

中药调节辅助性T细胞分化治疗脓毒症的研究进展^Δ

郭思含^{1*}, 苏和^{1,2#}, 张瑞芬², 贾婷婷², 张海荣², 荣吉林太¹(1. 内蒙古医科大学中医临床医学院, 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古自治区中医医院重症医学科, 呼和浩特 010000)

中图分类号 R285;R278 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0516-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.18



摘要 脓毒症是一种由感染引发的全身炎症反应综合征,其高死亡率与免疫失衡密切相关,尤其是Th细胞亚群[Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(Treg)]的分化失衡。近年来,中药凭借其多成分、多靶点的作用特性,在调控Th细胞分化与功能、纠正脓毒症免疫失衡中展现出独特优势,为脓毒症的免疫治疗提供了新思路。本文综述了黄芪、黄芩、黄连、大黄、灵芝、白果、肉苁蓉等中药单体及活性成分,傣百解醇提取物,以及活血化淤类、通腑泻下类、温阳补气类、益气养阴类中药复方及制剂调控Th细胞分化治疗脓毒症的相关研究,结果显示,上述中药单体、活性成分、提取物、复方及制剂均能通过调节Th1/Th2、Th17/Treg平衡,靶向调控Th细胞亚群分化平衡,减轻炎症反应或改善免疫抑制状态,发挥对脓毒症的治疗作用。

关键词 脓毒症;辅助性T细胞;调节性T细胞;免疫平衡;中药;细胞分化

Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis by regulating helper T cell differentiation

GUO Sihan¹, SU He^{1,2}, ZHANG Ruifen², JIA Tingting², ZHANG Hairong², RONG Jilintai¹ (1. School of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hohhot 010000, China)

ABSTRACT Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome triggered by infection, and its high mortality rate is closely associated with immune imbalance, particularly the imbalance in the differentiation of helper T cell (Th) cell subsets [Th1, Th2, Th17, regulatory T cell (Treg)]. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM), with its characteristics of multi-component and multi-target actions, has demonstrated unique advantages in regulating Th cell differentiation and function, as well as correcting immune imbalances in sepsis, offering new perspectives for immunotherapy of sepsis. This review summarizes relevant studies on the regulation of Th cell differentiation for sepsis treatment by TCM monomers and active ingredients (such as *Astragalus membranaceus*, *Scutellaria baicalensis*, *Coptis chinensis*, *Rheum palmatum*, *Ganoderma lucidum*, *Ginkgo biloba*, and *Cistanche deserticola*), the alcohol extract of Dai Baijie, and TCM formulas and preparations categorized as blood-activating and stasis-removing, purgative and laxative, warming and tonifying yang, and tonifying qi and nourishing yin. The results indicate that these TCM monomers, active ingredients, extracts, formulas, and preparations can regulate the Th1/Th2 and Th17/Treg balance, target the differentiation balance of Th cell subsets, alleviate inflammatory responses, or improve immune suppression, thereby exerting therapeutic effects on sepsis.

KEYWORDS sepsis; helper T cell; regulatory T cells; immune balance; traditional Chinese medicine; cell differentiation

脓毒症是由感染引发的全身反应综合征。在脓毒症状态下,机体对感染的反应出现紊乱,进而导致危及

生命的多器官功能障碍,其发病率与死亡率均较高^[1]。研究显示,脓毒症的发生发展与机体免疫调节失衡存在密切关联,这一机制在疾病进程中意义重大^[2]。辅助性T细胞(helper T cell,简称“Th细胞”)是免疫系统中重要的T淋巴细胞亚群,在不同细胞因子的作用下可分化为Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等细胞亚型。Th细胞既可能因为过度炎症反应导致器官损伤,也可能因为免疫抑制作用而加剧感染恶化,与病情预后密切相关^[3]。目前,针对Th细胞分化的免疫调节

Δ 基金项目 国家自然科学基金-地区科学基金项目(No. 82460926, No. 82460889); 2022年青年岐黄学者培养项目(No. 国中医药人教函[2022]256号); 中央引导地方科技发展资金项目(No. 2024ZY0087)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail: 1821158293@qq.com

通信作者 主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合治疗急危重症。E-mail: suhehuangyan@163.com

治疗已成为脓毒症研究的新方向。中药在脓毒症治疗领域积累了丰富经验。近年来,中药凭借其多成分、多靶点、双向调节的特性,在调控Th细胞分化与功能、纠正脓毒症免疫失衡中展现出独特优势。本文系统综述中药干预对Th细胞群的调控机制及其在脓毒症治疗中的应用价值,旨在为脓毒症临床免疫调节策略的制定提供新思路。

1 Th细胞群与脓毒症的关系

1.1 Th1细胞与脓毒症的关系

Th1细胞主要通过分泌白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎性细胞因子介导细胞免疫,诱导吞噬作用并杀伤病原体感染的细胞,同时维持免疫应答强度,促进病原体清除,抑制感染进展;然而,当Th1细胞过度激活时,大量促炎性细胞因子释放引发的炎症瀑布反应会诱发器官功能障碍^[4]。动物实验结果表明,调节脓毒症小鼠Th1、Th2、Th17细胞的极化状态,可抑制过度免疫反应,减轻血脑屏障破坏导致的认知障碍,缓解全身性炎症反应,进而改善脓毒症进程中的多器官损伤^[5]。临床试验也证实,Th1细胞数量的增多与脓毒症患者的疾病严重程度、死亡率呈正相关^[6]。

1.2 Th2细胞与脓毒症的关系

Th2细胞主要通过分泌IL-10、IL-4等抗炎性细胞因子参与体液免疫反应,促进B淋巴细胞增殖,驱动针对细胞外病原体的特异性免疫应答,并下调促炎反应。在脓毒症早期,Th2细胞数量增加可抑制炎症反应。研究证实,在脓毒症诱发的小鼠急性肺损伤模型中,增强的Th2型免疫反应能够缓解脓毒症小鼠体内的细胞因子风暴,改善急性肺损伤,并实现对肺及其他远端黏膜部位的免疫调节^[7]。然而,随着病情进展,Th2细胞数量的持续增加会导致继发感染,且无法有效清除初始感染灶^[8]。已有证据表明,在脓毒症的免疫抑制阶段,Th2细胞比例上升会加重病情^[9];严重脓毒症患者的Th2细胞比例显著升高,其持续动态升高与患者的不良预后及28 d死亡率相关^[10]。

1.3 Th17细胞与脓毒症的关系

Th17细胞是近年来发现的淋巴细胞亚群,主要分泌IL-17、IL-6等促炎性细胞因子,可触发适应性免疫反应,释放炎症因子以放大炎症反应,从而清除病原菌。此外,Th17细胞及其效应因子在维持肠道等黏膜免疫与屏障完整性方面至关重要。然而,Th17细胞的持续高表达会继续分泌促炎性细胞因子,进一步诱导细胞因子风暴,引起器官功能损害^[11]。在脓毒症急性期,患者外周血中Th17细胞比例显著升高,且该比例的升高与炎症反应的强烈程度及疾病的严重程度相关^[2]。

1.4 Treg细胞与脓毒症的关系

Treg细胞作为一类具有免疫抑制功能的T淋巴细胞,主要分泌IL-10与转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),通过抑制炎症级联反应及免疫应答的过度活化,在维持免疫稳态、诱导免疫耐受、促进组织修复等生理过程中发挥关键调控作用。研究证实,Treg细胞可显著抑制炎症反应,减轻脓毒性器官损害^[12]。然而,有研究显示,脓毒症后期Treg细胞的分化能力及功能会显著增强,其主要作用于先天免疫系统与适应性免疫系统,抑制机体免疫功能,进而诱发免疫瘫痪,加重脓毒症病情^[13]。

2 中药单体、活性成分及提取物调控Th细胞分化对脓毒症的影响

2.1 黄芪单体及活性成分

黄芪具有补气升阳、生津养血等多种功效,其活性成分包括黄芪甲苷、黄芪多糖等,可发挥抗炎、免疫调节等作用^[14]。杨海浩等^[15]研究表明,黄芪甲苷能激活酪氨酸蛋白磷酸酯酶CD45的活性,通过调控CD45表达提升Th1细胞比例,上调IL-2、T-box转录因子(T-box transcription factor, T-bet)、信号转导及转录活化因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、STAT4等Th1细胞相关基因的mRNA表达,进而减轻脓毒症小鼠肺组织病理损伤,改善脓毒症免疫抑制状态并提高小鼠存活率。Yang等^[16]研究发现,黄芪甲苷可增加脓毒症小鼠叉头框蛋白P3(forkhead box P3, Foxp3)和IL-10等相关基因的表达,促进初始CD4⁺T细胞向Treg细胞分化,降低肺组织中IL-6、TNF- α 水平,抑制炎症反应以减轻脓毒性肺损伤。徐智敏等^[17]研究结果显示,黄芪多糖能抑制脓毒症小鼠肺组织中核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)抑制蛋白及NF- κ B蛋白的磷酸化,降低IL-4、IL-17、TNF- α 等促炎性细胞因子水平,提高IL-2、IL-10、TGF- β 等抗炎性细胞因子水平;同时减少Th2、Th17细胞数量,增加Th1、Treg细胞数量,纠正Th1/Th2和Th17/Treg比例的失衡,维持免疫平衡,从而改善肺水肿与出血情况,恢复肺泡结构,减少炎症细胞浸润。

2.2 黄芩单体及活性成分

黄芩具有清热燥湿、泻火解毒之功效。黄芩苷与黄芩素是其主要有效成分,二者在抗病毒、抗菌及免疫调节等方面均具有多种药理活性。徐玲文等^[18]研究显示,采用黄芩苷干预可抑制脓毒症急性肺损伤小鼠体内Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B信号通路相关蛋白的表达,进而抑制Th17细胞分化,降低TNF- α 、IL-6、IL-17等促炎性细胞因子水平,同时升高TGF- β 等抗炎性细胞因子水平,减少因Th17/Treg平衡向Th17偏移引发的剧烈炎症反应,从而改善肺水肿、肺组织损伤及肺功能相关指标。杨丽等^[19]研究发现,黄芩素能够抑制胱天蛋白酶1(caspase-1)、caspase-11蛋白的表达,降低TNF- α 、IL-6水平,升高脓毒症大鼠体内CD3⁺、CD4⁺T

细胞比例和CD4⁺/CD8⁺比值,促使Th1/Th2平衡向Th1偏移,并降低凝血酶原时间、血浆纤维蛋白原等凝血指标。以上研究表明,黄芩素可抑制脓毒症大鼠的细胞焦亡,减轻炎症反应,改善免疫紊乱与凝血功能,从而发挥对脓毒症大鼠肺组织病理损伤的改善作用。

2.3 黄连单体及活性成分

黄连具有清热燥湿、泻火解毒等功效。小檗碱是从黄连中提取得到的一种生物碱化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用。Qiu等^[20]研究发现,小檗碱可通过促进Treg细胞分化、抑制巨噬细胞活化来减轻脓毒症的炎症反应,从而对盲肠结扎穿孔术诱导的脓毒症小鼠肠道损伤发挥保护作用。Chen等^[21]研究发现,小檗碱可激活Foxp3,促进Treg细胞分化,下调维甲酸相关孤儿受体 γ t(retinoic acid-related orphan receptor γ t, ROR γ t),抑制Th17细胞增殖,改善脓毒症小鼠肺部炎症损伤、肺水肿及低氧血症,从而对脓毒症发挥积极的治疗作用。

2.4 大黄单体及活性成分

大黄具有清热泻火、凉血解毒等功效。大黄素是大黄的活性成分之一,具有抗炎、免疫调节等药理学活性。宋珈等^[22]采用大黄素干预脓毒症小鼠,体内与体外实验结果均表明,大黄素可通过调控结节性硬化症复合物1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1信号通路相关蛋白的表达,进而调节树突状细胞分泌IL-12、IL-4等T细胞极化因子,影响CD4⁺T细胞极化,降低Th1/Th2比值,抑制TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子的分泌,减少炎症细胞向脓毒症小鼠心、肺、肝组织浸润,最终实现对脓毒症的改善作用。

2.5 灵芝单体及活性成分

灵芝具有补气安神、扶正固本之效。灵芝多糖作为灵芝提取物中的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化与免疫调节等生物活性。Xiong等^[23]针对灵芝多糖干预脓毒症的体内实验结果表明,灵芝多糖可调节TNF- α 、IL-17A、IL-6、IL-10等炎症细胞因子水平,促进脾脏中CD4⁺Foxp3⁺Treg细胞分化,减轻肾、肺、肝等靶器官损伤,从而提高脓毒症小鼠的存活率;体外实验结果则提示,灵芝多糖能够通过调节人磷酸化STAT5信号通路,促进CD4⁺T细胞向Treg细胞分化,减少细菌载量并抑制炎症反应,对脓毒症具有潜在的治疗价值。

2.6 白果单体及活性成分

白果具有敛肺定喘、止带缩尿的主要功效。白果内酯是从白果中提取的酯类活性成分,具有抗氧化、抗炎、神经和心血管保护作用。赵俊泉等^[24]研究表明,白果内酯可通过抑制TLR4、NF- κ B蛋白表达,调控TLR4/NF- κ B信号通路,进而抑制TNF- α 、IL-6等促炎性细胞因子的释放,改善Th1/Th2向Th1偏移的失衡状态,降低脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织的髓过氧化物酶活性,减轻肺组织水肿、炎症细胞浸润等病理损伤,从而改善脓毒症。

2.7 肉苁蓉单体及活性成分

肉苁蓉具有补肾阳、益精血等功效。松果菊苷是肉苁蓉发挥药效的核心活性成分之一。米妍妍等^[25]研究发现,经松果菊苷干预后,脓毒症急性肾损伤大鼠肾组织中IL-33蛋白的表达水平降低,磷酸化Janus激酶2(phosphorylated Janus kinase 2, p-JAK2)/JAK2比值、磷酸化STAT3/STAT3比值均下降;同时,外周血中Th1细胞比例升高,Th2细胞比例相对降低,致使Th1/Th2比值升高,并抑制了血清中IL-6、IL-8等炎症介质的释放。这提示松果菊苷可能通过抑制IL-33/STAT信号轴的活性,调节Th1/Th2平衡,抑制炎症反应,进而改善肾脏功能,对脓毒症大鼠发挥显著的保护作用。

2.8 傣百解醇提取物

傣百解是傣族传统用药,具有清热解毒、消肿止痛之效,常用于胃脘热痛、癌症及解毒等热毒炽盛所致病症。傅锦锋等^[26]研究表明,在脂多糖诱导的小鼠脓毒症早期,傣百解醇提取物可降低B淋巴细胞比例,提升Foxp3水平,促进Treg细胞分化,从而减轻炎症反应,缓解肺与肝组织的病理损伤,提高脓毒症的生存率,具有潜在的抗脓毒症作用。

综上所述,多种中药单体、活性成分及提取物可通过调控Th细胞分化来干预脓毒症的病理进程。其中,补益类药物多以“扶正”为核心,例如黄芪中的黄芪甲苷与黄芪多糖能调节Th1/Th2和Th17/Treg平衡,改善免疫抑制状态并减轻肺损伤。清热类药物多以“祛邪”为目标,例如黄芩中的黄芩苷与黄芩素可通过抑制Th17细胞分化等途径纠正免疫紊乱。由此可见,以上中药单体、活性成分及提取物均通过调节Th细胞亚群平衡、抑制炎症反应,进而保护脓毒症靶器官并提高实验动物存活率。

3 中药复方及制剂调控Th细胞分化对脓毒症的影响

3.1 活血化痰类

补阳还五汤源自清代医家王清任所著《医林改错》,由黄芪、当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、地龙7味药材配伍而成,具有补气活血、祛瘀通络之功效。吴晖等^[27]研究表明,该方剂可下调Th2细胞比例及TNF- α 、IL-4、IL-6的表达,并降低中性粒细胞与淋巴细胞比值以及心肌肌钙蛋白I、脑钠肽等心肌损伤标志物水平;同时能升高IL-10、IFN- γ 、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和缺氧诱导因子1 α 水平,并上调Th1细胞表达。其作用机制为:通过调节Th1/Th2平衡,抑制初始CD4⁺T细胞向Th2细胞分化,缓解机体免疫抑制状态,减少炎症因子释放,进而减轻脓毒症模型大鼠心肌组织的病理损伤,改善脓毒症患者的序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分与中医证候积分,且未观察到任何不良反应。

血必净注射液系王今达教授以血府逐瘀汤为组方

根基,于“菌毒炎并治”理论架构内,依照“三证三法”辨证准则研制而成。该制剂由红花、赤芍、川芎、丹参、当归5味中药组方而成,具有活血化瘀、通络解毒的功效。詹雪芳等^[28]采用血必净注射液联合亚胺培南治疗脓毒症患者,结果显示:血必净注射液可下调T-bet、ROR γ t mRNA的表达,抑制Th1、Th17细胞分化;同时上调Foxp3 mRNA表达,促进Treg细胞分化。该制剂通过调控Th1/Treg与Th17/Treg平衡,调节免疫功能并抑制炎症反应,降低中医证候积分、急性生理学与慢性健康状况评分II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分,对脓毒症患者的免疫功能展现出良好的治疗效果。裴思颖等^[29]采用血必净注射液联合胸腺肽治疗老年肺部感染并发脓毒症患者发现,经该制剂治疗后,患者Th1、Th2细胞比例上调,Th1/Th2比值和血清胆碱酯酶水平升高,而Treg细胞表达下调,血清降钙素原及C-反应蛋白水平降低,患者重症监护病房住院时间显著缩短。以上研究表明,血必净注射液可通过改善免疫偏移状态,有效缓解脓毒症患者的肺部感染。

丹红注射液由丹参、红花的有效成分提取制备而成,具有活血通络、化瘀舒脉之效,现代临床多用于心血管疾病治疗,可发挥改善血流动力学、抗炎、抗氧化等作用。常青等^[30]采用乌司他丁联合丹红注射液治疗脓毒症患者,结果显示,该方案能降低可溶性髓样细胞触发受体1水平,下调Th17、Treg细胞表达,同时改善肝素结合蛋白、血小板计数、纤维蛋白原、凝血酶原时间及凝血酶时间等凝血功能指标。这提示丹红注射液可通过降低Th17/Treg比值,抑制炎症反应,改善免疫功能紊乱与凝血功能障碍,具有显著疗效,且安全性良好。

3.2 通腑泻下类

通腑理肺汤由国医大师刘尚义所创,其组方包括大黄、芒硝、厚朴、连翘、黄芩、杏仁、白及、三七8味中药,具有通腑泄热、宣肺化痰之功效。陈辉珍等^[31]研究表明,该方剂可降低脓毒症大鼠体内TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,减少脾脏与肠道中Th17细胞数量,同时增加Treg细胞数量,从而纠正Th17/Treg失衡状态;此外,其还能下调caspase-3、caspase-9的蛋白及mRNA表达,进而抑制免疫紊乱与肠道炎症,保护肠黏膜免疫屏障,减轻脓毒症相关的肠黏膜损伤。

炎调方是上海中医药大学附属曙光医院急诊内科治疗脓毒症的经验方,由生大黄、芒硝、桃仁、赤芍、玄参、当归、银花、连翘、麦冬9味中药组成,具有通腑祛瘀、清营解毒等功效。王文清等^[32]研究表明,炎调方能够抑制脓毒症合并急性肾损伤患者体内TNF- α 、IL-6、IL-17等促炎性细胞因子的表达,显著降低尿液中神经轴突导向因子1、肾损伤分子1、IL-18等炎症反应相关指标的水平,提高CD4⁺/CD8⁺比值,减少Th17细胞数量,从而抑制肾脏炎症反应,促进受损肾小管上皮细胞的增殖与修

复,保护肾脏功能,改善腰膝酸软、倦怠乏力等中医证候,提高临床总有效率。此外,该研究团队还发现,炎调方可通过抑制程序性死亡受体1/程序性死亡配体1信号通路,改善T细胞的活化与增殖状态,缓解T淋巴细胞衰竭导致的免疫抑制状态^[33]。

增液通腑逐瘀汤由高薇薇团队以中医经典方增液承气汤为基础化裁而成,由玄参、麦冬、生地黄、生大黄、芒硝、红藤、败酱草7味药材配伍组成,具有通腑活血、养阴益气等功效^[34]。该团队研究发现,增液通腑逐瘀汤能够调节脓毒症大鼠肠道菌群,改善肠黏膜损伤,降低结肠组织中Th17细胞比例,提升Treg细胞比例,改善Th17/Treg平衡,且Th17/Treg比值与厌氧菌/需氧菌比值呈负相关。这表明增液通腑逐瘀汤通过调控Th细胞分化促进免疫功能的平衡,抑制过度炎症对肠屏障的破坏,进而维系肠道菌群稳态,阻断肠道菌群易位对肠道及全身造成的继发性损害,减轻脓毒症症状,提高大鼠的存活率。

大黄脐贴的组方包括火麻仁、生大黄、厚朴、枳实、芒硝、番泻叶与冰片,具有活血化瘀、清热解毒等功效。徐敏等^[35]应用大黄脐贴治疗脓毒症胃肠功能障碍患者,结果显示,该方剂不仅能促进胃肠蠕动,改善腹部胀气、肠鸣音异常、便秘等症状,而且还可以降低患者外周血IL-17水平,提高IL-10水平及Treg/Th17比值,纠正脓毒症状态下的Th17/Treg失衡,抑制过度炎症反应,减轻胃肠道损伤。

3.3 温阳补气类

温脾汤出自《千金备急方》,由大黄、茯苓、人参、当归、制附子、白术、枳壳、干姜、芒硝、炙甘草组成,具有温补脾阳、攻下冷积之功效,可改善脓毒症患者的胃肠功能障碍,减轻临床症状。黄建华等^[36]研究发现,温脾汤能够降低IL-17水平,抑制肠上皮细胞免疫球蛋白A、M、G的表达,显著增加Treg和Th17细胞数量,恢复脓毒症大鼠体内由Th17/Treg细胞亚群介导的免疫平衡,减轻机体炎症反应,对肠黏膜屏障发挥保护作用。

茯苓四逆汤源自《伤寒论》,由茯苓、干姜、人参、附子、炙甘草配伍而成,具有益气回阳、利水育阴之功效,可用于改善脓毒症心肌损伤及炎症反应。黄亚秀等^[37]研究表明,茯苓四逆汤能显著降低脓毒症患者的IL-6水平和Th17/Treg比值,提高IL-10水平和CD4⁺/CD8⁺比值;此外,该方剂还可有效降低脓毒症患者的APACHE II评分与SOFA评分,改善心悸、四肢厥冷等中医症状,缩短重症监护病房住院时间。

参附注射液是临床常用中药注射剂,由人参和附子提取加工制成,具有回阳救逆、益气固脱之功效。研究显示,该注射液可改善脓毒症等多种急危重症患者的免疫功能,双向调节脓毒症免疫紊乱,纠正Th1/Th2、Th17/Treg失衡,维持促炎/抗炎平衡^[38]。吴峥嵘等^[39]研究发

现,参附注射液能够下调脾脏中果蝇无翅基因同源物1 (Neurogenic locus notch homolog protein 1, Notch1)及碱性螺旋-环-螺旋结构域造血细胞转录因子1蛋白的表达,抑制Notch信号通路活化,进而降低脾脏Th17/Treg比值,恢复其平衡状态,同时降低IL-17、TNF- α 等炎症细胞因子水平,减少脾脏细胞凋亡,促进脾脏功能恢复。

3.4 益气养阴类

生脉注射液是临床应用较为广泛的中药复方注射剂,由红参、麦冬、五味子配伍而成,具有益气固脱、养阴生津之功效。李然等^[40]采用丹参联合生脉注射液治疗脓毒症大鼠,联合治疗后IL-23、IL-17水平显著降低,Treg/Th17比值升高。这提示丹参联合生脉注射液可通过调控IL-23/IL-17轴,减少Th17细胞数量,调节Treg/Th17平衡,进而减轻脓毒症早期炎症反应。

综上所述,中药复方及制剂普遍可通过增加Th1、Treg细胞数量,减少Th2、Th17细胞数量,缓解炎症反应与免疫紊乱,从而干预脓毒症的病理进程。活血化瘀、通腑泻下、温阳补气、益气养阴四类方剂,分别针对脓毒症“血瘀、毒热、腑实、急性脱证”四证,以“活血化瘀、清热解毒、通腑泻下、扶正固脱”为指导,随证遣方,实现多靶点免疫调节,充分体现了中药对临床急危重症“辨证论治”的核心特色。

4 总结与展望

脓毒症中Th细胞亚群的动态失衡具有明显的阶段性特征。早期阶段,Th1与Th17细胞过度激活会引发细胞因子风暴,其中IFN- γ 、IL-17等促炎性细胞因子可诱发急性肺损伤及多器官功能障碍;进入后期,Th2与Treg细胞极化则会诱发免疫抑制,进而增加继发感染的风险。这种失衡本质上体现了机体免疫应答的“双刃剑”效应:Th1与Th17细胞的适度活化是清除病原体的必要前提,但过度活化便会转化为致病因素;Th2与Treg细胞数量的适度增多有助于缓解炎症,但过度增多则会导致免疫抑制,提升脓症患者后期的死亡率。可见,在脓毒症的不同阶段,免疫平衡状态对宿主预后的影响是截然相反的。

中药通过多成分、多途径双向调节Th细胞亚群间的动态平衡具有独特的优势。中药单体、活性成分及提取物如黄芪甲苷、黄芩苷等,以及中药复方如温脾汤、补阳还五汤等,均能通过不同途径调节Th1/Th2、Th17/Treg等细胞亚群的平衡,减轻炎症反应或改善免疫抑制状态;血必净注射液、参附注射液等中药制剂,也在改善脓毒症中显示出良好的免疫调节效果。这些成果不仅验证了中药在脓毒症治疗中的潜力,也为中药机制研究提供了现代科学依据。

虽然目前相关研究已取得一定进展,但仍有诸多问题亟待解决。首先,中药复方治疗脓毒症的免疫机制研究多聚焦于Th细胞的数量与比例层面,针对其具体作用靶点及信号通路的深入探索相对较少;且多数基础研究集中于脓毒症早期过度炎症反应阶段,缺乏对疾病不

同进程中Th细胞分化动态变化的系统性观察。其次,中药复方成分复杂,其多靶点、多途径的作用特点虽具备整体调节优势,但具体成分间的协同效应及分子机制仍需进一步解析。此外,现有临床研究样本量普遍偏小,且缺乏长期随访数据,难以充分评估中药的远期疗效。

中药在脓毒症免疫调节领域展现出广阔的应用前景。一方面,可基于“辨证论治”原则,结合脓毒症不同阶段的免疫特征,将“血瘀、毒热、腑实、急性脱证”四证与Th1/Th2、Th17/Treg等免疫表型相匹配,建立“中医证型+免疫分型”动态模型,探索中药在脓毒症免疫调节中的最佳干预时机与方案,为后续制定个体化中西医结合治疗方案提供数据支撑;同时通过多中心大规模试验积累数据,形成可复制的中西医结合临床路径。随着研究的深入,中药疗法有望为脓毒症等急危重症的免疫治疗开辟疗效确切、安全可控的全新路径,为临床救治提供更丰富的策略选择。

参考文献

- [1] FU J J, CAI W T, PAN S W, et al. Developments and trends of nanotechnology application in sepsis: a comprehensive review based on knowledge visualization analysis [J]. ACS Nano, 2024, 18(11): 7711-7738.
- [2] LIU X Y, CHEN L W, PENG W, et al. Th17/Treg balance: the bloom and wane in the pathophysiology of sepsis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1356869.
- [3] MARTIN M D, BADOVINAC V P, GRIFFITH T S. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1364.
- [4] 王远扬,徐昉,祁海峰. IL-27通过JAK2/STAT1通路促进Th1细胞分化加重急性肺损伤[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(12): 1572-1576.
- [5] TIAN M, WANG W, WANG K, et al. Dexmedetomidine alleviates cognitive impairment by reducing blood-brain barrier interruption and neuroinflammation via regulating Th1/Th2/Th17 polarization in an experimental sepsis model of mice[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101 (Pt B): 108332.
- [6] ZHAO L X, YU S F, WANG L, et al. Blood suPAR, Th1 and Th17 cell may serve as potential biomarkers for elderly sepsis management[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021, 81 (6): 488-493.
- [7] SUN R H, DING J, YANG Y M, et al. *Trichinella spiralis* alleviates LPS-induced acute lung injury by modulating the protective Th2 immune response[J]. Vet Parasitol, 2025, 333: 110206.
- [8] MA Y, CHENG Z S, ZHENG Y, et al. Low dose of esmolol attenuates sepsis-induced immunosuppression via modulating T-lymphocyte apoptosis and differentiation[J]. Shock, 2023, 59(5): 771-778.
- [9] LU Z B, ZHU L, YI C L, et al. C5a/C5aR regulates Th1/Th2 imbalance in sepsis-associated lung injury by promo-

- ting neutrophil activation to increase PAD4 expression[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1):2447406.
- [10] XUE M, XIE J F, LIU L, et al. Early and dynamic alterations of Th2/Th1 in previously immunocompetent patients with community-acquired severe sepsis: a prospective observational study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):57.
- [11] PENG S, SUN T L, YANG D M, et al. Dipsacoside B ameliorates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy by reducing Th17 cell infiltration and neuroinflammation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 227:116428.
- [12] XIA H F, WANG F Q, WANG M, et al. Maresin1 ameliorates acute lung injury induced by sepsis through regulating Th17/Treg balance[J]. *Life Sci*, 2020, 254:117773.
- [13] GAO Y L, YAO Y, ZHANG X, et al. Regulatory T cells: angels or demons in the pathophysiology of sepsis? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:829210.
- [14] 黄武祯, 陈斯宁, 黎展华. 黄芪活性成分调控 Th17/Treg 细胞免疫平衡作用的研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(22):3515-3520.
- [15] 杨海浩, 应赛, 顾茜兰, 等. 黄芪甲苷调控 CD45 PTPase 介导抗脓毒症免疫机制的研究[J]. *云南中医药大学学报*, 2024, 47(1):57-61, 78.
- [16] YANG H H, YIN N, GU Q L, et al. Astragaloside IV reduces lung injury in lethal sepsis via promoting Treg cells expansion and inhibiting inflammatory responses[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2023, 36(6):1709-1718.
- [17] 徐智敏, 刘华东. 黄芪多糖对脓毒症小鼠肺组织炎症因子水平和细胞免疫的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(11):2180-2184, 2189.
- [18] 徐玲文, 王华兵, 王倩, 等. 黄芩苷对脓毒症急性肺损伤小鼠 TLR4/NF- κ B 通路及 Treg/Th17 平衡的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(15):1813-1818, 1823.
- [19] 杨丽, 陈卫, 华丽, 等. 黄芩素对脓毒症大鼠的治疗作用及机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(7):1637-1643.
- [20] QIU D Z, ZHANG W, SONG Z J, et al. Berberine suppresses cecal ligation and puncture induced intestinal injury by enhancing Treg cell function[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106:108564.
- [21] CHEN L W, LIU X Y, WANG X T, et al. Berberine alleviates acute lung injury in septic mice by modulating Treg/Th17 homeostasis and downregulating NF- κ B signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17:1139-1151.
- [22] 宋珈, 张建成, 潘旭鸣, 等. 大黄素调控树突状细胞 Tsc1/mTORC1 通路对 Th1/Th2 细胞极化治疗脓毒症的影响[J]. *浙江医学*, 2024, 46(20):2135-2142.
- [23] XIONG W, XIA J, PENG X Y, et al. Novel therapeutic role of *Ganoderma polysaccharides* in a septic mouse model: the key role of macrophages[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5):e26732.
- [24] 赵俊泉, 暴玉振, 韩承河. 白果内酯对脓毒症急性肺损伤大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路及 Th1/Th2 细胞的影响[J]. *西部医学*, 2021, 33(5):655-659.
- [25] 米妍妍, 徐曼, 王春双. 松果菊苷通过 IL-33/STAT 轴对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. *西部医学*, 2023, 35(4):519-523, 528.
- [26] 傅锦锋, 万春平, 郑喜. 藤药藤百解诱导调节性 T 细胞介导抗脓毒症效应的研究[J]. *新中医*, 2022, 54(9):1-5.
- [27] 吴晖, 邵丹, 梁志奇, 等. 从免疫失衡研究补阳还五汤干预脓毒症大鼠心肌损伤的机制[J]. *福建中医药*, 2021, 52(3):33-35.
- [28] 詹雪芳, 王振贤, 甘惠玲. 基于血清 Th1/Treg 及 Th17/Treg 轴平衡探讨血必净联合亚胺培南对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6):182-185.
- [29] 裴思颖, 梁群, 蔡国锋, 等. 血必净联合胸腺肽对老年肺部感染合并脓毒症患者的免疫调节作用及对血清 PCT、S-ChE 的影响[J]. *药物生物技术*, 2023, 30(2):157-161.
- [30] 常青, 陈豆豆, 吴魏芹, 等. 乌司他丁联合丹红注射液对脓毒症患者的疗效以及对 sTREM-1、HBP 水平及 Th17/Treg 的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(8):899-904.
- [31] 陈辉珍, 高健婷, 黄小哲. 通腑理肺汤对脓毒症大鼠肠黏膜免疫屏障保护作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(5):776-781.
- [32] 王文清, 施荣, 方荣, 等. 炎调方治疗脓毒症急性肾损伤的疗效观察[J]. *世界中医药*, 2021, 16(2):284-288.
- [33] 王文清, 王庆, 熊旭东, 等. 炎调方通过 PD-1/PD-L1 通路抑制脓毒症大鼠 T 淋巴细胞衰竭的实验研究[J]. *河北医药*, 2024, 46(10):1463-1467.
- [34] 高薇薇, 高万朋, 关鹏, 等. 增液通腑逐瘀方对脓毒症大鼠肠道菌群紊乱和免疫失衡的调节作用[J]. *河南中医*, 2022, 42(7):1040-1045.
- [35] 徐敏, 王建伟. 大黄脐贴治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究[J]. *陕西中医*, 2022, 43(11):1531-1534.
- [36] 黄建华, 黄光辉, 黄河. 温脾汤对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能保护作用及其机制研究[J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(5):709-711.
- [37] 黄亚秀, 李少萍, 黄永莲, 等. 基于 Th17/Treg 免疫失衡研究茯苓四逆汤对脓毒症心脏病患者的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(12):15-18.
- [38] 冯铠滨, 邓海霞, 吴鑫宇, 等. 参附注射液调节急危重症患者免疫功能的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(10):189-195.
- [39] 吴峥嵘, 李渊, 郝素英. 参附注射液对脓毒症模型小鼠脾脏淋巴细胞 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(12):2648-2653.
- [40] 李然, 朱晓宁. 丹参联合生脉注射液通过 IL-23/IL-17 轴调节脓毒症患者 Treg/Th17 失衡作用机制研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(12):72-74.

(收稿日期:2025-10-07 修回日期:2026-02-05)

(编辑:舒安琴)