

乌梅汤治疗哮喘的作用机制网络药理学及临床验证研究*

周洁¹ 胡珀² 黄青¹ 王旭东^{1△}

(1.江苏省南通市第一人民医院,江苏 南通 226001;2.南通大学,江苏 南通 226019)

中图分类号:R562.2⁵ 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)03-0393-06

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.03.004

【摘要】 目的 基于网络药理学探讨乌梅汤治疗哮喘的作用机制。**方法** 使用TCMSP、OMIM、GeneCards等数据库筛选出WMD治疗哮喘的活性化合物、作用靶点,使用STRING数据库建立PPI关系,使用Bioconductor软件包进行KEGG通路富集分析,使用Cytoscape 3.7.0软件可视化处理。选择哮喘患者70例,随机分为对照组(常规治疗)和研究组(常规+乌梅汤治疗)各35例。比较两组患者炎症指标[白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],哮喘控制测试(ACT)和安全性。**结果** 筛选得到JUN、MAPK、Akt、IL-6等关键靶点164个,槲皮素、山柰酚、豆甾醇、 β -谷甾醇等关键成分65个。IL-17信号通路、TNF信号通路可能是关键信号通路。两组患者IL-17、IL-6、TNF- α 均下降,且研究组明显低于对照组($P<0.05$)。两组患者ACT评分均升高,且研究组明显高于对照组($P<0.05$);两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乌梅汤可通过槲皮素等关键成分下调IL-17信号通路中的IL-17、IL-6和TNF- α 等靶点表达,从而控制哮喘发作,且无明显不良反应。

【关键词】 哮喘 乌梅汤 作用机制 临床疗效 网络药理学

Network Pharmacological Study on the Mechanism and Clinical Efficacy of Wumei Decoction in Treating Asthma Zhou Jie, Hu Po, Huang Qing, Wang Xudong. Nantong First People's Hospital, Jiangsu, Nantong 226001, China.

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of Wumei Decoction(WMD) in treating asthma based on network pharmacology. **Methods:** TCMSP, OMIM, GeneCards databases were used to screen active compounds and targets. The String database was used to establish a PPI relationship, and Bioconductor Bio Information Package was used to perform KEGG pathway enrichment analysis, which were visualized through the Cytoscape 3.7.0 software. A total of 70 asthma patients were selected and randomly divided into the control group (treated by a routine treatment) and the study group (treated by WMD on the basis of routine treatment), 35 cases in each group. Inflammatory indicators including interleukin-17(IL-17), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor alpha(TNF- α), ACT scores and safety were compared. **Results:** 1) A total of 164 key targets such as JUN, MAPK, AKT, and IL-6 were screened, and 65 key components such as quercetin, kaempferol, stigmasterol, and β -sitosterol were obtained. IL-17 signaling pathway and TNF signaling pathway might be the key signaling pathways. 2) The levels of IL-17, IL-6 and TNF- α in the two groups were decreased, and those of the study group was significantly lower than those of the control group($P<0.05$). The ACT scores of the two groups were increased, and that of the study group was significantly higher than that of the control group($P<0.05$). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** WMD can down-regulate the expression of targets such as IL-17, IL-6 and TNF- α in the IL-17 signaling pathway through key components such as quercetin, thereby controlling asthma attacks without obvious adverse reactions.

【Key words】 Asthma; Wumei Decoction; Mechanism; Clinical efficacy; Network pharmacology

哮喘是呼吸科常见疾病之一,以反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽为主要临床症状,长期抗感染治

疗是本病的治疗基础^[1]。本病属中医“哮病”“喘证”范畴,其在夜间或清晨发作、加剧,与中医“厥阴病欲解时”相似,以寒热错杂、阴阳不相衔接为主要病机^[2]。乌梅汤出自《伤寒论》,由乌梅、当归、附子、干姜、桂枝、花椒、黄柏、黄连、人参、细辛组成,具有寒热并调、衔接

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82004304)

△通信作者(电子邮箱:huangq1104@163.com)

阴阳的功效。原方用于治疗蛔厥证,现代临床拓展到不寐、哮喘、肿瘤等多种疾病,并取得良好效果^[3-5]。现代药理学研究显示,本方可通过多途径达到抗炎的作用,用于哮喘具有一定的临床疗效^[6-8]。前期研究发现,乌梅汤可改善哮喘患者急性发作症状和肺功能,控制哮喘病情^[9]。本研究通过网络药理学初探乌梅汤治疗哮喘的可能机制,并通过临床进行验证。

1 网络药理学

1.1 乌梅汤化学成分及作用靶点的获取 以“乌梅、当归、附子、干姜、桂枝、花椒、黄柏、黄连、人参、细辛”为关键词,在中药系统药理学技术平台(TCMSP)平台(<http://tcmbspw.com/tcmbsp.php>)对药物成分进行筛选,筛选条件为:口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18。收集TCMSP数据库中的靶点,通过UniProt数据库(<http://www.uniprot.org>)将靶点蛋白校正为官方名称,限定物种为人类。

1.2 哮喘靶点的获取 以“asthma”为关键词,在GeneCard(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://omim.org/>)数据库中检索哮喘相关疾病靶点,剔除重复基因。

1.3 乌梅汤治疗哮喘作用靶点及成分的获取 将“1.1”项下得到的乌梅汤药物靶点与“1.2”项下得到的哮喘疾病靶点取交集,得到乌梅汤治疗哮喘的关键靶点。

1.4 复方-有效化合物-作用靶点-疾病网络构建 将乌梅汤的有效成分与“1.3”项下筛选得到的关键靶点导入Cytoscape3.7.0软件进行可视化处理,构建有效化合物-作用靶点网络。再对得到的作用网络进行网络拓扑学分析,其中节点度值(Degree)和中介中心度(Betweenness centrality)的值越大,说明该“节点”在网络中越重要。

1.5 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 将“1.3”项下得到的关键靶点导入STRING数据库获取作用靶点之间的相互作用关系。设置“Organism”设为“Homo sapiens”,设置“Hide disconnected nodes in the network”,“minimum required interaction score”设为“Highest confidence(0.900)”,其余为系统默认参数,建立PPI网络。将上述PPI关系数据导入Cytoscape 3.7.0软件进行可视化处理,构建PPI网络。认定度值大于2倍平均度值为核心靶标蛋白,并采用Excel绘制蛋白排序信息条形图。

1.6 GO功能及KEGG通路富集分析 将乌梅汤治疗哮喘作用靶点的编码基因导入Bioconductor生物信息软件包(<http://www.bioconductor.org/>),以 $P < 0.01$ 进行GO功能及KEGG通路富集分析,得到乌梅汤有效化合物作用靶点的主要生物功能及发挥治疗哮喘的潜在作

用机制,根据排序绘制气泡图和条形图。

2 临床研究

2.1 病例选择 选择2021年4月至2022年4月于我院住院治疗的哮喘(痰热壅肺证)患者70例。所有患者均符合《支气管哮喘防治指南(2020年版)》的疾病诊断标准^[10],均自愿参与并签署知情同意书。同时排除:肺系其他疾病,如肺癌、支气管扩张等;真菌感染;慢性腹泻;严重心、肝、肾功能不全;凝血功能异常;药物过敏;不能配合研究。按随机数字表法分为对照组和研究组各35例。对照组男性20例,女性15例;平均年龄(64.65 ± 7.79)岁;平均病程(17.24 ± 5.56)年;合并高血压病11例,2型糖尿病6例,脑梗死5例,心功能不全5例,肾功能不全3例。研究组男性22例,女性13例;平均年龄(66.36 ± 7.85)岁;平均病程(18.07 ± 5.82)年;合并高血压病9例,2型糖尿病7例,脑梗死5例,心功能不全3例,肾功能不全4例。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

2.2 治疗方法 两组患者均给予抗炎、解痉平喘等西医常规治疗。研究组加予乌梅汤(本院中药房提供)治疗,组成:乌梅30 g,当归10 g,附子3 g,干姜15 g,桂枝10 g,花椒10 g,黄柏10 g,黄连10 g,人参10 g,细辛3 g。水煎,每日1剂,早晚分服。两组疗程均为10 d。

2.3 观察指标 1)白细胞介素-17(IL-17)信号通路相关的炎症指标:包括IL-17、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。取患者清晨空腹血5 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测IL-17、IL-6和TNF- α 。2)哮喘控制测试(ACT):本测试包括生活影响、呼吸困难、睡眠、急救用药和自我评估5个问题,每个问题0~5分,总分0~25分,分数越高,代表控制越好^[11]。3)不良反应:记录患者临床出现的不良反应,如皮疹、腹泻、呕吐、心率加快、肝肾功能损害等。

2.4 统计学处理 应用SPSS25.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较给予独立样本 t 检验,组内比较给予配对样本 t 检验。离散型数据给予 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 乌梅汤中有效成分及作用靶点 见图1、表1。乌梅汤的作用靶点有208个,哮喘的疾病靶点有7 800个,将两者取交集得到乌梅汤治疗哮喘的关键靶点164个,乌梅汤的关键成分共65个。

3.2 有效成分-作用靶点网络分析 见图2。有效成分-作用靶点网络共有229个节点,595条边。网络拓扑学分析结果显示,该网络节点的平均度值为7.429,平均中介中心度为0.008 3。根据节点度值、平均中

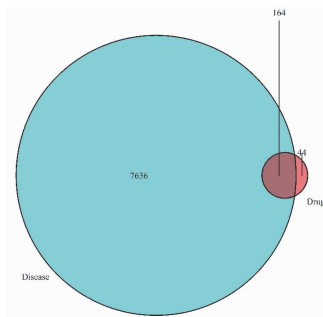


图1 乌梅汤作用靶点与哮喘靶点交集图

介中心度等网络拓扑学特征进行核心节点的筛选,结果显示:MOL000098、MOL000422、MOL000449、MOL000358、MOL000790、MOL001455、MOL002651、MOL002670、MOL000787、MOL002903、MOL001460、MOL002962、MOL002662、MOL000785、MOL003648、MOL002904等有效化合物大于2倍平均度值。环加氧酶2 (PTGS2)、环加氧酶1 (PTGS1)、SCN5A、NCOA2、ADRB2、CALM1、ADRA1B、AR、CHRM3、PRSS1、ESR1、CHRM1、PGR、F7作用靶点大于2倍平均度值,

表1 乌梅汤中有效化合物

编号	化合物	编号	化合物
MOL000073	ent-Epicatechin	MOL002666	Chelerythrine
MOL000098	quercetin	MOL002668	Worenine
MOL000358	beta-sitosterol	MOL002670	Cavidine
MOL000359	sitosterol	MOL002672	Hericenone H
MOL000422	kaempferol	MOL002879	Diop
MOL000449	Stigmasterol	MOL002881	Diosmetin
MOL000492	(+)-catechin	MOL002894	berberrubine
MOL000785	palmitate	MOL002897	epiberberine
MOL000787	Fumarate	MOL002903	(R)-Canadine
MOL000790	Isocorypalmine	MOL002904	Berlambine
MOL000953	CLR	MOL002907	Corchoroside A _{qt}
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	MOL002962	(3S)-7-hydroxy-3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)chroman-4-one
MOL001131	phellamurin _{qt}	MOL003648	Inermin
MOL001454	berberine	MOL004576	taxifolin
MOL001455	(S)-Canadine	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol
MOL001458	coptisine	MOL005308	Aposiopolamine
MOL001460	Cryptopin	MOL005317	Deoxyharringtonine
MOL001558	sesamin	MOL005318	Dianthramine
MOL001736	(-)-taxifolin	MOL005320	arachidonate
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	MOL005321	Frutinine A
MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	MOL005344	ginsenoside rh2
MOL002388	Delphin _{qt}	MOL005348	Ginsenoside-Rh4 _{qt}
MOL002392	Deltoin	MOL005356	Girinibin
MOL002395	Deoxyandrographolide	MOL005376	Panaxadiol
MOL002398	Karanjin	MOL005384	suchilactone
MOL002464	1-Monolinolein	MOL005399	alexandrin _{qt}
MOL002501	[(1S)-3-[(E)-but-2-enyl]-2-methyl-4-oxo-1-cyclopent-2-enyl] (1R,3R)-3-[(E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate	MOL005438	campesterol
MOL002514	Sexangularetin	MOL006422	thalifendine
MOL002641	Phellavin _{qt}	MOL008601	Methyl arachidonate
MOL002643	delta 7-stigmastanol	MOL009849	ZINC05223929
MOL002644	Phellopterin	MOL012140	4,9-dimethoxy-1-vinyl-8b-carboline
MOL002651	Dehydrotanshinone II A	MOL012141	Caribine
MOL002662	rutaecarpine		

在网络中具有重要作用。以上成分及作用靶点可能为乌梅汤治疗哮喘主要的有效成分及作用靶点。

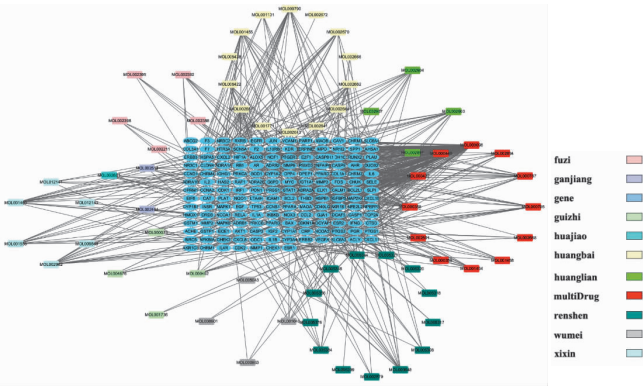


图2 成分-靶点网络

3.3 PPI 网络分析 乌梅汤中有效成分对应的作用靶点PPI网络共有136个节点、1 024条边,平均度值为7.529。其中,各节点表示作用靶点,每条边表示作用靶点之间的相互作用关系,边数越多表示该节点对应的作用靶点越重要,见图3。根据各节点的度值绘制大于平均度值的关键作用靶点的信息条形图(取前30),结果见图4。由图4可知,TP53、JUN、MAPK1、AKT1、RELA、ESR1、FOS、IL- 6、MAPK8、EGFR、CCND1、RB1、CDKN1A、MYC、NCOA1、RUNX2度值较大,在PPI网络中起着重要的联系作用,可能是其发挥抗哮喘作用的关键作用靶点。

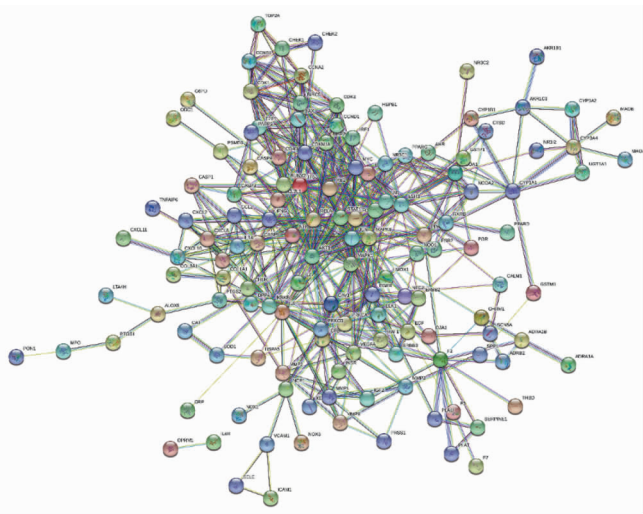


图3 乌梅汤有效化合物作用靶点PPI网络

3.4 GO 功能分析 采用P值和基因富集数量综合过滤,对其进行排序,取排名前20的条目绘制气泡图,结果见图5A-5C。由图5A-5C可见,乌梅汤可以通过影响多种生物学功能来发挥其治疗哮喘的功效,主要富集于DNA信号转录传导、受体结合、细胞因子活性等方面。

3.5 KEGG 通路富集分析 KEGG通路富集分析共获

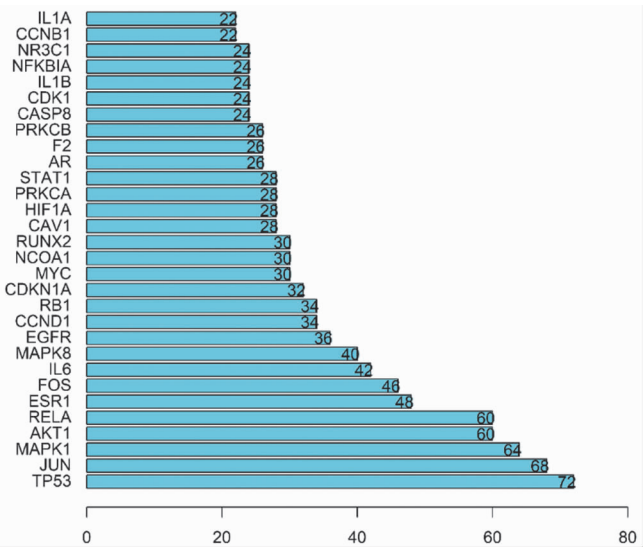


图4 PPI网络作用靶点的排序图

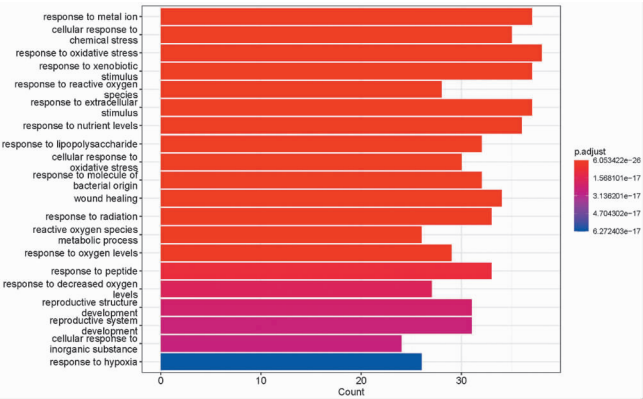


图5A BP GO功能分析结果

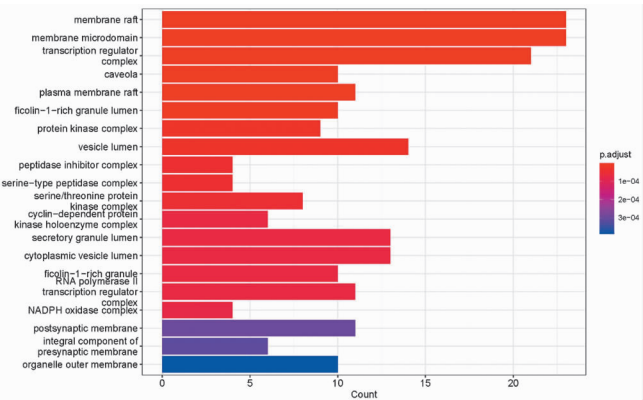


图5B CC GO功能分析结果

得182条通路,均具有显著意义。采用P值和基因富集数量综合过滤,对其进行排序,取排名前20的条目绘制柱状图及气泡图,结果见图6A、6B。

3.6 两组治疗前后IL-17信号通路相关炎症指标与ACT评分比较 见表2。治疗前两组IL-17、IL-6、TNF- α 和ACT评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者IL-17、IL-6、TNF- α 均下降,ACT评分均升高,差异具有统计学意义($P <$

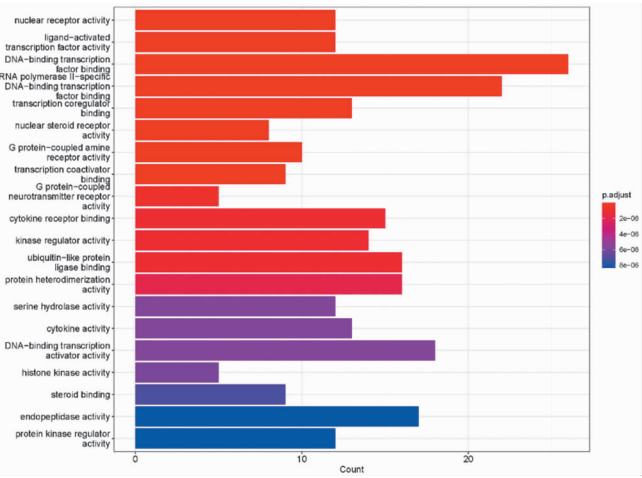


图5C MF GO功能分析结果

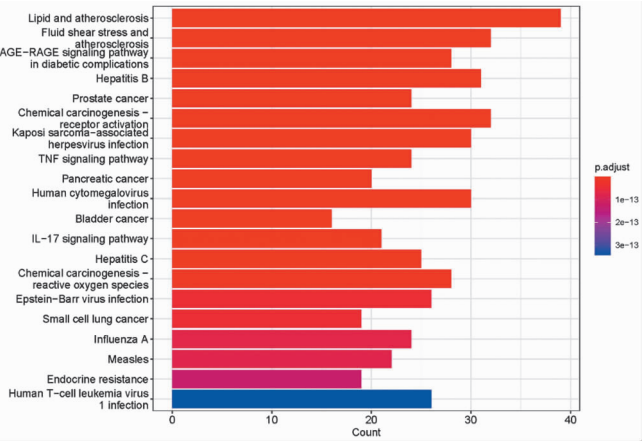


图6A KEGG通路富集分析结果柱状图

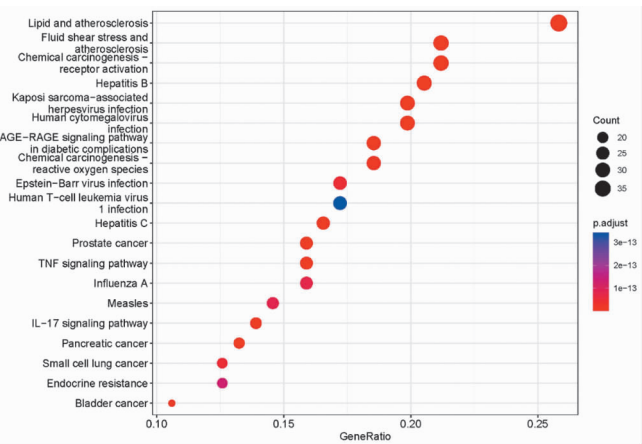


图6B KEGG通路富集分析结果气泡图

0.05)。研究组治疗后 IL-17、IL-6、TNF- α 低于对照组，ACT 评分高于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.7 安全性评价 对照组出现腹泻 2 例，皮疹 1 例，对症治疗后好转；研究组出现腹泻 3 例，对症治疗后好转，少量频服后未再腹泻。两组不良反应比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表2 两组治疗前后炎症指标与 CAT 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-17(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	ACT评分(分)
研究组	治疗前	9.19 $\pm$ 2.81	17.38 $\pm$ 2.39	153.96 $\pm$ 86.05	10.96 $\pm$ 5.85
(n=35)	治疗后	6.25 $\pm$ 2.28 ^a Δ	5.62 $\pm$ 2.51 ^a Δ	72.37 $\pm$ 34.82 ^a Δ	18.57 $\pm$ 6.73 ^a Δ
对照组	治疗前	9.48 $\pm$ 2.41	16.63 $\pm$ 2.65	162.24 $\pm$ 73.34	11.24 $\pm$ 5.14
(n=35)	治疗后	7.67 $\pm$ 2.26 ^a	7.70 $\pm$ 2.37 ^a	97.13 $\pm$ 45.71 ^a	15.13 $\pm$ 5.59 ^a

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较， $\Delta P<0.05$ 。

4 讨论

截止 2015 年，我国哮喘的总体发生率为 4.2%，伴有气流受限的哮喘患病率为 1.1%^[12]。目前认为，哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病，不能根治，但可以较好控制。由于气道慢性炎症是哮喘的基本特征，因此糖皮质激素是控制哮喘最有效的药物，其中吸入型糖皮质激素更是长期治疗的首选药物，目前常与长效 β 2 受体激动剂 (LABA) 联用^[1, 10]，极大改善了哮喘控制水平。尽管如此，临床仍有部分患者在规范治疗的情况下，哮喘反复发作，不易控制。中医临床应用脏腑辨证治疗哮喘时亦疗效欠佳。由于本病常在夜间发作，顾植山教授结合六经辨证，创新性地将哮喘与“厥阴病欲解时”联系起来，临床应用乌梅汤治疗该病屡获奇效^[13]。江苏省中医院史锁芳教授经过多年临床经验，总结出乌梅汤治疗夜间发作哮喘的应用指征：一是发病时间在“厥阴病欲解时”，二是有口渴、心烦、手足发凉等上热下寒、“阴阳气不相顺接”的厥阴病特征^[2, 9]。本研究团队在前期的临床试验中发现，乌梅汤可显著改善哮喘患者的控制水平和肺功能^[9]，但治疗夜间哮喘的作用机制尚不清晰。

网络药理学认为，药物是以“多成分-多靶标-多疾病”的方式作用于人体的，为复杂中药复方的药效物质基础、作用靶点与作用机制的研究提供了新思路。近年来越来越多的学者将其应用到中药复方的研究中。本研究网络药理学研究示，乌梅汤治疗哮喘的关键成分包括槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇等，关键靶点包括 JUN、MAPK、Akt、IL-6 等，与哮喘相关的信号通路有 IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。许成辰等研究发现，槲皮素可抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症指标的表达式，对支气管哮喘小鼠模型的疗效与孟鲁司特相当^[14]。IL-17 是一种促炎因子，可激活 MAPK、NF- κ B 等信号通路，其本身具有促进气道炎症反应和气道重塑的作用^[15-16]。IL-17 被认为是糖皮质激素不敏感哮喘的治疗靶点^[17]，因此本研究对 IL-17 通路进行临床验证。

临床研究结果示，两组患者 IL-17、IL-6、和 TNF- α 评分均显著下降 ($P<0.05$)，且研究组显著低于对照组 ($P<0.05$)，两组患者 ACT 评分均显著升高，且研究组高于对照组 ($P<0.05$)，提示 WMD 可能通过 IL-17 信号通路下调 IL-17、IL-6、TNF- α 的表达，从而改善哮

喘控制水平。两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$),提示WMD具有良好的安全性。

综上所述,乌梅丸中的槲皮素等成分可能通过IL-6、IL-17等靶点调控IL-17信号通路,从而达到治疗哮喘的作用。本研究在符合伦理要求下,基于人体的临床试验初步证实了WMD可能通过IL-17信号通路治疗哮喘,具有临床指导价值,但其具体的机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] MAUER Y, TALIERCIO RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines[J]. Cleve Clin J Med, 2020, 87(9): 569-575.
- [2] 史锁芳. 从“厥阴病欲解时”探讨乌梅丸证治特点[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 121-123.
- [3] 咎忠成, 霍丽平. 应用五运六气化裁乌梅丸治厥阴不寐验案[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(11): 2144-2146, 2156.
- [4] 刘宇飞, 安甜, 余红, 等. 乌梅丸治疗乳腺癌肺转移的药理机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 193-201.
- [5] 张恒, 宋琪, 张葆青. 从“厥阴病欲解时”论治小儿咳嗽变异性哮喘[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1462-1463, 1476.
- [6] 张宏, 吴贤波, 朱海燕, 等. 防风-乌梅配伍对哮喘模型小鼠气道重塑的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2444-2447, 2574.
- [7] 徐佑东, 张艳, 孟宪丽, 等. 基于反向对接法的黄连碱抗炎机制分子模拟研究[J]. 中药与临床, 2016, 7(2): 56-60.
- [8] ZHANG Z, SHEN P, LIU J, et al. In vivo study of the efficacy of the essential oil of zanthoxylum bungeanum pericarp in dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(16): 3311-3319.
- [9] 史锁芳, 胡珀, 胡念芬. 基于“厥阴欲解时”理论评价乌梅丸治疗夜间哮喘的临床疗效[J]. 西部中医药, 2022, 35(6): 103-106.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [11] NATHAN RA, SORKNESS CA, KOSINSKI M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 59-65.
- [12] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.
- [13] 老膺荣, 唐泽彦, 蒋俊民, 等. 学习顾植山“辨象-辨时-握机”运用乌梅丸体会[J]. 新中医, 2013, 45(7): 196-198.
- [14] 许成辰, 徐婷贞, 张敏, 等. 槲皮素对支气管哮喘模型小鼠 NLRP3/caspase-1炎症小体的抑制作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 899-903.
- [15] TSAI HC, VELICHKO S, HUNG LY, et al. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection[J]. Clin Dev Immunol, 2013: 267971.
- [16] CHANG Y, AL ALWAN L, RISSE PA, et al. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation[J]. FASEB J, 2012, 26(12): 5152-5160.
- [17] MORISHIMA Y, ANO S, ISHII Y, et al. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma[J]. Clin Dev Immunol, 2013: 609395.

(收稿日期 2022-09-08)

(上接第 381 页)

- [24] 王天宝, 马冬璞, 刘毓, 等. 黄芪甲苷对急性心力衰竭大鼠心肌线粒体能量代谢的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(4): 884-891.
- [25] 谢静, 龚易昕悦, 丁立生, 等. 黄芪及其活性成分对脓毒症临床和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2502-2510.
- [26] 聂取, 李梦非, 王洪新. 黄芪甲苷对脂多糖诱导的小鼠脓毒症心肌病及过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(2): 189-193.
- [27] HOLLENBERG SM, SINGER M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18: 424-434.
- [28] CHEN L, LIU P, FENG X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21: 3178-3189.
- [29] LIU J, LI JH, TIAN PG, et al. HS attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. Exp Ther Med, 2019, 17: 4064-4072.
- [30] 卓萃, 史家欣, 李小民. PI3K/AKT/mTOR信号通路对脓毒症中细胞自噬的调控研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(11): 1927-1929.
- [31] 张琪, 山峰. p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路在脓毒症器官功能障碍中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(2): 291-296.
- [32] 罗苑苑, 林新峰, 岳金芳, 等. 从p38MAPK途径探讨参附注射液对脓毒症大鼠心功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3): 394-397.
- [33] ZHU CL, YAO RQ, LI LX, et al. Mechanism of mitophagy and its role in sepsis induced organ dysfunction: A review[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 664896.

(收稿日期 2022-09-29)