

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 021

综 述

从经典源流探析脓毒症热毒论治

王广军综述 梁群审校

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974557); 黑龙江省重点研发计划项目(GY2021ZB0198); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目(2018RCL16)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com

【摘要】 脓毒症是一种临床常见的感染失控紊乱引发的急危重感染性疾病, 热毒是贯穿其整个疾病过程的重要致病因素。文章通过溯源经典古籍, 总结了热毒病邪的特性, 并结合脓毒症的疾病特点和临床表现, 探讨热毒病邪与脓毒症的关系, 在清热解毒治疗理念下, 归纳挖掘清热解毒类中药治疗脓毒症的信号通路和靶点, 阐述中药在脓毒症治疗中的应用优势, 以期拓宽中医经典及中医药在脓毒症领域的应用。

【关键词】 脓毒症; 热毒; 清热解毒; 信号通路; 经典古籍

【中图分类号】 R631⁺.2 **【文献标识码】** A

Analysis on the treatment of sepsis from the classical heat toxin of traditional Chinese medicine Wang Guangjun, Liang Qun. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

Funding program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81974557); Key R&D Plan Project of Heilongjiang Province (GY2021ZB0198); Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine "Outstanding Innovative Talents Support Program" Scientific Research Project (2018RCL16)

【Abstract】 Sepsis is an acute and critical infectious diseases caused by uncontrolled infection disorder, which is a common clinical disease. Hot toxin is an important pathogenic factor throughout the whole disease process. Through tracing the source of classic ancient books, the article summarized the characteristics of heat toxin pathogen, and combined with the disease characteristics and clinical manifestations of sepsis, discussed the relationship between heat toxin pathogen and sepsis. Under the concept of heat clearing and detoxification treatment, the article summarized and excavated the signal pathways and targets of heat clearing and detoxification traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis, and expounded the application advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis, with a view to expanding the application of traditional Chinese medicine classics and traditional Chinese medicine in the field of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Heat toxin; Heat-clearing and detoxifying; Signal pathway; Chinese medicine classic ancient books

脓毒症(sepsis)是宿主感染失控紊乱引发的一种急危重感染性疾病,在急诊和重症监护病房中其发病率呈上升趋势,已成为全球危重症患者的最常见死因之一^[1]。据调查统计估算,全世界脓症患者住院期间病死率高达20%^[2],中国内地严重脓症患者住院期间病死率更是高达48.7%^[3]。脓毒症发病原因复杂,与呼吸道、胃肠道、泌尿生殖系统及皮肤和软组织感染密切相关^[4]。当前对其临床治疗仍以使用静脉注射免疫球蛋白和抗生素,经验性使用糖皮质激素、胰岛素、免疫调节剂等药物为主,但临床效果个体差异较大,不良反应多,预后较差,缺乏特效的治疗手段^[5]。随着中医药的迅猛发展,中医以整体观念为疾病的切入点,通过辨证论治,在实现整体调节、多靶点治疗脓毒症中获得医学界的认可。本文基于中医经典古籍中的热毒致病理论,结合“正虚毒损,络脉闭阻”这一脓毒症

基本病机,阐述脓毒症热毒的产生,热毒与脓毒症发生发展的关系,探析中医药针对热毒在治疗脓毒症中的作用机制,以期为临床研究、诊断治疗脓毒症及相关疾病提供中医思维和中医方法,同时推动对中医经典古籍的挖掘、继承与创新。

1 热毒理论经典浅析

热毒这一概念最早见于《素问·五常政大论》,曰“太阳在泉,热毒不生”,《重订广温热论·论温热兼症疗法》曰“其六兼毒,病名温毒,一名热毒,重称时毒”。热毒是中医经典古籍中常见的一种病邪,主要是指具有火热病性的一类阳邪病理因素郁结成毒,集火热之邪与毒邪的两种特征于一身^[6]。

1.1 热毒分类 热毒根据其产生的原因可分为2类。一为外感热毒。《诸病源候论》曰“风气相搏,变成热毒”,《外感温热病篇》曰“风湿热毒,深入阳明营分,最为危候”,《重订广温

热论》云“风寒燥湿，悉能化火”等，这些经典古籍中的论述，皆有阐明热毒可由外感的六淫邪气日久酿而生热成毒导致，即刘完素所认为的风、寒、暑、湿、燥、火(热)等六淫之气皆能从阳化火。二是内生热毒，主要包括痰、瘀久蓄人体化热成毒和五脏虚损化热生毒两方面。《金匱要略》有载“病者如热状，烦满……是瘀血也”，说明了瘀而化热，聚热生毒的症状表现。《外科大成·失荣》曰“六欲不遂，隧痰失道，郁火凝结而成，乃百死一生之症”，描述了痰浊化热生毒后的疾病严重程度。《诸病源候论》中记载“虚劳而热者，是阴气不足，阳气有余，故内外生于热。”论述了脏腑功能受损，气血阴阳失调混乱，日久使机体最终内生热毒。

1.2 热毒致病特点 热毒致病主要有以下 3 方面特点。一是火热之性，伤神动血。《素问·阴阳应象大论》曰“诸躁狂越，皆属于火”“壮火食气”。热毒为阳邪，炎上燥扰燔灼，极易消灼津液，造成津液亏损，气随津伤则易气耗，津气脱失太过，津伤阴亏清窍失其濡养则可扰动心神、生风动血^[7]。二是发病急骤，易成燎原之势。《朱氏集验方》云“已毒即归于脏”。直接表明了热毒致病，病情凶险严重，极易传入里，影响脏腑正常生理功能，同时热毒具有致病率高特点^[8]。三是繁杂缠绵，多症兼见。气瘀痰湿等病理因素之间可相互促进转化，可单独致病也可复合致病，日久皆可化热聚毒，胶着难祛，不易根治。

2 热毒是脓毒症发病重要因素

中医经典著作之中虽无脓毒症这一病名，但根据其临床症状和中医相关理论，脓毒症可见于中医“伤寒”“喘症”“温病”“脱证”等疾病之中^[9]。在此基础上，归纳总结脓毒症相关疾病的病因病机，发现热毒炽盛是这些疾病产生与发展的共同致病因素之一。脓毒症整体疾病特点及临床症状表现与热毒致病的特征相吻合。脓毒症患者常有高热 38℃ 以上、心率大于 90 次/min、呼吸频率大于 30 次/min、尿量减少、血小板减少、凝血功能异常等临床症状，说明机体热毒炽盛，已煎灼阴液，燥乱了心神而使心神不安；同时热毒侵入血脉，灼伤脉络，热迫血液妄行，引起人体脏腑器官功能异常，造成气、血、津液受损和紊乱。脓毒症在临床上病情凶险顽固且进展迅速，并发症众多，使其迁延反复难以治愈，病死率极高。佟彤等^[10]在脓毒症的相关研究中发现，近 40% 的革兰阴性菌脓毒症患者病程的 1~5 d 内可进展为脓毒症休克，且症状继续加重不易纠正，强调必须在脓毒症确诊后的 1 h 内对患者开展抗感染治疗；脓毒症还可在短期内引起患者急性肝、肺、肾等器官损伤，造成多器官功能障碍，病死率高达 30%~50%^[11]。脓毒症病情快速进展的压迫感及难以调控的多器官功能损伤，从侧面直观地证明了脓毒症的骤发性、严重性与热毒致病特点相符合。

热毒与脓毒症的证候分型关系密切。外感热毒相当于致病病原体或微生物，入侵机体可导致热毒炽盛；日久热毒耗液伤津，损伤气血，可导致正气亏损；热毒煎灼血液且气虚无力行血，可导致血脉瘀阻；热毒煎液成痰，化生痰浊，痰浊中阻，气机不畅，可导致腑实不通。方华等^[12]在对脓毒症证候及其演化规律的研究中指出，脓毒症的中医证候类型可分为四型，分别是热毒炽盛证、血脉瘀阻证、腑实不通证、正气亏虚证。曹书华

等^[13]对脓毒症提出“四证四法”理论，认为脓毒症的证型是热毒证、瘀血证、急性虚证及腑气不通证。脓毒症热毒炽盛证是由外感邪气侵犯人体，正邪交争日久，热毒之邪入里酿而生热成毒导致；脓毒症血脉瘀阻证是气血经络运行不畅郁而生热化毒，热毒又煎熬血流瘀滞于络脉，加重瘀血阻滞，形成恶性循环。脓毒症腑实不通证由腑气不通化生热毒，热毒又煎液成痰，炼血成瘀，热毒、瘀血、痰饮及气滞等阻滞肠腑，加重造成腑气不通；脓毒症恢复期尤其是正虚和余热兼有时，因脏腑虚损，阴阳乖戾，虚而化热，热邪又耗伤气、血、津液，加重导致脏腑经络虚损无以濡养。就脓毒症不同证型分析可见，每个证型之中都有热毒病邪的参与，热毒不仅是脓毒症的发病因素还是其病理产物^[14]。

3 清热解毒法与脓毒症

热毒在脓毒症整个疾病发生发展的过程中占据重要位置，热毒炽盛被认为是脓毒症发病的关键因素，故临床治疗脓毒症，必须把清热解毒作为重要治疗法则，重用清热解毒相关药物。

《素问·至真要大论》说“热者寒之”“温者清之”。针对脓毒症患者因热毒侵袭导致脏腑阴阳气血津液受损逆乱，故在临床治疗中以清热解毒之品去除病邪的基本治疗理念得到了目前急危重症领域专家们的一致认同。梁群等^[15]认为脓毒症的病因病机是毒损正虚、经络瘀阻，治疗应采取清热解毒、益气化痰、通腑养阴等法；刘清泉等认为脓毒症常以痰浊、热毒及瘀血 3 种病理因素相互蕴结损伤机体，致使腑气不通，临床治疗应以清热通下、扶正祛邪之法为主^[16]；王今达等^[17]为脓毒症提出“三证三法”理论，指出热毒、瘀血和正虚是脓毒症最主要的致病因素，治疗应以清热除毒、活血散瘀及扶正补虚为主。姜良铎认为脓毒症所表现出的破坏性自我持续扩大的全身炎症反应是热毒炽盛导致的，对其治疗提出清热除毒、凉血化瘀等理念^[18]。

归纳临床脓毒症中医治疗采用的清热解毒相关治法，根据大量的临床观察与实验研究，发现中医中药治疗脓毒症的方法与纯粹的西药抗生素治疗相比，患者的耐药菌、广泛耐药的发生几率大大降低^[19]。王西墨等^[20]采用以清热解毒、凉血通下为主要功效的清气凉营汤治疗脓毒症肺损伤患者，研究结果证明，耐药菌对中医药的反应更为敏感且作用靶点多样，可明显降低脓毒症患者病死率及改善诊治过程内 APACHE II 评分，拮抗内毒素及炎症因子，减少患者在 ICU 病房的治疗时间，充分刺激机体自身免疫力的提高。

4 清热解毒法治疗脓毒症靶点探析

脓毒症以失控的过度炎症反应、免疫能力失衡、微循环障碍与缺血再灌注损伤及肠道内毒素细菌移位等为主要发病机制^[21]。归纳总结临床脓毒症中医治疗采用的清热解毒相关治法，发现清热解毒中药治疗脓毒症主要通过以下几种信号传导机制发挥作用。

4.1 NF-κB 通路 NF-κB 通路是炎症相关基因关键的转录调节因子，与脓毒症过度炎症反应有着密不可分的关系。NF-κB 蛋白正常处于一种失活状态，主要基于促炎细胞因子如白介素

1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)来活化,反过来 NF- κ B 活化进一步促进促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α 的产生,破坏 p65 和 p50 与抑制性蛋白 I κ B α 结合形成的三聚体复合物的稳定,使 p65 蛋白从中分离,激活并加剧炎症反应,损伤血管内皮^[22]。研究观察清热解毒类药物基于 NF- κ B 通路治疗脓毒症的结果指出,清热解毒类中药可以明显降低 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的分泌,减弱 p65 蛋白在肺组织中的表达,调节了 NF- κ B 的异常转录活性,改善了脓毒症的肺组织及血管内皮细胞的损伤,阻止了脓毒症炎症反应进一步发展^[23]。陈怀宇等^[24]用犀角地黄汤(水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮)治疗脓毒症脾损伤大鼠,结果显示犀角地黄汤能降低 IL-1 β 、TNF- α 、MIP-1 β 、ICAM 水平,抑制 NF- κ B 信号通路的转录,减轻了脓毒症炎症级联反应,对脾组织起保护作用且改善其功能。

4.2 Th17/Treg 相关信号通路 IL-6、IL-17、IL-23 等细胞因子可促使 Th17 细胞的分化成熟,进而分泌 IL-17、IL-21、IL-22、IL-23,诱导、刺激机体的炎症反应^[25]。Treg 细胞能抑制宿主过度的免疫反应,主要通过 Foxp3 转录,减弱活化的 T 细胞功能,提高转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10、IL-35 等抑制性细胞因子的表达,增强外周免疫抵抗和免疫耐受^[26]。免疫失衡贯穿脓毒症整个疾病发生发展全程,Th17/Treg 被广泛认为是调控脓毒症免疫反应,维持机体免疫平衡的关键。用清热解毒中药大黄对脓毒症患者进行干预,研究发现,大黄可干预调节 Th17/Treg 失衡,能抑制 Foxp3 转录活化,调控 ROR γ t 和 TLR4 水平,减少 IL-6、IL-10、TNF- α 分泌,提高 Treg 细胞比例,降低 Th17,促进 Th17/Treg 平衡,改善免疫反应,防止脓毒症患者病情进一步加重^[27]。秦云普等^[28]研究报道清热透邪方剂升降散(大黄、蝉蜕、姜黄、僵蚕)对脓毒症早期患者的影响中指出,治疗后患者血清中 IL-6、IL-4 和 TNF- α 等促炎因子水平减少,有助于抑制内毒素和白细胞趋化,进而帮助纠正 Th17/Treg 之间的动态免疫失衡,最终起到减轻脓毒症炎症反应的作用。

4.3 PI3K/Akt 通路 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 通路是一个信号转导酶家族,PI3Ks/Akt 是脓毒症免疫防御系统的关键调控蛋白,在细胞的生存凋亡及增殖等活动中发挥重要的生物学功能。PI3K/Akt 通路在炎症反应中发挥着负向调节作用,该通路能促使 NLRP3 的活化,可引发级联反应,诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子分泌水平提高,加重炎症反应^[29]。付智慧等^[30]采用清热解毒、泻下通腑的大承气汤(大黄、炙厚朴、炙枳实、芒硝)调控 PI3K/Akt 信号通路来干预脓毒症的发生发展,结果发现 NLRP3 的表达减少,PI3K、Akt 蛋白的表达下调,血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子分泌水平显著降低;同时大承气汤参与许多细胞的抗凋亡、增殖与分化等过程,对心、肺、脑、胃肠等人体脏腑器官有明显的保护作用,在预防器官功能障碍和改善生存率方面有显著的疗效。

4.4 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT 通路主要由 4 个 JAK 家族成员识别细胞因子,7 个 STAT 家族成员产生应答组成,一直是参与脓毒症发生发展的重要关键转录节点之一,与诱导炎症介质的分泌息息相关,包括 IL-6、IL-17、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 等多种因子^[31]。当 JAK 识别细胞因子异常活化时,STAT 作为效

应靶点被磷酸化,经二聚化后可进一步刺激 NF- κ B 通路,同时促进 Th17 细胞分化,破坏 Th17/Treg 平衡状态,导致细胞因子异常分化和增殖,免疫应答混乱,激化并加重机体炎症反应损伤,在脓毒症病理过程中起重要作用^[32]。王国全等^[33]用清热解毒、凉血泻火为主要功效的清瘟败毒饮(生石膏、水牛角、知母、生地黄、黄连、玄参、连翘、栀子、黄芩、桔梗、赤芍、竹叶、牡丹皮、甘草)干预脓毒症急性肺损伤大鼠,结果发现,清瘟败毒饮干预组大鼠的肺泡损伤显著改善,肺组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达较治疗前明显下降。其团队在后期用相同方药对 JAK/STAT 通路的负反馈调节机制进行观察,发现肺组织中 SOCS1 表达水平增高,反向调节能力增强,降低了炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平,表明清瘟败毒饮能干预 JAK/STAT 通路异常活化和开放,在治疗脓毒症中对肺组织有明显保护作用^[34]。

5 小结与展望

热毒是贯穿脓毒症整个疾病过程的重要致病因素。随着脓毒症相关研究的日益深入,热毒是脓毒症发病的重要因素被广泛认同。中医经典古籍中有关热毒的相关论述蕴含丰富,相关理论研究已基本完善。针对以清热解毒为基本治法治疗脓毒症的基础研究和临床研究较多,取得的成果显著且临床治疗效果良好。证明无论是从中医对脓毒症病因病机的研究,还是从脓毒症临床治疗效果的研究亦或现代中药对脓毒症作用靶点的药理研究,以清热解毒为基本治法治疗脓毒症都是行之有效的。目前现代医学对脓毒症发病的确切机制尚未彻底明确,在日后的脓毒症相关研究中,应从中医经典古籍中汲取救治脓毒症精华,从中医角度来推动脓毒症的发病机制研究,同时挖掘继承经典古籍中治疗脓毒症的方法,加以创新运用于临床治疗,这必将会成为脓毒症新的研究热点。

参考文献

- [1] 周晋,黄志刚. 脓毒症病原学检测技术的临床应用与进展[J]. 湖北医药学院学报,2022,41(2):214-218. DOI: 10.13819/j.issn.2096-708X.
- [2] Nunnally ME, Ferrer R, Martin GS, et al. The surviving sepsis campaign: Research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2021, 9(1):34. DOI: 10.1186/s40635-021-00400-z.
- [3] 江伟,杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(1):5-8. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.002.
- [4] Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(7):409-418.
- [5] Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management[J]. Intern Med J, 2019, 49(2):160-170. DOI: 10.1111/imj.14199.
- [6] 张欣欣,焦华琛,李运伦. 毒邪实质刍议[J]. 陕西中医, 2019, 40(4):511-514. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.04.033.
- [7] 黄鑫磊,丁元庆. 《医醇膳义》火证病机及证治规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):2086-2088.
- [8] 刘雪梅,张允岭. 中风火毒证历史沿革及临床辨识[J]. 北京中医药, 2017, 36(7):600-602, 606. DOI: 10.16025/j.1674-4307.

- 2017.07.005.
- [9] 邓亚萍,梁思灵,王兰. 中医药治疗脓毒症免疫功能紊乱的研究进展[J]. 现代中医临床,2019,26(5):6-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2019.05.002.
- [10] 佟彤,高红,阴赫宏. 妇科相关革兰氏阴性菌脓毒症的临床特点[J]. 中国医刊,2020,55(9):1002-1004. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.09.024.
- [11] 何罗宜,赖洁,汤展宏. 肺部超声状态、液体出入量等对脓症患者预后的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(1):80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.01.017.
- [12] 方华,孔立,郝浩,等. 脓毒症的中医证候及其动态演变规律[J]. 中国中医急症,2017,26(9):1606-1608. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.031.
- [13] 曹书华,王今达,李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学,2005(11):7-9.
- [14] 李丽萍,张平平,王东强,等. 中医清热解毒治法在脓毒症中的应用[J]. 中国中医急症,2020,29(5):867-869. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.05.032.
- [15] 梁群,付嘉明. 黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者血流动力学和微循环灌注的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(10):1263-1266. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2019.10.020.
- [16] 赵红芳,江其敏,刘清泉. 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. 中国中医急症,2017,26(09):1563-1565.
- [17] 王今达,李志军,李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学,2006(11):643-644.
- [18] 蔡阳平,王兰. 姜良铎教授从状态论治脓毒性休克[J]. 现代中医临床,2017,24(4):14-16. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2017.04.005.
- [19] 李慕云,苏和,张雪峰,等. 脓毒症的中医药诊治进展[J]. 中国中医急症,2019,28(2):371-373. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.02.054.
- [20] 王西墨,余剑波,金胜威. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):400-408. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.
- [21] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [22] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335:41-84. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.007.
- [23] 苗雨露,张文智,张雯霞,等. 基于 NF- κ B 信号通路的中药治疗脓毒症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(9):214-220. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20190706.
- [24] 陈怀宇,郑则敏,唐雪华,等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠脾组织 NF- κ B 信号通路相关基因表达的影响[J]. 当代医学,2020,26(8):7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.08.003.
- [25] Zhang W, Liu X, Zhu Y, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9):2137-2150. DOI: 10.1002/eji.202048794.
- [26] 李鹤然,梁群,刘洋,等. 中医药对脓毒症 Th17/Treg 免疫功能障碍影响的研究进展[J]. 中国中医急症,2022,31(4):733-736. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.04.048.
- [27] 伍洋,刘英,刘济滔,等. 大黄素对重症急性胰腺炎小鼠 Treg/Th17 平衡的影响及机制研究[J]. 重庆医科大学学报,2019,44(5):617-621. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001979.
- [28] 秦云普,毕明达,张珊珊,等. 升降散治疗全身炎症反应综合征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):187-192. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20201983.
- [29] 刘铭传,李林成,白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(22):3511-3514,3520. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-486586.
- [30] 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. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210702.401.
- [31] Lokau J, Schoeder V, Haybaeck J, et al. Jak-stat signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1704. DOI: 10.3390/cancers11111704.
- [32] 杨昕,唐哲,张鹏,张莉. JAK/STAT 信号通路在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(1):45-51. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.01.09.
- [33] 王国全,李莎,余林中,等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(3):2-5. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2018.03.001.
- [34] 王国全,李莎,林洁,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其负反馈机制的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(4):7-11. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2018.04.002.

(收稿日期:2022-08-25)