

◆ 实验研究 ◆

基于Nrf2/NQO1/GPX4信号通路探讨益气通腑泻热方改善小鼠急性肺损伤的作用机制

林凯¹, 戴宁锋¹, 王天伟², 陈池章³

1. 苍南县人民医院心胸外科, 浙江 苍南 325800
2. 瑞安市人民医院儿科, 浙江 瑞安 325200
3. 平阳县中医院皮肤科, 浙江 平阳 325400

[摘要] 目的: 基于核因子E2相关因子2(Nrf2)/NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)信号通路探究益气通腑泻热方改善小鼠急性肺损伤(ALI)的作用机制。方法: 取SPF级雄性ICR小鼠50只, 其中8只设为对照组(气管滴注生理盐水), 其余42只采用气管滴注脂多糖(LPS)建立ALI模型。从造模小鼠中随机取6只作为模型验证组进行模型验证, 确认造模成功后, 将剩余36只造模小鼠随机分为模型组、溶剂组、益气通腑泻热方低剂量组(低剂量组)、益气通腑泻热方高剂量组(高剂量组), 每组8只(剩余4只作为备损耗)。对照组正常小鼠每天给予等体积生理盐水灌胃; 模型组仅抓取固定, 不予灌胃; 溶剂组给予等体积生理盐水灌胃; 低、高剂量组分别给予5 g/kg、10 g/kg益气通腑泻热方灌胃, 每天1次, 连续3天。比较对照组及模型验证组小鼠肺湿干重比, 苏木素-伊红(HE)染色肺组织病理变化。比较各组小鼠肺组织碾磨液炎症因子水平及Nrf2/NQO1/GPX4信号通路相关分子表达水平。结果: 与对照组比较, 模型验证组小鼠肺湿干重比、病理学损伤评分升高($P<0.05$)。与对照组比较, 模型组和溶剂组小鼠白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均升高($P<0.05$), Nrf2、NQO1、GPX4的mRNA和蛋白表达水平均降低($P<0.05$); 模型组与溶剂组间各指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与溶剂组比较, 低、高剂量组小鼠IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低($P<0.05$), Nrf2、NQO1、GPX4的mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.05$); 与低剂量组比较, 高剂量组小鼠IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低($P<0.05$), Nrf2、NQO1、GPX4的mRNA和蛋白表达水平均升高($P<0.05$)。结论: 益气通腑泻热方可改善ALI小鼠的炎症反应程度, 可能与其激活Nrf2/NQO1/GPX4信号通路相关。

[关键词] 急性肺损伤; 益气通腑泻热方; Nrf2/NQO1/GPX4信号通路; 炎症反应; 作用机制; 小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2026)11-0167-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.11.022

Exploration on the Mechanism of Yiqi Tongfu Xiere Prescription in Ameliorating Acute Lung Injury in Mice Based on the Nrf2/NQO1/GPX4 Signaling Pathway

LIN Kai¹, DAI Ningfeng¹, WANG Tianwei², CHEN Chizhang³

1. Department of Cardiothoracic Surgery, The People's Hospital of Cangnan, Cangnan Zhejiang 325800, China; 2. Department of

[收稿日期] 2025-10-27
[修回日期] 2026-05-08
[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目(2025ZX026)
[作者简介] 林凯(1992-), 男, 住院医师。
[通信作者] 陈池章(1987-), 男, 主治医师。

Paediatrics, Ruian People's Hospital, Ruian Zhejiang 325200, China; 3. Department of Dermatology, Pingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pingyang Zhejiang 325400, China

Abstract: **Objective:** To investigate the mechanism of Yiqi Tongfu Xiere Prescription in ameliorating acute lung injury (ALI) in mice based on the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1)/glutathione peroxidase 4 (GPX4) signaling pathway. **Methods:** Fifty SPF-grade male ICR mice were used. Among them, 8 mice were assigned to the control group (intratracheal instillation of normal saline), and the remaining 42 mice received intratracheal instillation of lipopolysaccharide (LPS) to establish ALI models. Six mice were randomly selected from the model-induced mice for model validation. After successful modeling, the model mice were randomly divided into model group, vehicle group, low-dose Yiqi Tongfu Xiere Prescription group (low-dose group), and high-dose Yiqi Tongfu Xiere Prescription group (high-dose group), with 8 mice in each group (the remaining 4 mice serving as reserves). Mice in the control group received an equal volume of normal saline by gavage daily. Mice in the model group were only subjected to grasping and fixation without gavage. Mice in the vehicle group received an equal volume of normal saline by gavage. Mice in the low-dose and high-dose groups received Yiqi Tongfu Xiere Prescription at doses of 5 g/kg and 10 g/kg by gavage, respectively, once daily for three consecutive days. The lung wet-to-dry weight ratio and hematoxylin-eosin (HE) staining of lung tissue pathological changes were compared between the control group and the model validation group. The levels of inflammatory factors in lung tissue homogenate and the expression levels of molecules related to the Nrf2/NQO1/GPX4 signaling pathway were compared among all groups. **Results:** Compared with the control group, the lung wet-to-dry weight ratio and pathological injury score in the model validation group were increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the model group and the vehicle group were increased ($P < 0.05$), while the mRNA and protein expression levels of Nrf2, NQO1, and GPX4 were significantly decreased ($P < 0.05$). No statistically significant differences were observed between the model group and the vehicle group for any of these parameters ($P > 0.05$). Compared with the vehicle group, the low-dose and high-dose groups showed significantly decreased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P < 0.05$), and significantly increased mRNA and protein expression levels of Nrf2, NQO1, and GPX4 ($P < 0.05$). Compared with the low-dose group, the high-dose group exhibited significantly decreased levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P < 0.05$), and significantly increased mRNA and protein expression levels of Nrf2, NQO1, and GPX4 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yiqi Tongfu Xiere Prescription can ameliorate the inflammatory response in ALI mice, and this effect may be associated with the activation of the Nrf2/NQO1/GPX4 signaling pathway.

Keywords: Acute lung injury; Yiqi Tongfu Xiere Prescription; Nrf2/NQO1/GPX4 signaling pathway; Inflammatory response; Mechanism of action; Mice

急性肺损伤(ALI)作为高发病率与高死亡率的危重症,全球年发病率居高不下,高危人群主要涵盖新生儿、老年群体及合并慢性阻塞性肺疾病等基础疾病的患者,冬季为高发季节^[1-2]。ALI可引发急性呼吸衰竭、顽固性低氧血症及多器官功能障碍等严重并发症,病死率

超过40%,幸存者多遗留长期肺功能损伤及心理后遗症,造成显著的社会经济负担^[3]。当前中医治疗ALI以辨证施治为核心理念,结合“肠-肺轴”理论及氧化应激调控等现代研究成果,构建多靶点干预策略^[4]。中药复方不仅有助于降低放射性肺炎发生率,还可改善生活质

量,针对脓毒症相关ALI,中医药在抗炎、抗氧化方面亦表现出显著优势^[5]。

益气通腑泻热方由黄芪、大黄、黄连、枳实、厚朴组成,源于经典方剂大承气汤化裁,临床用于治疗呼吸系统疾病合并胃肠功能障碍以益气扶正、通腑泻热为主要功效,基于“肺与大肠相表里”的中医理论,既可缓解肺炎、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病合并的胃肠功能障碍,亦能用于急性胰腺炎、肠梗阻等急腹症的干预。临床研究证实该方能有效降低血清炎症因子水平,加速肠道功能恢复,尤其对老年危重症患者疗效显著,既往常与西医支持疗法协同应用以提升综合治疗效果^[6-7]。

目前国内关于益气通腑泻热方治疗ALI的研究较少,赖芳等^[8]指出益气通腑泻热法治疗脓毒症致ALI/急性呼吸窘迫综合征患者在呼吸功能改善方面显示出积极趋势,但具体机制尚不明确。通腑泻热方可减少肠道内毒素蓄积,抑制全身炎症反应,契合ALI“热毒内蕴”的中医证候特征。结合前期临床观察中该方展现的潜在疗效^[9-10],本研究拟进一步探讨其作用机制。研究证实激活核因子E2相关因子2(Nrf2)/NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)/谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)信号通路可清除活性氧,抑制促炎因子释放从而减轻肺组织损伤^[11-12]。因此本研究在实验设计阶段,选择以该通路为切入点,并通过脂多糖(LPS)诱导的小鼠ALI模型观察益气通腑泻热方对肺损伤的改善作用,基于Nrf2/NQO1/GPX4信号通路探讨其潜在机制,为中西医结合治疗ALI提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选用SPF级雄性ICR小鼠50只,体质量18~22 g,购自杭州启真实验动物科技有限公司,动物许可证号:SCXK(浙)2022-0005,适应性喂养于22~26℃、相对湿

度50%~60%、12 h光照/黑暗循环条件下,期间自由摄取食物和水。所有动物实验方案均通过苍南县中医院医学伦理委员会审核,审批号:【2024】苍医伦审第(204106)号。

1.2 实验药物、试剂及仪器 益气通腑泻热方由黄芪15 g、大黄10 g、黄连5 g、枳实5 g、厚朴5 g组成。以上药材购自浙江中医药大学中药饮片有限公司,浸泡30 min后,武火煮沸,文火煎煮1 h,重复2次,合并滤液并浓缩至生药含量为1 g/mL的煎剂,4℃保存备用。LPS(美国Sigma公司);小鼠白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);Trizol试剂(美国Invitrogen公司);SYBR Green PCR试剂盒(日本TaKaRa公司);兔抗Nrf2、NQO1、GPX4、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)单克隆抗体及辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔二抗(美国CST公司)。多功能酶标仪(美国BioTek公司);实时荧光定量PCR仪、蛋白电泳及转膜系统(美国Bio-Rad公司);化学发光凝胶成像系统(上海天能科技有限公司)。

1.3 ALI小鼠模型建立及动物分组 采用LPS气管滴注法建立小鼠ALI模型。取42只小鼠进行造模(另设8只作为对照组)。从造模小鼠中随机取6只作为模型验证组用于模型验证。小鼠麻醉后仰卧固定,借助喉镜显露声门,经气管插管缓慢注入LPS溶液(5 mg/kg体质量,给药体积0.05~0.1 mL/10 g体质量),立即将小鼠直立并旋转30 s,使LPS在肺内均匀分布。对照组小鼠以相同方式给予等体积无菌生理盐水。术后置于加热垫保温,待苏醒后常规饲养。为验证模型是否成功,将用于验证的6只小鼠于造模后24 h处死,采集肺组织进行湿干质量比(W/D)测定及苏木素-伊红(HE)染色观察病理改变。ALI模型成功判定标准为:

HE染色显示肺组织呈现肺泡壁增厚、肺泡腔扩张、炎症细胞浸润、肺泡间隔水肿及出血等典型病理特征；肺W/D较对照组升高($P < 0.05$)。确认模型成功建立后，将剩余36只造模小鼠随机分为模型组(8只)、溶剂组(8只)、低剂量组(8只)、高剂量组(8只)，另有4只作为造模备用的损耗计数。

1.4 给药方法 对照组为正常小鼠，每天给予等体积生理盐水灌胃，连续3天。其余各组小鼠于造模成功24 h后开始给药。模型组：每天仅进行抓取固定(模拟灌胃操作)，但不给予任何液体，连续3天。溶剂组：每天给予等体积生理盐水灌胃，连续3天。低剂量组：每天给予5 g/kg益气通腑泻热方灌胃，连续3天。高剂量组：每天给予10 g/kg益气通腑泻热方灌胃，连续3天。

1.5 小鼠肺组织W/D测定及HE染色 末次给药24 h后，取对照组与模型验证组小鼠左肺组织，去除表面血液残留后立即称量湿质量并记录，随后置于80℃恒温烘箱中烘干48 h，待完全干燥后再次称量干质量，通过W/D评估肺组织水肿程度。采集对照组与模型验证组小鼠左肺组织，置于4%多聚甲醛中浸泡固定24 h，经梯度乙醇脱水、石蜡包埋后制备4 μm厚切片，行HE染色以观察病理改变。采用半定量评分法评估病变程度(0~4分)：0分为组织结构基本正常；1分为轻微病理改变；2分为中度异常；3分为显著病变；4分为严重损伤。评分指标涵盖肺泡壁充血、炎性细胞浸润及肺泡壁增厚程度。

1.6 ELISA法测定各组小鼠肺组织炎症因子水平 末次给药24 h后，取各组小鼠右肺组织，添加250 μm裂解液及2枚研磨珠，以60 Hz频率研磨60 s后冰浴静置30 min，随后以4 000 r/min，离心半径10 cm，离心20 min并收集上清液。按ELISA试剂盒说明书操作，检

测肺组织匀浆上清中白细胞介素(IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.7 qRT-PCR法检测各组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA表达 取冻存于液氮中的肺组织，经Trizol试剂匀浆处理后提取总RNA并进行质量检测。以总RNA为模板，通过逆转录酶与随机引物体系合成cDNA。针对Nrf2、NQO1、GPX4基因设计特异性引物，构建含SYBR Green染料的PCR反应体系(三复孔)，扩增程序：95℃预变性30 s，40个循环的95℃变性5 s、60℃退火延伸30 s。通过熔解曲线确认引物特异性后，本研究选用GAPDH作为内参对照基因，运用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法量化目标基因的相对表达水平，随后实施组间统计比较以评估差异显著性。

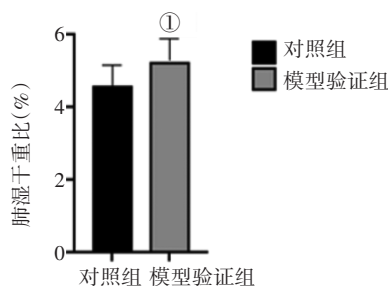
1.8 蛋白质印迹法检测各组小鼠肺组织中Nrf2、NQO1、GPX4蛋白表达 小鼠肺组织液氮研磨处理后，加入含蛋白酶/磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液，4℃匀浆离心取上清，BCA法检测蛋白浓度；等量蛋白(30~50 μg)与5×上样缓冲液混合，95℃加热10 min完成变性；制备10% SDS-PAGE凝胶，电泳(浓缩胶80 V，分离胶120 V)至溴酚蓝到底部；采用湿转法(200 mA恒流1.5 h)将蛋白转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜，5%脱脂奶粉室温封闭1 h；TBST洗膜后，分别加入Nrf2(1:1 000)、NQO1(1:2 000)、GPX4(1:1 500)及GAPDH(1:5 000)一抗，4℃孵育过夜；次日TBST洗膜3次，每次10 min，加对应HRP标记二抗(1:5 000)室温孵育1 h；ECL显影后通过凝胶成像系统采集信号，用GAPDH条带强度校正目标蛋白表达量。

1.9 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，2组比较选用独立样本 t 检验，3组比较采用卡方检验，组间两两对比则

通过LSD法进行。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、模型验证组小鼠肺W/D比较 见图1。与对照组比较,模型验证组小鼠肺W/D升高($P < 0.05$),提示模型验证组肺组织水肿明显,符合ALI病理特征。



注:①与对照组比较, $P < 0.05$ 。

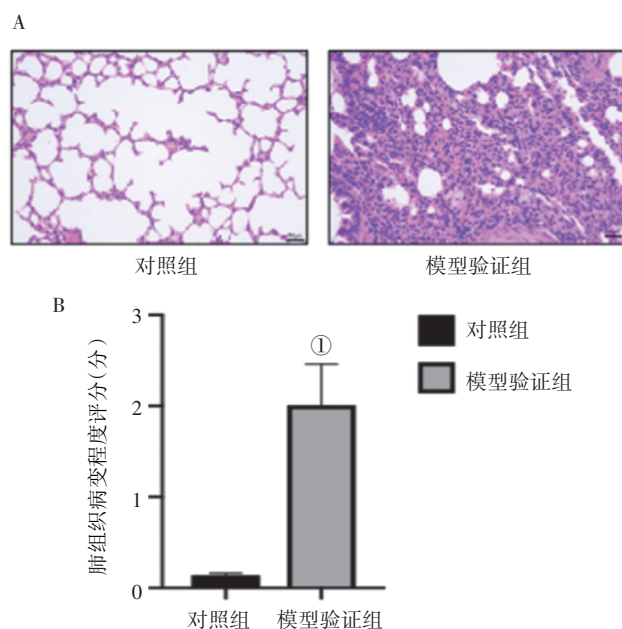
图1 对照组、模型验证组小鼠肺湿干重比较

2.2 对照组、模型验证组小鼠肺组织病理学变化 见图2。对照组小鼠肺泡结构完整、壁薄均匀,仅见少量巨噬细胞,无炎症、出血或水肿。模型验证组小鼠肺泡结构显著损伤,肺泡壁增厚、腔隙破坏或萎陷,间质及肺泡腔内大量炎症细胞浸润,伴弥漫性出血、水肿,肺泡间隔增宽,部分可见透明膜形成。与对照组比较,模型验证组小鼠肺组织病理学损伤评分显著升高($P < 0.05$)。

2.3 各组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 见表1。与对照组比较,模型组、溶剂组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$);与溶剂组比较,低剂量组、高剂量组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$);与低剂量组比较,高剂量组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平更低($P < 0.05$)。

2.4 各组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA水平比较 见表2。与对照组比较,模型组、溶剂组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA水平降低($P < 0.05$);与溶剂组比较,

低剂量组、高剂量组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA水平升高($P < 0.05$);与低剂量组比较,高剂量组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA水平更高($P < 0.05$)。



注:①与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图2 对照组、模型验证组小鼠肺组织病理学损伤评分比较

表1 各组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、

组别	鼠数	TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)		pg/mL
		IL-1 β	IL-6	
对照组	8	34.29 $\pm$ 5.37	19.45 $\pm$ 2.31	40.82 $\pm$ 5.72
模型组	8	64.14 $\pm$ 6.02 ^①	33.60 $\pm$ 2.93 ^①	62.11 $\pm$ 7.96 ^①
溶剂组	8	84.43 $\pm$ 11.17 ^①	47.72 $\pm$ 4.73 ^①	72.05 $\pm$ 11.27 ^①
低剂量组	8	55.20 $\pm$ 9.21 ^②	30.21 $\pm$ 6.38 ^②	58.23 $\pm$ 10.00 ^②
高剂量组	8	42.64 $\pm$ 9.82 ^{②③}	24.72 $\pm$ 5.13 ^{②③}	50.12 $\pm$ 8.35 ^{②③}

注:①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与溶剂组比较, $P < 0.05$; ③与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

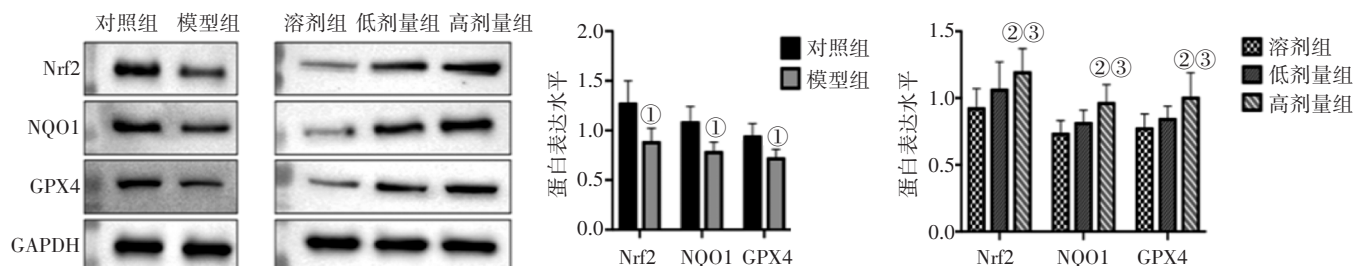
表2 各组小鼠肺组织Nrf2、NQO1、GPX4 mRNA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Nrf2	NQO1	GPX4
对照组	8	0.94 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.17
模型组	8	0.71 $\pm$ 0.09 ^①	0.67 $\pm$ 0.09 ^①	0.85 $\pm$ 0.10 ^①
溶剂组	8	0.62 $\pm$ 0.08 ^①	0.58 $\pm$ 0.08 ^①	0.71 $\pm$ 0.08 ^①
低剂量组	8	0.78 $\pm$ 0.08 ^②	0.65 $\pm$ 0.08 ^②	0.82 $\pm$ 0.10 ^②
高剂量组	8	0.85 $\pm$ 0.11 ^{②③}	0.82 $\pm$ 0.10 ^{②③}	0.90 $\pm$ 0.12 ^{②③}

注:①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与溶剂组比较, $P < 0.05$; ③与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 各组小鼠肺组织 Nrf2、NQO1、GPX4 蛋白表达水平比较 见图3。与对照组比较,模型组小鼠肺组织 Nrf2、NQO1、GPX4 蛋白水平降低($P < 0.05$);与溶剂组比较,低剂量组、

高剂量组小鼠肺组织 Nrf2、NQO1、GPX4 蛋白水平升高($P < 0.05$);与低剂量组比较,高剂量组小鼠肺组织 Nrf2、NQO1、GPX4 蛋白水平更高($P < 0.05$)。



注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与溶剂组比较, $P < 0.05$; ③与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图3 各组小鼠肺组织 Nrf2、NQO1、GPX4 蛋白表达水平比较

3 讨论

ALI的核心病理特征为肺泡上皮细胞与毛细血管内皮细胞的广泛损伤,引发肺泡-毛细血管屏障破坏及肺间质/肺泡水肿,伴随炎症细胞浸润与微小肺不张。这些改变直接导致肺容积的顺应性下降并加重气体交换功能障碍^[13-14]。ALI的病理生理机制还涉及氧化应激失衡,表现为活性氧显著积聚及GPX4等抗氧化酶活性受抑制,可能触发铁依赖性细胞死亡^[15]。同时TNF- α 、IL-6等炎症因子的瀑布式释放形成炎症风暴,进一步加剧组织损伤并迅速进展诱发急性呼吸窘迫综合征。系统性炎症反应通过炎症风暴机制可累及心、肾、肝等多器官,导致多器官功能障碍,显著提升患者死亡率^[16]。即便存活部分患者仍可能遗留肺纤维化、限制性通气障碍等慢性肺功能损伤,同时面临院内感染、机械通气相关气压伤或深静脉血栓等并发症风险,严重影响预后及生活质量。

中医治疗ALI的研究聚焦于整体观与辨证论治指导下的多靶点干预策略,但辨证标准化、作用机制阐释及高级别循证证据仍是当前

突破重点。本研究通过LPS诱导建立小鼠ALI模型,采用肺W/D检测及HE染色病理分析验证模型有效性。结果显示ALI模型验证组肺W/D高于对照组;HE染色可见肺泡结构广泛破坏,肺泡壁增厚、腔隙塌陷或萎陷,间质及肺泡腔内大量中性粒细胞和巨噬细胞浸润,部分区域形成肺泡腔透明膜。上述病理特征符合ALI典型表现,确认模型构建成功并为后续药物干预研究奠定基础。

益气通腑泻热方功效核心在于益气与通腑泻热的协同效应,通过益气扶正固本,通腑泻热治标,兼具抗炎、抗氧化及调节肠道微生态的作用,为ALI多靶点干预提供理论支撑^[17-18]。炎症反应贯穿ALI全程,早期病原体/损伤相关分子模式经模式识别受体激活肺泡细胞,释放TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子后募集中性粒细胞并触发氧化应激,破坏肺泡-毛细血管屏障引发肺水肿^[19];进展期免疫细胞持续活化,释放蛋白酶及炎性介质形成细胞因子风暴,加剧肺泡结构破坏和透明膜形成^[20-21]。本研究结果显示,与溶剂组比较,低、高剂量组小鼠肺组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低,且高剂

量组炎症因子水平低于低剂量组,证实该方对ALI具有治疗作用,且安全范围内剂量增加可进一步增强抗炎效果,既验证了有效性,也提示优化剂量或可提升疗效。

益气通腑泻热方的抗炎作用机制尚未完全明确,但多项研究表明Nrf2/NQO1/GPX4信号通路是调控炎症反应的关键通路之一,因此推测该方可能通过调控此通路功能发挥对ALI炎症的抑制作用。在ALI中Nrf2/NQO1/GPX4信号通路通过抗氧化应激、抑制炎症及调控铁死亡发挥重要保护作用。作为核心转录因子,Nrf2在氧化应激状态下被激活,进而转录调控下游靶基因NQO1和GPX4^[11-12,22]。该通路不仅直接提升肺组织抗氧化能力,还通过抑制核因子(NF)- κ B等炎症通路减少促炎因子释放从而缓解炎症反应。既往研究显示激活该通路可显著减轻ALI模型中的肺水肿、炎症浸润及组织损伤,反之抑制通路则会加重病情^[23-24]。实验检测了各组小鼠肺组织中Nrf2/NQO1/GPX4信号通路相关分子的表达情况。结果显示模型组小鼠该通路活性受抑,Nrf2、NQO1、GPX4的mRNA及蛋白表达水平较低,经不同浓度益气通腑泻热方干预后这些基因的mRNA及蛋白表达水平回升,且高剂量组回升更显著,表明该方具有激活Nrf2/NQO1/GPX4信号通路的作用。该方可能通过多成分协同作用激活此通路,如益气类药材黄芪可能通过调节细胞能量代谢促进Nrf2核转位;通腑泻热成分如大黄可能作为亲电试剂直接修饰Keap1蛋白,促使Nrf2与Keap1解离并启动抗氧化基因转录^[25]。激活后的Nrf2可上调NQO1、GPX4等下游靶点,增强脂质过氧化物清除能力,抑制铁死亡及NF- κ B介导的炎症反应^[26]。此外这种调控可能通过“肠道-肺轴”实现,即通腑作用调节肠道菌群代谢产物,间接影响肺部氧化还原平衡。

综合实验结果可推断,益气通腑泻热方可

能通过激活Nrf2/NQO1/GPX4信号通路,抑制ALI小鼠的炎症反应,这构成了其发挥治疗作用的关键机制之一。

[参考文献]

- [1] ZHANG J, GUO Y, MAK M, et al. Translational medicine for acute lung injury[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 25.
- [2] LIANG L, PENG W, QIN A, et al. Intracellularly Synthesized Artificial Exosome Treats Acute Lung Injury[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(32): 21009-21023.
- [3] TANG X, ZHONG L, TIAN X, et al. RUNX1 promotes mitophagy and alleviates pulmonary inflammation during acute lung injury[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 288.
- [4] BAO K, WANG X, ZHAO J, et al. Jinhong decoction protects sepsis-associated acute lung injury by reducing intestinal bacterial translocation and improving gut microbial homeostasis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1079482.
- [5] WANG J, LI Y, ZHANG H, et al. Exploring the pathogenesis of acute lung injury and its treatment through Traditional Chinese Medicine: a state-of-the-art review[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1592458.
- [6] 梁杰勇, 梁杰聪, 农祖婵. 通腑法在脓毒症常见合并症治疗中的运用研究进展[J]. *广西中医药*, 2023, 46(3): 71-75.
- [7] 徐嘉平, 刘兆宜, 王慧娟, 等. 基于数据挖掘探讨缺血性中风用药规律[J]. *浙江中医杂志*, 2023, 58(1): 74-75.
- [8] 赖芳, 曾瑞峰, 张燕, 等. 益气通腑泻热法治疗脓毒症致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(8): 75-80.
- [9] 陈敏, 凌琪华, 王倩. 中药复方治疗脓毒症伴急性胃肠损伤用药规律的数据挖掘研究[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(5): 758-762.
- [10] 李柯霖, 刘智慧, 王婧婕, 等. 基于肠-肺轴理论探讨桑皮止咳方对呼吸道合胞病毒感染后咳嗽小鼠肠道菌群及代谢产物短链脂肪酸的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2026, 28(1): 34-38.
- [11] HUAI B, DING J. Atractylenolide III attenuates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis and oxidative stress in rat model via Nrf2/NQO1/HO-1 pathway activation[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(5): 436-444.
- [12] DU L, ZHU X, JIANG Z, et al. Resveratrol inhibits ferroptosis in the lung tissues of heat stroke-induced rats via the Nrf2 pathway[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 88.
- [13] LI N, ZOU S S, WANG B, et al. Targeting immunometabolism against acute lung injury[J]. *Clin Immunol*, 2023, 249: 109289.
- [14] GU W, ZENG Q, WANG X, et al. Acute Lung Injury and the

- NLRP3 Inflammasome[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 3801–3813.
- [15] ASCHNER Y, CORRELL K A, BEKE K M, et al. PTPalpha promotes fibroproliferative responses after acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 323(1): L69–L83.
- [16] KORDE A, HASLIP M, PEDNEKAR P, et al. MicroRNA-1 protects the endothelium in acute lung injury[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(18): e164816.
- [17] 胡瑞英, 李旭成, 张军, 等. 益气通腑方灌肠治疗脓毒症肠功能障碍的临床观察[J]. *中国中医急救*, 2025, 34(2): 292–295.
- [18] 李杨, 陈冬梅, 荣慧. “益气通腑汤”治疗妇科腹腔镜术后气虚血瘀型胃肠功能障碍40例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2022, 54(10): 45–48.
- [19] ZOU G, LI L, GAO L, et al. Goniotalamin prevents lipopolysaccharide-induced acute lung injury and inflammation via TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(11): e23461.
- [20] ZHANG Y, CUI Y, FENG Y, et al. Lentinus edodes Polysaccharides Alleviate Acute Lung Injury by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation[J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7328.
- [21] DAI S, JI J, LI R, et al. Stellate Ganglion Block Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Activating Sirt3 Regulation of Oxidative Stress and Inflammation[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1148.
- [22] 李笑笑, 唐雨菲, 杨秋莉, 等. 基于Nrf2/NQO1/GPX4信号通路探究地恙总黄酮改善小鼠糖尿病肾病的作用机制[J]. *中国畜牧兽医*, 2025, 52(5): 2409–2420.
- [23] 张宗丽, 席世兵, 罗一帆, 等. 槲皮素通过激活Nrf2/GPX4信号通路抑制H₂O₂诱导的L-O₂细胞铁死亡[J]. *湖北医药学院学报*, 2025, 44(2): 132–138.
- [24] JIANG Y, XIE F, LING X, et al. TCA Cycle Intermediate Mitigates Di (2-ethylhexyl) Phthalate-Induced Cholestatic Liver Injury Through Modulation of the Nrf2/NQO1 Signalling Axis[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 136(6): e70047.
- [25] 梁瑞峰, 宋献美, 葛文静, 等. 大黄素甲醚通过调控Keap1/Nrf2信号通路抗大鼠肝纤维化的作用[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(10): 46–51.
- [26] JIN F R, XING Y F, LI S Y, et al. Kaempferol Mitigates CSE-Induced Lung Injury and Epithelial Cell Ferroptosis via Modulating Nrf2/NCOA4/GPx4 Axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2026, 30(1): e71010.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]