

引用:高娜,白倩,寇祎乐,等.宣白承气汤治疗急性肺损伤的研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(3):151-154.

## 宣白承气汤治疗急性肺损伤的研究进展\*

高娜<sup>1</sup> 白倩<sup>1</sup> 寇祎乐<sup>1</sup> 丁辉<sup>1,2\*\*</sup>

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学第二附属医院,陕西 西咸新区 712000)

**摘要:**急性肺损伤(acute lung injury, ALI)作为临床中常见的急危重症之一,目前主要以西医治疗为主。宣白承气汤为治疗肺系疾病常用方剂,现代研究发现宣白承气汤可通过降低机体炎症反应、抑制内毒素释放、抗氧化、抗肺纤维化等方式不同程度地提高ALI患者的生存率,改善肺功能及潜在肺组织保护作用,通过综述宣白承气汤治疗ALI的研究进展,以期为临床治疗ALI提供参考方案。

**关键词:**宣白承气汤;急性肺损伤;药理作用;炎症反应;内毒素

**中图分类号:**R259

**文献标识码:**A

**文章编号:**2096-1340(2024)03-0151-04

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.03.022

在临床工作中,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是较为常见的急危重症之一,全球危重症患者ARDS(acute respiratory distress syndrome)发病率约为10%,病死率约40%<sup>[1-3]</sup>。ALI是由严重感染、创伤等多种致病因素导致,现其确切且全面的发病机制尚不清楚,目前研究认为是系统性炎症反应在肺部的体现,其发生主要是由于多种炎症细胞、炎症介质及其细胞因子导致的肺部炎症反应。现阶段ALI临床治疗主要以机械通气及液体管理为主,缺乏有效的药物治疗,部分学者旨在利用我国传统中药具有的多组分、多靶点及多机制等优势,寻找针对ALI的有效药物。

中医古籍中无ALI此病名或类似病名的记载,根据其出现的气喘、呼吸困难等症状,现代认为其可归属于中医中的“暴喘”“结胸”“喘脱”范畴。中医认为ALI主要是由于正气虚弱,外邪犯肺,导致肺失气之宣发肃降,产生“痰饮”合并气机逆乱,致使体内诸邪皆生,从而出现呼吸窘迫甚则张口抬肩、烦躁不安,发为此病。ALI的发病因素与热毒痰淤及其相互作用密切相关<sup>[4]</sup>,现代医家对其分型概括总结为:早期邪毒犯肺,中期正气损耗、气滞血瘀,后期正气亏耗,阴液耗伤,在早中期治疗时,应遵循宣肺利水、调畅气机的原则<sup>[5]</sup>。然

肺与大肠相表里,泄肺时须通腑,腑气得通,肺宣发肃降功能得以恢复正常,故肺肠同治可为ALI早中期治疗提供治疗思路。肺与大肠相表里这一理论在现代研究被证实可能与神经肽类物质、组织胚胎学说、肠道黏膜免疫有关<sup>[6]</sup>,肺肠同治这一理论被证实重症新冠肺炎等肺系疾病重症中具有重要的临床应用价值<sup>[7]</sup>。

宣白承气汤为肺肠同治的代表方,此方的记载可追溯到清代吴鞠通《温病条辨·中焦篇》第17条:“喘促不宁,痰涎壅滞,右寸实大,肺气不降者,宣白承气汤主之。”宣白承气,白者,内应于肺,肺与大肠相表里,故宣白承气意旨肺肠同治,既能宣发肺气,又可承胃腑下降之气,此方中大黄荡涤胃肠积滞,泻肺通腑,脏腑合治,功用可概括为“通”;石膏性寒,清泻实热;杏仁肃降宣发肺气,配以瓜蒌皮清热化痰,行气宽胸。此方被广泛用于临床各种肺系疾病<sup>[8-11]</sup>。

### 1 ALI发病机制

ALI发生的主要原因是由于炎症细胞和炎症介质,可在ALI早期启动炎症反应的同时维持炎症反应。ALI的发病机制尚未完全明确,但根据其主要病理过程可分为以下几个阶段:

#### 1.1 急性渗出期 ALI发生早期时,中性粒细胞

\* 基金项目:陕西中医药大学第二附属医院院创新团队课题(2020XKTD-A02)

\*\* 通讯作者:丁辉,博士,主任医师。E-mail:huidingah@163.com

在肺内大量聚集激活,使机体出现过度的炎症反应,炎症细胞可产生多种炎症介质及不同的细胞因子,经过“呼吸暴发”,再次释放炎症介质与蛋白酶等<sup>[12]</sup>,蛋白酶这一物质会对毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮造成不同程度的损害,在ALI发生和发展时参与其中。氧自由基、蛋白酶、和炎症介质会导致靶细胞损害,表现为肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤。在感染性ALI或ARDS中,较为重要的细胞因子是TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6,三者同时被认为是感染诱发的全身炎症反应中比较重要的细胞因子<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$ 是早期ALI的重要介质,在ARDS/ALI发生时,它是重要的细胞因子及启动因子,可破坏毛细血管内皮细胞的屏障功能,增加肺毛细血管的通透性,内皮细胞被刺激可释放大量炎症组织因子,是ALI的重要发病机制。TNF- $\alpha$ 、IL-1同时也可以促进进一步的炎症反应,被称之为“早期反应细胞因子”,促炎细胞因子与抗炎细胞因子失去平衡,便可导致机体组织或器官功能损害。促炎抗炎系统失衡和氧化与抗氧化失衡使机体出现瀑布式的炎症反应,加剧肺损伤,造成微血管通透性增加,形成微血栓,大量富含蛋白质和纤维蛋白的液体渗出到肺间质和肺泡,造成肺水肿。

**1.2 增生期及纤维化期** 经大概1至3周后,ALI逐渐过渡到增生期和肺纤维化期,II型肺泡上皮细胞、肺间质成纤维细胞增生,部分肺泡的透明膜可经吸收后消散,部分则形成肺纤维化。肺组织过度的修复重塑,可致肺纤维化的产生<sup>[14]</sup>。

## 2 宣白承气汤治疗ALI的现代医学研究

**2.1 调节炎症介质,降低炎症反应** 炎症反应是ALI发生的主要原因,在现代药理研究中,实验证实大黄具有泻下、止泻、抗炎、护肝、止血活血及免疫调节等多种作用<sup>[15-18]</sup>,有实验研究表明大黄可能通过不同通路降低促炎因子含量,如谢璟等在研究中造模由肺炎链球菌引起的肺炎小鼠,发现大黄素可降低小鼠IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量,猜测可能是通过抑制p38MAPK基因及蛋白的表达抑制小鼠肺组织炎症反应<sup>[19]</sup>。石膏水煎液可能通过抑制TLR4/ $\kappa$ B通路激活发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。葛瑜等人在实验中发现,宣白承气汤可通过抑制sirt1

表达降低TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达,降低炎症反应<sup>[21]</sup>。在临床实验研究中,尚俊等人观察患者在常规治疗基础上加用宣白承气汤最终所得到的血气指标,数据表明改善程度比单纯常规西医治疗组更优,且其炎症指标(CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6和内毒素)的数值下降幅度较单纯常规治疗组更为明显<sup>[22]</sup>。在针对新冠肺炎的研究中发现宣白承气汤在对应的药理靶点上,方中药物可有效缓解炎症反应造成的高热,且可以通过影响血小板的活化等方式有效抑制过度炎症<sup>[23]</sup>。在基础动物或临床实验中,宣白承气汤可通过抑制基因或蛋白表达等方式降低炎症因子表达从而降低炎症反应已达到证实。

**2.2 抑制内毒素的释放** 内毒素是导致ALI进一步发展的重要因子,抑制内毒素的释放,减少机体对内毒素的吸收,可有效减缓ALI的发展进程。脱承德等<sup>[24]</sup>在实验中将对照组给予西医常规治疗,实验组在常规治疗的基础上加用宣白承气汤灌肠,观察血清肠型脂肪酸结合蛋白和内毒素含量,实验结果表明宣白承气汤能抑制肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)和内毒素的产生,从而可改善ALI患者氧合指数。这与现代中药药理研究结果中宣白承气汤能使内毒素的吸收被有效的减少,从而降低其对肺脏的损害结果相一致<sup>[25]</sup>。

**2.3 抗氧化作用** ALI发生时,体内的氧自由基可加重肺组织的损害。王顺华等<sup>[26]</sup>在实验中通过测SOD(超氧化物歧化酶)的活性,SOD的活性可以显现体内清除氧自由基的能力,发现宣白承气汤可使SOD值显著降低,证明其可能通过清除氧自由基实现肺组织的保护作用。刘梦培等<sup>[27]</sup>在对各品种杏仁的药理作用研究中,发现各品种杏仁皆具有抗氧化能力。邹纯才等<sup>[28]</sup>研究发现,瓜蒌水提取液具有较强的抗氧化能力,孙明雪等<sup>[29]</sup>人通过在瓜蒌提取物中筛选出山奈酚,异槲皮苷等成分作为抗氧化药效的成分群。

**2.4 抗肺纤维化** ALI后期可发展为严重的肺纤维化,导致肺功能严重受限,屈艳等<sup>[30]</sup>在实验中发现,大黄酸可以降低肺系数,肺系数可间接反应肺纤维化的程度,其机制可能与其抑制miR-21(微小RNA-21)的表达,同时使Smad7的表达得到增强,

从而干预(转化生长因子)TGF- $\beta$ 1/Smad 这一信号通路,ECM(细胞外基质)沉积得到抑制有关。方克勇<sup>[31]</sup>在实验中观察苦杏仁苷具有抗肺纤维化的作用,而这种作用可能是首先通过抑制 TGF- $\beta$  的表达,从而去抑制 TGF- $\beta$ /smad 通路,最终达到降低 smad2 和 smad3 的磷酸化水平来实现。这表明宣白承气汤可能通过抑制基因或蛋白的表达从而有抗肺纤维化的作用。

**2.5 其它保护作用** 崔晓珊等<sup>[32]</sup>发现大黄素可能通过下调血管内皮生长因子,同时减少核因子 B 的表达,通过这一机理从而去缓解 ALI 肺水肿,下调肺损伤程度。杏仁在中医中具有祛痰止咳抗炎解痉作用,可缓解患者喘息症状,苦杏仁苷是杏仁发挥药效的主要成分,现代药理学证实其具有镇咳平喘功效<sup>[33-34]</sup>,促进肺泡表面活性物质的合成<sup>[35]</sup>,同时,部分学者认为苦杏仁苷具有增强免疫作用<sup>[36-37]</sup>。石膏中具有微量元素可能直接产生抗病毒及细菌的作用,同时可增强机体杀菌免疫,提高机体免疫力<sup>[38-39]</sup>。

### 3 小结

现阶段一项数据分析<sup>[40]</sup>显示宣白承气汤为新冠肺炎进展期与为危重期使用频率较高方剂,证实其在治疗重症肺疾病时有治疗效果。中医认为宣白承气汤为肺肠同治代表方,其方药配伍遵循肺与大肠相表里之旨,清肺热,宣肺气,大肠得以顺承肺胃之气,腑气得以通畅而司传导,通过上下兼治的功能恢复肺的功用。现代药理研究同时证实其配伍方药可以通过不同方式或途径抑制炎症因子的表达,部分具有抑制内毒素释放、抗氧化、抗肺纤维化等作用,能潜在保护肺组织,缓解疾病进展。这一方药理论可为临床预防及治疗 ALI 提供新的治疗思路。

### 参考文献

- [1] MATTHAY MA, ZEMANS RL, ZIMMERMAN GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18.
- [2] BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] MEYER NJ, CALFEE CS. Novel translational approaches to

the search for precision therapies for acute respiratory distress syndrome [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2017, 5(6): 512-523.

- [4] 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.
- [5] 段正, 孔立, 郝浩, 等. 急性呼吸窘迫综合征中医学病机的探讨[J]. 中国中医急症, 2020, 29(11): 1979-1980.
- [6] 王彤, 张谦. “肺与大肠相表里”理论在治疗重症肺炎中的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(86): 88-89.
- [7] 张文星, 王荣. 基于肺肠同治理论探讨新型冠状病毒肺炎治疗[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(1): 63-66.
- [8] 朱文翔, 刘原君, 程发峰, 等. 承气汤类方与“肺肠同治”应用探讨[J]. 中医药导报, 2015, 21(1): 6-9.
- [9] 俞荣明, 胡爱浩. 宣白承气汤治疗对重症肺炎患者 CRP、TNF- $\alpha$ 、IgG、IL-6 及中医证候积分的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(11): 96-99.
- [10] 上官昌瑾, 林丹华. 宣白承气汤联合穴位贴敷辅助治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对炎症指标的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(28): 55-57.
- [11] 达志河. 宣白承气汤鼻饲联合西药治疗呼吸机相关性肺炎 82 例[J]. 西部中医药, 2021, 34(2): 89-92.
- [12] HAN S, MALLAMPALLI RK. Correction: The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950), 2015, 194(11): 5569.
- [13] MADHAV B, RACHEL L Z, SAMITHAMBY J. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. [J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2012, 46(5): 566-572.
- [14] ZHAO Y, RIDGE K, ZHAO J. Acute lung injury, repair, and remodeling: pulmonary endothelial and epithelial biology[J]. Mediators of Inflammation, 2017(2): 9081521.
- [15] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 121-126.
- [16] 刘春芳, 郑燕芳, 王慧, 等. 不同因素对大黄泻下与止泻双向调节效应的影响[J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 882-886.
- [17] 宋献美, 王雪银, 李宁宁, 等. 大黄总蒽醌对免疫性肝纤维化大鼠的保护作用及机制探讨[J]. 现代预防医学, 2018, 45(15): 2818-2822.
- [18] 苗培福. 大黄的药理作用及临床应用分析[J]. 中国中



- 医药现代远程教育,2019,17(20):61-62.
- [19] 谢璟,王荣丽.大黄素对肺炎链球菌肺炎小鼠肺组织炎症反应及 p38 MAPK 表达的影响[J].山东医药,2018,58(30):44-47.
- [20] 尹湘君.基于 Ca 等无机元素探讨石膏抗炎作用机制研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [21] 葛瑜,缪华.宣白承气汤调控 sirt1/FOXO1 通路对脂多糖致大鼠急性肺损伤的影响[J].四川中医,2020,38(7):52-56.
- [22] 尚俊,白福云,郑嘉泉.宣白承气汤佐治急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的疗效观察[J].中医临床研究,2019,11(20):6-9.
- [23] 刘子修,刘茜,洪盛威,等.The study of molecular mechanisms of Xuanbai Chengqi Decoction (宣白承气汤) in the treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking method [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,2020,6(5):23-30.
- [24] 脱承德,袁冰华,刘野,等.宣白承气汤灌肠对急性肺损伤患者 ET 和 I-FABP 的影响[J].西部中医药,2017,30(11):110-111.
- [25] 贾元萍,李玉娟,窦丹,等.宣白承气汤联合西医常规疗法治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的系统评价[J].中医杂志,2021,62(2):130-137.
- [26] 王顺华,王久荣,孙维俭,等.宣白承气汤对肺缺血再灌注大鼠肺内氧自由基的影响[J].医学理论与实践,2018,31(20):3005-3006,3011.
- [27] 刘梦培,铁珊珊,张丽华,等.杏仁及杏仁皮多酚超声提取优化及抗氧化能力差异性研究[J].食品工业科技,2017,38(23):159-163,169.
- [28] 邹纯才,徐启祥,鄢海燕,等.瓜蒌不同溶剂提取物的抗氧化活性及保护大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用[J].中国药理学杂志,2017,52(2):124-129.
- [29] 孙明雪,邹纯才,鄢海燕,等.基于抗氧化药效成分测定瓜蒌提取物中总黄酮的含量[J].右江民族医学院学报,2022,44(3):346-350.
- [30] 屈艳,张崇,贾岩龙,等.大黄酸通过抑制 miR-21 而干预 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路并减轻博莱霉素所致大鼠肺纤维化[J].中国病理生理杂志,2017,33(1):149-153.
- [31] 方克勇.苦杏仁苷对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织上皮间质转化的作用及机制研究[D].长春:吉林大学,2018.
- [32] 崔晓珊,孙成英,姜明远,等.大黄素对急性肺损伤大鼠肺组织 VEGF 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(9):6-12.
- [33] 杨玉妃,谢冰晶,黄瑞林.大鼠口服苦杏仁苷组织分布和血浆药物代谢动力学研究[J].按摩与康复医学,2021,12(4):91-93.
- [34] 甘露.大鼠 pEGFP-N1-BK $\beta$ \_1 真核表达载体的构建及苦杏仁苷对支气管平滑肌细胞增殖的研究[D].武汉:华中科技大学,2007.
- [35] 时登龙,刘代媛,曹喆,等.苦杏仁药理作用及炮制工艺研究进展[J].亚太传统医药,2018,14(12):106-109.
- [36] 伍玉南.苦杏仁苷通过 JAK2/STAT3 通路促进 T 细胞活性抑制 HBV 相关性肝癌进展的机制研究[D].长沙:湖南中医药大学,2019.
- [37] 郭君其,盛明雄,谭建明,等.苦杏仁甙与人淋巴细胞产生细胞因子效应的初步观察[J].中国免疫学杂志,2008,24(2):135,139.
- [38] 孙姝.石膏的药理作用与微量元素的探究[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(5):170.
- [39] 王梦涵,屈清慧,杨显伟,等.微量元素硒的抗病毒作用研究进展[J].西北药学杂志,2020,35(3):445-449.
- [40] 熊彩华,马媛虹,曾燕鹏,等.基于文献研究的中医药治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的用药规律分析[J].环球中医药,2020,13(4):641-646.

(修回日期:2022-07-25 编辑:蒲瑞生)