

基于细胞因子风暴探讨中药在防治急性肺损伤中的应用

陈欢畅, 黎雨晴, 王未希, 周芳美*

浙江中医药大学医学技术学院, 浙江 杭州
Email: 252813837@qq.com, zfm1213@163.com

收稿日期: 2020年10月16日; 录用日期: 2020年10月27日; 发布日期: 2020年11月4日

摘要

随着新型冠状病毒肺炎疫情在全球范围内暴发, 防治细胞因子风暴所导致的急性肺损伤成为了研究的热点。中药中丰富的活性成分具有良好的抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、组织修复、恢复抵抗力等作用, 能够有效调控细胞因子风暴的发生发展, 在防治急性肺损伤中具有较高的研究价值与应用前景。因此, 本文将基于细胞因子风暴理论, 对几种常用中药治疗急性肺损伤的作用机制及临床应用加以综述, 旨在为后续急性肺损伤的药物治疗提供参考依据。

关键词

细胞因子风暴, 急性肺损伤, 中药, 药效机制

Application of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Acute Lung Injury Based on Cytokine Storm

Huanchang Chen, Yuqing Li, Weixi Wang, Fangmei Zhou*

College of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang
Email: 252813837@qq.com, zfm1213@163.com

Received: Oct. 16th, 2020; accepted: Oct. 27th, 2020; published: Nov. 4th, 2020

*通讯作者。

文章引用: 陈欢畅, 黎雨晴, 王未希, 周芳美. 基于细胞因子风暴探讨中药在防治急性肺损伤中的应用[J]. 药物资讯, 2020, 9(6): 211-217. DOI: 10.12677/pi.2020.96031

Abstract

As the outbreak of COVID-19 around the world, cytokine storms have once again been noted as an important cause of acute lung injury. Traditional Chinese medicine and its rich active ingredients have strong anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, immunological regulation, tissue repair, recovery of resistance and other functions, which can effectively regulate the occurrence and development of cytokine storm, and have high research value and application prospect in the prevention and treatment of acute lung injury. Therefore, based on cytokine storm theory, this paper reviews the mechanism of action and clinical application of several commonly used Chinese medicines in the treatment of acute lung injury, in order to provide reference for the subsequent drug treatment of acute lung injury.

Keywords

Cytokine Storm, Acute Lung Injury, Traditional Chinese Medicine, Effective Mechanism

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是由病毒、细菌感染或放射危害、毒性气体、药物中毒、大量输血、急性胰腺炎等因素引起的弥漫性肺部损伤,表现出非特异性炎症细胞浸润以及肺泡水肿、纤维化,严重者出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS),病死率高达 30%~45% [1]。ALI 发生机制复杂,目前最被认可的原因是促炎细胞因子在短时间内异常升高而引发的细胞因子风暴(CS) [2]。CS 最早指严重的移植物抗宿主病(GVHD)的急性发作[3],近年来随着相关研究的不断深入,CS 已逐渐被概括为一种过激的免疫攻击反应,即细胞因子与免疫细胞之间形成一种失控的炎症级联反应,破坏机体自身免疫系统稳态,进而引发多组织器官的功能衰退[4] [5]。本文基于细胞因子风暴理论,对近年各类中药防治 ALT 的相关应用综述如下。

2. 参与细胞因子风暴的细胞因子

有研究表明在 ALT 患者中普遍观察到 TNF- α 、IL-6、IL-1、IFN- γ 等多种细胞因子异常增多,且细胞因子水平与肺损伤的严重程度密切相关。这些细胞因子具有诱导炎症、调节免疫、组织修复等生物学活性,以重叠性、网络性、协同性等作用特点,在 ALT 的发展与转归进程中发挥着关键作用。目前将参与细胞因子风暴的细胞因子主要归纳为白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子(chemokine)、生长因子(growth factor, GF)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)六大类。

2.1. 白介素(IL)

IL 是炎症过程中由白细胞释放的最重要的一类细胞因子。有研究表明 IL-1 β 受体激活物可以调节 p38-MAPK 通路以增加 NF κ B 的活动,从而促进各种炎症基因的合成,对炎症级联反应的放大具有重要

作用[6]。IL-2 可作用于不同的免疫细胞,是帮助 T 细胞活化、增殖、凋亡的必要因素,介导炎性细胞的浸润、趋化、吞噬过程[7]。另外,在许多炎症疾病与自身免疫性疾病中能观察到广泛存在的高水平 IL-6,因此通常将 IL-6 水平作为反映疾病炎症程度的指标,其意义优于 TNF- α 、IFN- γ [8]。相反,IL-10 属于一类显著的抗炎因子,是免疫抑制的重要特征,一定程度上可起到阻止炎症发展进程的效果[9]。

2.2. 干扰素(IFN)

IFN 的本质是机体接受刺激信号后诱导产生的一类糖蛋白,主要有 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 三个型别。IFN- α 主要由人白细胞产生,IFN- β 由人成纤维细胞产生,它们作为 I 型干扰素具有较强的抗病毒作用。II 型干扰素 IFN- γ 由 T 细胞产生,其免疫调节作用比抗病毒作用更显著。张炜[10]对 2019-nCov 病人血清中的细胞因子水平进行研究统计,发现 IFN- γ 水平虽有延迟但也异常升高,并与疾病严重程度呈正相关,其作用机制主要是激动 Jak-STAT 信号通路的转导,启动下游炎症级联反应,编码有抗病毒功能的蛋白质产物,在正常情况下发挥抗病毒增殖的免疫作用,但过度的高水平表达则会诱发细胞因子风暴[11]。

2.3. 肿瘤坏死因子(TNF)

TNF 由巨噬细胞、NK 细胞等免疫细胞活化产生,其中由巨噬细胞产生的为 TNF- α 型别,TNF- α 可以认为是急性病毒性肺损伤中最重要的细胞因子,可激活多条信号传导通路,介导机体发热及各类免疫细胞募集等一系列炎症反应[12]。崔晓娟等[13]的实验就反映了在机体感染后的炎症反应中,TNF- α 的水平会明显增高,浸润程度与炎症程度密切相关。

2.4. 趋化因子

趋化因子是一类贯穿炎症发展始终的信号蛋白,能够管理各类免疫细胞的迁移与定居即归巢。有学者[14]发现,SARS-Cov 感染患者的气道上皮细胞(AECs)显示高水平的 CCL3、CCL5、CCL2 和 CXCL10,证明这些趋化因子的过度产生是导致 SARS-Cov 感染的免疫病理反应的重要原因之一。Channappanavar R 等[15]则发现 CCL2、CCL7 和 CCL12 等趋化因子还可通过甲基化或与 IFN 组合的方式,使病原炎症单核巨噬细胞(IMMs)积累浸润,使各类炎性细胞因子持续表达,加剧细胞因子风暴。

2.5. 集落刺激因子(CSF)

CSF 是一种具有多效性的骨髓造血增殖因子,作为搭建网络依赖的关键分子,常与其他细胞因子共同诱导不同阶段的免疫细胞(如 CD14+CD16+炎症性单核细胞)分化和增殖,使更多免疫细胞进入活化的运动状态。其中,粒细胞和巨噬细胞 CSF (GM-CSF)的作用来源于一种由 B1 细胞衍生的 IRA 类 B 细胞,它能够在细胞免疫过程中不断激活巨噬细胞并重新定位到感染组织,持续放大炎症级联过程,造成免疫系统的紊乱。

2.6. 生长因子(GF)

GF 是能够通过与特异性膜受体结合,调节细胞发育、增殖等其他功能的一种多肽类物质,主要由肝脏合成。Ekaterina G 等[16]检测发现致死性肾综合征出血热(HFRS)病人表达的生长因子(SCGF)-b 水平异常升高,并推断其致死原因之一就是生长因子失控表达导致免疫细胞过分生长增殖,从而引发各类免疫因子分泌过剩,最终发展成为难以控制的细胞因子风暴。

3. 中药调控细胞因子风暴

中药具有抗炎、抗菌、抗病毒、组织修复、恢复抵抗力等功能,且能够在免疫细胞水平、分子水平、

信号通路水平上发挥强大的免疫调节作用, 可从多角度调控细胞因子风暴, 达到治疗 ALT, 帮助整体预后的目的[17]。

3.1. 单味中药

金银花、鱼腥草可以发挥清热解毒、疏散风热之功效, 是目前针对上呼吸道感染性疾病的常用中药。有大量研究发现, 金银花的有机酸成分绿原酸及黄酮类成分都可减少 LPS 诱导的 ALT 小鼠的巨噬细胞 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 和 ROS 等炎症因子的表达水平, 同时降低 IKK α/β 和 I κ B α 磷酸化以抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 防止与急性炎症性疾病相关的巨噬细胞过度活化[18][19]。除此之外, 金银花多糖还与增强机体免疫力密切相关, 可发挥抗病毒作用, 减轻肺病变程度, 显著减少 H1N1 感染所致的死亡比例[20]。鱼腥草的黄酮类成分也能够减少 IL-8、TNF- α 、MCP-1 的产生, 并上调肺中 IFN- β 的数量, 即对细胞因子的分泌进行双向调控, 打破细胞因子与免疫细胞之间的链式联系[21]。鱼腥草多糖则可降低肺 CCL20 水平, 首先在肠黏膜相关淋巴组织(GALT)中恢复 Th17/Treg 细胞的平衡, 继而特异性迁移作用于肺组织, 减轻肺组织的炎性聚集[22]。此类清热解毒的单味中药可通过抗炎与抗病毒两个方面共同帮助有效减轻 ALT 的症状。

甘草、黄芩是一类具有清泄心肺火气显著功效的一类单味中药, 其中甘草是各地区诊疗新型冠状病毒肺炎的中医药方案中使用频次最多的单味中药[23]。Liu 等[24]发现甘草的黄酮成分 ISL 能够抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 产生, 甘草酸成分可阻止 Cav-1/NF- κ B 信号通路活化, 降低 ALT 病人单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、高迁移率族蛋白 B (HMGB1)、环氧化酶-2 (COX-2) 的表达水平, 共同改善 ALI 小鼠损伤组织炎细胞高度浸润的病理现象, 可有效缓解 ALT 症状。另外, Meng 等[25]经过研究发现黄芩苷也可明显降低 LPS 诱发的 ALT 小鼠的中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞水平, 进而减少相应炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 以及 MDA 的生成。Wang 等[26]发现黄芩还可用于调节慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠的促炎因子 (IL-6、TNF- α) 与抗炎因子(IL-10)的平衡, 再次证实黄芩能够改善免疫系统的失衡状态, 阻断细胞因子风暴进程, 保护并修复肺组织功能。

党参属于益气扶正类药物, 有清除余邪、补中益气、增强抵抗力的功效。Chu 等[27]通过 PM2.5 诱导的小鼠 COPD 模型对党参多糖的免疫功能进行研究, 发掘党参具有增加血清 IL-6、IL-8、TNF- α 数量的作用, 有助于在肺损伤发病初期或恢复期增强肺泡吞噬细胞的能力, 改善预后肺呼吸功能。赵莉等[28]通过联合党参治疗的方法, 发现党参还具有降低 CD4+/CD8+T 比值的效果, 可调节免疫细胞的功能紊乱, 同样证实其改善肺功能, 加强免疫力的作用。

3.2. 中药复方

通过研究发现, 麻杏石甘汤、通腑宣肺汤等复方都可显著降低 LPS 引发的肺损伤小鼠的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CCL3、CCL25 水平, 即通过对炎症因子进行负调控以缓解肺组织炎症浸润与氧化应激, 缓解肺组织缺氧缺血的症状, 有助于促进病情良好转归[29]。Maeda M 等[30]通过网络药理学的分析, 发现麻杏石甘汤还可增强 Th 细胞分化与 T 细胞稳态以抑制病毒复制。目前推广的多种实用中成药如莲花清瘟胶囊、金花清感颗粒等都是由麻杏石甘汤加减制成, 在脓毒性肺损伤的救治中发挥关键作用。另有研究者推断通腑宣肺汤的整体功效主要来源于茯苓的抗炎作用以及大黄抑制炎症因子表达的作用, 且不增加药物不良反应, 适用人群较广[31]。另外, 苓甘五味姜辛汤也能纠正 T 淋巴细胞异常的表达状态, 抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-16、ICAM-1 及 TNF- α 的产生与聚集, 改善肺水肿, 减轻肺损伤, 整体提高机体免疫力, 治疗效果强于西药单用[32]。十神汤包括葛根、陈皮、甘草、升麻、川芎、苏叶、白芷、麻黄、赤芍、香附等单味, 其共同含有的黄酮类成分是十神汤发挥药效的重要物质, 麻黄、香附、甘草所共有的槲皮素,

可通过抑制 IKK/NF- κ B/I κ B 信号通路,减少免疫细胞活化运动,减轻金黄色葡萄球菌诱发的小鼠肺炎症状。香附、麻黄、甘草所共有的山柰酚,则能够缓解 LPS 诱发的小鼠肺部炎症。十神汤整体显示肺脾同治、调理气机的功效,主要在肺损伤早期或轻症阶段使用。

由此可见,中药复方能够通过加减配伍的方式组合各种单味中药发挥最大功效,在病毒感染肺损伤模型中或是临床实例中都表现出较强的免疫调节与抗炎活性,是调控细胞因子风暴与防治 ALT 的重要潜在药物。

3.3. 中药注射液

有临床研究[33]统计发现,相较于西医治疗,中药注射液所报告的不良治疗事件的概率总体较小,具有较高的安全性。热毒宁注射液包含金银花、青蒿、栀子等成分,有清热、解毒、疏风之功效,可降低病毒性肺炎患者的 IL-6、TNF- α 、bFGF 水平。常秀娟等[34]分别对热毒宁单味成分单独进行实验,比较各组分对炎性细胞因子的调控作用,结果表明青蒿、金银花、栀子三味中药都具有明显的抗炎功效,但不同提取物搭配获得的作用强度存在差异,其中能够达到最强抗炎作用的为组合使用的热毒宁注射液。血必净注射液由当归、川芎、丹参、红花、赤芍组成,可发挥活血化瘀、清热解毒的作用。有研究者发现血必净注射液也可降低 TNF- α 、IL-6、IL-8、ICAM-1 的水平,削弱白细胞的黏附作用,抑制中性粒细胞的过量渗出浸润,减轻肺组织的炎症反应,同时还发现血必净注射液能较快速地恢复免疫细胞的调节功能,整体提升机体免疫力[35]。参附注射液由红参及附片组成,载于《校注妇人良方·卷九》,除了回阳救逆、益气固脱的功效以外,参附注射液可发挥抗休克、改善血液动力、增强免疫力等作用。Zhang 等[36]研究发现参附注射液可降低 NF- κ B 活性、TNF- α 及 IL-6 水平,升高 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值,即通过调节异常的细胞因子水平及免疫细胞功能紊乱,增强机体的免疫效能。同样参附注射液也可发挥自身温阳益气的作用提高机体免疫力,能显著地减轻肺组织损伤,维持基本的心肺功能,可用于治疗较危重的 ALT。

4. 展望

目前,治疗急性肺损伤的手段主要包括机械通气法,糖皮质激素、抗生素等药物治疗以及正在发展的干细胞疗法,尚未发现特效药物与方法,因此急性肺损伤在临床上的病死率依然持高。相较于西医学讲求准确高效的单一靶点治疗,中药具有多靶点、多层次、多通路的优势,且经过长期积累,研究者在中药用药上探索出了分期辨治、系统调和的方法原则,能在整个细胞因子风暴的预防与救治过程中发挥不同单复方中药的针对性作用,突出动态治疗急性肺损伤的特点。

但是,近年来中药治疗急性肺损伤的相关研究还依旧停留在急性肺损伤的动物模型与网络药理学方法,仅从理论角度进行预测分析,缺乏进一步对临床应用进行准确定位。同时,由于中药本身的成分复杂多样,复方成剂讲求加减协同搭配,难以体现其系统性,且目前文献报道的中药在危重症中的疗效也十分有限。因此,未来可以从中药防治急性肺损伤的具体作用机理以及如何进行个体精确化治疗的方面着手研究,期望为后期药物开发提供可靠依据,进一步开拓出中医药防治路径的巨大前景与价值。

基金项目

浙江省医药卫生科技计划项目(2020RC084)。

参考文献

- [1] Maca, J., Jor, O. and Holub, M. (2017) Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respiratory Care*, 62, 113-122. <https://doi.org/10.4187/respcare.04716>

- [2] Kellner, M., Noonepalle, S. and Lu, Q. (2017) ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **967**, 105-137. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2_8
- [3] Ferrara, J.L. (1993) Cytokine Dysregulation as a Mechanism of Graft versus Host Disease. *Current Opinion in Immunology*, **5**, 794-799. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(93\)90139-J](https://doi.org/10.1016/0952-7915(93)90139-J)
- [4] Wang, D., Hu, B. and Hu, C. (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan. *JAMA*, **323**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [5] Ye, Q., Wang, B.L. and Mao, J.H. (2020) The Pathogenesis and Treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *Journal of Infection*, **80**, 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- [6] Chousterman, B.G., Swirski, F.K. and Weber, G.F. (2017) Cytokine Storm and Sepsis Disease Pathogenesis. *Seminars in Immunopathology*, **39**, 517-528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- [7] Steinmann, S., Schoedsack, M. and Heinrich, F. (2020) Hepatic ILC2 Activity Is Regulated by Liver Inflammation-Induced Cytokines and Effector CD4+ T Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1071. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57985-w>
- [8] Gouel-Cheron, A., Allaouchiche, B. and Guignant, C. (2012) Early Interleukin-6 and Slope of Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR: A Powerful Association to Predict the Development of Sepsis after Major Trauma. *PLoS ONE*, **7**, e33095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033095>
- [9] Hotchkiss, R.S., Monneret, G. and Payen, D. (2013) Sepsis-Induced Immunosuppression: From Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 862-874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
- [10] 张炜. 新型冠状病毒肺炎若干热点问题的中西医结合建议[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(4): 1-4.
- [11] Antonelli, G., Turriziani, O. and Pierangeli, A. (2020) Type I Interferons Can Be Detected in Respiratory Swabs from SARS-Cov-2 Infected Patients. *Journal of Clinical Virology*, **128**, Article ID: 104450. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104450>
- [12] Cruceriu, D., Baldasici, O. and Balacescu, O. (2020) The Dual Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) in Breast Cancer: Molecular Insights and Therapeutic Approaches. *Cellular Oncology*, **43**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
- [13] 崔晓娟, 卢卓, 肖思萌, 等. 黄连解毒汤对 UC 小鼠的抗炎作用、入血成分测定及其作用靶点的虚拟筛选[J]. 中国中药杂志, 2020, 65(6): 1-9.
- [14] Rudragouda, C. and Stanley, P. (2017) Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, **39**, 529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- [15] Channappanavar, R., Fehr, A.R. and Vijay, R. (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host & Microbe*, **19**, 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
- [16] Ekaterina, G., Ekaterina, M. and Yuriy, D. (2019) Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia. *Viruses*, **11**, pii: E601. <https://doi.org/10.3390/v11070601>
- [17] 王利, 许言午, 何建成. 基于“细胞因子风暴”探讨中医药治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 18-22.
- [18] Park, S.Y., Jin, M.L. and Yi, E.H. (2018) Neochlorogenic Acid Inhibits against LPS-Activated Inflammatory Responses through Up-Regulation of Nrf2/HO-1 and Involving AMPK Pathway. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **62**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.06.001>
- [19] Wu, J.Y., Chen, Y.J. and Lu, B. (2020) Chrysoeriol Ameliorates TPA-Induced Acute Skin Inflammation in Mice and Inhibits NF- κ B and STAT3 Pathways. *Phytomedicine*, **68**, Article ID: 153173. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153173>
- [20] 贾伟, 毛淑敏, 张盼盼, 等. 金银花多糖体内抗病毒作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 25-27.
- [21] Ling, L.J., Lu, Y. and Zhang, Y.Y. (2020) Flavonoids from *Houttuynia cordata* Attenuate H1N1-Induced Acute Lung Injury in Mice via Inhibition of Influenza Virus and Toll-Like Receptor Signalling. *Phytomedicine*, **67**, Article ID: 153150. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153150>
- [22] Shi, C.C., Zhu, H.Y. and Li, H. (2020) Regulating the Balance of Th17/Treg Cells in Gut-Lung Axis Contributed to the Therapeutic Effect of *Houttuynia cordata* Polysaccharides on H1N1-Induced Acute Lung Injury. *International Journal of Biological Macromolecules*, **158**, 52-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.211>
- [23] 樊启猛, 潘雪, 贺玉婷, 等. 中药及其复方对病毒性肺炎的免疫调节作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(8):

2065-2074.

- [24] Liu, Q.M., Lv, H.M. and Wen, Z.M. (2017) Isoliquiritigenin Activates Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor 2 to Suppress the NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome and Inhibits the NF- κ B Pathway in Macrophages and in Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **8**, 1518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01518>
- [25] Meng, X.L., Lin, H. and Li, W.Q. (2019) Baicalin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation via the Activation of the Nrf2-Mediated HO-1 Signaling Pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **392**, 1421-1433. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01680-9>
- [26] Wang, G., Mohammadtursun, N. and Lv, Y. (2018) Baicalin Exerts Anti-Airway Inflammation and Anti-Remodelling Effects in Severe Stage Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 7591348. <https://doi.org/10.1155/2018/7591348>
- [27] Chu, X., Liu, X.J. and Qiu, J.M. (2016) Effects of Astragalus and *Codonopsis pilosula* Polysaccharides on Alveolar Macrophage Phagocytosis and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mice Exposed to PM2.5. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **48**, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.006>
- [28] 赵莉, 李芳, 耿少怡. 酚妥拉明联合党参补肺汤治疗婴幼儿喘息性疾病的临床疗效及其对肺功能的影响[J]. 中成药, 2017, 9(11): 2259-2263.
- [29] 韩晶岩. 麻杏石甘汤改善肺间质水肿、注射用益气复脉(冻干)改善休克脱证的作用机理[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(2): 248-256.
- [30] Maeda, M., Tanabe-Shibuya, J. and Miyazato, P. (2020) IL-2/IL-2 Receptor Pathway Plays a Crucial Role in the Growth and Malignant Transformation of HTLV-1-Infected T Cells to Develop Adult T-Cell Leukemia. *Frontiers in Microbiology*, **11**, 356. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00356>
- [31] 储磊, 朱奋勇, 周文俊, 等. 黄芩素通过抑制核转录因子- κ B 活性减轻小鼠肠缺血/再灌注致急性肺损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(3): 228-232.
- [32] 王宝娟, 崔利锋, 李冬霞, 等. 苓甘五味姜辛汤对脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠免疫细胞和炎性细胞因子的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 220-224.
- [33] Chen, Y.B., Liu, Q. and Xie, H. (2019) Is Chinese Medicine Injection Applicable for Treating Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3078-7>
- [34] 常秀娟, 范麒如, 王红梅, 等. 热毒宁拆方对 RAW264.7 细胞炎症相关因子表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(2): 286-290.
- [35] Zhang, S.K., Zhuo, Y.Z. and Li, C.X. (2018) Xuebijing Injection and Resolvin D1 Synergize Regulate Leukocyte Adhesion and Improve Survival Rate in Mice with Sepsis-Induced Lung Injury. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **24**, 272-277. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2959-x>
- [36] Zhang, Q., Li, C. and Wang, S. (2016) Effects of Chinese Medicine Shen-Fu Injection on the Expression of Inflammatory Cytokines and Complements during Post-Resuscitation Immune Dysfunction in a Porcine Model. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **22**, 101-109. <https://doi.org/10.1007/s11655-014-1857-8>