

基于TLR4信号通路探讨中医药干预急性胰腺炎研究进展

罗佐媚¹, 王宇青¹, 陈南¹, 韩冰洁¹, 黎丽群², 刘礼剑², 陈广文², 杨成宁^{2*}

(1. 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530001;

2. 广西中医药大学 第一附属医院, 南宁 530001)

[摘要] 急性胰腺炎(AP)是临床常见的消化急腹症之一,具有起病急,发展快,病情凶险,致死率高等特点。疾病早期如果不及及时进行干预,后期可向重症急性胰腺炎发展,损害长期生活质量,给患者及家属带来严重的经济负担。该病发病机制比较复杂,至今尚未被完全阐述清楚。AP的产生和发展与多种信号通路的共同参与密不可分。其中,Toll样受体4(TLR4)作为一种跨膜信号转导受体,可介导免疫应答和炎症反应,在AP发生发展中发挥关键作用。中医药可以多靶点,多效应,多给药方式等特点调控TLR4信号通路,抑制炎症反应,而有效干预AP的进展,已逐渐成为防治AP的新热潮。大量研究表明,中医药防治AP具有明显的优势,其可通过调控TLR4信号通路,加强免疫抵抗和防御,抑制炎症反应而有效治疗AP,并取得了一定的研究进展,但目前仍缺乏对中医药调控TLR4信号通路治疗AP的全面综述。故文章就近年来关于中医药调控TLR4信号通路的相关文献进行系统性梳理阐述,以期对AP的治疗及进一步的药物开发提供新的思路。

[关键词] 急性胰腺炎; 中医药; Toll样受体4(TLR4)信号通路; 研究进展

[中图分类号] R242;R2-0;R2-031;R972;R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)09-0263-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241291

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240307.1343.005>

[网络出版日期] 2024-03-09 14:01:11

Traditional Chinese Medicine Intervention in Acute Pancreatitis Based on TLR4 Signaling Pathway: A Review

LUO Zuomei¹, WANG Yuqing¹, CHEN Nan¹, HAN Bingjie¹, LI Liquan²,

LIU Lijian², CHEN Guangwen², YANG Chengning^{2*}

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Acute pancreatitis (AP) is one of the most clinically common acute digestive disorders characterized by quick onset, rapid progression, severe condition, and high mortality. If the disease is not timely intervened in the early stage, it can develop into severe AP in the later stage, which damages the long-term quality of life and brings serious economic burden to patients and their families. However, the pathogenesis of this disease is complex and has not been fully explained. The generation and development of AP is closely related to many signaling pathways. Among them, Toll-like receptor 4 (TLR4), as a transmembrane signal transduction receptor, can mediate immune response and inflammatory response, and play a key role in the occurrence and development of AP. Traditional Chinese medicine (TCM) can regulate the TLR4 signaling pathway with multiple targets, multiple effects, and multiple administration methods to inhibit inflammatory response, and effectively intervene in the progression of AP, which has gradually become a new craze for preventing and treating AP.

[收稿日期] 2023-12-29

[基金项目] 国家中医药管理局高水平重点学科建设项目(zyyzdxk-2023167);广西中医药重点研究室建设项目(桂中医药科教发[2023]9号);广西医疗卫生重点学科申报项目(桂卫科教发[2023]1号)

[第一作者] 罗佐媚,在读硕士,从事中医药防治脾胃病疾病研究,E-mail:2252549840@qq.com

[通信作者] * 杨成宁,硕士,副主任医师,从事中医药防治脾胃病疾病研究,E-mail:ychn1006@163.com

Many studies have shown that TCM has obvious advantages in the prevention and treatment of AP. It can effectively treat AP by regulating TLR4 signaling pathway, strengthening immune resistance and defense, and inhibiting inflammatory response. Despite of the research progress, there is still a lack of comprehensive review on TCM regulation of TLR4 signaling pathway in the treatment of AP. Therefore, the literature on TCM regulation of TLR4 signaling pathway published in recent years was systematically reviewed and elaborated, aiming to provide new ideas for the treatment of AP and further drug development.

[Keywords] acute pancreatitis; traditional Chinese medicine; Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway; research progress

急性胰腺炎(AP)是胰腺内胰酶激活,胰腺自身消化后出现的胰腺急性炎症反应性疾病。AP是一种在疾病严重程度方面具有很大异质性的复杂疾病,病程多变^[1-3]。据调查显示,约80%AP患者症状轻微,病程存在自限性,20%的患者因伴有明显的局部组织坏死而发展成重症急性胰腺炎(SAP),引起持续的全身炎症反应及多器官功能衰竭,增加死亡风险^[4]。Toll样受体4(TLR4)信号通路与急性胰腺炎的发生、发展密切相关^[5],作为抗炎信号机制中的重要通路,可通过一系列信号转导调控众多炎症介质和细胞因子的表达,从而引起SAP各器官损伤。因此,调控TLR4信号通路,抑制炎症因子释放是治疗AP的关键。

根据AP的临床特征,该病可归属于中医学“腹痛”“脾心痛”“胰瘕”等范畴。胆结石、饮食不洁、肥胖、情志、创伤、外感等致病因素均可导致AP发生发展,其病理性质为本虚标实,但以里、实、热证为主^[6]。基本病机主要为腑气不通,瘀毒内蕴,治疗总以“泻热通腑”为主^[7],兼以标本兼治。近年来,中医药疗法已被研究证实可通过调控TLR4信号通路减轻AP炎症而发挥治疗作用,但仍缺少系统阐述。故本文通过查阅近年来与AP相关国内外文献,围绕着该通路在AP中的作用机制、中医药对其干预作用进行系统的归纳总结,以期今后中医药治疗AP提供参考。

1 TLR4结构及其信号通路概述

Toll样受体家族(TLR)是自然免疫中的I型跨膜受体,能识别病原体相关分子模式(PAMPs)、损伤相关分子模式(DAMPs),是特异性免疫和非特异性免疫之间的重要桥梁^[8-9]。目前至少已发现13个TLRs家族成员,TLR4是Toll样受体家族成员之一,是最早被发现、最广泛研究的模式识别受体。TLR4由富含亮氨酸重复序列的胞外N-末端结构域、胞内保守的Toll/白细胞介素-1(IL-1)受体结构域和跨膜结构域组成,负责识别革兰氏阴性菌中的脂多糖

(LPS)外源性配体及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、热休克蛋白、高速泳动族B1蛋白(HMGB1)等内源性配体^[10-11]。

配体激活TLR4后激活2条信号转导途径,分别是髓样分化因子88(MyD88)依赖性及MyD88非依赖性信号通路^[12]。其中MyD88依赖性途径是TLR4信号转导中最经典的途径,TLR4首先与骨髓分化因子-2(MD-2)结合形成TLR4-MD-2复合物,TLR4-MD-2复合物招募含有细胞质TIR结构域的衔接蛋白(TIRAP)及MyD88,使IL-1受体相关激酶(IRAK)蛋白激酶家族磷酸化,并与肿瘤坏死因子受体活化因子6(TRAF6)相互作用形成IRAK-TRAF6复合物。TRAF6激活核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制物(I κ B)激酶(IKK)复合物和转化生长因子 β 活化激酶1(TAK1),TAK1通路的一部分激活IKK复合物,导致NF- κ B被激活,引起促炎因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6等]的释放;TAK1通路的另一部分是丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)的激活,涉及p38、细胞外信号调节激酶(ERK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)。MAPKs诱导转录因子复合物AP-1的核转位,启动核内信号转导,激发下游炎症因子大量释放^[13-14]。而MyD88非依赖途径主要导致干扰素调节因子3(IRF3)和NF- κ B的延迟激活。 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)被TRIF相关衔接分子(TRAM)间接招募,结合TRAF6,一方面激活下游IRF3,使其释放 γ 干扰素诱导蛋白10、TNF- α 、IL-1等细胞因子,另一方面TRAF6使IKK激活,NF- κ B活化释放至细胞核内,随后促进促炎因子生成,导致各种炎症反应发生^[15-16]。

综上,TLR4与相应配体结合后,通过信号级联反应激活信号通路,介导炎症反应,进而影响各种疾病的发生发展。

2 TLR4信号通路在AP中的作用

AP的发病机制较为复杂。TLR4已被确定为AP的潜在治疗靶点。CAO等^[17]证明,乌司他丁可

以降低由LPS诱导产生的TLR4蛋白及TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子水平,改善肺损伤严重程度。ABDELMAGEED等^[18]研究发现,AP大鼠胰腺组织中HMGB1、TLR4、MyD88、NF- κ B表达上升,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平明显升高,说明HMGB1/TLR4/NF- κ B通路可通过增强促炎细胞因子的产生,而加剧与AP炎症反应。CHEN等^[19]证明,在急性坏死性胰腺炎(ANP)模型中,肠黏膜组织中TLR4的mRNA和蛋白表达均升高;而使用抗HMGB1中和抗体后可以显著降低TLR4及IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等的表达水平,改善肠黏膜损伤,提示TLR4介导的信号通路可以通过触发HMGB1释放炎症因子,启动炎症反应,从而对胰腺组织外器官产生损伤。实验证实,SAP模型组大鼠的胰腺、小肠组织病理评分、TNF- α 、IL-6、IL-10水平升高,小肠NF- κ B活性、TLR4蛋白和mRNA表达明显上升,提示TLR4信号通路可能通过调节炎症因子影响SAP炎症反应过程及炎症和抗炎因子的平衡^[20]。研究发现,AP组大鼠胰腺组织腹水量增加,血清胰淀粉酶(AMY)、IL-6、TNF- α 水平上升,TLR4和MyD88蛋白相对表达量表达升高,表明TLR4/MyD88信号通路的激活可引起炎症因子大量分泌,造成胰腺损伤,从而加剧与AP炎症反应^[21]。以上证据提示,TLR4信号通路、炎症因子、NF- κ B的生物活性及含量水平在AP大鼠中呈显著异常表达,并随着病程进展出现改变,故TLR4信号通路对AP的诊断及病情预判有一定价值。因此,抑制TLR4信号通路传导以抑制炎症反应,是治疗AP的新靶点、新热点。

3 中医药干预TLR4信号通路的研究进展

3.1 中药单体及有效成分

3.1.1 生物碱类化合物 小檗碱(BBR)又称黄连素,是从黄连、黄柏等中药提取出来的一种生物碱化合物,药理研究表明,其具有抗炎、抗肿瘤、降血脂、降血糖及抗骨关节炎等作用^[22],田喆等^[23]研究发现,经BBR干预治疗AP大鼠后,与AP模型组相比,BBR组大鼠的IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、TLR4、MyD88和p-p65表达水平均明显降低,提示BBR可有效抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活,减少炎症反应,从而发挥治疗大鼠重症急性胰腺炎的作用。萆薢酰胺是来源于胡椒科植物中药萆薢的一种生物碱类化合物,具有抗炎、抗真菌等多种药理活性。HU等^[24]研究发现萆薢酰胺可显著降低SAP大鼠肺组织中还原型辅酶II(NADPH)氧化酶2(NOX2)、

NOX4、活性氧(ROS)和炎症细胞因子水平,抑制TLR4和NF- κ B的表达。提示萆薢酰胺可通过TLR4/NF- κ B信号通路抑制炎症反应,从而改善重症急性胰腺炎诱导的肺损伤。氧化苦参碱(OM)是从中药苦参提取的一种生物碱类化合物,研究表明OM具有抗纤维化、抗病毒、抑制炎症及抗肿瘤等多种特性^[25]。荣亚梅^[26]从生物学水平探讨了OM对胰腺星状细胞TLR4/NF- κ B信号通路调节的分子机制。结果表明OM可以通过下调TLR4、NF- κ B的表达,减轻炎症因子TNF- α 的释放,初步阐明了OM可通过TLR4/NF- κ B信号通路来抑制胰腺纤维化的发生和发展。川芎嗪为中药川芎中主要的生物碱类化合物,具有抗炎、抗凋亡、活血化瘀等功效^[27]。史玉等^[28]采用川芎嗪干预SAP大鼠后,SAP大鼠胰腺组织TLR4水平、血LPS水平、胰腺腺泡细胞内钙离子浓度明显下降。提示川芎嗪可通过干预LPS-TLR4通路缓解SAP大鼠胰腺腺泡细胞内钙超载,从而发挥对SAP大鼠的治疗作用,为临床治疗SAP提供新思路和新依据。以上证据表明,BBR、萆薢酰胺、OM和川芎嗪等生物碱类可通过调节TLR4通路,降低炎症反应,进而有效发挥治疗AP的作用。

3.1.2 黄酮类化合物 橘皮苷是来源于中药陈皮的活性成分,是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种药理作用。LI等^[29]研究发现,SAP大鼠经橘皮苷干预治疗后,低、高剂量橘皮苷组大鼠24h存活率提高,腹水量减少,胰腺组织病理损伤减轻;高剂量橘皮苷组血清和胰腺组织炎症因子水平明显降低,低、高剂量橘皮苷均可抑制TLR4表达及IRAK1、NF- κ B磷酸化,揭示该中药活性成分治疗SAP的机制可能与抑制胰腺TLR4/IRAK1/NF- κ B信号通路、减少炎症因子释放有关。红花黄色素是提取自中药红花的一种天然类色素,是一种黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎镇痛等多种药理作用^[30]。陈东方等^[31]以80例SAP患者作为临床观察对象,分别设观察组和对照组,对照组SAP患者在常规治疗基础上加入奥曲肽,观察组在对照组基础上加上红花黄色素。与对照组相比,观察组的血清中TNF- α 、IL-8水平下降,外周血中FasL、NOX2、TLR4、TLR9、p38 MAPK指标明显下降,提示红花黄色素联合奥曲肽可通过抑制TLR4等信号通路激活,从而改善炎症反应及内分泌紊乱治疗SAP。木犀草素(3',4',5,7-四羟基黄酮)是来源于菊花、紫苏等多种草本药材的一种天然黄酮类化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化等多种药理作

用^[32]。杨霄敏等^[33]研究发现,SAP大鼠经木犀草素干预治疗后,SAP大鼠血清中AMY、TNF- α 、IL-1 β 水平下降,肝组织中CYP2E1、HMGB1、TLR4、p-IRAK1蛋白表达水平均有所降低,提示木犀草素对SAP大鼠肝损伤的治疗作用,可能与下调细胞色素P450 2E1(CYP2E1)的表达及抑制HMGB1/TLR4信号通路有关。鹰嘴豆芽素A(BCA)主要来源于红三叶草和鹰嘴豆等植物草本药材,是一种氧甲基化异黄酮类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等广泛的药理活性。PAN等^[34]发现BCA减少大肠杆菌传播可抑制TLR4-MAPK/NF- κ B信号和NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性体激活,降低胰腺和结肠中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1水平,表明BCA可有效抑制TLR4-MAPK/NF- κ B信号通路,从而发挥防治AP和相关肠道损伤的治疗作用。槲皮素是来源于桑叶、决明子等中草药中的一种黄酮类化合物,具有能抗炎、抗菌、抗病毒、抗癌的药理活性,ZHENG等^[35]采用槲皮素干预后,ANP大鼠胰腺和回肠病理损伤减轻,肠道中TLR4/MyD88/p38 MAPK通路和内质网应激(ERS)激活受到抑制,初步揭示了槲皮素可能是通过抑制TLR4/MyD88/p38 MAPK信号通路和ERS激活,降低炎症反应,保护肠屏障,而有效治疗ANP。以上证据揭示了,槲皮素、红花黄色素、木犀草素、BCA、槲皮素等草本植物黄酮类成分可通过调控TLR4信号通路,抑制炎症因子产生,从而达到治疗AP的目的。

3.1.3 多酚类化合物 姜黄素提取自中药姜黄,是一种多酚类化合物,具有抗炎、抗感染、抗氧化等作用^[36],ZHONG等^[37]研究发现,姜黄素可显著降低SAP大鼠的腹水量、血清淀粉酶水平、血清TNF- α 和IL-10水平、胰腺组织中TLR4和NF- κ B的相对表达量下调,提示姜黄素可能通过阻断TLR4/NF- κ B信号通路,进而发挥对SAP大鼠的保护作用。厚朴酚是从中药厚朴中提取出来的一种多酚类化合物,具有抗炎、镇痛、抗氧化等药理作用。王燕等^[38]研究发现,采用厚朴酚干预SAP大鼠后,肺组织中IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、HMGB1、晚期糖基化终末产物(RAGE)均低于SAP组,淋巴液中TLR4蛋白较SAP组表达均减少,表明厚朴酚可抑制HMGB1-TLR4/NF- κ B信号转导通路,降低炎症反应,进而有效减轻SAP肺损伤(SAP-ALI)。研究发现,原儿茶酸(PCA)能显著降低AP大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平,下调HMGB1、TLR4、MyD88、NF- κ B表

达,提示PCA可能通过抑制HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路,减少炎症因子的释放,发挥其抗炎和氧化作用显著改善大鼠急性胰腺炎和多器官损伤。以上实验结果表明,姜黄素、厚朴酚、PCA等植物多酚类成分可通过调控TLR4信号通路,减少炎症因子的释放而减轻炎症反应,而有效治疗AP^[18]。

3.1.4 其他类化合物 大黄素属于蒽醌类化合物,主要来源于大黄、虎杖等中药,研究表明,大黄素具有广泛的药理特性,包括抗癌、保肝、抗炎、抗氧化和抗菌等活性^[39]。蔡丹莉等^[40]采用大黄素干预SAP大鼠后发现,其胰腺及肺组织在12 h时间点TLR4、TLR9、NF- κ B表达明显下调。提示大黄素可能是通过抑制TLR4-TLR9炎症相关分子的表达,从而有效抗SAP肺损伤。栀子苷是提取自中药栀子的一种萜苷类化合物,具有抗炎、镇痛,保肝等药理作用,黄文炼等^[41]研究发现,使用栀子苷干预治疗AP大鼠后,与模型组相比,栀子苷低、高剂量组大鼠肠黏膜组织出现病理损伤均减轻,IL-17、IL-1 β 与IL-6水平、肠黏膜组织p-NF- κ B p65及TLR4、受体相互作用蛋白3(RIP3)蛋白表达水平均降低,其中高剂量栀子苷组改善效果更明显;表明栀子苷可通过抑制TLR4/RIP3/NF- κ B信号而减轻AP大鼠体内炎症,缓解大鼠结肠黏膜病理损伤,修复肠道屏障功能。紫草素是传统中药紫草中提取的一种有效的萘醌类化合物,主要具有抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤等药理作用^[42]。郭向辉等^[43]研究发现,SAP大鼠经紫草素干预治疗后,紫草素1、2组与SAP模型组相比,胰腺重量指数、血脂肪酶和淀粉酶水平、胰腺病理损伤指数、胰腺组织中IL-6、TNF- α 、NF- κ B p65蛋白水平、NF- κ B p65阳性细胞率降低,表明紫草素可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,减轻胰腺炎症反应刺激,发挥对SAP的保护作用。白术多糖是从中药白术提取的一种多糖类化合物,其具有抗菌抗炎、调节免疫系统、抗肿瘤等作用^[44]。江勇等^[45]采用白术多糖干预SAP大鼠后,与模型组相比,白术多糖高剂量组大鼠胰腺和小肠组织损伤有所改善,血清淀粉酶活性和TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平降低,小肠组织中MyD88、TLR4蛋白及NF- κ B p65磷酸化水平降低,说明白术多糖可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路活化,从而改善SAP大鼠肠黏膜免疫屏障损伤。综上所述,生物碱类、黄酮类、多酚类、蒽醌类、萜苷类、多糖类等多种类型的化合物通过抑制TLR4信号通路,发挥显著的抗炎效果,从而有效防治AP,为中药单体及活性成分治

疗 AP 的研究进展,提供新的认识和思路。中药单体调控 TLR4 信号通路治疗 AP 作用机制见表 1。

表 1 中药单体及有效成分靶向 TLR4 信号通路治疗 AP 的作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomer and active ingredients in treatment of AP by targeting TLR4 signaling pathway

中药单体或成分分类	活性成分	中药	作用机制	参考文献
生物碱类化合物	BBR	黄连、黄柏	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[23]
	葎苈酰胺	葎苈	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[24]
	OM	苦参	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[26]
	川芎嗪	川芎	LPS/TLR4 信号通路 ↓	[28]
黄酮类化合物	橘皮苷	陈皮	TLR4/IRAK1/NF- κ B 信号通路 ↓	[29]
	红花黄色素	红花	TLR4 信号通路 ↓	[31]
	木犀草素	菊花、紫苏	HMGB1/TLR4 信号通路 ↓	[33]
	BCA	红三叶草、鹰嘴豆	TLR4/MAPK/NF- κ B 信号通路 ↓	[34]
	槲皮素	桑叶、决明子	TLR4/MyD88/p38 MAPK 信号通路 ↓	[35]
多酚类化合物	姜黄素	姜黄	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[37]
	厚朴酚	厚朴	HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[38]
	PCA	丹参、地骨皮	HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[18]
蒽醌类化合物	大黄素	大黄、虎杖	TLR4/TLR9 信号通路 ↓	[40]
萜苷类化合物	栀子苷	栀子	TLR4/RIP3/NF- κ B 信号通路 ↓	[41]
萘醌类化合物	紫草素	紫草	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[43]
多糖类化合物	白术多糖	白术	TLR4/NF- κ B 信号通路 ↓	[45]

注: ↓: 下调; ↑: 上调(表 2 同)

3.2 中药复方及制剂

3.2.1 解毒攻下类 大陷胸汤出自《伤寒论》,是泻热逐水之代表方,王天麟等^[46]研究发现重症急性胰腺炎肺损伤与 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路活化、水通道蛋白 1(AQP1)表达水平下降有关,提示大陷胸汤可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路缓解炎症瀑布反应,同时可通过增强 AQP1 表达水平以减轻肺水肿,从而缓解 SAP 大鼠早期肺损伤。大承气汤为解毒攻下之代表方,《伤寒论》中共有 16 条原文记载大承气汤的条文,其中以第 254 条:“发汗不解,腹满痛者,急下之,宜大承气汤”及第 255 条:“腹满不减,减不足言,当下之,宜大承气汤”最为符合急性胰腺炎症状^[47]。其药理作用可加强胃肠道蠕动,能有效防治肠道菌群的产生,减少炎症因子的释放^[48]。王芳等^[49]使用大承气汤干预 SAP 大鼠后,大承气汤组肾脏病理损伤减轻, HMGB1、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF- α 、乙酰化(Acety)-HMGB1、TLR4、MyD88 和 p-p65 的表达降低,提示 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路可能受到大承气汤的抑制,减轻炎症因子产生,降低炎症

反应,从而发挥对 SAP 诱发的肾损伤保护作用。清解化攻汤是广西中医药大学第一附属医院院内制剂,主要由丹参、柴胡、白芍、黄芩、生大黄(后下)、枳实、厚朴、白豆蔻、广木香、莱菔子、香附、桃仁、甘草 13 味药组成,具有清热解毒化湿、活血化瘀攻下的功效,临床上对 AP 发病早期有较好的疗效^[50]。刘锟荣等^[51]研究发现,AP 大鼠经清解化攻汤干预后,胰腺和回肠组织损伤有所改善,血清淀粉酶、TNF- α 、IL-6、内毒素、回肠黏膜 TLR4 和 p-NF- κ B 蛋白表达明显下降,表明清解化攻汤可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化及降低血清炎症因子表达水平,保护肠黏膜屏障,为临床应用清解化攻汤治疗急性胰腺炎提供理论依据。大黄牡丹汤出自《金匮要略》,为治湿热瘀滞之肠痈初起之常用方。宋冰等^[52]研究发现,经大黄牡丹汤干预 AP 大鼠后,胰腺组织中 TLR4、MyD88、IRAK2、IRAK4 基因蛋白表达水平均下降,其中尤以大黄牡丹汤高剂量组显著,提示大黄牡丹汤可能通过抑制 AP 模型大鼠胰腺组织中的 TLR4/MyD88 信号通路,从而控制炎症的快速发展,发挥其对机体的保护作用。

清胰汤主要由大黄、胡黄连、白芍、黄芩、柴胡、木香、芒硝、延胡索8味中药材组成,具有清热解毒、通里攻下的功效。SU等^[53]研究发现,SAP大鼠经清胰汤干预治疗后,胰腺组织中血清淀粉酶、内毒素、TNF- α 、IL-6水平显著降低,回肠黏膜中NF- κ B p65和TLR4表达增加及闭锁连接蛋白-1(ZO-1)表达减少恢复到正常水平,表明清胰汤可通过抑制TLR4/NF- κ B途径降低内毒素和促炎细胞因子的水平,进而起到抗SAP的疗效。大黄附子汤是由我国古代著名医家张仲景所创,由大黄、附子、细辛三味药组成。路小光等^[54]研究发现,SAP大鼠经大黄附子汤干预后,TLR4于术后3 h、NF- κ B p65于术后6 h表达较SAP-ALI组显著降低,12 h达到峰值,提示大黄附子汤可通过降低血清内毒素水平,抑制TLR4/NF- κ B信号转导通路,从而有效缓解SAP-ALI的发展进程。综上所述,大陷胸汤、大承气汤、清解化攻汤及大黄牡丹汤等解毒攻下类中药复方通过调控TLR4信号通路,降低炎症反应,从而有效治疗急性胰腺炎。

3.2.2 通腑行气活血类 柴芩承气汤出自《急腹症方药新解》,由柴胡、黄芩、芒硝等多种中药成分组成,具有通腑行气、清肝解郁、活血化瘀之功效^[55]。党琳等^[56]采用柴芩承气汤干预SAP小鼠后,柴芩承气汤组胰腺和肝脏组织病理损伤减轻,血清内毒素含量降低,肝组织TLR4、p-NF- κ B p65表达和IL-6、TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、mRNA水平减少,阐明了柴芩承气汤通过调控TLR4/NF- κ B p65信号通路的疗效机制,降低促炎因子水平,从而发挥对SAP小鼠并发的肝损伤的保护作用。柴黄清胰活血颗粒,为西南医科大学院内制剂,主要由生大黄、柴胡、黄芩、栀子、延胡索、赤芍、丹参、桃仁、枳实、厚朴、黄芪、白芍12味中草药构成,具有清热通腑、行气活血的功效。陆俊等^[57]研究发现,SAP大鼠经柴黄清胰活血颗粒干预治疗后,SAP大鼠肺组织中AMY、病理评分下降,分泌型血小板型磷脂酶A2(sPLA2)、TLR4、NF- κ B p65表达水平明显降低,提示柴黄清胰活血颗粒可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活,下调sPLA2表达以减少炎症细胞因子分泌,从而发挥对SAP大鼠急性肺损伤的保护作用。血必净注射液是王今达教授在中医古方血府逐瘀汤基础上研制的复方中药制剂,主要成分为赤芍、当归、丹参、川芎和红花,其具有明显抑制炎症介质,改善免疫功能,改善微循环功能等作用^[58]。董小鹏等^[59]研究发现,采用血必净注射液

干预AP大鼠后,肺组织中TLR4、NF- κ B、TNF- α 表达水平较AP模型组有不同程度降低,表明血必净注射液可有效抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路,减少肺组织炎症反应,进而有效治疗急性胰腺炎合并的肺损伤。清下解胰方药物组成为生大黄、柴胡、延胡索、丹参、牡丹皮、焦山栀、枳实、枳壳、红藤,全方合用具有通腑泻下和活血化瘀等功效,周秉舵等^[60]研究发现,SAP大鼠经清下解胰方干预治疗后,SAP大鼠病理损伤明显减少,胰腺组织中血清IL-1 β 水平下降,TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA表达显著降低,说明清下解胰方可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,抑制胰腺组织内炎症因子的释放,从而发挥对SAP的治疗作用。以上实验证实,柴芩承气汤、柴黄清胰活血颗粒、血必净注射液及清下解胰方等通腑行气活血类中药复方及制剂可通过控制TLR4信号通路,降低促炎因子水平,减少炎症反应,从而发挥抗AP的疗效。见表2。

4 小结与展望

炎症反应是AP发病的基础,抑制炎症反应是治疗AP的关键。近年来,TLR4信号通路作为抗炎信号机制中的重要通路,已经成为研究热点之一。多种研究证实了该信号通路激活,促进炎症反应发生,是导致AP发生的重要因素。随着TLR4信号通路研究的深入,中医药被证实可通过调节TLR4信号通路干预AP的发生发展。本文主要对近几年关于中药单体或有效成分、中药复方或制剂调控TLR4信号通路治疗AP的研究进行了总结与分析。本文总结发现,以解毒攻下、通腑行气活血类中药复方运用频次较高,中药单体活性成分主要集中在生物碱类、黄酮类及多酚类等不同类型化合物。目前,虽然中医药治疗AP取得较大的成效,但仍存在着一定的局限性,目前中药通过调控TLR4信号通路而治疗AP的研究主要是动物研究,临床研究较少,基础实验研究的最终目的是能够服务于临床,未来仍需通过临床研究进行探索。因此,基于目前存在的局限性,建议在现阶段研究基础上继续进行大样本、多中心、科学规范的临床研究,进而将基础实验成果转化临床,为AP的治疗及药物开发提供循证依据。

综上所述,中医药对调控TLR4信号通路治疗AP研究虽仍存在的问题,但相信随着研究的进一步完善,中医药对TLR4信号通路的调控有望为AP的潜在治疗及新药开发提供新的思路。

表2 中药复方及制剂干预AP中TLR4通路的作用机制

Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compound and preparation on TLR4 pathway in AP

中药复方分类	中药复方	组成	作用机制	参考文献
解毒攻下类	大陷胸汤	大黄、芒硝、甘遂	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[46]
	大承气汤	大黄、芒硝、枳实、厚朴	HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路↓	[49]
	清解化攻汤	丹参、柴胡、白芍、黄芩、生大黄、枳实、厚朴、白豆蔻、广木香、莱菔子、香附、桃仁、甘草	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[51]
	大黄牡丹汤	大黄、牡丹皮、桃仁、瓜子、芒硝	TLR4/MyD88 信号通路↓	[52]
	清胰汤	大黄、胡黄连、白芍、黄芩、柴胡、木香、芒硝、延胡索	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[53]
	大黄附子汤	大黄、附子、细辛	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[54]
	通腑行气活血类	柴芩承气汤	柴胡、黄芩、芒硝、金银藤、蒲公英、金铃子、陈皮、大黄、青香藤	TLR4/NF-κB p65 信号通路↓
柴黄清胰活血颗粒		生大黄、柴胡、黄芩、栀子、延胡索、赤芍、丹参、桃仁、枳实、厚朴、黄芪、白芍	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[57]
血必净注射液		赤芍、当归、丹参、川芎、红花	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[59]
清下解胰方		生大黄、柴胡、延胡索、丹参、牡丹皮、焦山栀、枳实、枳壳、红藤	TLR4/NF-κB 信号通路↓	[60]

[参考文献]

- [1] MEDEROS M A, REBER H A, GIRGIS M D. Acute pancreatitis: A Review [J]. JAMA, 2021, 325 (4) : 382-390.
- [2] GARDNER T B. Acute pancreatitis [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(2):ITC17-ITC32.
- [3] VAN DEN BERG F F, BOERMEESTER M A. Update on the management of acute pancreatitis[J]. Curr Opin Crit Care, 2023, 29(2) : 145-151.
- [4] HABTEZION A, GUKOVSKAYA A S, Pandol S J. Acute pancreatitis: A multifaceted set of organelle and cellular interactions [J]. Gastroenterology, 2019, 156 (7):1941-1950.
- [5] CHEN Z, DONG W H, WU Q, et al. Two-layer regulation of TRAF6 mediated by both TLR4/NF-κB signaling and miR-589-5p increases proinflammatory cytokines in the pathology of severe acute pancreatitis [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6):2379-2395.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12):901-909.
- [7] 文林林, 汪永锋, 白敏, 等. 基于 HMGB1/RAGE/NF-κB 信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎肠损伤大鼠的干预作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19):1-8.
- [8] ROPERT C. How toll-like receptors reveal monocyte plasticity: The cutting edge of antiinflammatory therapy [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(4):745-755.
- [9] UMETSU D. Cell mechanics and cell-cell recognition controls by Toll-like receptors in tissue morphogenesis and homeostasis [J]. Fly (Austin), 2022, 16 (1) : 233-247.
- [10] FENG X, CHEN Y, ZHANG M, et al. Protective effect of citicoline on random flap survival in a rat mode [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83:106448.
- [11] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4) : 1233-1261.
- [12] DE OLIVEIRA A A, WEBB R C, NUNES K P. Toll-like receptor 4 and heat-shock protein 70: Is it a new target pathway for diabetic vasculopathies? [J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(1):51-59.
- [13] ROY A, SRIVASTAVA M, SAQIB U, et al. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40:79-89.
- [14] LIU X, YANG W, ZHU C, et al. Toll-like receptors and their role in neuropathic pain and migraine [J]. Mol Brain, 2022, 15(1):73.
- [15] GÜNEY ESKILER G, DEVECI ÖZKAN A, KALELI S, et al. Inhibition of TLR4/TRIF/IRF3 signaling pathway by curcumin in breast cancer cells [J]. J Pharm Pharm Sci, 2019, 22(1):281-291.
- [16] WU L, XIAN X, XU G, et al. Toll-like receptor 4: A promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022:7924199.
- [17] CAO C, YIN C, SHOU S, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF-κB pathway activation and reducing inflammatory mediators [J]. Shock, 2018, 50 (5) : 595-605.
- [18] ABDELMAGEED M E, NADER M A, ZAGHLOUL M S. Targeting HMGB1/TLR4/NF-κB signaling

- pathway by protocatechuic acid protects against l-arginine induced acute pancreatitis and multiple organs injury in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174279.
- [19] CHEN X, ZHAO H X, BAI C, et al. Blockade of high-mobility group box 1 attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in experimental acute pancreatitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6799.
- [20] 张婷婷, 曾军, 苏伟, 等. TLR4信号通路在重症急性胰腺炎大鼠中介导肠黏膜炎症反应机制的研究[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(26): 33-36.
- [21] 黄丽, 刘静. 吡非尼酮对急性胰腺炎大鼠胰腺损伤及TLR4/MYD88信号通路的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 1-5.
- [22] ZHANG Y, MA J, ZHANG W. Berberine for bone regeneration: Therapeutic potential and molecular mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114249.
- [23] 田喆, 谢晓晶, 孙书林, 等. 黄连素对重症急性胰腺炎大鼠炎症反应的影响[J]. *海南医学*, 2018, 29(4): 448-451.
- [24] HU Q, TAO R, HU X, et al. Effects of piperlonguminine on lung injury in severe acute pancreatitis via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Eur J Histochem*, 2023, 67(2): 3639.
- [25] LI X, HE L, OU Y, et al. Oxymatrine inhibits melanoma development by modulating the immune microenvironment and targeting the MYC/PD-L1 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111000.
- [26] 荣亚梅. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞TLR4/NF- κ B信号通路的调节作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [27] 李莉, 张琼果, 潘巧虹, 等. 基于胞外信号调节激酶/胞浆型磷脂酶A2信号通路分析川芎嗪对膜性肾病大鼠肾保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12): 1665-1668.
- [28] 史玉, 郭永泽, 王建华, 等. 川芎嗪对重症急性胰腺炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. *山东医药*, 2016, 56(1): 33-34.
- [29] LI M, GUO Z, SHAO H, et al. Therapeutic effect of hesperidin on severe acute pancreatitis in rats and its mechanism [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(10): 921-925.
- [30] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 119-126.
- [31] 陈东方, 程敏, 张宇, 等. 奥曲肽联合红花黄色素对重症急性胰腺炎的影响[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(29): 138-141.
- [32] GENDRISCH F, ESSER P R, SCHEMP C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 170-180.
- [33] 杨霄敏, 张开宇, 汪洋, 等. 木犀草素通过降低CYP2E1表达对重症急性胰腺炎大鼠相关急性肝损伤的保护作用研究[J]. *新中医*, 2020, 52(16): 4-7.
- [34] PAN X, YE L, REN Z, et al. Biochanin A ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury in mice by inhibiting TLR4 signaling [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 113: 109229.
- [35] ZHENG J, XU H, HUANG C, et al. Quercetin protects against intestinal barrier disruption and inflammation in acute necrotizing pancreatitis through TLR4/MyD88/p38 MAPK and ERS inhibition [J]. *Pancreatology*, 2018, 18(7): 742-752.
- [36] 刘伟, 顾秀竹, 吴筱霓, 等. 姜黄素药理作用的研究进展[J]. *华西药学杂志*, 2021, 36(3): 336-340.
- [37] ZHONG K. Curcumin mediates a protective effect via TLR4/NF-kappaB signaling pathway in rat model of severe acute pancreatitis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 175-180.
- [38] 王燕, 齐文杰, 曾亚薇, 等. 厚朴酚治疗重症急性胰腺炎大鼠模型并发急性肺损伤的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2782-2787.
- [39] DONG X, ZENG Y, LIU Y, et al. Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 270-281.
- [40] 蔡丹莉, 高凯, 陈芝芸, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠胰腺及肺组织Toll样受体4和9表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53(12): 914-915.
- [41] 黄文炼, 刘鸿雁, 任丽蓉, 等. 栀子苷抑制TLR4/RIP3/NF- κ B信号通路对急性胰腺炎大鼠肠损伤的影响[J]. *四川医学*, 2022, 43(12): 1178-1184.
- [42] 张凡, 王绉江, 景慧玲. 紫草的现代药理研究及皮肤科中的应用[J]. *中医药导报*, 2020, 26(9): 168-172.
- [43] 郭向辉, 吴雅坤. 紫草素对大鼠重症急性胰腺炎的保护作用及其对TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(23): 2853-2857, 2863.
- [44] 杨丹阳, 于欢, 吴晓莹, 等. 白术化学成分及其生物活性研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 171-182.
- [45] 江勇, 朱大侠, 刘礼剑. 白术多糖通过调控TLR4/NF- κ B信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(3): 624-629.
- [46] 王天麟, 曲鹏飞, 高万朋, 等. 基于TLR4/NF- κ B信号通路及水通道蛋白1表达探讨大陷胸汤干预重症急

- 性胰腺炎早期肺损伤的效应机制[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(2): 235-240.
- [47] 刘琳, 徐健众, 田锋亮. 《伤寒论》下法综合治疗急性胰腺炎的中医证治思路探析[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(4): 1-4.
- [48] 张洁慧, 肖铁刚, 阙任焯, 等. 大承气汤治疗胃肠功能障碍的临床及作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(1): 72-76.
- [49] 王芳, 王佳. 大承气汤抑制高迁移率族蛋白1-Toll样受体4信号通路减轻炎症反应改善重症胰腺炎大鼠肾损伤[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 5-9.
- [50] 刘锬荣, 卢洁, 秦百君, 等. 清解化攻汤对急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障和血清炎症因子的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 149-153.
- [51] 刘锬荣, 卢洁, 袁铁超, 等. 清解化攻汤对急性胰腺炎大鼠肠屏障及TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 49-53.
- [52] 宋冰, 汪永锋, 余四九, 等. 基于TLR4/MyD88信号通路探讨大黄牡丹汤对急性胰腺炎大鼠模型的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 17-26.
- [53] SU S, LIANG T, ZHOU X, et al. Qingyi decoction attenuates severe acute pancreatitis in rats via inhibition of inflammation and protection of the intestinal barrier[J]. J Int Med Res, 2019, 47(5): 2215-2227.
- [54] 路小光, 战丽彬, 刘伟光, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺组织TLR4/NF- κ B的影响[C]//中国中西医结合学会灾害医学专业委员会, 常州市医学会急诊危重病及灾害医学专业委员会. 第五届全国灾害医学学术会议暨常州市医学会急诊危重病及灾害医学专业委员会首届年会学术论文集. [出版者不详], 2009: 6.
- [55] 陈星星, 张欣, 何金品. 柴芩承气汤加减辅助治疗急性胰腺炎疗效及对患者血清胃饥饿素水平的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(4): 467-469, 473.
- [56] 党琳, 崔亚亚, 宋亮, 等. 基于网络药理学的柴芩承气汤调控TLR4/NF- κ B通路防治重症急性胰腺炎机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1032-1038.
- [57] 陆俊, 刘建琴, 姜朝丽, 等. 柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1085-1092.
- [58] 查岭, 谷玉行, 赵明. 乌司他丁联合血必净治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1124-1125.
- [59] 董小鹏, 王丽娟, 赵春霖, 等. 血必净注射液对急性胰腺炎大鼠肺损伤及肺组织TLR4、NF- κ B、TNF- α 表达的影响[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3025-3030.
- [60] 周秉舵, 王晓素, 方盛泉, 等. 清下解胰方对重症胰腺炎大鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(12): 830-834.

[责任编辑 王鑫]