEAP1 信号通路	Nrf2↑、MDA↓、MPO↓、NO↓、SOD↑	抑制炎症反应和氧化应激损伤	71
芪类化合物	异丹叶大黄素	射干	抑制 NF-κB 信号通路	ROS↓	抑制氧化应激反应	72
醛类化合物	鱼腥草素钠	鱼腥草	抑制 NF-κB 信号通路 MAPK 信号通路	MPO↓、MDA↓、SOD↑	抑制氧化应激反应，减轻肺间质水肿	73
菲醌类化合物	丹参酮IIA	丹参	抑制 NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑、ROS↓	抑制炎症及氧化应激反应，改善肺水肿	74
生物碱类化合物	青藤碱	青风藤	调节 Nrf2/Keap1 信号通路	MDA↓、SOD↑、Nrf2↑ 、HO-1↑	缓解肺组织损伤	75
多糖类化合物	枸杞多糖	枸杞	激活 Akt/ eNOS 信号通路	MDA↓、SOD↑	抑制炎症及氧化应激反应，减少细胞凋亡	76
异硫氰酸酯类化合物	萝卜硫素	莱菔子	激活 Nrf2 /ARE 信号通路	Nrf2↑ 、SOD↑、MPO↓、iNOS↓	减轻肺损伤	77
中药提取物	云南松松塔提取物	松塔	抑制 TLR4 /NF-κB 信号通路	MDA↓、NO↓、SOD↑	减轻肺组织水肿和充血	78
	山麦冬水提物	山麦冬	激活 NF-κB 信号通路	LDH↓、NO↓、MPO↓	减轻炎症反应和抑制氧化应激有	79
	月见草提取物	月见草	抑制 Nrf2/NLRP3 通路	MDA↓、SOD↑、GSH-Px↑、ROS↓ Nrf2↑	减轻氧化应激和炎症反应，抑制细胞凋亡	80
	枇杷叶提取物	枇杷叶	激活 PI3K/Akt 信号通路	MDA↓、SOD↑、LDH↓	抑制氧化应激反应，抑制细胞凋亡	81
	金荞麦提取物	金荞麦	抑制 AMPK / NF-κB 信号通路	MDA↓、SOD↑	减轻氧化应激，改善肺纤维化	82

“↑”指促进，“↓”指抑制。

“↑”digital accelerator, “↓”digital inhibition.

经验方，陈剑坤等[84]研究显示，扶正解毒方（熟附子、干姜、炙甘草、金银花、皂角刺、五爪龙、广藿香、陈皮）可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化，下调氧化应激分子 ROS、NO 和炎症介质的表达，抑制 M1 型巨噬细胞增殖，改善 II 型肺泡上皮细胞屏障功能，发挥防治 ALI 的作用。刘淑玲等[85]研究表明，黄连解毒汤（黄连、黄芩、黄柏、栀子）通过下调 MDA、NF-κB 的水平，上调 SOD、GSH-Px 的表达来减轻肺水肿、改善肺通气、抑制炎症及氧化应激反应，从而保护肺组织。张敏等[86]研究发现，百合固金汤（熟地黄、生地黄、当归、白芍、生甘草、桔梗、玄参、浙贝母、麦冬、百合）通过调控 Nrf2/Keap1/p62 信号通路，下调 MDA 的表达，上调 SOD、Nrf2、Keap1 的表达抑制氧化应激反应，发挥对 ALI 的治疗作用。刘默等[87]通过实验研究证实，桑白皮汤（桑白皮、半夏、苏子、杏仁、贝母、山栀、黄芩、黄连）通过调控 Keap1 / Nrf2/HO-1 信号通路，降低 ROS、Keap1 的含量，升高 Nrf2、HO-1 的水平来改善 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺部炎症，并能减轻肺水肿程度，缓解肺组织病理损伤。杨丽梦等[88]研究显示，通腑平喘方（大黄、芒硝、桃仁、葶苈子、桑白皮等）可以通过调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，下调 MDA 的水平，上调 SOD、Nrf2、GSH 的表达，抑制氧化应激反应，减轻肺组织的损伤。杨荃怀等[89]研究证实，透邪解毒汤（槟榔、厚朴、草果仁、知母、芍药、黄芩等）能抑制炎症及氧化应激反应，并减轻 LPS 诱导的 ALI，其作用机制可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路及上调 Nrf2 表达有关。石亚莉等[90]研究发现，宣肺活血汤（麻黄、桂枝、羌活、杏仁、蝉蜕、地龙、白茅根、益母草等）通过抑制 AMPK / NF-κB 信号通路，降低 MDA、NF-κB 的含量，提高 SOD 的水平来减轻炎症及氧化应激反应，抑制肺血管内皮 CLIC1 的表达，并减轻肺组织损伤。黄婷等[91]研究表明，平肺口服液（麦冬、瓜蒌、五味子、百合、桑白皮、白花蛇舌草等）可以调控 p38MAPK/Nrf2/HO-1 信号途径，上调 Nrf2、HO-1 的表达来抑制氧化应激反应，改善 ALI 病程。

通过以上研究发现，中药复方对于 ALI 的治疗

以解毒、泄热、化痰、活血治其标，以益气、养阴、润肺、补肾治其本。中药复方通过调控氧化应激信号通路及相关蛋白，抑制炎症及氧化应激反应，改善肺组织损伤，从而防治 ALI，具体中药复方及调控机制见表 2。中医药调控氧化应激主要信号防治 ALI 的机制如图 1 所示。

表 2 中药复方干预氧化应激防治 ALI 作用机制

Table 2 Mechanism of TCM compound intervention in prevention and treatment of ALI induced by oxidative stress

方剂	组成	药物功效	信号通路	作用机制	作用	文献
大承气汤	大黄、枳实、厚朴、芒硝	通腑泄热急下存阴	激活 Nrf2/TGF-β1/ERK 信号通路	MPO↓、MDA↓、Nrf2↑、HO-1↑、GSH-Px↑、SOD↑	抑制炎症及氧化应激反应	83
扶正解毒方	熟附子、干姜、炙甘草、广藿香、五爪龙、金银花等	益气温阳化湿解毒	抑制 PI3K/Akt 信号通路	ROS↓、NO↓	改善肺泡上皮细胞屏障功能	84
黄连解毒汤	黄连、黄芩 、黄柏、栀子	泻火解毒	抑制 NF-κB 通路	SOD↑、GSH-Px↑、MDA↓、NF-κB↓	减轻肺水肿、抑制炎症及氧化应激反应	85
百合固金汤	熟地黄、生地黄、当归、白芍、生甘草	滋养肺肾止咳化痰	调控 Nrf2/Keap1/p62 信号通路	MDA↓、SOD↑、Nrf2↑、Keap1↑	抑制氧化应激	86
桑白皮汤	桑白皮、半夏、苏子、杏仁、贝母、山栀、黄芩、黄连等	清热化痰降肺平喘	调控 Keap1 / Nrf2/HO-1 信号通路	ROS↓、Keap1↓、Nrf2↑、HO-1↑	减轻肺水肿及肺组织损伤	87
通腑平喘方	大黄、芒硝、桃仁、葶苈子、桑白皮	通腑泻热化痰平喘活血清营	调控 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路	SOD↑、Nrf2↑、GSH↑、MDA↓	抑制氧化应激反应，减轻肺组织损伤	88
透邪解毒汤	槟榔、厚朴、草果仁、知母、芍药、黄芩等	透邪解毒清上利下通利三焦	抑制 JAK2/STAT3 信号通路	MDA↓、SOD↑、Nrf2↑、GSH↑	减轻炎症反应，抗氧化应激	89
宣肺活血汤	麻黄、桂枝、羌活、杏仁、蝉蜕、地龙、白茅根、益母草等	活血泄热清肺通脉	抑制 AMPK/NF-κB 信号通路	MDA↓、NF-κB↓、SOD↑	抑制炎症反应，保护肺组织	90
平肺口服液	麦冬、瓜蒌、五味子、百合、桑白皮、白花蛇舌草等	养阴清肺解毒散结	调控 p38MAPK/Nrf2/HO-1 信号途径	Nrf2↑、HO-1↑	抑制氧化应激反应，减轻肺组织损伤	91

“↑”指促进，“↓”指抑制。

“↑”digital accelerator, “↓”digital inhibition.

4 结语与展望

氧化应激反应与多种肺部疾病的发病机制密切相关，近年来研究显示，氧化应激在 ALI 的病程中扮有重要作用，其作用机制与诱发 LPO、损伤 DNA、引发肺水肿等有关。氧化应激过程释放大量 ROS 的产生，致使体内氧化与抗氧化平衡失调，进而损伤肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞，最终导致 ALI 的发生。目前，ALI 的治疗以肺保护性通气支持对症处理为主，缺乏特效的药物及治疗方法，而中医药具有多层次、多靶点、多途径的作用，在治疗 ALI 中具有独特优势。经归纳总结发现，中药单体及有效成分、中药提取物、中药复方可通过干预氧化应激信号通路及调控相关蛋白与基因的表达，减少氧化产物的量，增加抗氧化酶的活性来抑制炎症及氧化应激反应，促使机体氧化还原系统的平衡，减轻肺组织损伤，从而发挥治疗 ALI 的作用。其中中药单体及有效成分集中在黄酮类、多酚类、萜类等化合物，中药提取物有云南松松塔、山麦冬水等，中药复方以清热解毒、通腑泻热、化痰祛瘀、扶正补虚类为主。此外，ALI 的发生机制还与 IL-1β、TNF-α、IL-6 等炎症因子相关，与 Nrf2 /HO-1、NF-κB 信号通路密切相关。

目前，中医药治疗 ALI 尽管取得巨大突破，但仍存在一定的局限性：中药单体及有效成分、中药提取物、中药复方干预氧化应激相关信号通路过于单一，主要集中在 Nrf2 /HO-1、PI3K/Akt、MAPK 及 NF-κB 等信号通路，缺乏多系统、多层面的交叉研究。中医药调控氧化应激防治 ALI 的研究以动物实验为主，尚未形成系统的临床数据研究，并且其在体内的确切疗效有待临床考证。缺乏高质量临床循证试验的证据支持，并且不同中药及有效成分调控氧化应激之间是否具有联系有待进一步研究。ALI 发病机制复杂，与氧化应激、细胞焦亡、自噬、铁死亡等机制密切相关，缺乏多种机制之间的一体

化研究。中药复方干预氧化应激途径治疗 ALI 的研究相对较少，未能充分体现中药配伍的重要性。

在目前研究基础上，未来须进一步开展基于多通路、多层面交叉串扰的中药及成分抗 ALI 机制研究，逐步进行体内安全、有效的临床研究，深入挖掘多药物、多组分之间复杂作用机制，为中医药防治 ALI 提供新理论、新方案、新进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li N, Zou S S, Wang B, *et al*. Targeting immunometabolism against acute lung injury [J]. *Clin Immunol*, 2023, 249: 109289.

[2] Zhu Y H, Han Q Q, Wang L, *et al*. Jinhua Qinggan Granules attenuates acute lung injury by promotion of neutrophil apoptosis and inhibition of TLR4/MyD88/NF-κB pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115763.

[3] Dutta S, Zhu Y, Han Y, *et al*. Long noncoding RNA: A novel insight into the pathogenesis of acute lung injury [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 604.

[4] Zhang Y W, Cui Y F, Feng Y B, *et al*. *Lentinus edodes* polysaccharides alleviate acute lung injury by inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7328.

[5] Li Z H, Pan H T, Yang J H, *et al*. Xuanfei Baidu formula alleviates impaired mitochondrial dynamics and activated NLRP3 inflammasome by repressing NF-κB and MAPK pathways in LPS-induced ALI and inflammation models [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154545.

[6] Xia J Y, Li J H, Deng M S, *et al*. Diosmetin alleviates acute lung injury caused by lipopolysaccharide by targeting barrier function [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 2037-2047.

[7] Long M E, Mallampalli R K, Horowitz J C. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. *Clin Sci*, 2022, 136(10): 747-769.

[8] Zhu W W, Luo W, Han J B, *et al*. Schisandrin B protects against LPS-induced inflammatory lung injury by targeting MyD88 [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154489.

[9] Zhang R, Zhao C R, Gong X W, *et al*. Ginkgolide C alleviates acute lung injury caused by paraquat poisoning via regulating the Nrf2 and NF-κB signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7832983.

[10] Li B, Nasser MI, Masood M, *et al*. Efficiency of traditional Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020 , 126:110074.

[11] Shi K, Xiao Y X, Dong Y, *et al*. Protective effects of *Atractylodis lancea* rhizoma on lipopolysaccharide-induced acute lung injury via TLR4/NF-κB and Keap1/Nrf2 signaling pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16134.

[12] Trigo D, Nadais A, Carvalho A, *et al*. Mitochondria dysfunction and impaired response to oxidative stress promotes proteostasis disruption in aged human cells [J]. *Mitochondrion*, 2023, 69: 1-9.

[13] Zhang B Y, Pan C Y, Feng C, *et al*. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation [J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 45-52.

[14] Yuan R, Li Y Q, Han S, *et al*. Fe-curcumin nanozyme-mediated reactive oxygen species scavenging and anti-inflammation for acute lung injury [J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(1): 10-21.

[15] Ali S S, Ahsan H, Zia M K, *et al*. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(3): e13145.

[16] Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V, Zucca P, *et al*. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 694.

[17] Ni Y L, Shen H T, Su C H, *et al*. Nerolidol suppresses the inflammatory response during lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the modulation of antioxidant enzymes and the AMPK/nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9605980.

[18] Zhang Y, Yu W, Han D, *et al*. *L*-lysine ameliorates sepsis-induced acute lung injury in a lipopolysaccharide-induced mouse model [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, 118: 109307.

[19] Li W W, Wang T Y, Cao B, *et al*. Synergistic protection of matrine and lycopene against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 455-462.

[20] Bezerra FS, Lanzetti M, Nesi RT, *et al*. Oxidative stress and inflammation in acute and chronic lung injuries [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 548.

[21] Zhang J, Zhang M, Zhang W H, *et al*. Total flavonoids of *Inula japonica* alleviated the inflammatory response and oxidative stress in LPS-induced acute lung injury via inhibiting the sEH activity: Insights from lipid metabolomics [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154380.

[22] Shen B Y, Zhang H Q, Zhu Z J, *et al*. Baicalin relieves LPS-induced lung inflammation via the NF-κB and MAPK pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1873.

[23] Golden T N, Venosa A, Gow A J. Cell origin and iNOS

function are critical to macrophage activation following acute lung injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 761496.

[24] Zhang H X, Liu S J, Tang X L, *et al*. H_2S attenuates LPS-induced acute lung injury by reducing oxidative/nitrative stress and inflammation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1603-1612.

[25] Liu H Y, Hao J D, Wu C Y, *et al*. Eupatilin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8289-8296.

[26] Dhlamini Q, Wang W, Feng G F, *et al*. FGF_1 alleviates LPS-induced acute lung injury via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 73.

[27] Jomova K, Raptova R, Alomar S Y, *et al*. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499-2574.

[28] Luan R M, Ding D Y, Yang J L. The protective effect of natural medicines against excessive inflammation and oxidative stress in acute lung injury by regulating the Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039022.

[29] Huang C Y, Deng J S, Huang W C, *et al*. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by hispolon in mice, through regulating the TLR4/PI3K/akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways, and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1742.

[30] Borgstahl G E O, Oberley-Deegan R E. Superoxide dismutases (SODs) and SOD mimetics [J]. *Antioxidants*, 2018, 7(11): 156.

[31] Abdallah H M, El-Agamy D S, Ibrahim S R M, *et al*. *Euphorbiacuneata* represses LPS-induced acute lung injury in mice via its antioxidative and anti-inflammatory activities [J]. *Plants*, 2020, 9(11): 1620.

[32] Tang X H, Tang H M. *Cornus* iridoid glycoside alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating NF-κB and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Allergol Immunopathol*, 2022, 50(5): 121-128.

[33] Millar M W, Fazal F, Rahman A. Therapeutic targeting of NF-κB in acute lung injury: A double-edged sword [J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3317.

[34] 李赋, 张志明, 宋忠阳, 等. 中医药防治急性肺损伤作用机制研究进展 [J]. 中医药信息, 2022, 39(10): 80-84.

[35] 卢悦, 张平平, 王东强, 等. 急性肺损伤中医病因病机的探讨 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 280-282.

[36] 王朔, 李卫, 白冰, 等. 黄芩苷镁盐对 CCl_4 诱导 SD 大鼠急性肝损伤保护机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2253-2256.

[37] 杨禄坤. 黄芩苷镁盐对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠的保护作用 [D]. 承德: 承德医学院, 2021.

[38] 魏莹莹. 狼毒双高色原酮减轻急性肺损伤的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.

[39] 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.

[40] 崔卫正, 刘爽. 芹菜素预处理对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用及机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(9): 913-918.

[41] 于婧, 冯丹丹, 潘文森. 桑黄素在脂多糖诱导的急性肺损伤中的相关机制 [J]. 癌变·畸变·突变, 2022, 34(3): 213-218.

[42] 杨莉, 郑建臣, 王玉华, 等. 桑黄素对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的保护作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2438-2445.

[43] 任辉邦, 张斌, 尹启超, 等. 山姜素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 通路减少炎症和氧化应激反应改善盲肠结扎和穿刺诱导的脓毒症大鼠的急性肺损伤 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(7): 575-583.

[44] 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.

[45] 蔡雨春. 淫羊藿素对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.

[46] 徐玲文, 王华兵, 王倩, 等. 黄芩苷对脓毒症急性肺损伤小鼠 TLR4/NF-κB 通路及 Treg/Th17 平衡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1813-1818.

[47] 刘晟文. 槲皮素对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的保护效应及 Nrf-2/ARE 信号通路的影响 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.

[48] 阮丹, 朱金月, 罗波, 等. 柚皮素通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路对百草枯中毒大鼠急性肺损伤保护的作用 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(6): 524-528.

[49] 钟海. 三叶苷对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠的保护作用及机理研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[50] 唐敏强, 黄婕, 陈佳娣. 鹰嘴豆芽素 A 对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞氧化应激损伤的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(10): 1195-1199.

[51] 李泽林, 代红丽, 沈晓静, 等. 表儿茶素对急性肺损伤小鼠抗氧化应激和抗炎作用研究 [J]. 云南农业大学学报: 自然科学, 2021, 36(5): 848-854.

[52] 范风颖, 骆姗, 赵莉. 龙眼核多酚对 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织的保护作用及机制 [J]. 西南国防医药, 2021, 31(6): 497-500.

[53] 樊黎丽, 孟泳, 赵润杨, 等. 姜黄素抑制 HMGB1-NF-

κB 信号通路减轻脂多糖诱导新生大鼠急性肺损伤实验研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2224-2230.

[54] 黄晓军, 陈茜圆, 任卓超, 等. 白藜芦醇对急性肺损伤小鼠的保护作用研究 [J]. 浙江医学, 2020, 42(5): 422-425.

[55] 何诗灵. 丹酚酸 A 通过激活 SIRT3/FOXO3a 信号通路减轻内毒素诱导的大鼠急性肺损伤 [D]. 福州: 福建医科大学, 2020.

[56] 李玉婷, 罗乐, 尹素娟, 等. 丹酚酸 B 减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(3): 376-381.

[57] 金焕治, 林岳, 陈大庆. 芍药醇对脓毒症模型大鼠急性肺损伤保护作用及其机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(12): 974-978.

[58] Liu Y H, Zhou J B, Luo Y Y, *et al*. Honokiol alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via Nrf2 activation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 127.

[59] 曹银利, 孙亚洲, 崔清洋, 等. 罗汉果皂苷 V 对胎粪吸入综合征大鼠的保护作用及其初步机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9): 62-68.

[60] 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.

[61] 裴彩霞, 王振兴, 汪晓敏, 等. 桔梗皂苷 D 经 NF-κB 通路抑制炎症及氧化应激反应减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(4): 672-679.

[62] 柯维强, 陈小玲, 蔡杨靖. 基于 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路探讨积雪草酸对急性肺损伤大鼠氧化应激和 NLRP3 炎症小体的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(4): 483-489.

[63] 凌林, 佟晶, 曾良. 芍药苷通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路改善脓毒症急性肺损伤的研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2020, 51(5): 664-669.

[64] Yang H H, Lv H M, Li H J, *et al*. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF-κB pathways [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 62.

[65] 任丽, 张婉怡, 黄凯, 等. 虾青素通过调节 Nrf2 蛋白减轻小鼠急性放射性肺损伤 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(12): 1105-1108.

[66] 刘锐, 林秀玉, 孙兆瑞, 等. 牛磺酸对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用机制 [J]. 医学研究生学报, 2021, 34(12): 1238-1243.

[67] 杨敏华, 姚友杰, 王娟. 姜油酮通过激活 Nrf2 通路减轻 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41(1): 150-156.

[68] 钟春蕾, 黄国涛, 张志强. 五味子乙素对脂多糖诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织病理损伤、炎症反应和核因子-κB 表达的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6): 57-62.

[69] 张强泽, 曹斌, 梁志勇. 水飞蓟素通过调控 TLR/NF-κB 信号通路改善急性肺损伤大鼠肺功能作用研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 809-813.

[70] 王蓉, 赵戈蕾, 韩亮. 连翘酯苷 A 对脂多糖介导的急性肺损伤小鼠肺组织的保护作用研究 [J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 10-13.

[71] 曹银利, 孙亚洲, 崔清洋, 等. 重楼皂苷 I 对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(21): 2583-2587.

[72] 姚培宇, 邓瑞冰, 李珍珠, 等. 异丹叶大黄素对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(5): 794-801.

[73] 杨锴. 鱼腥草素钠缓解 LPS 致小鼠急性肺损伤及其可能机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.

[74] 张海云, 韩伟东, 刘海梅, 等. 丹参酮 II_A 对急性肺损伤小鼠炎症因子和氧化应激水平的影响 [J]. 解剖学研究, 2020, 42(6): 491-495.

[75] 王慧, 龚园其, 周仪华, 等. 青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1896-1900.

[76] 李雯, 陈兰, 戚迪, 等. 枸杞多糖通过 Akt/eNOS 通路减轻 LPS 致 ARDS 小鼠肺损伤 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1258-1263.

[77] 刘振峰, 刘代顺, 刘建英, 等. 萝卜硫素通过 Nrf2/ARE 信号通路对脂多糖性急性肺损伤机制的保护作用 [J]. 河北医学, 2020, 26(12): 1961-1965.

[78] 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.

[79] 宋肖, 李微, 周茜, 等. 山麦冬水提物对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的缓解作用及机制 [J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(5): 133-140.

[80] 张钦钦, 刘娟娟, 吕雅鑫, 等. 月见草提取物对脂多糖所致大鼠急性肺损伤的作用及其机制研究 [J]. 中国药学杂志, 2023, 58(1): 41-47.

[81] 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.

[82] 陈永生, 付斌, 郑永先. 金荞麦提取物对百草枯中毒大鼠急性肺损伤和 MAPK/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(6): 736-742.

[83] 尚罗锐, 刘宇寒, 李金骁, 等. 大承气汤调控 Nrf2/TGF-β1/ERK 通路来减轻脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(19): 1935-1939.

[84] 陈剑坤, 卢月, 李际强, 等. 扶正解毒方含药血清对小鼠

肺泡巨噬细胞和 II 型肺泡上皮细胞共培养的炎症调控作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 554-558.

[85] 刘淑玲, 蔡海荣, 陈燕虹, 等. 黄连解毒汤对脓毒症急性肺损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(5): 58-61.

[86] 张敏, 许成辰, 徐婷贞, 等. 基于 Nrf2/Keap1/p62 信号通路探讨百合固金汤对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 77-82.

[87] 刘默. 桑白皮汤文献研究与干预 LPS 诱导小鼠 ALI 模型和斑马鱼氧化应激模型的效应及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[88] 杨丽梦, 熊旭东. 通腑平喘方对脓毒症急性肺损伤大鼠 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 209-212.

[89] 杨荃怀, 陈洪, 黄桂琼, 等. 透邪解毒汤通过抑制炎症反应及氧化应激减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. 四川中医, 2022, 40(7): 66-71.

[90] 石亚莉. 宣肺活血汤对脓毒症肺损伤大鼠肺血管内皮氧化损伤及 CLIC1 的影响研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.

[91] 黄婷. 平肺口服液治疗急性放射性肺损伤的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[责任编辑 王文倩]