

连梅汤对LPS诱导的脓毒症小鼠的保护作用研究

马灵莉^{1*}, 李迎丽¹, 李施慧¹, 刘祥云¹, 项青青¹, 毛胜敏¹, 唐 勇², 白群华^{1#}

¹重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

²重庆市中医骨科医院门诊部, 重庆

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘 要

目的: 由连梅汤(LMD)对脂多糖(LPS)诱导的脓毒症小鼠回肠屏障及肝肺损伤的保护作用的研究。方法: 采用随机方式, 将C57/6J雄性小鼠分为对照组(CON组)、LPS模型组(LPS组)和连梅汤治疗组(LMD组), 每组各6只。适应性喂养7天后, 分别经口给予生理盐水与治疗剂量的连梅汤(LMD) 21天。第22天, PBS注入对照组腹腔, 另两组LPS注入5 mg/kg腹腔, 建立脓毒症模型小鼠。腹腔注射24小时后进行回肠和肝、肺组织的收集。用HE染色组织病理鉴定; 通过RT-qPCR检测回肠屏障因子水平(ZO-1, Occludin)和肝肺组织炎性因子(IL-1 α , IL-8, TNF- α)。结果LPS组与CON相比, 体重下降明显(n = 6; P < 0.0001), 小鼠临床评分大幅提高(n = 6; P < 0.0001)。与LPS组相比, LMD可显著提高回肠屏障因子ZO-1、Occludin的表达(n = 6; P < 0.0001), 下调肝、肺组织的促炎因子(IL-1 β 、IL-8、TNF- α)水平(n = 6; P < 0.05), 减轻肝、肺组织的病理损伤。结论: 连梅汤能有效改善LPS诱导的脓毒症小鼠回肠屏障损伤和肝、肺损伤及炎症失衡。

关键词

连梅汤, 脓毒症, LPS, 肠屏障, 炎症

Study on the Protective Effect of Lianmei Decoction on LPS-Induced Sepsis Mice

Lingli Ma^{1*}, Yingli Li¹, Shihui Li¹, Xiangyun Liu¹, Qingqing Xiang¹, Shengmin Mao¹, Yong Tang², Qunhua Bai^{1#}

¹College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Outpatient Department, Chongqing Orthopedics Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 马灵莉, 李迎丽, 李施慧, 刘祥云, 项青青, 毛胜敏, 唐勇, 白群华. 连梅汤对 LPS 诱导的脓毒症小鼠的保护作用研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1035-1043. DOI: 10.12677/acm.2025.153709

Abstract

Objective: The protective effect of Lianmei Decoction on the intestine was studied to the intestinal barrier, liver, and lung damage caused by lipopolysaccharide (LPS) in septic mice. **Methods:** C57/6J male mice were randomly assigned to the control group (CON group), LPS model group (LPS group), and Lianmei Decoction treatment group (LMD group), with 6 mice in each group. After 7 days of adaptive feeding, normal saline and a therapeutic dose of LMD were given orally for 21 days. In the 22 days of the study, PBS was injected intraperitoneally into the CON group, and 5 mg/kg LPS was administered intraperitoneally to the remaining two groups to create a sepsis mouse model. Ileum, liver, and lung tissues were gathered 24 hours after intraperitoneal injection. Histopathological examination was done using HE staining; the amounts of ileal barrier factors (ZO-1, Occludin) and inflammatory factors (IL-1 β , IL-8, TNF- α) in liver and lung tissues were detected by RT-qPCR. **Results:** Compared with the CON group, the body weight of the LPS group decreased dramatically ($n = 6$; $P < 0.0001$), and the clinical score of mice was considerably raised ($n = 6$; $P < 0.0001$). Compared with the LPS group, LMD significantly increased the expression of ileal intestinal barrier factors ZO-1 and Occludin ($n = 6$; $P < 0.0001$), down-regulated the levels of pro-inflammatory factors (IL-1 β , IL-8, TNF- α) in liver and lung tissues ($n = 6$; $P < 0.05$), reduce the pathological damage of liver and pulmonary tissue. **Conclusion:** Lianmei Decoction can effectively improve ileal barrier damage, liver and lung injury, and inflammatory imbalance in LPS-induced sepsis mice.

Keywords

Lianmei Decoction, Sepsis, LPS, Intestinal Barrier, Inflammation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍，由宿主对感染的反应失调引起[1]。脓毒症的免疫反应过度激活，从而引发危及生命的全身炎症反应(SIRS)感染，可能导致器官衰竭和死亡[2][3]。其是重症监护室(ICU)最常见的死亡原因，多脏器功能障碍和最终衰竭是脓毒症的特征[4][5]。有研究表明，对于随访期间的粗死亡率脓毒症患者明显高于非脓毒症患者。且在观察期间，脓毒症患者的感染性死亡风险持续增加[6]。然而，脓毒症的发病机制目前还不完全清楚，临床上尚未有理想的治疗方法。因此，研制防治脓毒症的药物，对研究脓毒症的发病机理具有十分重要的意义。

脓毒症属中医“温病”范畴，根据其临床表现而定。中医积累了丰富的感染性疾病治疗经验，总结出完整的防治方法，如东汉张仲景于公元 25~220 年所著《伤寒论》、清吴鞠通于公元 1798 年所著《温病条辨》等，记载了治疗感染性疾病的方法及方剂配方，应用至今[7][8]。其中，连梅汤(LMD)出自吴鞠通《温病条辨·下焦》，由黄连、乌梅、生地黄、麦冬、阿胶这五味药组成[9]。外感急性热病(暑温、春温、湿温)的中后期，发生发热不退、麻痹、甚至昏迷的时候适用连梅汤治疗。但目前对连梅汤药用价值的研究较少，对其功效的研究尚无系统、科学的研究报道。本文研究了连梅汤(LMD)对脂多糖(LPS)诱导的脓毒症小鼠的保护作用。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

本次实验选用 18 只 7 周龄(19~21 g)的 SPF 级 C57/6J 雄性小鼠; 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供(许可证号: SCXK(湘)2019-0004; 质量合格证号: 430727230100805565), 饲养于重庆医科大学动物中心 SPF 级动物代养室, 温度 22℃~24℃, 湿度 50%~60%, 12 h 明暗循环(动物伦理审查批号: IACUC-CQMU-2023-09035)。

2.2. 实验药物

连梅汤(LMD)包含的所有中草药均购自重庆市中医院(中国重庆)。所有中草药均由白群华教授(重庆医科大学, 中国重庆)鉴定。根据中药煎煮标准方法制备连梅汤(LMD)。药材酒连黄(9 g)、乌梅(15 g)、麦冬(12 g)、生地黄(20 g)加入 1 L 水中浸泡 60 分钟, 大火煮沸 5 min 后调至文火熬煮 30 min, 得到第一个汤剂。加入 1 L 水大火煮沸 5 min, 文火 30 min, 重复两次获得煎剂。最后, 将三次汤剂混合, 离心(12000 r, 15 min), 过滤后, 于旋转蒸发仪浓缩药液, 浓缩后加入隔水加热的阿胶定量为 100 ml/剂, 于 4℃冰箱保存备用。

2.3. 主要试剂与仪器

LPS (Sigma, 美国, 批号: L2630)。多聚甲醛(成都市科龙化工试剂厂); 氯仿(重庆川东化工有限公司); 异丙醇(重庆川东化工有限公司); 无水乙醇(重庆川东化工有限公司); TRIzol Reagent (GLpBio, 美国); PrimeScript™ RT Master Mix (TaKaRa, 日本); TB Green Premix Ex Taq™ II (TaKaRa, 日本); 旋转蒸发浓缩仪(上海亚荣生化仪器厂); CFX Connect™ Real-Time PCR 仪(Bio-Rad, 美国); T100™ ThermoCycle PCR 仪(Bio-Rad, 美国)。

2.4. 方法

2.4.1. 动物实验设计

将雄性 C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1 周后, 随机分成 3 组(n=6): 对照组(CON 组)、LPS 模型组(LPS 组)、连梅汤治疗组(LMD 组)。根据临床患者(60 kg)每日一剂的中药剂量, 换算为小鼠剂量, 综合前期预实验结果以 0.5 倍剂量作为灌胃剂量。LMD 组给予二十一天的药物预处理, 每天一次, CON 组和 LPS 组小鼠给予等体积磷酸缓冲液(PBS); 于第二十一日, 给予药物一次后一小时, 除对照组腹腔注射 PBS, 其余 2 组腹腔注射 LPS (5 mg/kg), 造模 24 小时后实施安乐死。

2.4.2. 小鼠临床评分

小鼠的临床评分标准见表 1 [10]。

2.4.3. 组织病理学

收集小鼠回肠、肝脏和肺组织, 置于 4%多聚甲醛中固定。石蜡经过脱水、切片等处理后, 再进行包埋。苏木精-伊红染色在显微镜下对回肠、肝、肺组织进行病理观察。

2.4.4. 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR)

RT-qPCR 法检测回肠、肝、肺组织中 ZO-1、Occludin、IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 在 mRNA 上的表达水平。所使用的引物序列见表 2。

2.4.5. 统计学方法

运用 GraphPad Prism 9.5.0、SPSS 26 软件进行作图和分析, 采用方差分析、秩合检验等方法进行统

计学分析，当 $P < 0.05$ 时认为具有统计学意义。

Table 1. Clinical scoring criteria for mice
表 1. 小鼠临床评分标准

得分	外观	意识水平	活动	对刺激的反应	眼睛
0	被毛光滑	小鼠活动	正常活动量。老鼠是任何一种：吃，喝，爬，跑，打架	小鼠对听觉刺激或触觉立刻作出反应	睁眼
1	部分头发竖立	鼠标是活跃的，但避免直立	轻微抑制活性。老鼠在笼子的底部移动	对听觉刺激反应缓慢或无反应；强烈的触碰反应(逃离动作)	眼睛可能有分泌物，且没有完全睁开
2	背部大多数毛发竖着的	小鼠活动明显减慢。老鼠还在走动。	抑制活动。老鼠偶尔做一些运动或静止不动	对听觉刺激无反应；对触摸的中度反应(移动几步)	眼睛可能有分泌物且至少半闭
3	可能存在毛发竖立，小鼠出现“浮肿”	活动受损。老鼠只有被激怒时才会动，一动就会发抖	没有活动。鼠是静止的	对听觉刺激无反应；触摸反应轻微(无移动)	眼睛半闭或以上，可能有分泌物
4	可能存在毛发竖立，小鼠出现消瘦	活动严重受损。老鼠被激怒时保持静止，可能会颤抖	不活动。正在经历颤抖，特别是在后腿上	对听觉刺激无反应。对触摸很少或没有反应。如果被推倒不能恢复	眼睛闭上或乳白色

Table 2. Primer sequence of the target gene
表 2. 靶基因引物序列

Gene	Primer sequence (Forward)	Primer sequence (Reverse)
GAPDH	TGGCCTTCCGTGTTCTAC	GAGTTGCTGTTGAAGTCGCA
Occludin	AGCACTTAACCTGCCTGGAT	AGCCTGTGGAAGCAAGAGAT
ZO-1	TCTTGCTGGCCCTAAACCTG	GTTGGGCTGGCTCTGAGAAT
IL-1 β	GAAATGCCACCTTTTGACAGTG	TGGATGCTCTCATCAGGACAG
IL-8	TTGTCAGCAAGGAGTTCT	TAGAGGGTAGTAGAGGTGTT
TNF- α	CATCTTCTCAAAATTCGAGTGACAA	TGGGAGTAGACAAGGTACAACCC

3. 结果

3.1. 小鼠一般情况、小鼠临床评分

实验处理从适应性喂养一周后开始，每组 6 只老鼠被随机分成 3 组。实验处理记录了如图 1 所示的老鼠每天体重变化的全过程。用药 3 周后给小鼠腹腔注射 LPS (5 mg/kg)，并在 0 h、2 h、6 h、12 h、24 h 分别对小鼠进行行为学评分，如图 2 所示。在小鼠未造模期间，小鼠身体健康，性格活泼，毛发柔顺光滑，大小便都是正常的。CON 组与 LPS 组体重呈稳定增长，LMD 组体重涨幅不大。小鼠在腹腔内注射 24 h 后，体重下降明显，LPS 组的减重幅度也比较大。评分结果显示，造模后各组小鼠评分均在 2 h 升高，小鼠开始出现，部分头发竖立，小鼠活跃水平受限。随后在 6 h 时评分进一步升高，其中 LPS 组峰

值达 7 分, 炎症情况高于 LMD 组。12 h 时, 小鼠评分放缓, 与 6 h 相比, 稍有加重, 说明炎症水平在 6 h 时达到一次高峰。24 h 时, 小鼠评分再次大幅上升, 峰值 LPS 组高达 14 分, 小鼠体型消瘦, 活动受损, 仅在激惹时活动, 偶尔会做一些研究性运动, 对触觉中度反应, 至少半闭眼, 伴有白色分泌物。LMD 组的评分与 LPS 组相比明显降低, 连梅汤能有效对抗脓毒症的发生与发展。

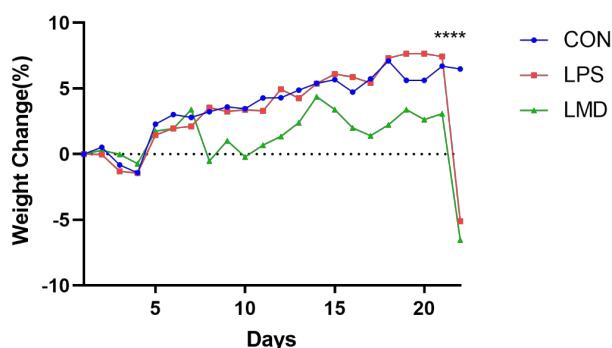


Figure 1. Weight changes of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

图 1. 小鼠体重变化($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

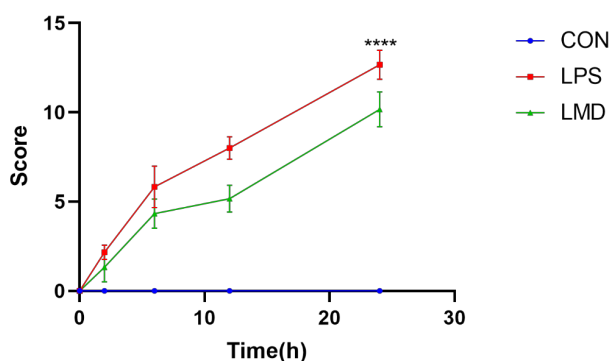


Figure 2. Clinical score of mice

图 2. 小鼠临床评分

3.2. 肝、肺组织病理学变化

HE 染色的组织学检查结果详见图 3。结构正常、无明显病理变化的 CON 组其肝组织细胞排列整齐; LPS 组的肝脏小叶区有较多的肝脏细胞炎性细胞和肿胀, 结构破坏, 排列紊乱。与 LPS 组相比, LMD 组的肝细胞炎性细胞浸润较少, 且排列更为规整。CON 组织结构完整, 未见肺泡萎缩, 肺泡壁增厚, 炎性细胞浸润明显。然而, LPS 组观察到肺泡结构受到破坏, 发生了肺泡萎缩, 肺泡壁增厚, 并且在肺间质中可以看到炎性细胞的浸润。LMD 组肺组织的病理变化比 LPS 组明显好转。

3.3. 肠道屏障

用 RT-qPCR 技术对小鼠回肠组织紧密连接蛋白因子 ZO-1、Occludin 含量水平进行检测。LPS 诱导的脓毒症可能会影响肠组织紧密连接蛋白的表达, 而紧密连接蛋白是组成肠道上皮细胞紧密连接结构的重要成分之一, 肠道屏障功能的破坏可能是因其表达的缺失。ZO-1 和 Occludin 在 LPS 组的小鼠回肠中的表达水平明显低于 LMD 组的表达水平($n = 6$; $P < 0.0001$)。结果表明, 连梅汤可缓解紧密蛋白缺失情况, 提高表达水平(见图 4)。

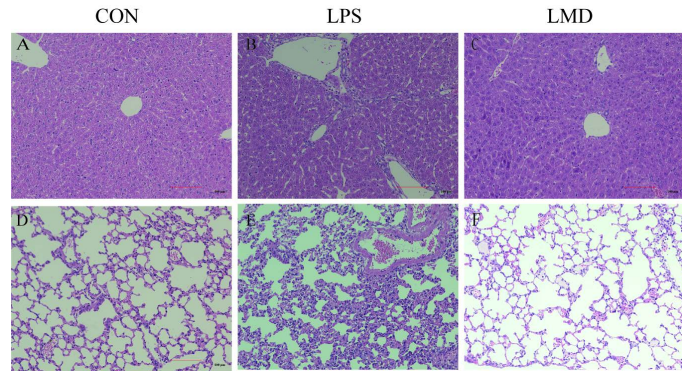


Figure 3. HE staining of liver and lung tissue sections ($\times 200$). (A)-(C): HE staining of liver tissue sections; (D)-(F): HE staining of lung tissue sections; (A), (D): CON group; (B), (E): LPS group; (C), (F): LMD group

图 3. 肝、肺组织切片 HE 染色($\times 200$)。 (A)-(C): 肝组织切片 HE 染色; (D)-(F): 肺组织切片 HE 染色; (A)、(D): CON 组; (B)、(E): LPS 组; (C)、(F): LMD 组

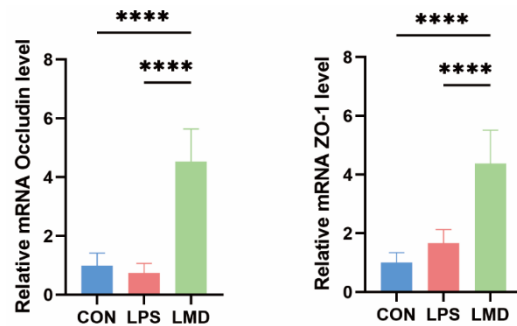


Figure 4. mRNA expression of tight junction protein in the intestines of each group of mice

图 4. 各组小鼠肠道紧密连接蛋白 mRNA 表达

3.4. LMD 对肝脏炎症因子表达的影响

采用 RT-qPCR 方法检测小鼠肝脏组织炎症因子(IL-1 β 、IL-8、TNF- α)的水平,探讨 LMD 预处理对小鼠肝脏组织炎症的作用。结果表明,LPS 组小鼠肝脏组织炎症水平显著高于 CON 组($n = 6$; $P < 0.05$),而 LMD 有效抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的表达($n = 6$; $P < 0.05$),且 LMD 抑制 TNF- α 的表达效果最为显著($n = 6$; $P < 0.001$) (见图 5)。

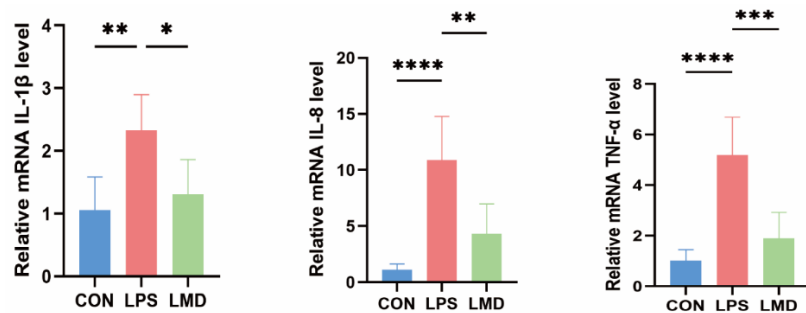


Figure 5. Expression of inflammatory cytokines in liver

图 5. 肝脏炎症细胞因子表达情况

3.5. LMD 对肺组织炎症因子表达的影响

检测结果显示,腹腔注射 LPS 后显著上调了炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 的 mRNA 表达($n = 6$; $P < 0.05$),而 LMD 给药显著降低了炎症因子的 mRNA 水平($n = 6$; $P < 0.05$) (见图 6)。以上结果显示,对 LPS 刺激的肺组织炎症因子释放的抑制,LMD 具有显著的效果。

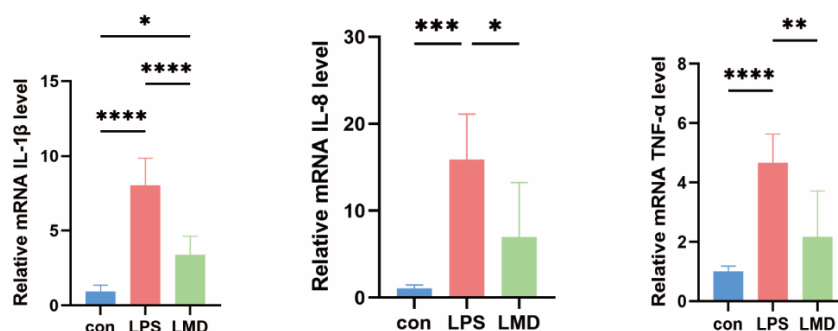


Figure 6. Expression of inflammatory cytokines in the lung
图 6. 肺炎炎症细胞因子表达情况

4. 讨论

脓毒症是宿主在感染细菌、病毒等致病微生物后,常继发于创伤、烧伤和感染、休克等情况下引起的全身性炎症反应综合征,发病率和病死率一直居高不下,对人体健康的影响越来越严重[11][12]。宿主感染细菌、病毒等致病微生物的病理机制复杂,其中不可控炎症反应是其重要的病理生理机制之一。全身性炎症反应产生的大量炎症介质不断累积可引起全身多系统、多器官的严重损伤[13]。脓毒症属于中医“温毒”、“温病”范畴,其发生发展过程涉及全身炎症及免疫反应的多种因素。其中以肠为中枢器官参与脓毒症并加重脓毒症,被认为是全身炎症反应的“引擎”;在脓毒症的发生发展过程中,肝脏是最容易受到损害的器官;急性肺损伤是脓毒症病人器官功能紊乱、死亡的独立危险因素[14]-[17]。因此具有多种生物活性物质和多个靶器官的中药复方被广泛用于预防和治疗脓毒症。

多种因素均可引起脓毒症,包括革兰阴性菌外膜的主要分子脂多糖(LPS)。由于大量的促炎细胞因子释放,脂多糖的释放通常伴随着失控的炎症反应,进而引起全身性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) [18]。在研究中建立了脓毒症小鼠模型,通过测量小鼠的临床评分来评估小鼠的健康状况,采用腹腔注射 LPS 的方法。小鼠在腹腔注射 LPS 后表现出疾病的迹象,包括体重下降、嗜睡和整体行为不佳[19]。这些症状表明 LPS 引发的免疫反应,包括炎症、发烧以及一系列行为和生理变化。而预灌胃连梅汤小鼠的健康状况有所改善,这表明连梅汤可能是一种抑制 LPS 不良反应的潜在药物。我们的动物实验结果为连梅汤的潜在健康益处提供了有价值的见解。

《温病条辩》是一部记载呼吸道急性传染性疾病预防方法的典籍,连梅汤出自于此。连梅汤用于疾病加重,并出现严重口渴、手足麻痹的时候。有研究发现,连梅汤可用于治疗细菌性痢疾[20]、糖尿病及周围神经病变[21]-[24]、月经病[25]等。但目前对连梅汤治疗机理研究较少,我们的研究发现,其对促炎因素 LPS 激发的肠屏障损伤及各器官的炎症反应发生有非常良好的抑制作用。

人体内最大的内毒素储存库是肠道。研究显示,严重的肠道损伤后的应激反应会造成宿主异常反应,肠道黏膜屏障受损,免疫功能下降,器官功能紊乱甚至衰竭[13]。ZO-1 和 Occludin 是细胞间紧密连接蛋白的重要成分,与保持肠屏障功能和肠通透性有密切的关系[26]。本研究结果表明,LPS 模型组中 ZO-1 和 Occludin 的 mRNA 表达显著低于连梅汤治疗组。连梅汤能够显著提升 ZO-1 和 Occludin 的表达,从而

维护肠屏障的完整性。回肠组织的 HE 染色结果与 qPCR 结果一致, 连梅汤可缓解 LPS 导致的肠道屏障破坏。

在脓毒症的发生和发展过程中, 最容易受到损害的器官是肝脏[27]。我们研究发现, LMD 治疗组的肝脏组织病理学结构基本正常。LPS 组以肝小叶结构破坏、肝细胞排列障碍、肿胀、炎性细胞增加等为特征。结果发现, LPS 组小鼠肝脏的炎症因子 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的 mRNA 表达水平比 CON 组有明显提高, 而 LMD 能有效抑制促炎因子的表达, 从而达到预防减轻肝脏炎症性作用的目的。由于肺组织对炎症介质的显著易感性以及氧化应激, 经常引起急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 因此, 肺组织的发展也是最早、最容易受到脓毒症影响的靶器官[28]。本研究观察到 LPS 组肺泡萎缩、肺泡壁增厚、破坏肺泡的结构、浸润肺间质炎性细胞、血管淤血等症状。LMD 组可明显改善 LPS 诱导的肺损伤。RT-qPCR 研究结果表明, 炎症因子 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 在肺组织中的基因表达明显增加, LPS 诱发的炎症因子 mRNA 表达可明显升高, 通过连梅汤预处理而得到显著降低。

5. 结论

综上, 该项研究初步证明连梅汤对预防和保护脓毒症有一定效果。结果表明, LMD 可有效改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠肠道屏障损伤、肝肺损伤和炎症失衡, 但研究不够深入, 其具体机制有待进一步研究。

基金项目

重庆市渝中区科技局自然科学基金项目(编号: 20240122)。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Kawata, K., Hatano, S., Baba, A., Imabayashi, K. and Baba, Y. (2024) Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition Limits Endotoxic Shock by Suppressing IL-6 Production by Marginal Zone B Cells in Mice. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1388947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1388947>
- [3] 谢珂, 徐昉. 线粒体靶向抗氧化剂 Mito-Tempo 对脓毒症小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(4): 428-435.
- [4] Hu, S., Huang, M., Mao, S., Yang, M., Ju, H., Liu, Z., *et al.* (2023) Serinc2 Deficiency Exacerbates Sepsis-Induced Cardiomyopathy by Enhancing Necroptosis and Apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, **218**, Article ID: 15903. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115903>
- [5] Van Coillie, S., Van San, E., Goetschalckx, I., Wiernicki, B., Mukhopadhyay, B., Tonnus, W., *et al.* (2022) Targeting Ferroptosis Protects against Experimental (Multi)organ Dysfunction and Death. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1046. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28718-6>
- [6] Ahlström, B., Larsson, I., Strandberg, G. and Lipcsey, M. (2024) Association of Sepsis with Long-Term Mortality and Causes of Death in the Swedish Intensive Care Cohort. *Intensive Care Medicine*, **50**, 605-607. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07370-2>
- [7] Fan, W.J., Zhang, Q.Y., Fu, C.G., *et al.* (2018) [Comparison between Ye Tianshi and Wu Jutong in Treatment of Summer-Heat Disease]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **43**, 3764-3770.
- [8] Li, L. (2001) [Investigation on the Life of Wu Jutong, the Famous Physician of Seasonal Warm Diseases, and His Books]. *Chinese Journal of Medical History*, **31**, 103-105.
- [9] 姜广坤, 牛雯颖, 张文妮, 等. 连梅汤对糖尿病模型小鼠血糖和肠道菌群的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 1953-1961.
- [10] 庞彩霞. 川续断皂苷 VI 对小鼠脓毒症的保护作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [11] 李林, 邢福席, 付全有, 等. 脓毒症急性肺损伤治疗的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(1): 149-155.
- [12] 刘柱, 王佳巍, 严静, 等. 中医药调控 PI3K/Akt 通路干预脓毒症的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-10. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240611>, 2024-12-22.

- [13] 王龙, 张军, 李旭成, 等. 针刺足三里对脓毒症患者炎症因子及预后的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1619-1621.
- [14] 孙素灵, 姜逸, 陆雄, 等. 栀子金花汤对脓毒症大鼠肠黏膜屏障及相关炎症因子的影响[J]. 中成药, 2024, 46(3): 987-991.
- [15] Pino-Yanes, M., Ma, S., Sun, X., Tejera, P., Corrales, A., Blanco, J., *et al.* (2011) Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 3 Gene Associates with Susceptibility to Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **45**, 740-745. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0292oc>
- [16] 霍雁, 岳迪. 抗炎通腑方对脓毒症急性肺损伤大鼠 mtDNA-STING-NLRP3 信号通路的影响[J]. 中国急救医学, 2024, 44(4): 323-329.
- [17] 郭丹, 姚兴梅, 李华菊. 通腑解毒方辅助治疗脓毒症胃肠功能障碍的效果及对 DAO、PCT 的变化研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 86-88.
- [18] Zhan, L., Liu, H., Zheng, J., Meng, J., Fu, D., Pang, L., *et al.* (2022) Electroacupuncture at Zusanli Alleviates Sepsis by Regulating the TLR4-MyD88-NF- κ B Pathway and Diversity of Intestinal Flora. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 6706622. <https://doi.org/10.1155/2022/6706622>
- [19] Kathem, S.H., Nasrawi, Y.S., Mutlag, S.H. and Nauli, S.M. (2024) Limonene Exerts Anti-Inflammatory Effect on Lps-Induced Jejunal Injury in Mice by Inhibiting NF- κ B/AP-1 Pathway. *Biomolecules*, **14**, Article 334. <https://doi.org/10.3390/biom14030334>
- [20] 蔡安和, 黄艳辉. 连梅汤治疗急性细菌性痢疾 36 例[J]. 中国中医急症, 2008(6): 762.
- [21] 孙昊. 加味连梅汤治疗早期肥胖 2 型糖尿病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [22] Xia, Y.G., Tian, Y., Zhou, D.Q., Zhang, L., Cai, Y.C., Fu, S.L., *et al.* (2023) Gut Microbiota Involved in Spermatogenic Function of Sancai Lianmei Granules in Obese Mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **396**, 83-97. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02296-2>
- [23] 冷玉琳, 杨婵, 唐诗韵, 等. 连梅汤治疗糖尿病周围神经病变机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3): 369-370.
- [24] 胡志鹏, 杨茂艺, 岳仁宋, 等. 岳仁宋运用椒苳连梅汤治疗糖尿病周围神经病变经验[J]. 江西中医药, 2023, 54(10): 26-28, 31.
- [25] 杨善栋. 连梅汤活用治疗月经病[J]. 浙江中医杂志, 1998(2): 88.
- [26] Brunner, J., Ragupathy, S. and Borchard, G. (2021) Target Specific Tight Junction Modulators. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **171**, 266-288. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.008>
- [27] Abels, W., Reinhart, K., Neugebauer, E., Wulkotte, E., Toubekis, E., Piedmont, S., *et al.* (2024) Improving Prevention and Early Detection of Sepsis among Patient Groups at Risk: Introducing a Model for a Multimodal Information Campaign—The SepWiss Study Protocol. *PLOS ONE*, **19**, e0305107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305107>
- [28] Chen, J., Ding, W., Zhang, Z., Li, Q., Wang, M., Feng, J., *et al.* (2024) Shenfu Injection Targets the PI3K-AKT Pathway to Regulate Autophagy and Apoptosis in Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Sepsis. *Phytomedicine*, **129**, Article ID: 155627. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155627>