化痰通腑方通过TGF-β1/Smad3信号通路对脓毒症肺损伤患者抗炎反应及预后的作用机制

宋琳琳[1]，齐红松[2]，孔玲玲[3]

1. 河南大学第一附属医院急诊科，河南 开封 475000
2. 河南大学第一附属医院呼吸与危重症医学科，河南 开封 475000
3. 河南大学第一附属医院急诊重症医学科，河南 开封 475000

［摘要］**目的：**研究化痰通腑方通过TGF-β1/Smad3信号通路对脓毒症肺损伤患者抗炎反应及预后的作用机制。**方法：**本次前瞻性研究的研究对象为80例脓毒症肺损伤患者，研究时间为2019年3月至2022年12月，将研究对象按随机数字表法分为2组各40例。对照组采用基础治疗，研究组在对照组基础治疗上服用化痰通腑方。连续治疗5 d。比较2组疗效情况、入住重症监护室（ICU）时间、机械通气时间，以及根据1个月随访结果记录28 d病死率，比较2组治疗前后脓毒症症状评分、氧合指数（PaO_2/FiO_2）、肺泡动脉氧分压差[Pa(A-a)O_2]，以及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、转化生长因子-β1（TGF-β1）含量和Smad3蛋白表达水平。**结果：**治疗结束后，2组脓毒症症状评分（恶心呕吐评分除外）均低于治疗前（$P<0.05$），研究组脓毒症症状评分均低于对照组（$P<0.05$）；研究组入住ICU时间和机械通气时间均低于对照组（$P<0.05$），为期1个月的随访结果显示，2组均无28 d病死病例；研究组治疗总有效率92.50%高于对照组75.00%（$P<0.05$）；治疗结束后，2组PaO_2/FiO_2均高于治疗前（$P<0.05$），研究组PaO_2/FiO_2高于对照组（$P<0.05$）；治疗结束后，2组Pa(A-a)O_2均低于治疗前（$P<0.05$），研究组Pa(A-a)O_2低于对照组（$P<0.05$）；治疗结束后，2组血清TNF-α、IL-6、IL-8含量均低于治疗前（$P<0.05$），研究组血清TNF-α、IL-6、IL-8含量均低于对照组（$P<0.05$）；治疗结束后，2组血清TGF-β1含量和Smad3蛋白表达水平均低于治疗前（$P<0.05$），研究组血清TGF-β1含量和Smad3蛋白表达水平均低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**化痰通腑方治疗脓毒症肺损伤疗效良好，可改善机体炎症水平和提高预后，其作用机制可能与抑制TGF-β1/Smad3信号通路的表达有关。

［关键词］脓毒症；急性肺损伤；化痰通腑方；TGF-β1/Smad3信号通路；抗炎反应
［中图分类号］R631$^+$.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）06-0073-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.06.014

Mechanism of Huatan Tongfu Prescription on Anti-Inflammatory Reactions and Prognosis in Patients with Sepsis-Associated Lung Injury Through TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway

SONG Linlin[1], *QI Hongsong*[2], *KONG Lingling*[3]

1. Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng Henan 475000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng Henan 475000, China; 3. Department of Emergency and Intensive Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng Henan

［收稿日期］2023-05-15
［修回日期］2024-03-12
［基金项目］河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20220648）
［作者简介］宋琳琳（1988-），女，主治医师，E-mail：877813169@qq.com。
［通信作者］齐红松（1988-），男，医学硕士，主治医师，E-mail：642437519@qq.com。

475000，China

Abstract：Objective： To study the mechanism of Huatan Tongfu Prescription on anti-inflammatory reactions and prognosis in patients with sepsis-associated lung injury through TGF-β1/Smad3 signaling pathway. **Methods：** A total of 80 patients with sepsis-associated lung injury were included into this prospective study，from March 2019 to December 2022. The study subjects were divided into two groups according to the random number table method，with 40 cases in each group. The control group received basic treatment，and the study group was treated with Huatan Tongfu Prescription based on basic treatment. Both groups were treated for 5 days. The 28-day mortality rates based on 1-month follow-up results，the curative effects，Intensive Care Unit (ICU) hospitalization，and mechanical ventilation time were compared between the two groups. The sepsis symptom scores，oxygenation index (PaO_2/FiO_2)，alveolar-arterial oxygen gradient [Pa (A-a) O_2]，and levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α)，interleukin-6 (IL-6)，interleukin-8 (IL-8)，transforming growth factor-β1 (TGF-β1) content and Smad3 expression were compared before and after treatment between the two groups. **Results：** After treatment，the sepsis symptom scores (Nausea and vomiting symptom scores were excluded) in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the sepsis symptom score in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The ICU hospitalization and mechanical ventilation time in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The 1-month follow-up results showed that there was no 28-day mortality case in the two groups. The total effective rate was 92.50% in the study group，higher than that of 75.00% in the control group ($P<0.05$). After treatment，the PaO_2/FiO_2 in the two groups was higher than that before treatment ($P<0.05$)，and the PaO_2/FiO_2 in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment，the Pa (A-a) O_2 in the two groups was lower than that before treatment ($P<0.05$)，and the Pa (A-a) O_2 level in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of TNF-α，IL-6 and IL-8 in serum in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of TNF-α，IL-6 and IL-8 in serum in the study group were lower than those before treatment ($P<0.05$). After treatment，the levels of TGF-β1 content and Smad3 protein expression in serum were lower than those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of TGF-β1 content and Smad3 protein expression in serum in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion：** Huatan Tongfu Prescription has a good curative effect on sepsis-associated lung injury，which can improve the levels of inflammation in the body and enhance prognosis. Its mechanism of action may be related to the inhibition of TGF-β1/Smad3 signaling pathway.

Keywords： Sepsis；Acute lung injury；Huatan Tongfu Prescription；TGF-β1/Smad3 signaling pathway；Anti-inflammatory reactions

脓毒症是一类因严重感染引起的全身炎症反应综合征，除感染源病灶外，全身多器官组织出现血管扩张、毛细血管通透性增加、炎症聚集等反应均可导致组织器官缺血缺氧，最后发展为多器官功能障碍综合征，严重者危及生命[1]。急性肺损伤是多种因素引起的急性进行性缺氧性呼吸衰竭，患者表现为急性呼吸窘迫、低氧血症以及肺水肿等临床症状，对患者的生命健康安全存在巨大的威胁。流行病学调查显示，脓毒症的发病率为461/10万，死亡率79/10万[2-3]。急性肺损伤是脓毒症最常见的并发症之一，约25%～50%患者可并发脓毒症急性肺损伤。临床上治疗脓毒症肺损伤主要通过积极治疗原发病、控制感染、提供呼吸支持、液体复苏等对症治疗[4]，中西医联合疗法强调辨证论治与病理改变相结合，为

脓毒症的治疗提供了新的思路。化痰通腑方由二陈汤合小承气汤化裁而来，具有清热化痰解毒、通腑理气泻浊的功效，对各种重症所致的胃肠功能障碍有良好的临床效果。本研究观察化痰通腑方治疗脓毒症肺损伤的临床疗效并探讨其可能的作用机制，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 脓毒症 参考《拯救脓毒症运动：脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南2021》诊断标准：体温＞38 ℃或＜36 ℃；心率＞90次/min；呼吸频率＞20次/min或二氧化碳分压＜4.3 kPa；白细胞计数＞12.0×10^9/L或＜4.0×10^9/L，或杆状核粒细胞＞0.01。符合2项以上表现，即可明确感染[5]。

1.1.2 急性肺损伤 参考中华医学会重症医学分会发布的《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)》[6]中的诊断标准：急性起病；氧合指数[动脉血氧发压(PaO_2)/吸入氧浓度(FiO_2)]≤300 mm Hg；影像学检查显示双肺有斑片状阴影；肺动脉嵌顿压≤18 mm Hg，或无左心房压力增高的证据。

1.2 辨证标准 痰热壅肺证主症：咳嗽喘息，痰黄，腹胀满，大便难。次症：气粗息促，或喉中有痰声，胸胁胀满，面赤，身热，口干欲饮，舌质红或有瘀斑，舌苔黄或黄腻，脉滑数。

1.3 纳入标准 符合脓毒症急性肺损伤诊断标准且中医辨证符合痰热壅肺证的患者；年龄18～65周岁；因重大外伤或急性化脓性阑尾炎、胰腺炎、肠梗阻等急性外科原发病引起急性肺损伤的患者；知情同意参与本次研究并签署名字的患者。

1.4 排除标准 有严重的器官系统疾病者，如心血管疾病、肝功能损伤、肾功能障碍、凝血系统损伤等；妊娠期或哺乳期妇女；精神障碍患者；有中医治疗禁忌证的患者。

1.5 一般资料 研究对象为80例脓毒症肺损伤患者，研究时间为2019年3月—2022年12月。将80例患者按随机数字表法分为2组各40例。对照组男25例，女15例；年龄38～62周岁，平均(50.78±11.25)岁。研究组男24例，女16例；年龄40～64周岁，平均(52.53±11.48)岁。2组一般资料经统计学处理，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予基础治疗。积极治疗原发病，包含处理创伤、手术、行胸腔引流等；进行基础对症治疗，包含抗感染、营养支持以及维持水电解质平衡等；提供呼吸支持，包含吸氧、机械通气等。

2.2 研究组 在对照组基础治疗上加用化痰通腑方。处方：瓜蒌30 g，大黄、胆南星、芒硝、黄芩、枳壳各10 g，川楝子、莱菔子各15 g，甘草3 g。由院内中药制剂室煎煮，每天1剂，取汁300 mL，分早、晚2次口服，或鼻饲服药，连续用药5 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①疗效性指标。包含入住重症监护室(ICU)时间、机械通气时间以及根据1个月随访结果记录28 d病死率。②血气分析。比较2组用药前和用药5天后血气分析变化，包含PaO_2/FiO_2和肺泡动脉氧分压差[$Pa(A-a)O_2$]。③炎症因子。比较2组用药前和用药5天后炎症因子水平变化，包含肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)；试剂盒购自上海晶抗生物科技有限公司。④血清转化生长因子-β1(TGF-β1)含量和Smad 3蛋白表达水平。采集对照组和研究组患者用药前和用药5天后的外周静脉血并分离血清，采用ELISA法检测并比较。⑤脓毒症症状评分。其中高热症状分别计0、2、4分，0分为体温＜37.5 ℃，2分为体温37.5～38.5 ℃，4分为体温＞38.5 ℃。神昏烦躁症状分别计0、2、4分，0分为无症状，2分为嗜睡或昏睡或轻度烦躁，4分为昏迷或重度烦躁需应用镇静药物。气喘短促症状分别计0、2、4分，0分为无症状，2分为呼吸频率为30～35次/min，4分为呼吸频率＞35次/min。咳嗽、咳痰症状分别计0、2、4分，0分为无或偶有咳嗽、咳痰，2分为时有咳嗽，咳痰色微黄，每天咳痰量＜20 mL，4分为时时咳嗽，痰色黄质黏，每天咳痰量≥20 mL。脘腹疼痛症状分别计0、2、4分，0分为无症状，2分为腹痛可忍，但发作较频繁，4分为腹痛难忍，持续不断，需服用止痛药。恶心呕吐症状分别计0、2、4分，0分为无症状，2分为时有恶心呕吐，胃残余量≤200 mL/24 h，4分为频频恶心呕吐，胃残余量＞200 mL/24 h。相加即为脓毒症症状评分总分，计算脓毒症症状评分治疗前后降低率为疗效指数。⑥临床疗效。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0软件进行数据整理

和分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，若符合正态分布则采用配对 t 检验比较组内治疗前后数据，采用成组 t 检验比较组间数据；不符合正态分布则采用非参数检验；计数资料以百分比(%)表示，并采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　治愈：临床症状及体征基本消失，实验室指标明显好转，疗效指数≥95%；显效：临床症状及体征明显好转，实验室指标明显改善，70%≤疗效指数＜95%；有效：临床症状及体征改善，实验室指标好转，30%≤疗效指数＜70%；无效：临床症状及体征无改善或加重，疗效指数＜30%。

4.2　2组治疗前后脓毒症症状评分比较　见表1。治疗前，2组各项脓毒症症状评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。治疗结束后，2组各项脓毒症症状评分(恶心呕吐评分除外)均低于治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组各项脓毒症症状评分均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组治疗前后脓毒症症状评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	例数	高热				神昏烦躁				气喘短促			
		治疗前	治疗后	t值	P	治疗前	治疗后	t值	P	治疗前	治疗后	t值	P
对照组	40	3.75±0.67	1.80±0.61	12.854	＜0.001	3.40±0.93	2.00±0.64	7.851	＜0.001	3.95±0.32	1.95±0.32	27.928	＜0.001
研究组	40	3.85±0.53	1.15±1.00	16.004	＜0.001	3.45±0.90	1.20±0.99	13.795	＜0.001	4.00±0.64	1.10±1.01	18.002	＜0.001
t值		0.739	3.510			0.244	4.284			0.442	5.090		
P值		0.462	0.001			0.808	＜0.001			0.660	＜0.001		

组　别	例数	咳嗽咳痰				脘腹疼痛				恶心呕吐			
		治疗前	治疗后	t值	P	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	40	3.50±0.88	1.95±0.32	10.218	＜0.001	1.35±0.95	0.90±1.01	3.365	＜0.001	2.15±0.83	1.85±0.53	1.964	0.057
研究组	40	3.60±0.81	1.35±0.95	17.598	＜0.001	1.40±0.93	0.60±0.93	5.099	0.002	2.05±0.55	1.35±0.95	4.149	＜0.001
t值		0.530	3.795			0.238	1.385			0.632	2.905		
P值		0.598	＜0.001			0.812	0.170			0.529	0.005		

4.3　2组疗效性指标比较　见表2。研究组入住ICU时间和机械通气时间均短于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；为期1个月的随访结果显示，2组均无28 d病死病例，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2　2组疗效性指标比较($\bar{x}\pm s$)　d

组　别	例数	入住ICU时间	机械通气时间
对照组	40	11.74±2.31	7.53±1.42
研究组	40	9.85±2.46	6.08±1.35
t值		3.518	4.696
P值		0.001	＜0.001

4.4　2组临床疗效比较　见表3。总有效率研究组92.50%，对照组75.00%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	5	11	14	10	75.00
研究组	40	9	15	13	3	92.50
χ^2值						4.501
P值						0.034

4.5　2组治疗前后血气分析比较　见表4。治疗前，2组 PaO_2/FiO_2、$Pa(A-a)O_2$ 比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。治疗结束后，2组 PaO_2/FiO_2 均高于治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组 PaO_2/FiO_2 高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗结束后，2组 $Pa(A-a)O_2$ 均低于治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组 $Pa(A-a)O_2$ 低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.6　2组治疗前后炎症因子水平比较　见表5。治疗前，2组血清TNF-α、IL-6、IL-8含量比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。治疗结束后，2组血清TNF-α、IL-6、IL-8含量均低于治疗前，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组血清

TNF-α、IL-6、IL-8 含量均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

4.7　2 组治疗前后 TGF-β1 及 Smad3 蛋白表达水平比较　见表 6。治疗前，2 组血清 TGF-β1 含量及 Smad 3 蛋白表达水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。治疗结束后，2 组血清 TGF-β1 含量及 Smad 3 蛋白表达水平均低于治疗前，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；研究组血清 TGF-β1 含量及 Smad 3 蛋白表达水平均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 4　2 组治疗前后血气分析比较（$\bar{x}\pm s$）　mm Hg

组　别	例数	PaO_2/FiO_2				$Pa(A-a)O_2$			
		治疗前	治疗结束后	*t* 值	*P*	治疗前	治疗结束后	*t* 值	*P*
对照组	40	216.28 ± 21.53	255.23 ± 28.43	6.867	< 0.001	125.05 ± 10.83	80.88 ± 7.42	20.884	< 0.001
研究组	40	218.38 ± 21.31	278.60 ± 30.38	11.577	< 0.001	126.13 ± 10.94	63.33 ± 6.35	31.480	< 0.001
t 值		0.438	3.554			0.442	11.360		
P 值		0.662	0.001			0.660	< 0.001		

注：1 mm Hg≈0.133 kPa

表 5　2 组治疗前后炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	TNF-α（μg/L）				IL-6（ng/L）				IL-8（ng/L）			
		治疗前	治疗后	*t* 值	*P*	治疗前	治疗后	*t* 值	*P*	治疗前	治疗后	*t* 值	*P*
对照组	40	362.63 ± 35.75	231.29 ± 35.56	16.615	< 0.001	53.16 ± 14.44	37.88 ± 10.21	6.386	< 0.001	39.48 ± 6.74	31.36 ± 3.87	6.560	< 0.001
研究组	40	359.86 ± 31.16	148.32 ± 31.82	27.589	< 0.001	54.75 ± 13.44	25.60 ±10.93	12.342	< 0.001	38.59 ± 6.81	20.94 ± 2.26	15.986	< 0.001
t 值		0.369	10.998			0.513	5.191			0.594	14.727		
P 值		0.713	< 0.001			0.609	< 0.001			0.554	< 0.001		

表 6　2 组治疗前后 TGF-β1 及 Smad3 蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	TGF-β1（ng/mL）				Smad 3 蛋白			
		治疗前	治疗结束后	*t* 值	*P*	治疗前	治疗结束后	*t* 值	*P*
对照组	40	7.59 ± 2.13	4.22 ± 0.92	8.933	< 0.001	0.63 ± 0.15	0.49 ± 0.14	5.067	< 0.001
研究组	40	7.37 ± 2.31	3.60 ± 0.79	9.419	< 0.001	0.65 ± 0.19	0.37 ± 0.11	9.060	< 0.001
t 值		0.424	3.253			0.276	4.090		
P 值		0.673	0.002			0.784	< 0.001		

5　讨论

脓毒症急性肺损伤的发病过程中，在多种炎症细胞的影响作用下机体可释放多种促炎细胞因子引起炎症反应，同时也分泌部分抗炎细胞因子对抗炎症反应，二者之间维持的动态平衡是机体内环境稳定的关键，而促炎因子和抗炎因子的失衡所致的炎症免疫失衡反应则是导致脓毒症并发急性肺损伤的原因之一，同时可引发机体发生免疫紊乱。导致脓毒症患者并发肺损伤的原因除炎症反应外，组织因子介导凝血酶生成导致的凝血功能异常会随着凝血激活直接或间接作用下影响炎症反应，凝血导致的纤维蛋白溶解沉积可刺激纤维细胞聚集，随着聚集和胶原沉积又可导致肺间质纤维化，进一步加重肺损伤。此外，氧自由基释放过多或氧自由基清除能力下降导致体内氧自由基过负荷也可导致肺组织细胞损伤[7-9]。

脓毒症属中医外感热病、温毒等范畴。中医学认为，本病的病因病机在于外科疾病导致的脏腑气血损伤，气机壅滞，郁而化热，痰热进一步阻滞气机。《素问·至真要大论》载："诸气臜郁，皆属于肺。"肺与大肠相表里，肺气郁结，宣降失司，则可影响胃肠气机，胃肠气机不畅，又加重肺气郁闭[10-11]。因此，通肠腑之气则利肺气，肺气降则腑气通。本研究采用院内所拟方化痰通腑方，方中大黄、黄芩为君，二药清热解毒、攻积逐瘀；臣药为芒硝，可助大黄荡涤之功；佐以莱菔子下气导滞，助通降

腑气，川楝子行气活血，瓜蒌清热涤痰、宽胸散结，胆南星清热化痰，枳壳理气宽中、行滞消胀，甘草为使调和诸药。全方共奏清热化痰解毒、通腑理气泻浊之效。现代药理研究表明，瓜蒌皮中脂肪酸类成分具有抗炎活性[12]；胆南星中胆汁酸类、黄酮类、酚类、核苷类和糖类成分具有清热、抗炎镇痛、抗惊厥、抗氧化等作用[13]。

本研究结果表明，治疗结束后研究组脓毒症症状评分均低于对照组，研究组入住ICU时间和机械通气时间短于对照组，2组均无28 d病死病例，治疗总有效率研究组92.50%高于对照组75.00%，表明化痰通腑方对脓毒症肺损伤患者疗效较好，患者预后也相对较好。2组血气分析情况显示，治疗结束后研究组PaO_2/FiO_2高于对照组，研究组$Pa(A-a)O_2$低于对照组，表明化痰通腑方有助于改善患者肺通气功能。

免疫炎症反应是脓毒症肺损伤最直接的影响机制，内毒素作为全身炎症反应的触发剂，TNF-α、IL-6、IL-8等在内的多种细胞因子参与了其中的启动。TNF-α可与肺组织上的TNF受体结合导致溶酶体损伤，酶蛋白外泄从而引起肺损伤，同时，TNF-α可刺激巨噬细胞产生IL-6、IL-8等炎性细胞因子并级联放大炎症反应，进一步加重肺组织损伤。IL-6被认为是炎症状态的标志，脓毒症患者肺部组织是产生IL-6的主要器官。IL-8是趋化和刺激因子，可诱导细胞变性反应并释放氧自由基和溶酶体酶类物质，破坏血管内皮层的通透性，导致肺组织损伤和肺循环障碍[14-15]。治疗结束后研究组血清TNF-α、IL-6、IL-8含量均低于对照组，表明化痰通腑方有助于减轻脓毒症肺损伤患者机体炎症反应。

TGF-β1参与炎症反应的发生、进展和消退。有研究报道TGF-β1可促进单核巨噬细胞失活，同时抑制TNF-α以及白细胞介素-1(IL-1)的产生，具有显著的炎症抑制效应[16]。另一项动物研究表明，对于脂多糖诱导的脓毒症小鼠采用TGF-β1调节可影响小鼠生存率[17]。研究表明，TGF-β1/Smad信号通路激活可能介导了急性肺损伤大鼠肺纤维化的过程以及炎症反应[18]。TGF-β1具体的信号通路作用途径首先是通过细胞质膜上的受体被识别后发生磷酸化并将信号传递到细胞内的Smad家族蛋白。Smad蛋白分型众多，其中Smad1、2、3、5、8、9均为受体活化性蛋白。以Smad 3蛋白为例，Smad 3磷酸化后可与其他的Smad家族蛋白形成复合物，转移入核后与DNA结合辅助因子共同参与调控转录反应，由此调控TGF-β1功能。Smad 3蛋白可通过调节巨噬细胞、T淋巴细胞等免疫炎症细胞功能参与调控机体免疫反应，激活后的Smad3蛋白对巨噬细胞具有抑制效应[19]。一项对敲除Smad3基因小鼠的研究表明，Smad3基因缺失会致使T细胞活化增强以及可能导致自噬增加[20]。治疗结束后研究组血清TGF-β1含量和Smad3蛋白表达水平均低于对照组，表明化痰通腑方可能通过抑制TGF-β1/Smad 3信号通路发挥抗炎效应和减轻机体炎症程度的作用。

综上所述，化痰通腑方对于脓毒症肺损伤患者的疗效较好，有助于降低患者血清内TNF-α、IL-6、IL-8等炎性因子含量，改善机体的抗炎水平，其作用机制可能是通过抑制TGF-β1/Smad 3信号通路实现。

[参考文献]

[1] 张怡人，陈梦晓，王毅，等. SIRT1调控Nrf2/HO-1信号通路对脓毒症诱导的急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学，2023，35(3)：244-249.

[2] 王伊帆，陈燕，彭劲民，等. 中国脓毒症流行病学的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志，2023，9(1)：89-94.

[3] 郑毓真，郑彦俊，周易，等. 综合性医院674例脓毒症住院患者的回顾性临床分析[J]. 内科理论与实践，2022，17(4)：278-282.

[4] 董岩，李方，贾依娜尔，等. IL-18在脓毒症肺损伤发生发展过程中的作用及机制研究[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(20)：2443-2449.

[5] EVANS L，RHODES A，ALHAZZANI W，et al. Surviving sepsis campaign：international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Medicine，2021，47(11)：1181-1247.

[6] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J]. 中华内科杂志，2007，46(5)：430-435.

[7] 张怡人，陈梦晓，王毅，等. SIRT1调控Nrf2/HO-1信号通路对脓毒症诱导的急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学，2023，35(3)：244-249.

[8] 张荣，蒋华，陈秋华，等. 宣肺承气汤对脓毒症急性肺损伤患者炎症指标及呼吸功能的影响[J]. 中国中医急症，2023，32(3)：492-495.

[9] 刘春慧，梁群. 脓毒症急性肺损伤模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2022，32(11)：113-120.

[10] 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.

[11] 荆志强，张莉，赵苗苗，等. 通腑宣肺汤治疗脓毒症急性肺损伤及其外周血IL-1β、IL-18及核因子-κB表达的影响[J]. 延安大学学报(医学科学版)，2019，17(4)：8-13.

[12] 左翠霞，柏自松，李楠，等. 瓜蒌皮中脂肪酸类成分的鉴定及其抗炎活性研究[J]. 中药材，2019，42(9)：2070-2073.

[13] 唐照琦，李彪，王秋红，等. 胆南星的化学成分、药理作用及相关复方临床应用的研究进展[J]. 中国药房，2020，31(12)：1523-1527.

[14] 范昊，邵韩，臧宝赫. 细胞因子联合急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ及多器官功能障碍综合征评分对脓毒症患者短期预后的评价[J]. 中国临床医生杂志，2023，51(4)：496-499.

[15] 刘向龙，陈剑明，杨玲，等. 血清TNF-α、SAA在脓毒症休克预后评估中的价值分析[J]. 重庆医学，2023，52(3)：374-378.

[16] ZHENG R，FU Z，ZHAO Z. Association of transforming growth factor β1 gene polymorphisms and inflammatory factor levels with susceptibility to sepsis[J]. Genetic Testing and Molecular Biomarkers，2021，25(3)：187-198.

[17] GAO Y，ZHANG X，WANG Z，et al. The contribution of neuropilin-1 in the stability of $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T cells through the TGF-β1/Smads signaling pathway in the presence of lipopolysaccharides[J]. Immunity，Inflammation and Disease，2022，10(2)：143-154.

[18] 黄桑，林涛，蒙凌，等. 七叶皂苷钠通过阻断TGF-β介导的信号通路对急性肺损伤大鼠肺纤维化和炎症因子的影响[J]. 中医药导报，2022，28(6)：40-43，73.

[19] 于庆. miRNA-145-5P通过下调Smad 3加重脓毒症炎性肺损伤[D]. 上海：中国人民解放军海军军医大学，2019.

[20] XIE F，ZHOU X，SU P，et al. Breast cancer cell-derived extracellular vesicles promote $CD8^+$ T cell exhaustion via TGF-β type II receptor signaling[J]. Nature Communications，2022，13(1)：4461.

(责任编辑：刘淑婷)