

四妙勇安汤加减化裁治疗脓毒症的研究进展及其应用开发思路与方法

曾仪晨¹, 马雨雯¹, 曾榆淞¹, 赵白秀¹, 蒋俊^{1*}, 尹江宁^{2*}, 蔡辉³

1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013

2. 南京医科大学附属江宁医院 急诊科, 江苏 南京 211100

3. 中国人民解放军东部战区总医院 中西医结合科, 江苏 南京 210002

摘要: 脓毒症是宿主对感染所致的危及生命的多器官功能障碍, 发病机制涉及炎症反应、血管内皮、凝血、免疫、微循环等多位点、多系统的异常和相互作用。四妙勇安汤 (Simiao Yongan Decoction, SMYAD) 是治疗热毒炽盛之脱疽的经典名方, SMYAD 加减化裁具有抗炎、抗氧化、抗凝、免疫调节等药理作用, 可改善脓毒症发生发展过程中的多系统紊乱和多脏器功能障碍, 对脓毒症有良好的治疗效果。通过系统综述脓毒症的发病机制、SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的研究进展、后续应用开发所面临的科学问题, 为经典名方加减化裁在脓毒症等危重症治疗领域的应用开发提供重要理论依据。

关键词: 脓毒症; 四妙勇安汤; 加减化裁; 多脏器功能障碍; 药效物质基础; 凝血功能紊乱

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)01-0330-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.031

Research progress on modified Simiao Yongan Decoction in treatment of sepsis and its application and development ideas and methods

ZENG Yichen¹, MA Yuwen¹, ZENG Yusong¹, ZHAO Baixiu¹, JIANG Jun¹, YIN Jingning², CAI Hui³

1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. Emergency Department, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

3. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chinese People's Liberation Army Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing 210002, China

Abstract: Sepsis is a life-threatening multi-organ dysfunction caused by the host's response to the infection, and the pathogenesis involves the abnormalities and interactions of inflammatory response, vascular endothelium, coagulation, immunity, and microcirculation. Simiao Yongan Decoction (四妙勇安汤, SMYAD), a classic formula for treating digital gangrene caused by intense heat-toxicity, has been modified to exhibit various pharmacological effects such as anti-inflammatory, antioxidant, anticoagulant, and immunomodulatory activities. These modifications can ameliorate the dysfunction of multiple systems and organs during the development of sepsis, demonstrating a promising therapeutic effect. This paper systematically reviews the pathogenesis of sepsis, the research progress of modified SMYAD in treatment of sepsis, and the scientific problems faced by the subsequent application development, with a view to providing an important theoretical basis for application and development of the modified classic formula in treatment of sepsis and other critical illnesses.

Key words: sepsis; Simiao Yongan Decoction; modification and adaptation; multi-organ dysfunction; pharmacodynamic material basis; coagulation dysfunctions

2016 年颁布的《第三版脓毒症与感染性休克定义的国际共识 (简称脓毒症 3.0)》中将脓毒症正式定义为宿主对感染所致的危及生命的多器官功能

障碍^[1]。尽管现代医学在治疗和护理方面取得了诸多进步, 但脓毒症的发病率和死亡率仍然很高^[2]。据报道显示, 全球每年脓毒症新发超 1 900 万例,

收稿日期: 2024-08-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703773); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20170560); 江苏省中医药科技发展计划 (MS2023173)

作者简介: 曾仪晨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: zengyichen21@163.com

*通信作者: 蒋俊, 男, 副教授, 硕士生导师, 从事方药效应物质及作用机制研究。E-mail: jiangjuntcm2007@outlook.com

尹江宁, 男, 临床医学博士, 主任医师, 从事急诊科临床和基础研究。E-mail: jsyinjn@163.com

死亡人数超过 530 万；另外，幸存下来的患者也会有不同程度的认知和机体功能障碍^[3-4]。脓毒症基本病因病机可概括为“毒”“瘀”“虚”3 大特点，临床上形成了化瘀解毒扶正的综合治疗法^[5]。四妙勇安汤（Simiao Yong'an Decoction, SMYAD）由金银花、玄参、当归、甘草 4 味药组成，4 药合用有清热解毒、活血止痛之效，与脓毒症的病因病机相合。SMYAD 为古代经典名方，组方精当、配伍严谨，临床应用广泛；但同时现代医家明确指出“运气不齐，古今异轨，古方今病不相能也”^[6]。鉴于脓毒症病情之复杂多变及中医辨证施治、方证相应的核心理念，临床实践需与时俱进，根据患者的具体病情、体质、季节变化等因素进行适当的药物成分增减、替换或调整药物剂量和剂型，即所谓的“加减化裁”^[7]。这一策略不仅拓展和优化了 SMYAD 的现代临床应用，使其与脓毒症复杂的临床病证相适应，也体现了中医“随证加减、灵活化裁”的精髓。现代药理研究显示 SMYAD 具有抗炎、抗氧化、抗凝、免疫调节等活性，可显著改善脓毒症导致的组织和脏器损伤^[8-12]。本文概述了脓毒症的发病机制，系统综述了 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的研究进展，探讨了 SMYAD 治疗脓毒症面临的问题和挑战，为经典名方加减化裁在脓毒症等危重症治疗领域的应用开发提供重要理论依据。

1 脓毒症发病机制的现代医学研究

脓毒症中诱发感染的病原体主要包括细菌、真菌、病毒与寄生虫，细菌感染最常见，超 50% 的感染发生在肺部^[13-15]。脓毒症的发病机制复杂，与炎症因子风暴、凝血功能紊乱、微循环障碍和氧化应激等异常的分子机制和生理状态密切相关^[16]。

病原体入侵促使机体启动免疫防御，释放大量炎症因子，导致内皮损伤和氧化应激增加。抗原呈递细胞激活免疫细胞，引起炎症介质的释放，导致血管内皮损伤，进而促使活化的免疫细胞流入，加重局部和全身炎症^[17-18]。病原体相关分子模式和损伤相关分子模式相互作用，促炎和抗炎反应失衡，导致氧化应激异常增加，诱发组织损伤^[19]。

凝血机能紊乱，纤溶活性抑制，活化的血小板、内皮细胞和免疫细胞相互作用，一系列复杂的生化反应与细胞互动促进血栓的形成。剧烈的炎症反应启动凝血，进而激活血小板，损伤的内皮细胞释放大量组织因子，此时炎症和凝血形成相互促进的恶性循环^[20]。正常情况下机体通过纤溶系统抑制病理

性血栓的产生；但严重感染使得机体牺牲组织循环来阻止病原体传播，产生大量纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1），导致血栓形成增加^[21]。另外，中性粒细胞、血小板、内皮细胞的激活和相互作用也是脓毒症期间形成免疫血栓的关键。中性粒细胞形成中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）、血小板发生聚集和黏附及受损的内皮细胞释放血管性血友病因子等活性分子，加速血栓形成^[22-25]。血小板的急剧减少和凝血功能的紊乱可能诱发患者胃肠道或颅内出血，病情发展至此阶段在临床上被认为是“死亡即将来临”的标志，对于预后不佳的患者，治疗非常困难^[26]。

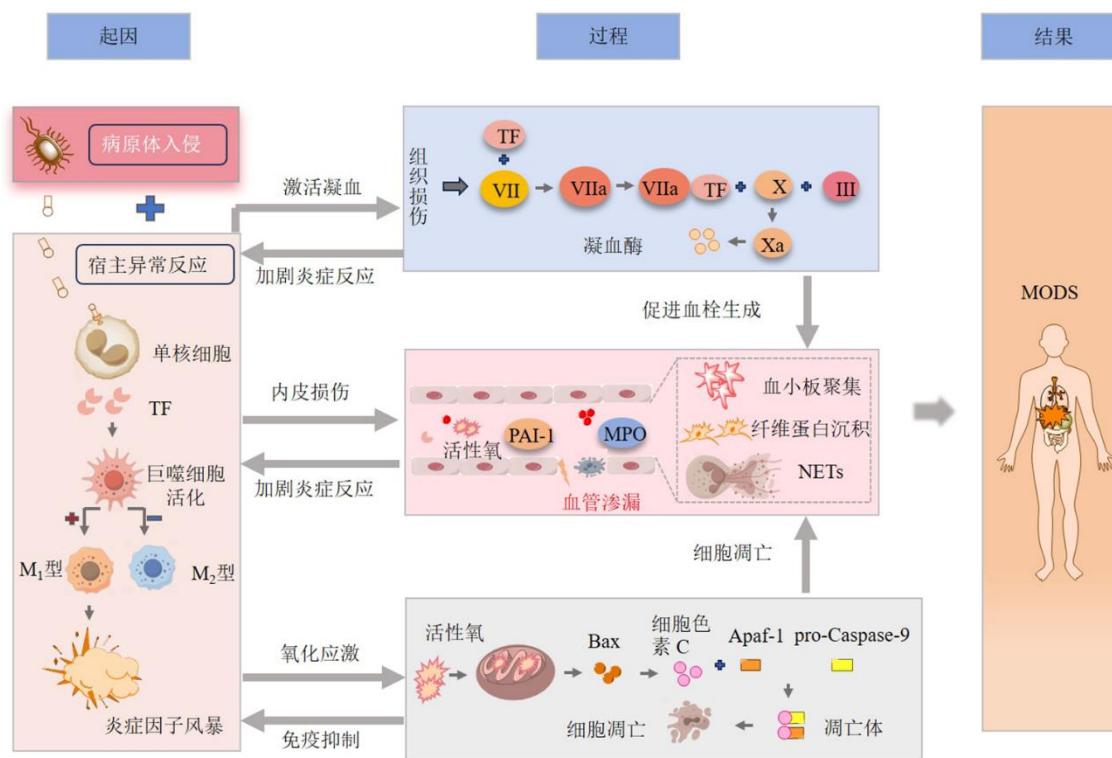
线粒体功能失调、细胞凋亡的加剧及免疫疲劳等多重因素的协同作用，共同驱动器官功能障碍的演进与恶化。线粒体介导的内源性细胞凋亡和促凋亡受体介导的外源性细胞凋亡被激活，T 细胞、B 细胞、树突状细胞凋亡增加，进一步导致免疫系统重新定位于抗炎反应^[27]。当抗炎系统占据主导时，抗炎因子释放增加、免疫细胞死亡、免疫调节细胞过度产生，免疫系统被抑制^[28]。线粒体损伤也会导致细胞凋亡增加，炎症介质的释放、氧化应激、细胞能量代谢紊乱等因素共同作用于线粒体，可导致其结构和功能的损害，触发细胞凋亡^[29-30]。

综上，脓毒症的病理生理机制可概括为感染触发机体产生剧烈的炎症性免疫应答，继而引发内皮细胞损伤、氧化应激状态及凝血系统的激活。受损细胞与异常分子机制间的交互作用加剧了病理进程，导致纤溶活性受损与凝血功能失常，进而引发免疫与循环系统在内的多系统的平衡失调或机能障碍。上述诸因素相互交织、协同作用，共同驱动多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）的发展，若预后不理想，可能导致脓毒性休克甚至死亡。图 1 为脓毒症核心发病机制的概览。

2 SMYAD 治疗脓毒症的方证基础和临床实践研究

2.1 方证基础

中医学理论体系中没有与脓毒症相对应的明确定义，就其全身炎症性反应，结合凝血功能异常、免疫抑制、多器官功能障碍等临床表现，脓毒症归属于中医学“温病”“热病”“脱证”“厥证”范畴^[5]。脓毒症早期病因多为温热之邪侵袭机体，邪正相争，出现“温病”“热病”相关症状如发热、口干、



TF-组织因子; VII-凝血因子 VII; X-凝血因子 X; Xa-凝血因子 Xa; MPO-髓过氧化物酶; Apaf-1-凋亡酶激活因子; pro-Caspase-9-磷酸化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9。

TF-tissue factor; VII-coagulation factor VII; X-coagulation factor X; Xa-coagulation factor Xa; MPO-myeloperoxidase; Apaf-1-apoptosis protease activating factor-1; pro-Caspase-9-phosphorylation cysteine-aspartate protease-9。

图 1 脓毒症的主要发病机制

Fig. 1 Schematic diagram of main pathogenesis of sepsis

心烦、乏力等；病势发展到中期时，邪入于里，热灼津血，内陷心包，瘀毒蕴生；病情持续加重至后期会心阳亏耗，阳脱阴竭，出现“脱证”“厥证”的症状如休克、气喘、痉厥等，此阶段病势危急，治疗难逆，病死率高^[31]。

《黄帝内经》记载“热者寒之，留者攻之，急者缓之，损者温之，适事为故”，中医治疗脓毒症多采用清热解毒药泄“热毒”，再配合滋阴生津、益气活血之药，以期达到“解毒”“化瘀”“扶正”的治疗效果^[32-33]。SMYAD 由金银花、玄参、当归、甘草 4 味药组成，是治疗脱疽的经典名方。方中金银花性寒味甘，清热解毒，为君药；玄参清热凉血、滋阴散结，与金银花相伍，助益解毒之效，为臣药；当归味甘性温，养血活血、润燥滑肠，为佐药；甘草调和诸药，补脾益气、缓急止痛，为使药。4 药合用，共奏清热解毒、养血活血、补益扶正之功。

2.2 临床实践研究

SMYAD 具有清热解毒、活血化瘀、补益扶正的功效，对具有热毒证候的各种疾病有治疗作用。

临床实践中以 SMYAD 为基本方，根据患者的具体病情、体质、季节变化等因素进行适当的药物成分增减、替换或调整药物剂量和剂型，称为 SMYAD 加减化裁。临床上 SMYAD 加减化裁常用于治疗血栓闭塞性脉管炎、糖尿病足、呼吸系统感染等疾病，临床研究发现 SMYAD 加减化裁具有抗炎、抗凝、降糖调脂、改善微循环、保护血管内皮等作用^[34-37]。中医治疗疾病不拘泥于一药一方治一病，强调“辨证施治”，有同病异治、异病同治的临床实践基础，而热毒证候与西医脓毒症相当，因此 SMYAD 也可用于治疗脓毒症。李淑芳等^[38]将 60 例同时符合脓毒症西医诊断标准和中医热毒炽盛证辨证标准的患者分为治疗组和对照组，对照组给予西医常规方法治疗，治疗组另外再给予加味 SMYAD，结果显示治疗组中医证候疗效总有效率高于对照组，2 组患者的白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平较治疗前均显著降低，且治疗组患者的 TNF- α 水平低于对照组；治疗组患者的 D-二聚体、抗凝血酶 III

指标得到改善,且治疗组患者的抗凝血酶 III 水平显著高于对照组。熊兴江^[39]利用 SMYAD 加减化裁辅助治疗 1 例糖尿病足伴感染、脓毒症患者,当患者发生心力衰竭伴低血压时,基于对脓毒症诱发心肌损伤及其心脏并发症的深入理解,在 SMYAD 的基础上,加用 120 g 生黄芪,旨在益气升压。经过 3 剂治疗后,患者病情显著改善,心力衰竭与低血压症状得到有效纠正。现有临床实践显示 SMYAD 加减化裁在治疗脓毒症中具有较高的临床运用价值。

3 SMYAD 治疗脓毒症的药效物质基础

借助现代分析技术,孙克寒^[40]基于超高效液相-离子阱-静电场轨道阱质谱技术分析鉴定 SMYAD 水煎液的化学成分,从 SMYAD 中鉴定出 72 个化学成分,包括环烯醚萜苷、有机酸、黄酮和苯丙素类等。周靖惟等^[41]构建热毒炽盛之脱疽大鼠模型,从 SMYAD 含药血清中鉴定出绿原酸甲酯、哈巴苷、断氧化马钱子苷、甘草素、木犀草素等 20 种成分。课题组前期从 SMYAD 水提液中鉴定出了 113 种化合物,主要包括黄酮、环烯醚萜、有机酸和三萜类成分,并解析出 25 个入血成分,结合网络药理学筛选出绿原酸、当药苷、哈巴苷、阿魏酸、安格洛昔 C、甘草酸 6 个 SMYAD 治疗脓毒症的质量标志物^[8]。

现代药理研究发现,SMYAD 中的黄酮类成分,如木犀草素可通过调节环磷酸鸟苷/磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)通路,缓解脓毒症导致的小鼠肺上皮钠通道 mRNA 和蛋白表达降低,改善肺水肿,治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[42];牡荆素通过下调 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路,抑制巨噬细胞促炎介质 TNF- α 、IL-1 β 和一氧化氮的释放,有效减少脓毒症小鼠体内的白细胞迁移^[43]。SMYAD 含有丰富的有机酸类成分,如绿原酸能显著抑制炎症反应,增加肺泡巨噬细胞吞噬作用,降低肺内细菌负荷,缓解肺损伤,提高 ARDS 小鼠存活率^[44];阿魏酸可调节 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)介导的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-

1) 途径及 5'-磷酸腺苷活化蛋白激酶的表达和磷酸化,干预脓毒症期间的炎症反应、氧化应激、自噬、线粒体损伤和细胞凋亡等多位点异常,改善脓毒症相关多器官损伤^[10,45-46]。SMYAD 中的环烯醚萜类成分哈巴苷可通过抑制 TLR4/髓样分化因子 88(molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- κ B 通路,缓解神经炎症及由此产生的神经毒性和血脑屏障损伤^[47]。SMYAD 中的三萜类成分甘草酸可抑制 TLR2、HO-1 和高迁移率蛋白 B1 表达,减少 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)激活,调节 NF- κ B、MAPK/NF- κ B、PI3K/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和 TLR9/MyD88 信号通路传导,减少 NETs 的形成,干预机体的炎症、自噬和免疫,改善脓毒症导致的多脏器损伤^[48-54]。综上,SMYAD 中活性成分具有抗炎、抗菌、抗氧化、抑制凋亡、调节免疫、保护内皮等多种药理作用,可干预炎症反应、氧化应激、自噬、线粒体损伤和细胞凋亡等,改善脓毒症相关多器官损伤。

4 SMYAD 加减化裁在脓毒症各阶段的作用机制与目标

SMYAD 加减化裁根据患者的具体病程和整体状态,适当增减药味、调整用量,干预脓毒症早期的炎症风暴,阻止病情急剧恶化;病程继续进展可导致内皮损伤、氧化应激、细胞凋亡等多位点的细胞损伤和分子机制异常,纤溶、凝血、免疫、循环等多功能异常和多系统紊乱,SMYAD 加减化裁可改善上述多位点的分子机制异常和多系统的功能紊乱,从而减轻多器官功能损伤;炎症得到有效控制、多器官功能障碍显著缓解时,增加具有滋补作用的药材,可调节免疫和代谢,促进机体功能全面恢复。SMYAD 加减化裁及联合用药对脓毒症和细胞模型的影响及作用机制见表 1。

4.1 早期:炎症风暴的精准调控

在脓毒症早期,机体处于免疫反应高度激活状态,SMYAD 加减化裁通过其核心成分的协同作用,精准调控体内炎症反应,抑制过度的免疫激活。于红红等^[55-56]研究发现,脂多糖刺激导致 RAW264.7 巨噬细胞向 M₁ 型极化,诱导型一氧化氮合酶、IL-18、NF- κ B、NLRP3、TLR4、MyD88 等表达升高,甘露糖受体、IL-4 表达降低,SMYAD 含药血清可显著抑制巨噬细胞炎症反应,分析可能与其抑制巨

表 1 SMYAD 加减化裁及联合用药对脓毒症和细胞模型的影响及作用机制

Table 1 Effects and mechanism of modified SMYAD and combination on sepsis and cell models				
药物	研究模型	影响	分子机制	文献
SMYAD 含药血清	脂多糖诱导的巨噬细胞模型	抑制脂多糖刺激的巨噬细胞炎症反应	巨噬细胞 M ₁ 型极化↓、M ₂ 型极化↑, 调控 NF-κB/NLRP3 途径, 调控 TLR4/MyD88 通路	55-56
SMYAD、绿原酸、阿魏酸	凝血酶诱导的内皮细胞模型	减少内皮细胞 P-选择素的表达	NF-κB p65 mRNA 的表达↓	57
炎调方	CLP 诱导的脓毒症小鼠模型	抑制脓毒症急性胃肠损伤小鼠的肠上皮细胞凋亡, 减轻肠道组织炎症反应, 防止肠黏膜组织损伤	调控 Rho/ROCK 信号通路	58
SMYAD、炎调 II 号方	CLP 诱导的脓毒症大鼠模型	通过干预血管内皮细胞功能改善凝血功能障碍, 减轻肺内微血栓形成, 改善脓毒症大鼠肺组织的损伤和实变程度	—	59
SMYAD 联合亚胺培南西司他丁钠	CLP 诱导的脓毒症大鼠模型	抑制炎症反应, 改善脓毒症大鼠的凝血功能障碍和微循环, 减轻多脏器损伤	IL-17、补体凝血级联和 VEGF 信号通路↓	8

“↑”表示升高或上调; “↓”表示降低或下调; “—”表示不涉及此项内容; CLP-盲肠结扎穿孔; VEGF-血管内皮生长因子。
“↑” indicates increase or upregulation; “↓” indicates decrease or downregulation; “—” indicates that it does not involve this content; CLP-cecal ligation and puncture; VEGF-vascular endothelial growth factor.

噬细胞 M₁ 型极化、促进 M₂ 型极化, 下调 NF-κB/NLRP3 和 TLR4/MyD88 途径相关。复方中的金银花、玄参等药材富含多种活性成分, 如黄酮、有机酸类等, 这些成分能够显著降低血清中 TNF-α、IL-6 等关键炎性因子的浓度, 从而有效抑制炎症风暴的形成, 阻止病情急剧恶化^[60-63]。根据患者的具体症状, 如发热、心率、血压等指标, 动态调整药方, 确保治疗的精准性。

4.2 中期：器官功能障碍的靶向修复

脓毒症发展至中期, 过度的炎症性免疫反应导致凝血激活、血管内皮损伤、细胞凋亡、血小板活化等, 患者开始出现器官功能障碍。SMYAD 和亚胺培南西司他丁钠联用, 通过调节 IL-17/IL-17A、补体凝血级联和 VEGF 信号通路, 不仅抑制了炎症反应, 同时改善了凝血功能、微循环和多器官损伤, 降低了多器官损伤指数^[8]。李光辉等^[57]用凝血酶处理内皮细胞, SMYAD 干预显著降低了凝血酶诱导的内皮细胞 P-选择素表达升高, 这一作用可能与抑制 NF-κB p65 mRNA 的表达有关。SMYAD 加减化裁在此阶段的治疗策略转向靶向修复受损器官, 通过活血化瘀、补气养阴的中药组合, 促进器官微循环, 减少组织损伤。陈乾等^[58]应用炎调方 (金银花 15 g、玄参 15 g、赤芍 15 g、当归 15 g、生大黄 10 g、芒硝 10 g、桃仁 10 g、连翘 15 g、麦冬 10 g) 治疗脓毒症急性胃肠损伤小鼠, 发现炎调方能减轻肠道组织炎症反应, 抑制肠上皮细胞凋亡, 保护肠黏

膜组织, 这些治疗作用可能通过调控 Rho/ROCK 信号通路实现。霍雁等^[89]基于 SMYAD 和炎调方自拟炎调 II 号方 (生大黄 6 g、芒硝 15 g、金银花 10 g、玄参 15 g、当归 10 g、生甘草 6 g), 用于治疗脓毒症, 研究发现炎调 II 号方和 SMYAD 可显著改善 CLP 大鼠血管内皮细胞功能, 减少脓毒症大鼠肺内微血栓形成, 改善凝血功能和肺组织损伤。通过改善多位点的细胞损伤和多系统的功能紊乱, SMYAD 加减化裁能有效缓解器官功能障碍, 促进病情好转。

4.3 后期：免疫与代谢功能的全面恢复

在脓毒症后期, 治疗重点转向恢复免疫与代谢功能。SMYAD 中多种活性成分, 如绿原酸、甘草酸、金丝桃苷等, 具有免疫调节活性, 可增强巨噬细胞的吞噬作用、减少 NETs 的形成, 调节自噬, 从而减轻脓毒症导致的器官损伤^[44,48,51,64-67]。研究显示, SMYAD 及其活性成分对机体代谢网络展现出调节能力, 具体涉及关键的代谢通路, 如柠檬酸循环; 此外, SMYAD 在苯丙氨酸、嘌呤及花生四烯酸等重要生物分子的代谢调控中发挥着重要作用, 对机体代谢的干预可能与其发挥治疗脓毒症的作用相关^[8,63,68]。这一阶段, 关于 SMYAD 加减化裁的应用, 需更加注重患者的个体差异, 减少清热解毒成分, 增加具有滋补作用的药材, 如人参、黄芪等, 促进免疫细胞恢复正常功能和代谢的恢复, 实现免疫与代谢功能的平衡, 加速康复进程。

5 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的应用开发研究思路与方法

5.1 “质-量-效/毒-机制-剂型”是重要科学问题

当前, SMYAD 治疗脓毒症的核心问题在于缺乏充分、明确的临床证据, 限制了其在临床实践中的广泛应用。为打破这一困境, 亟需深化临床前研究, 为临床研究提供依据, 促进 SMYAD 在脓毒症治疗中的广泛应用。SMYAD 治疗脓毒症亟需解决和深化的临床前研究问题总结主要有以下几方面。

(1) 物质基础不明确: SMYAD 成分复杂, 已有研究报道 SMYAD 水提物中含有 113 种化合物, 包括黄酮、环烯醚萜、有机酸、三萜等成分, 利用网络药理学和血清药物化学筛选确定当药苷、绿原酸、安格洛苷 C、哈巴苷、阿魏酸和甘草酸为 SMYAD 治疗脓毒症的质量标志物^[8,69]。但其中绿原酸并非入血成分, 在另一项关于 SMYAD 血清药物化学的研究中, 大鼠含药血清中检测出绿原酸甲酯, 推测是绿原酸在代谢过程中发生了转化^[41]。因此, 仍需要药物的体内代谢过程以进一步明确药效成分。(2) 给药剂量不精准: SMYAD 全方 270 g, “量大力专”是其重要的特点和优势; 但目前仍缺乏有效的证据来证实“量”的必要性和安全性, 即缺少“量-效/毒”关系的研究。(3) 作用机制不清楚: 如前文所述脓毒症发病机制复杂, 虽然已有 SMYAD 加减化裁及其活性成分治疗脓毒症及药效机制的相关研究报道, 但其作用机制仍不明确。(4) 传统剂型不方便: 汤剂的应用有一定局限, 口服制剂存在首过效应, 生物利用度不佳; 脓毒症为临床急重症, 严重时可能出现脓毒性休克, 汤剂给药不及时且患者依从性差。

5.2 解决方案

5.2.1 生物信息学与多组学的联合分析技术 生物信息学是一门整合计算机科学、数学、信息学、统计学和生物化学等多学科来解决生物学问题的交叉学科, 其涵盖了多种方法和技术, 如网络药理学、分子对接、多组学技术、生物信息学数据分析技术等^[70]。生物信息学用于中医药领域, 实现了在多组分、多靶点、分子和基因水平开展中医药研究。近年来, 网络药理学联合多组学分析被广泛用于中药单味药和复方的作用机制研究, 如北京中医药大学吴嘉瑞教授团队利用血清药理学和网络药理学联合 16S rRNA 测序和非靶向肝脏代谢组学, 成功揭示了茵栀黄颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病的药

效物质基础和作用机制^[71]。近期亦有研究者运用网络药理学并构建动物模型, 针对四妙勇安汤在治疗痛风性关节炎方面的疗效与机制进行探究^[72]。综合应用生物信息学方法和技术深入研究 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的药效物质基础及作用机制, 有望为 SMYAD 加减化裁的临床应用和开发提供依据。

5.2.2 确定治疗窗 在临床前研究中, 确定药物的治疗窗是一个重要步骤, 有助于评估药物的安全性和有效性。药物治疗窗的确定涉及多方面研究方法的应用, 包括但不限于药动学 (pharmacokinetics, PK) 和药效学 (pharmacodynamic, PD) 的分析、毒理学的系统评估、体内外药效的筛选, 及基于实验数据的数学与计算模型预测。现代中药量-效关系的研究方法主要有基于数据挖掘、临床病证和效应物质 3 类, 临床前研究常应用第 3 类方法^[73]。PK-PD 结合模型是基于效应物质, 阐明量效关系的重要方法。目前, 中医药研究方向 PK-PD 模型的应用往往需要与代谢组学、网络药理学、血清药物化学等相结合, 以筛选合适的 PK、PD 指标, 形成了多学科交叉的中医药 PK-PD 结合模型研究体系^[74]。将多学科交叉的中医药 PK-PD 结合模型运用于 SMYAD 治疗脓毒症的临床前研究中, 明确“量-效/毒”关系, 可为优化 SMYAD 临床应用提供一定依据。鉴于脓毒症的复杂性和中医辨证施治的原则, 深入研究 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症临床用药规律对于确定治疗窗更为关键。

5.2.3 研发适宜急诊用药的剂型 鉴于脓毒症临床急重症的特殊性, 为 SMYAD 加减化裁研制适于急诊应用的新剂型尤为重要。国家药品监督管理局药审中心在 2023 年 11 月发布了《关于加快古代经典名方中药复方制剂沟通交流和申报的有关措施》, 为经典名方制剂的研发和申报开通了“绿色通道”。目前临床上已有中药注射液用于治疗脓毒症, 如血必净注射液、痰热清注射液等^[75]。近年来, 大量研究者聚焦于中药吸入制剂的研究, Chen 等^[76]利用脂多糖诱导的肺部炎症模型评估双黄连注射剂和雾化吸入剂的治疗功效, 研究发现雾化给药具有更好的肺选择性、PK 特征和抗炎作用。研发注射剂等适合急诊用药的剂型有望克服传统汤剂的应用局限, 为 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的临床应用提供更多可能性。以上简要探讨了 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的应用开发研究思路与方法, 结果如图 2 所示。

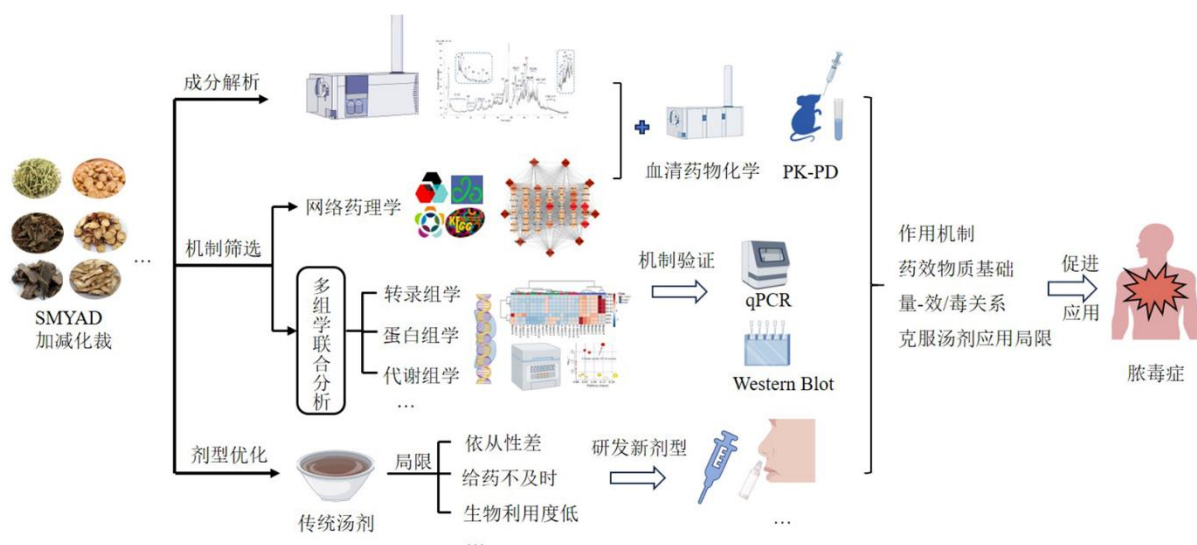


图 2 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症的应用开发研究思路与方法

Fig. 2 Application development research ideas and methods of modified SMYAD in treatment of sepsis

6 结语

脓毒症与感染的区别在于异常或失调的宿主反应和器官功能障碍的存在，当患者确诊为脓毒症时，不同程度的器官功能障碍已然存在^[1]。应用 SMYAD 加减化裁治疗脓毒症，可显著减轻患者器官功能障碍，此疗效源于其对机体多分子机制异常及多系统功能紊乱的调节和改善。其中，SMYAD 加减化裁在改善脓毒症相关凝血功能障碍方面表现出显著优势。据研究报道，SMYAD 加减化裁或联合其他药物治疗脓毒症可改善机体抗凝血酶 III、P-选择素、D-二聚体等指标异常，减轻血管内皮损伤和微血栓的形成，改善凝血功能和微循环^[8,38,59]。SMYAD 加减化裁改善脓毒症相关凝血功能紊乱的作用一定程度上与其治疗脱疽的初始应用相契合，即改善血液循环。目前，SMYAD 加减化裁已被广泛用于血管闭塞性疾病、糖尿病足、急性冠脉综合征的治疗，大量研究显示 SMYAD 加减化裁具有调节血脂，改善血液流变学、抑制血栓形成，调节血管新生并保护血管内皮等药理作用^[35-37,77]。但 SMYAD 改善脓毒症相关凝血功能障碍的研究仍有待拓展和深入。

尽管 SMYAD 加减化裁已被证实对脓毒症具有确切疗效，但其作用机制尚待明晰，这正是限制中药国际化步伐的关键瓶颈之一。复杂交织的细胞交互与分子机制贯穿脓毒症从感染至多器官功能障碍的全过程，如血小板同时参与凝血和免疫调节，在 MODS 进展中发挥重要作用，活化的血小板催化免

疫反应过载、炎症级联放大及血管内凝血激活^[78-80]。多项研究显示，血小板活化相关生物标志物如 P-选择素、IL-8、5-羟色胺的释放可被 SMYAD 加减化裁及其活性成分抑制，以上作用是否与干预脓毒症期间血小板活化相关仍有待深入研究^[8,38,68]。近年来，多种细胞模型和类器官被应用于疾病病理研究和药物活性筛选；如一项前沿研究运用小鼠肠道类器官成功揭示中药制剂 STW5-II 的多种抗炎和紧密连接保护活性^[81]。丰富的体外模型为探究 SMYAD 加减化裁抗脓毒症的作用机制开辟了新路径。

SMYAD 作为一种治疗脓毒症的潜在中药，辨证施治，通过精准的加减化裁，实现对临床不同症状患者的针对性治疗，体现了中医药治疗脓毒症的特色和优势。而西医治疗脓毒症，在精准诊断、急性期管理上具有优势，如严重肺功能障碍的脓症患者可应用体外膜肺氧合技术，暂时全部或部分替代肺功能，为治疗争取时间。一项中西医结合治疗烧伤脓毒症患者的临床观察显示，观察组临床总有效率和实验室指标均明显优于对照组^[82]。中西医结合治疗脓毒症同时整合中西医的特长，不仅具有显著的临床优势，更代表着未来脓毒症治疗的发展方向。总之，在对抗脓毒症这一严重危害全人类健康的疾病，经典名方 SMYAD 的古为今用有望发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, *et al.* The third

- international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Stevenson E K, Rubenstein A R, Radin G T, *et al.* Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 625-631.
- [3] Jeon K, Na S J, Oh D K, *et al.* Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: A multicenter cohort study in Korea [J]. *Acute Crit Care*, 2019, 34(3): 179-191.
- [4] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, *et al.* Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 791-798.
- [5] 薛涵予, 王泽秀. 中医化瘀解毒扶正法治疗脓毒症思路探讨 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(1): 70-72.
- [6] 郭敬, 车前子, 李慧珍, 等. 基于中医理论确立古代经典名方化裁方功能主治的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(7): 1156-1160.
- [7] 陈毅恒, 许二平, 谢忠礼. 经方化裁方法探析 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5244-5248.
- [8] Cai Z H, He J J, Jiang J, *et al.* Systematic investigation of the material basis, multiple mechanisms and quality control of Simiao Yong'an Decoction combined with antibiotic in the treatment of sepsis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154910.
- [9] Hu X S, Li H J, Fu L J, *et al.* The protective effect of hyperin on LPS-induced acute lung injury in mice [J]. *Microb Pathog*, 2019, 127: 116-120.
- [10] Niu L, Wang L, He X L, *et al.* Renoprotective effects of ferulic acid mediated by AMPK α 1 against lipopolysaccharide-induced damage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109703.
- [11] Zhao H, Lin X, Chen Q F, *et al.* Quercetin inhibits the NOX2/ROS-mediated NF- κ B/TXNIP signaling pathway to ameliorate pyroptosis of cardiomyocytes to relieve sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 477: 116672.
- [12] 谢盈戔, 刘璐, 李渊芳, 等. 基于网络药理学的四妙勇安汤在血管新生中的作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4319-4330.
- [13] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50.
- [14] Vincent J L, Sakr Y, Sprung C L, *et al.* Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(2): 344-353.
- [15] 张静雯, 庞燕, 耿男, 等. 病毒性脓毒症的研究进展与启发 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 270-274.
- [16] 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.
- [17] Hu Q H, Hao C P, Tang S J. From sepsis to acute respiratory distress syndrome (ARDS): Emerging preventive strategies based on molecular and genetic researches [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20200830.
- [18] Mehta Y, Dixit S B, Zirpe K, *et al.* Therapeutic approaches in modulating the inflammatory and immunological response in patients with sepsis, acute respiratory distress syndrome, and pancreatitis: An expert opinion review [J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e18393.
- [19] Kumar V. Toll-like receptors in sepsis-associated cytokine storm and their endogenous negative regulators as future immunomodulatory targets [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B): 107087.
- [20] 王靖怡. 齐文升教授治疗脓毒症弥散性血管内凝血证-效-方药研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [21] Muth H, Maus U, Wygrecka M, *et al.* Pro- and antifibrinolytic properties of human pulmonary microvascular versus artery endothelial cells: Impact of endotoxin and tumor necrosis factor- α [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 217-226.
- [22] Ma A C, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 415-420.
- [23] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [24] Vanhoutte P M. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(Suppl J): J7-J15.
- [25] Steinert M, Ramming I, Bergmann S. Impact of von Willebrand factor on bacterial pathogenesis [J]. *Front Med*, 2020, 7: 543.
- [26] Iba T, Umemura Y, Wada H, *et al.* Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(8): 788-797.
- [27] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137.
- [28] Liu D, Huang S Y, Sun J H, *et al.* Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56.
- [29] Bennett C F, Latorre-Muro P, Puigserver P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. *Nat Rev Mol Cell*

- Biol*, 2022, 23(12): 817-835.
- [30] 李莉, 马涛, 胡文全, 等. 线粒体在脓毒症淋巴细胞凋亡中的作用 [J]. 中华外科杂志, 2010, 48(16): 1243-1246.
- [31] 徐慕娟, 王玉妹, 侯静静, 等. 基于“虚-毒-瘀-神”论治脓毒症 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 640-643.
- [32] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [33] 杨飞宇, 郭力恒, 张敏州, 等. 基于“四证四法”辨治脓毒症心肌病的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4263-4268.
- [34] 时忠和, 郭庆敏, 崔晓辉, 等. 四妙勇安汤的临床妙用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(67): 30.
- [35] 何宝峰, 马新换, 毕映燕, 等. 四妙勇安汤药理作用及在周围血管疾病中的临床研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 144-147.
- [36] 李慧宇, 孙晖, 张爱华, 等. 四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(4): 393-397.
- [37] 张婷, 丁辉, 施京红, 等. 四妙勇安汤对糖尿病足影响研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 213-216.
- [38] 李淑芳, 闫国良, 陈织耕. 加味四妙勇安汤对脓毒症患者凝血功能紊乱的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1): 23-26.
- [39] 熊兴江. 基于重症病例及现代病理生理机制的四妙勇安汤方证条文内涵解读及其治疗糖尿病足伴感染、脓毒症、动脉硬化性闭塞症等急危重症体会 [J/OL]. 中国中药杂志, [2024-09-25]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20240924.501>.
- [40] 孙克寒. 基于正常和 ApoE^{-/-}小鼠 AS 模型的四妙勇安汤多组分药代动力学比较研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [41] 周靖惟, 张星, 李莎, 等. 基于“入血成分-复方功效-靶点通路”的四妙勇安汤潜在质量标志物研究 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7795-7807.
- [42] Hou Y P, Li J, Ding Y, *et al.* Luteolin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by activating alveolar epithelial sodium channels via cGMP/PI3K pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114654.
- [43] Rosa S I, Rios-Santos F, Balogun S O, *et al.* Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(1): 9-17.
- [44] He F, Gao F J, Cai N, *et al.* Chlorogenic acid enhances alveolar macrophages phagocytosis in acute respiratory distress syndrome by activating G protein-coupled receptor 37 (GPR 37) [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154474.
- [45] Mir S M, Ravuri H G, Pradhan R K, *et al.* Ferulic acid protects lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing inflammatory events and upregulating antioxidant defenses in BALB/C mice [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 100: 304-315.
- [46] Tang X M, Liu J Q, Yao S, *et al.* Ferulic acid alleviates alveolar epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting ferroptosis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 2286-2294.
- [47] Lu Y W, Hao R J, Hu Y C, *et al.* Harpagide alleviate neuronal apoptosis and blood-brain barrier leakage by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in Angiotensin II-induced microglial activation *in vitro* [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348: 109653.
- [48] Gu J R, Ran X F, Deng J, *et al.* Glycyrrhizin alleviates sepsis-induced acute respiratory distress syndrome via suppressing of HMGB1/TLR9 pathways and neutrophils extracellular traps formation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108730.
- [49] Kim Y M, Kim H J, Chang K C. Glycyrrhizin reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 cells and endotoxemic mice by p38/Nrf2-dependent induction of HO-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 112-118.
- [50] Kong D L, Wang Z F, Tian J, *et al.* Glycyrrhizin inactivates Toll-like receptor (TLR) signaling pathway to reduce lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting TLR2 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4597-4607.
- [51] 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.
- [52] Zhao F, Fang Y, Deng S X, *et al.* Glycyrrhizin protects rats from sepsis by blocking HMGB1 signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9719647.
- [53] 丁岗强, 康谊, 刘俊平, 等. 甘草甜素对脓毒症小鼠急性肺损伤保护作用的实验研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4742-4744.
- [54] 梁龙鑫, 任璐彤, 刘婷婷, 等. 基于多途径联合效应的甘草防治脓毒症活性成分筛选及作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3524-3533.
- [55] 于红红, 李芳, 罗瑞熙, 等. 四妙勇安汤含药血清对 LPS 诱导的 M1/M2 巨噬细胞极化及 NF- κ B/NLRP3 通路的影响 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39(4): 320-325.
- [56] 于红红, 吴玛莉, 张智伟, 等. 四妙勇安汤含药血清对

- 巨噬细胞 TLR4/MyD88 信号通路及其下游炎症因子的影响 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32(6): 519-522.
- [57] 李光辉, 张军平, 丁义, 等. 四妙勇安汤抑制血管内皮细胞 P-选择素、NF- κ B 表达的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 2058-2060.
- [58] 陈乾, 王帝, 张定一, 等. 炎调方调控 Rho/ROCK 信号通路对脓毒症急性胃肠损伤小鼠肠上皮细胞凋亡的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 16-24.
- [59] 霍雁, 汪海慧, 陈乾, 等. 炎调 II 号方对脓毒症大鼠凝血功能的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 95-99.
- [60] Xu G, Fu S B, Zhan X Y, *et al.* Echinatin effectively protects against NLRP3 inflammasome-driven diseases by targeting HSP90 [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(2): e134601.
- [61] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 490-495.
- [62] 吴柳, 蒋永艳, 刘微, 等. 槲皮素通过 PI3K/Akt/mTOR 通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 238-243.
- [63] Zhang B B, Zeng M N, Wang Y Y, *et al.* Oleic acid alleviates LPS-induced acute kidney injury by restraining inflammation and oxidative stress via the Ras/MAPKs/PPAR- γ signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153818.
- [64] 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.
- [65] 范芳芳, 王燕, 董雪, 等. 刺甘草查尔酮调节自噬和 NLRP3 炎症小体减轻脓毒症心肌损伤 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(4): 361-365.
- [66] Mai J Y, He Q Q, Liu Y T, *et al.* Hyperoside attenuates sepsis-induced acute lung injury (ALI) through autophagy regulation and inflammation suppression [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 1257615.
- [67] 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.
- [68] Yao W L, Zhang L, Hua Y L, *et al.* The investigation of anti-inflammatory activity of volatile oil of *Angelica sinensis* by plasma metabolomics approach [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 269-277.
- [69] 张星, 赖文静, 林夏, 等. Box-Behnken 设计-响应面法优化经典名方四妙勇安汤煎煮工艺研究 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3109-3119.
- [70] Zheng H R, Hu X H. Computational intelligence in bioinformatics and biomedicine [J]. *Methods*, 2024, 227: 58-59.
- [71] Tan Y Y, Huang Z H, Liu Y Y, *et al.* Integrated serum pharmacochimistry, 16S rRNA sequencing and metabolomics to reveal the material basis and mechanism of Yinzhihuang Granule against non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116418.
- [72] 沈雨宇, 牛梦伟, 杨小英, 等. 四妙勇安汤通过 MEK 1/2-ERK1/2 途径改善尿酸钠诱导大鼠痛风性关节炎的作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(7): 1572-1582.
- [73] 朱春胜, 聂安政, 王笑, 等. 中药量效关系的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1708-1712.
- [74] 惠梦雨, 刘平, 张华. 药动学-药效学结合模型在中医药领域中的应用与展望 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(2): 40-45.
- [75] 付晨菲, 梁群, 王广军, 等. 中药防治脓毒症急性肺损伤的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2024, 33(1): 169-171.
- [76] Chen W Y, Yang F F, Li C, *et al.* Comparison of plasma and pulmonary availability of chlorogenic acid, forsythiaside A and baicalin after intratracheal and intravenous administration of Shuang-Huang-Lian injection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114082.
- [77] 高萍, 许伟明, 胡镜清, 等. 四妙勇安汤治疗冠心病临床和机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(21): 3116-3121.
- [78] Iba T, Levy J H. Inflammation and thrombosis: Roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [79] 江贵军, 吕菁君. 血小板活化及其相关免疫反应在脓毒症中的作用 [J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(3): 271-276.
- [80] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [81] Elbadawi M, Ammar R M, Aziz-Kalbhenn H, *et al.* Anti-inflammatory and tight junction protective activity of the herbal preparation STW 5-II on mouse intestinal organoids [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153589.
- [82] 张立辉. 中西医结合治疗烧伤脓毒症 50 例临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(22): 119-121.

[责任编辑 赵慧亮]