大承气汤对肠源性脓毒症小鼠的保护作用及机制Δ

钟　旋[1*]，李袁袁[2,3]，林荣锋[2,3#]，姚韵婕[2]，刘伟琼[2]，罗毅平[1]，凌家俊[2]（1.广东省妇幼保健院成人重症监护室，广州　511442；2.广州中医药大学中药学院，广州　510006；3.东莞广州中医药大学研究院，广东 东莞　523808）

中图分类号　R965；R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）17-2101-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.10

摘　要　目的　研究大承气汤（DCQD）对肠源性脓毒症小鼠的保护作用，并从Toll样受体4/髓分化因子88（TLR4/MyD88）信号通路探讨其可能机制。**方法**　将SPF级雄性C57BL/6J小鼠分为假手术（Sham）组、假手术+大承气汤高剂量（Sham+DCQD-H）组、模型（CLP）组、大承气汤低剂量（DCQD-L）组、大承气汤高剂量（DCQD-H）组、阳性对照（Positive）组。CLP组、DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠均以盲肠结扎穿刺法建立肠源性脓毒症模型；DCQD-L组和DCQD-H组小鼠在术前3 d和术后7 d每天分别按4、8 g/kg（按生药量计）灌胃给予大承气汤；Positive组在术前2 h腹腔注射乌司他丁1次，术后7 d每天腹腔注射乌司他丁1次，剂量均为50 000 U/kg。Sham组和Sham+DCQD-H组仅暴露盲肠，不做结扎及穿刺；Sham+DCQD-H组在术前3 d和术后7 d每天灌胃给予大承气汤（8 g/kg，按生药量计）；Sham组和CLP组每天均灌胃和腹腔注射生理盐水各0.2 mL，连续10 d。术后7 d每天评估小鼠脓毒症严重程度，并评估小鼠7 d生存率；末次给药1 h后，检测小鼠血清和回肠组织中肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素6（IL-6）水平；观察小鼠肝、肺、肾、回肠组织的病理学形态变化；检测小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平。**结果**　与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组小鼠脓毒症评分，血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平（DCQD-L组回肠组织中IL-6除外），肝、肺、肾、回肠组织损伤评分，回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；7 d生存率（DCQD-L组除外）显著升高（$P<0.05$）；小鼠肝细胞组织损伤明显改善，炎症浸润和凋亡减少；肺组织损伤有所缓解，肺泡萎缩、出血、水肿均有不同程度的改善；肾组织损伤改善，肾小管管腔扩张减弱；回肠组织损伤及水肿均有明显改善。**结论**　大承气汤对肠源性脓毒症模型小鼠具有保护作用，其作用机制可能与抑制全身炎症、减轻多器官损伤以及下调TLR4/MyD88信号通路有关。

关键词　大承气汤；脓毒症；炎症因子；器官损伤；Toll样受体4/髓分化因子88信号通路

Protective effects and mechanism of Dachengqi decoction on intestinal septic mice

ZHONG Xuan[1], LI Yuanyuan[2,3], LIN Rongfeng[2,3], YAO Yunjie[2], LIU Weiqiong[2], LUO Yiping[1], LING Jiajun[2]（1. Medical Intensive Care Unit, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 3. Dongguan Institute of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Dongguan 523808, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the protective effects of Dachengqi decoction (DCQD) on intestinal septic mice, and to explore the possible mechanisms from the Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88) signaling pathway. **METHODS** The SPF male C57BL/6J mice were randomly divided into Sham group, Sham+DCQD-H group, model (CLP) group, DCQD-L group, DCQD-H group and Positive group. The model of intestinal sepsis was established by cecal ligation and puncture in CLP group, DCQD-L group, DCQD-H group and Positive group. Three days before the operation and seven days after the operation, DCQD-L group and DCQD-H group were given DCQD intragastrically at 4, 8 g/kg (calculated by crude drug), respectively. Positive group was given ulinastatin intraperitoneally 2 h before operation and 7 d after the operation (at 50 000 U/kg). In Sham group and Sham+DCQD-H group, only cecum of mice was exposed without ligation and puncture. Sham+DCQD-H group was given DCQD intragastrically (8 g/kg, calculated by crude drug) 3 days before the operation and 7 days after the operation. Both the Sham group and CLP group were given normal saline 0.2 mL intragstrically and intraperitoneally each day, for 10 consecutive days. After the operation, the severity of sepsis was assessed, and the 7 d survival rate of mice was assessed. One hour after the last medication, the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in serum and ileum of mice were determined; the pathological and morphological changes of mice's liver, lung, kidney and ileum were observed; mRNA expressions of the TLR4 and MyD88 in ileum were tested. **RESULTS** Compared with CLP group,

Δ**基金项目** 广东省中医药局科研项目（No.20211045）；东莞广州中医药大学研究院培育项目（No.2023PY0203）

＊**第一作者** 主治医师，硕士。研究方向：妊娠合并内科疾病、妊娠急危重症。E-mail：290642013@qq.com

＃**通信作者** 助理研究员，博士。研究方向：中药新药研究及药物制剂新技术。E-mail：linrongfeng@gzucm.edu.cn

sepsis score, the levels of TNF-α and IL-6 in serum and ileum (except for IL-6 in ileum of DCQD-L group), damage score of the liver, lung, kidney and ileum, mRNA expressions of TLR4 and MyD88 in ileum were all decreased significantly in DCQD-L group and DCQD-H group ($P<0.05$ or $P<0.01$), while 7 d survival rate (except for DCQD-L group) was increased significantly ($P<0.05$). The damage to liver tissue in mice was significantly improved, and inflammation infiltration and apoptosis were reduced; lung tissue damage had been alleviated, with varying degrees of improvement in alveolar atrophy, bleeding and edema; the renal tissue damage was improved and weakened dilation of renal tubular lumen was weakened; the damage and edema of ileal tissue were significantly improved. **CONCLUSIONS** DCQD may exert a protective role on intestinal septic model mice. The mechanism may be related to the inhibition of systemic inflammation, the reduction of multiple organ damage, and down-regulation of TLR4/MyD88 signaling pathway.

KEYWORDS Dachengqi decoction; sepsis; inflammatory factor; organ damage; TLR4/MyD88 signaling pathway

脓毒症是全身性炎症反应综合征，可发展为严重的脓毒血症和脓毒症休克[1]。其可引起机体过度的炎症反应，造成多器官损伤，进而引发多器官功能障碍，使患者病死率升高[2]。脓毒症的临床治疗非常棘手，主要采用非特异性治疗（如液体复苏、肺保护性通气、控制感染、改善血流动力学等）和对症治疗（如防治器官功能衰竭和休克等）[3]。由于目前尚无特异性治疗方法，其病死率仍然高达36.6%[4]。中医可采用通腑降下法治疗脓毒症，大承气汤是该治法的代表方剂之一。大承气汤源于张仲景《伤寒论》，由大黄、枳实、厚朴和芒硝组成，是《中国脓毒症早期预防和阻断急诊专家共识》治疗腑气不通型脓毒症的推荐用药[4]。已有文献报道，大承气汤可缩短脓毒症患者的机械通气及住ICU时间，改善急性生理和慢性健康状况Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHEⅡ）评分和脓毒症相关序贯器官衰竭（sequential organ failure assessment，SOFA）评分，提高治愈率[5]，且对脓毒症胃肠损伤[6]、脓毒症肺损伤[5]、急性胰腺炎并发肝损伤[7]等疾病均具有较好的治疗效果，但其作用机制尚不清楚，且相关的基础研究较少。采用中药配方颗粒制备的大承气汤在保持传统汤剂成分特点的基础上，不仅成分稳定可控，还具有较明确的药动学数据[8]。基于此，本研究拟采用中药配方颗粒制备大承气汤，并开展其改善脓毒症的药效学研究。

Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）是最早被人们发现且研究最为广泛的TLR家族成员，其在脓毒症的发病机制中扮演着重要的角色[9]。脓毒症发生时，TLR4可通过识别并结合病原微生物细胞壁上的脂多糖激活其下游髓分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）依赖性通路，进而促进白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎症因子的释放[10]。因此，TLR4/MyD88信号通路在脓毒症的发病机制中发挥了重要作用。本研究以经典的盲肠穿刺法复制肠源性脓毒症模型小鼠，考察大承气汤对肠源性脓毒症小鼠的保护作用，并从TLR4/MyD88信号通路探讨其可能机制，以期为大承气汤治疗脓毒症的机制研究提供实验参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有ST16型离心机（美国Thermo Fisher Scientific公司）、DG5033A型多功能酶标仪（南京东华电子科技有限公司）、JB-P5型石蜡组织包埋机（武汉俊杰电子有限公司）、RM2016型病理切片仪（上海徕卡仪器有限公司）、7500型荧光定量聚合酶链式反应（PCR）仪（美国Applied Biosystems公司）、SMA4000型微量核酸定量仪（美国Merinton公司）。

1.2 主要药品与试剂

大黄、枳实、厚朴、芒硝的配方颗粒购自四川新绿色药业科技发展有限公司，参考大承气汤处方（大黄12 g、枳实12 g、厚朴24 g、芒硝9 g），按文献[8]方法加入煮沸的蒸馏水适量，配制成质量浓度分别为1、0.5 g/mL的大承气汤药液（以生药量计），备用。注射用乌司他丁（批号032104073，规格100 000 U）购自广东天普生化医药股份有限公司；戊巴比妥钠（批号1905020301）购自美国Sigma公司；TNF-α酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒（批号RX202412M）、IL-6 ELISA试剂盒（批号RX203049M）均购自泉州睿信生物科技有限公司；TRIzol Reagent试剂盒（批号DP424）购自天根生化科技（北京）有限公司；逆转录试剂盒（批号K1622）购自美国Thermo Fisher Scientific公司；荧光实时定量PCR检测试剂盒（批号AOPR-1200）购自广州复能基因有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为C57BL/6J雄性小鼠，共60只，体重为23～25 g，由广州中医药大学动物实验中心提供，动物生产许可证号为SCXK（粤）2019-0202。动物饲养于广州中医药大学中药学院SPF级动物房（温度为24～26 ℃，湿度为45%～55%，自然昼夜节律光照），自由获

取食物和水。本实验经过广东省妇幼保健院医学伦理委员会批准，批准号为广东省妇幼保健院医伦第[202001070]号。

2 方法

2.1 实验分组、造模与给药

将60只C57BL/6J小鼠按体重随机分为6组，分别为假手术（Sham）组、假手术+大承气汤高剂量（Sham+DCQD-H）组、模型（CLP）组、大承气汤低剂量（DCQD-L）组、大承气汤高剂量（DCQD-H）组、阳性对照（Positive）组，每组10只。CLP组、DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠均以盲肠结扎穿刺法建立肠源性脓毒症模型[11]。DCQD-L组和DCQD-H组在术前3 d和术后7 d每天灌胃给予大承气汤（剂量分别为4、8 g/kg[12]，按生药量计）；Positive组在术前2 h腹腔注射乌司他丁1次，术后7 d每日腹腔注射乌司他丁1次，剂量均为50 000 U/kg[13]。Sham组仅暴露盲肠，不做结扎及穿刺；Sham+DCQD-H组仅暴露盲肠，不做结扎及穿刺，并在术前3 d和术后7 d每天灌胃给予大承气汤8 g/kg（按生药量计）；Sham组和CLP组每天均灌胃和腹腔注射生理盐水各0.2 mL，连续10 d。

2.2 小鼠脓毒症评分与7 d生存率评估

采用小鼠脓毒症评分评价各组小鼠脓毒症严重程度[14]。根据小鼠外观、行为表现、意识水平、对刺激的反应、睁眼反应、呼吸频率和呼吸质量等情况进行综合评分，分值越高，表明脓毒症越严重。术后7 d每天对各组小鼠进行脓毒症评分，并观察其存活情况，绘制7 d生存曲线用以评估其7 d生存率。

2.3 标本采集

当小鼠的脓毒症评分超过21分或小鼠的呼吸频率和呼吸质量得分超过3分时，视为死亡，此时及时进行取材[15]：摘眼球取血，收集血清备用。将小鼠处死，剖取肝、肺、肾、回肠组织，分批剪取适量组织装入冻存管并迅速浸入液氮中，然后放入80 ℃冰箱中保存，备用；另取一部分组织浸入4%多聚甲醛溶液中固定，备用。其余小鼠于末次给药1 h后采用相同方法取材。

2.4 小鼠血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平的测定

取“2.3”项下小鼠血清和回肠组织样品适量（每组选取6只小鼠的样本），采用ELISA法测定其中TNF-α、IL-6水平，具体步骤严格按试剂盒说明书操作。

2.5 小鼠肝、肺、肾、回肠组织的病理学形态观察

采用苏木精-伊红（HE）染色法进行观察。取“2.3”项下固定于4%多聚甲醛溶液中的小鼠肝、肺、肾、回肠组织（每组选取3只小鼠的样本），经常规石蜡包埋、切片、HE染色后，置于光学显微镜下观察各组织的病理学形态并评分[16]。

2.6 小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平的检测

取“2.3”项下小鼠回肠组织样品适量（每组选取6只小鼠的样品），使用TRIzol试剂按照说明书要求提取小鼠回肠组织总RNA，使用逆转录试剂盒合成cDNA，再按照荧光实时定量PCR检测试剂盒制备反应体系，反应条件为：95℃ 10 min；95℃ 10 s，55℃ 20 s，72℃ 35 s；循环40个周期。绘制熔解曲线，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法，以actb为内参，计算TLR4、MyD88 mRNA的表达水平。引物序列由广州四和生物科技股份有限公司合成，具体见表1。

表1 引物序列及扩增产物长度

基因	序列（5′→3′）	产物长度/bp
TLR4	上游：ATGGCATGGCTTACACCACC	129
	下游：GAGGCCAATTTTGTCTCCACA	
MyD88	上游：GGGGCATTTCACTGCTT	116
	下游：CACGAGCCCTTCTTTTCTT	
actb	上游：GAGGTATCCTGACCCTGAAGTA	104
	下游：CACACGCAGCTCATTGTAGA	

2.7 统计学方法

采用SPSS 26.0软件、GraphPad Prism 9医学绘图软件进行分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示。多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

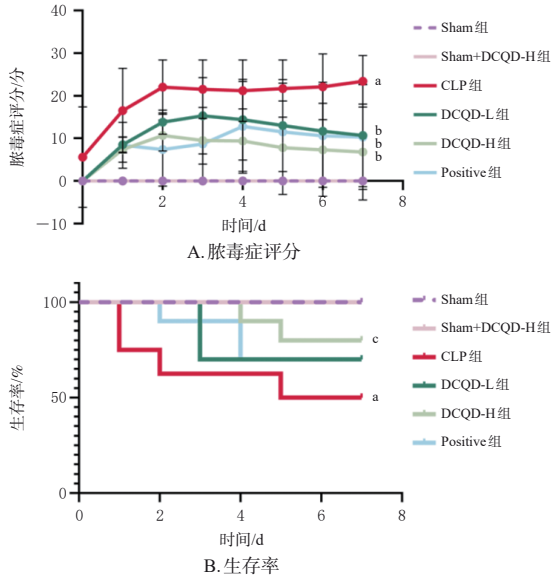
3.1 小鼠脓毒症评分和7 d生存率测定结果

脓毒症评分结果见图1A。Sham组和Sham+DCQD-H组小鼠的行为正常，精神佳，反应灵敏，呼吸正常，毛发光滑且发亮，眼睛完全睁开。与Sham组比较，CLP组小鼠脓毒症评分显著升高（$P<0.01$），毛发竖立，行动缓慢，精神萎靡，对外界刺激（如声音、触摸）反应迟钝或行动伴随着震颤，眼睛半闭或紧闭，偶有白色分泌物，呼吸频率和质量较差。与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠脓毒症评分均显著降低（$P<0.01$），且上述症状均有所改善或缓解。

小鼠7 d生存率测定结果见图1B。Sham组和Sham+DCQD-H组均无小鼠死亡。与Sham组比较，CLP组小鼠7 d生存率显著降低（$P<0.01$），仅为40%；与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组、Positive组小鼠7 d生存率均有不同程度的升高，分别为70%、80%、70%，其中DCQD-H组小鼠7 d生存率显著升高（$P<0.05$）。

3.2 小鼠血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平的检测结果

与Sham组比较，CLP组小鼠血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平均显著升高（$P<0.01$）。与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平（DCQD-L组回肠组织中IL-6除外）均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见图2。

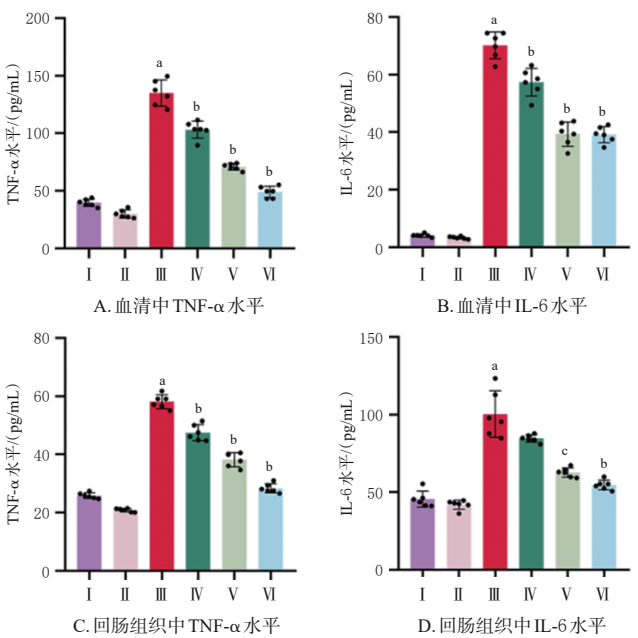


A. 脓毒症评分

B. 生存率

a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与CLP组比较，$P<0.01$；c：与CLP组比较，$P<0.05$。

图1　各组小鼠的脓毒症评分和7 d生存率测定结果（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）



A. 血清中TNF-α水平　B. 血清中IL-6水平

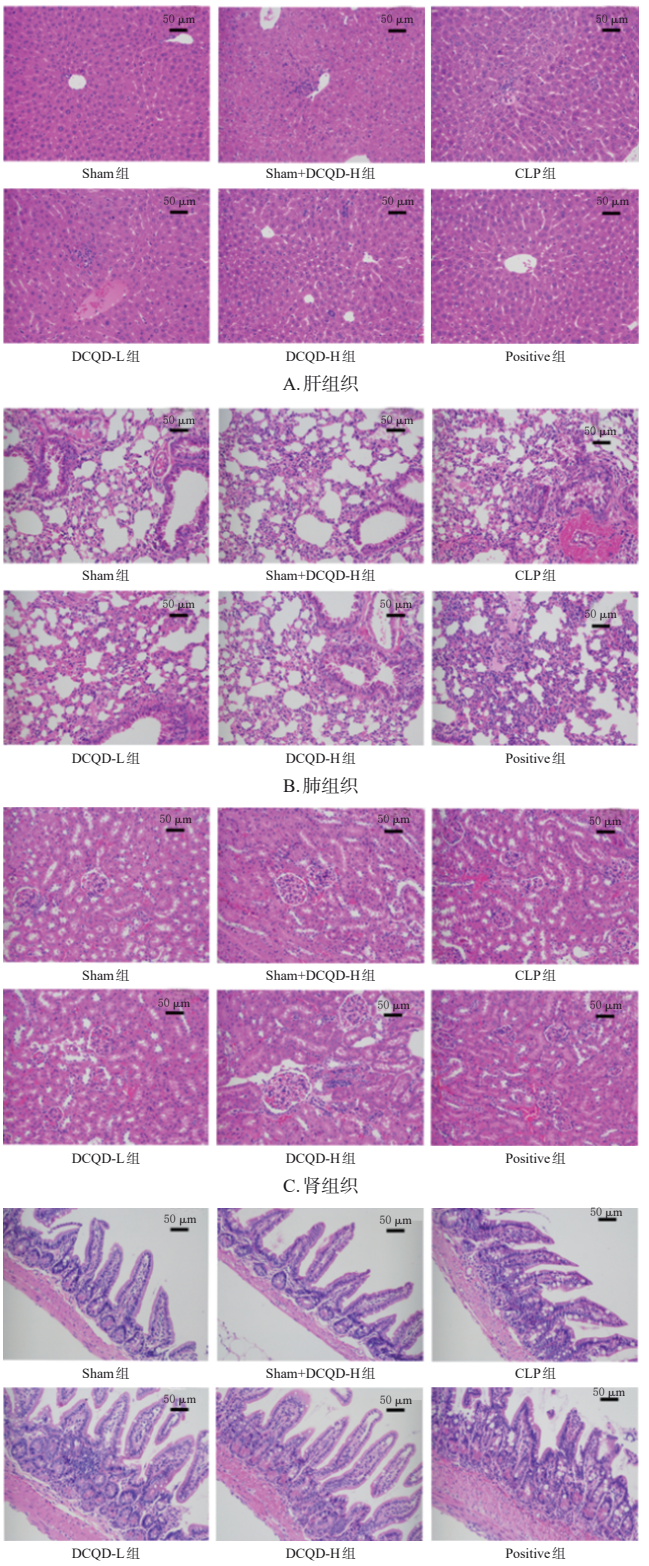
C. 回肠组织中TNF-α水平　D. 回肠组织中IL-6水平

Ⅰ：Sham组；Ⅱ：Sham+DCQD-H组；Ⅲ：CLP组；Ⅳ：DCQD-L组；Ⅴ：DCQD-H组；Ⅵ：Positive组；a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与CLP组比较，$P<0.01$；c：与CLP组比较，$P<0.05$。

图2　各组小鼠血清和回肠组织中TNF-α、IL-6水平的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

3.3　小鼠肝、肺、肾、回肠组织的病理学变化结果

肝组织HE染色结果显示，Sham组和Sham+DCQD-H组小鼠肝细胞围绕中央静脉呈放射状排列，未见明显的形态结构改变；CLP组小鼠肝细胞排列疏松且杂乱不齐，细胞多肿胀，伴有出血，可见大面积的炎症浸润和细胞凋亡；DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠肝细胞损伤明显改善，炎症浸润和凋亡减少，中央静脉微扩张、排列相对整齐，结果见图3A。



A. 肝组织

B. 肺组织

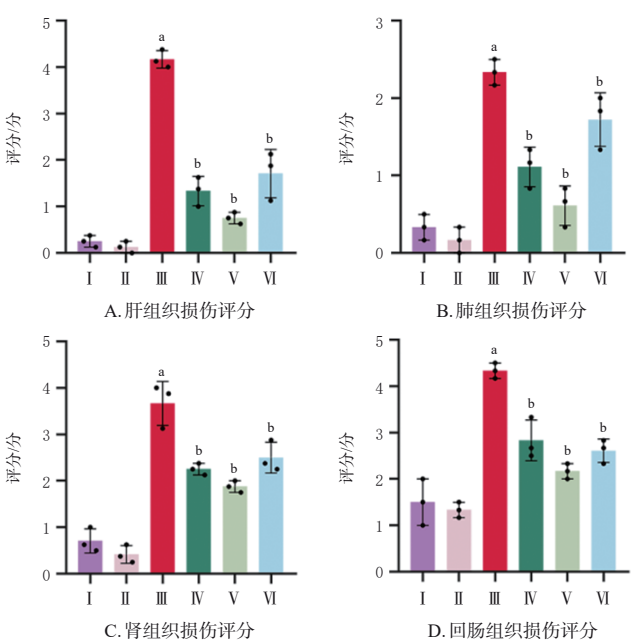
C. 肾组织

D. 回肠组织

图3　各组小鼠肝、肺、肾、回肠组织的病理学形态观察结果

肺组织HE染色结果显示，Sham组和Sham+DCQD-H组小鼠肺泡壁间隙薄，肺泡大、形态正常，无明显的损伤；CLP组小鼠肺泡壁增厚，肺泡缩小且多见水肿、出

血，可见明显的炎症浸润；DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠肺组织损伤有所缓解，肺泡萎缩、出血、水肿均有不同程度的改善，结果见图3B。肾组织HE染色结果显示，Sham组和Sham+DCQD-H组小鼠肾组织形态正常，未见明显的损伤及炎症浸润，可见完好的肾小球和肾小管；CLP组小鼠可见肾小管管腔扩张，肾小管上皮细胞呈空泡样变性，肾间质多见水肿、出血，有明显的炎症损伤；DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠肾组织损伤得到改善，肾小管管腔扩张减弱、空泡样变性减少，结果见图3C。回肠组织HE染色结果显示，Sham组和Sham+DCQD-H组小鼠回肠组织形态正常，完整的肠绒毛数量多，未见明显损伤；CLP组小鼠回肠组织可见较多尖锐或破损的肠绒毛，表现出明显的炎症损伤；DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠回肠组织损伤及水肿均有明显改善，结果见图3D。另外，与Sham组比较，Sham+DCQD-H组小鼠肝、肺、肾、回肠组织损伤评分差异无统计学意义（$P>0.05$），CLP组小鼠肝、肺、肾、回肠组织损伤评分均显著升高（$P<0.01$）；与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠肝、肺、肾、回肠组织损伤评分均显著降低（$P<0.01$），结果见图4。

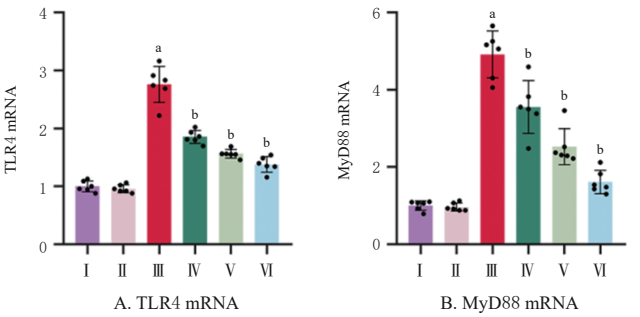


Ⅰ：Sham组；Ⅱ：Sham+DCQD-H组；Ⅲ：CLP组；Ⅳ：DCQD-L组；Ⅴ：DCQD-H组；Ⅵ：Positive组；a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与CLP组比较，$P<0.01$。

图4　各组小鼠组织损伤评分结果（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

3.4　小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平的检测结果

与Sham组比较，CLP组小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平均显著升高（$P<0.01$）。与CLP组比较，DCQD-L组、DCQD-H组和Positive组小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平均显著降低（$P<0.01$）。结果见图5。



Ⅰ：Sham组；Ⅱ：Sham+DCQD-H组；Ⅲ：CLP组；Ⅳ：DCQD-L组；Ⅴ：DCQD-H组；Ⅵ：Positive组；a：与Sham组比较，$P<0.01$；b：与CLP组比较，$P<0.01$。

图5　各组小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

4　讨论

TNF-α、IL-6均为重要的炎症因子，常被视为衡量脓毒症严重程度的指标[10]。本研究结果显示，大承气汤可抑制脓毒症引发的血清炎症因子TNF-α、IL-6的升高，改善脓毒症所致的肝、肺、肾、回肠组织的炎症浸润，提示其对全身性炎症反应具有显著的抑制作用。本研究结果与相关文献对大承气汤治疗急性或重症胰腺炎、炎性肠梗阻、肺炎的报道相符[7,17]。

脓毒症常引起包括肝、肺、肾、回肠组织在内的多器官衰竭，其治疗关键在于降低多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）的发生率[18]，因此本研究考察了大承气汤对肝、肺、肾、回肠组织损伤的影响，结果显示，其对肝、肺、肾、回肠组织均具有保护作用，尤其是对肠道的保护作用较好。胃肠道不仅是促进脓毒症病情进展的关键器官，更是脓毒症最常受累的靶器官[11]，肠功能损伤的防治是截断脓毒症迅速进展为MODS的核心[19]。大承气汤已被证实对肠梗阻、胃肠动力不足、肠缺血再灌注损伤等多种肠道疾病具有治疗作用[20]，且其成分可能对肠存在靶向性[21]。本研究亦证实，大承气汤可改善肠源性脓毒症所致的肠道炎症损伤、浸润、水肿、出血，较好地保护小肠绒毛的完整。

TLR4信号通路在先天的免疫反应和急性或慢性炎症性疾病中发挥着重要的作用[22]。当脓毒症发生时，往往会激活TLR4/MyD88信号通路，引起动物模型中TLR4、MyD88 mRNA水平的显著升高，进而促进炎症因子大量释放[23]。本研究结果显示，大承气汤可显著下调脓毒症模型小鼠回肠组织中TLR4、MyD88 mRNA表达水平，提示其作用机制可能与抑制TLR4/MyD88信号通路有关。

综上所述，大承气汤对肠源性脓毒症模型小鼠具有保护作用，其作用机制可能与抑制全身炎症、减轻多器官损伤以及下调TLR4/MyD88信号通路有关。

参考文献

[1] 蒲昆鹏，刘辉，张贺，等. PiCCO监测下液体复苏治疗脓毒症休克合并重度急性呼吸窘迫综合征的价值研究[J]. 中国现代医学杂志，2023，33(1)：71-75.

[2] RUDD K E，JOHNSON S C，AGESA K M，et al. Global，regional，and national sepsis incidence and mortality，1990-2017：analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet，2020，395(10219)：200-211.

[3] GAVELLI F，CASTELLO L M，AVANZI G C. Management of sepsis and septic shock in the emergency department[J]. Intern Emerg Med，2021，16(6)：1649-1661.

[4] 王仲，魏捷，朱华栋，等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学，2020，40(7)：577-588.

[5] 李岩，唐婷婷，耿艳. 大承气汤联合基础治疗对脓毒症肺损伤患者炎症指标和预后的影响[J]. 中国中医急症，2022，31(3)：443-446.

[6] 陈敏，王倩. 大承气汤联合西医常规治疗干预脓毒症伴急性胃肠损伤的临床研究[J]. 上海中医药大学学报，2022，36(增刊1)：20-22，102.

[7] 孙文杰，陈亚峰，李红昌，等. 大承气汤干预重症急性胰腺炎并发肝损伤的作用机制[J]. 中成药，2020，42(1)：200-203.

[8] ZHANG Y M，ZHU L，ZHAO X L，et al. Optimal timing for the oral administration of Da-Cheng-Qi Decoction based on the pharmacokinetic and pharmacodynamic targeting of the pancreas in rats with acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol，2017，23(39)：7098-7109.

[9] ZHANG Y S，LIANG X J，BAO X F，et al. Toll-like receptor 4（TLR4）inhibitors：current research and prospective[J]. Eur J Med Chem，2022，235：114291.

[10] 郑静茹，季春莲，占靓卉，等. 基于网络药理学与实验验证探讨三叶青治疗脓毒症的作用及机制[J]. 中国中药杂志，2022，47(17)：4744-4754.

[11] HU Q Y，REN H J，LI G W，et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis[J]. EBioMedicine，2019，41：497-508.

[12] 付智慧，赵灵灵，周霖，等. 基于网络药理学探讨大承气汤治疗脓毒症的作用机制及关键靶点通路验证[J]. 中国中药杂志，2021，46(20)：5351-5361.

[13] 穆盛田，唐洁，仲宇，等. 乌司他丁对脂多糖诱导小鼠急性肾损伤的保护作用及其机制[J]. 中国医科大学学报，2021，50(4)：336-340，355.

[14] KARBIAN N，ABUTBUL A，EL-AMORE R，et al. Apoptotic cell therapy for cytokine storm associated with acute severe sepsis[J]. Cell Death Dis，2020，11(7)：535.

[15] SHRUM B，ANANTHA R V，XU S X，et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model[J]. BMC Res Notes，2014，7：233.

[16] 梁焕宝，罗嘉慧. 丙泊酚对体外循环大鼠Nrf2/HO-1通路及肠屏障损伤的影响[J]. 中国老年学杂志，2023，43(11)：2775-2780.

[17] 杨景喻，王锐，金涛，等. 基于网络药理学探讨大承气汤治疗急性胰腺炎的物质基础和分子机制[J]. 中国中药杂志，2020，45(6)：1423-1432.

[18] 宋隽，黄伟，黄铭，等. 脓毒症合并多器官功能障碍患者血清中miR-155的表达及其临床意义[J]. 中华医院感染学杂志，2020，30(9)：1315-1318.

[19] 郭宁珂，佘汉，谭磊，等. 小白菊内酯对脓毒症大鼠肠屏障功能的保护作用[J]. 陆军军医大学学报，2022，44(20)：2068-2074.

[20] 张洁慧，肖铁刚，阙任烨，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.

[21] 李君仪，竹林，向瑾，等. 大承气汤主要成分在急性胰腺炎大鼠的组织分布特征[J]. 中国实验方剂学杂志，2016，22(1)：82-87.

[22] KUZMICH N N，SIVAK K V，CHUBAREV V N，et al. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis[J]. Vaccines，2017，5(4)：34.

[23] LUO M H，LUO S X，CHENG Z，et al. Tubeimoside Ⅰ improves survival of mice in sepsis by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression[J]. Biomedecine Pharmacother，2020，126：110083.

（收稿日期：2023-04-06　修回日期：2023-06-20）

（编辑：唐晓莲）