

中医药调控程序性细胞死亡途径干预 脓毒症肠功能障碍的研究进展

吕媛媛^{1,2,3}, 叶浩然^{1,2,3}, 宋瑾^{1,2}, 崔瑾¹, 何莎莎^{1,2,3*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 2. 北京市中医药研究所, 北京 100010;
3. 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室, 北京 100010

摘要 脓毒症是一种由感染引发的全身炎症反应综合征, 其病情复杂、治疗难度大、病死率高, 是临床治疗的难点之一。其中, 肠功能障碍作为脓毒症的常见并发症, 不仅是导致脓毒症多器官功能障碍综合征 (MODS) 的关键因素, 还因其隐蔽性和疗效不佳常导致预后不良, 进一步增加了治疗的复杂性和紧迫性。中医药以其整体调节和多途径、多靶点的特点, 为脓毒症肠功能障碍的治疗提供了新思路。在其机制研究方面, 程序性细胞死亡 (PCD) 通过介导免疫细胞和肠上皮细胞的死亡, 在肠功能障碍的病理过程中发挥重要作用, 近年来受到广泛关注。本文通过总结近年来相关文献, 综述了中药及其有效成分通过干预 PCD 途径, 改善脓毒症肠功能障碍的作用及机制, 以期为其临床治疗提供参考和依据。

关键词 脓毒症; 肠功能障碍; 程序性细胞死亡; 中医药

中图分类号: R256.34

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)04-0119-09

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260087

脓毒症 (Sepsis) 是感染、烧伤、创伤和休克等危重情况下的严重并发症, 指因宿主对感染的免疫反应失控而导致的危及生命的器官功能障碍^[1], 其高发病率、高病死率及复杂的病理生理机制给临床治疗带来巨大挑战^[2]。其中肠道功能障碍是脓毒症的常见并发症, 肠道被描述为“脓毒症的引擎”, 其屏障破坏可能增加致死性脓毒症的发生率^[3]。程序性细胞死亡 (Programmed Cell Death, PCD) 途径包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡、自噬和铁死亡, 在维持肠道稳态和有效应对感染中起关键作用^[4]。这些 PCD 途径出现异常时, 可能会导致肠道功能严重受损, 进而引发持续的炎症反应。在脓毒症中, 肠道上皮细胞和免疫细胞的程序性死亡失衡是导致肠功能障碍的重要机制。

脓毒症肠功能障碍可归属于中医学“肠痈”“泻痢”等范畴, 病理因素多涉及虚、热、毒、瘀, 其治疗的主要原则包括清热解毒、清脏腑热、活血化瘀以及扶正

固本解毒^[5]。中药及其有效成分可通过多成分、多途径、多靶点整体调节, 在改善肠道菌群、增强免疫和保护肠屏障方面具有独特优势^[6-7]。本文综述了 PCD 途径在脓毒症肠功能障碍中的作用与中药及其有效成分调控 PCD 的研究进展, 以期为其临床治疗提供新策略。

1 PCD 在脓毒症肠功能障碍中的作用机制研究进展

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡作为最常见的 PCD 形式, 其特征包括细胞萎缩、染色质浓缩、细胞膜脱落、细胞核碎裂、细胞核 DNA 内切和凋亡小体的形成^[8]。细胞凋亡可通过两种主要途径被诱导: 外源途径由诱导剂与细胞表面受体结合触发, 导致后续 Caspase-8 的激活; 内在途径 (即“线粒体”途径) 则是由 Bcl-2 超家族中促凋亡与抗凋亡基因产物的平衡被破坏以及应激诱导的有害刺激所驱动, 这一途径已知可激活 Caspase-9^[9]。两种途径均可致 Caspase-3 的激活和 DNA 断裂。另外, 二者之间存在相互作用, 主要通过 BH3 相互作用结构域死亡激动剂 (BID) 的截断形式 tBid 来实现, 它可导致细胞色素 c、核酸内切酶 G 和 Smac (半胱天冬酶的第二线粒体激活剂) 的释放^[10-11]。这两种途径均参与脓毒症诱导的凋亡过程^[12]。

在脓毒症肠功能的病理生理过程中, 细胞凋亡发挥着重要作用。免疫细胞和肠上皮细胞的凋亡失衡是其中的关键点之一。免疫细胞如巨噬细胞和 T 细胞

收稿日期: 2024-11-03 修回日期: 2025-08-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174157, 82474315); 北京市自然科学基金 (7242219); 北京市医院管理中心“青苗”计划 (QML20231002)

作者简介: 吕媛媛 (2000-), 女, 硕士研究生, 从事中医药防治感染性疾病机制研究。

* 通信作者: 何莎莎 (1990-), 女, 博士, 副教授, 从事中医药防治感染性疾病机制研究。

在脓毒症肠功能障碍患者中凋亡能力降低,导致过度激活和炎症加重^[13]。在凋亡途径的分子机制中,Fas/Fas 配体(FasL)途径是一个重要的研究方向。FasL 在脓毒症肠功能障碍患者肠黏膜中的过度表达与肠上皮细胞凋亡密切相关^[14]。另外,线粒体介导的凋亡途径也扮演着重要角色,包括 Bcl-2 家族蛋白、线粒体膜通透性的变化以及 Caspase 蛋白酶的激活,这些因素共同调节肠上皮细胞的生存和凋亡^[15]。Shen 等^[16]研究表明,髓样细胞触发受体 1 (TREM1) 抑制剂可通过减轻肠道组织损伤、降低炎症因子水平及抑制 NF- κ B 信号通路激活,改善脂多糖(LPS)诱导的脓毒症肠道功能障碍,其机制与抑制肠道上皮细胞的凋亡过程和炎症反应有关。

1.2 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种新型的细胞死亡方式,属于一种具有坏死表型特征但不涉及凋亡的 PCD 机制。在形态学上,坏死性凋亡表现出类似凋亡的特征,如细胞器肿胀和质膜破裂^[17]。与凋亡不同的是,坏死性凋亡不依赖于半胱天冬酶,而是涉及受体相互作用蛋白(RIPK)1/RIPK3 介导的混合系列蛋白激酶样结构域(MLKL)磷酸化及坏死体的形成。在正常情况下,RIPK1 会与 FADD、Caspase-8 和 Caspase-10 形成寡聚体复合物。然而,当 Caspase-8 被抑制时,RIPK1 会招募并磷酸化 RIPK3,形成坏死体。坏死体进一步磷酸化 MLKL,形成坏死小体。磷酸化的 MLKL 迁移至质膜,导致膜的穿孔、离子流入、细胞肿胀和裂解,从而引发坏死性凋亡^[18-19]。

坏死性凋亡是肠道疾病中一种重要的细胞死亡机制。它通过多种途径调控,包括 TNF 受体、TLR、IFN 受体和 T 细胞受体的信号转导^[20]。在缺乏 Caspase-8 的情况下,TNF- α 能过度激活细胞死亡通路,促进坏死性凋亡的发生。这一过程严重破坏肠道上皮完整性,加剧脓毒症肠功能障碍的病理进展^[21]。TNF- α 与其受体 TNFR1 相互作用,通过 MLKL 依赖的机制引发细胞坏死,加剧肠道炎症进程^[22]。此外,RIPK1 和 RIPK3 的异常激活可能导致严重的肠道损伤和溃疡形成^[23-24]。Werts 等^[25]证实在脓毒症模型中,LPS 的刺激可导致肠道上皮细胞的坏死性凋亡,进而增加肠道的损伤和功能障碍。通过这种方式,肠道上皮的完整性被破坏,导致细菌和毒素的转移,引发全身性炎症反应。

1.3 自噬

自噬是一种高度保守的细胞分解代谢程序,主要通过溶酶体途径降解受损细胞器及错误折叠蛋白,以

维持细胞稳态并驱动物质循环^[26]。在微自噬、分子伴侣介导的自噬(CMA)及宏自噬这三种主要形式中,后者是目前机制研究的核心^[27]。宏自噬的级联反应受多维度信号网络严密调控,其中 mTORC1(mTOR 复合物 1)作为关键节点,整合来自 AMPK、p53、MAPK/ERK 及 PI3K/Akt 通路的上游信号^[28]。在富营养状态下,mTORC1 磷酸化并抑制 ULK1 复合物(含 FIP200-ATG13-ULK1)^[29];而在氨基酸缺乏或缺氧等应激状态下,该抑制解除,ULK1 复合物被激活从而启动自噬^[30]。随后,Becn-1-VPS34-VPS15 复合物协同驱动吞噬泡成核,并依赖 LC3 的脂质化修饰(由胞浆型 LC3-I 转化为膜结合型 LC3-II)完成自噬体延伸与闭合,最终与溶酶体融合形成自溶酶体,通过水解酶降解内含物以实现代谢底物的再利用^[31]。

自噬在脓毒症肠功能中发挥着重要作用,尤其是在维持肠道屏障功能和调节免疫反应方面。自噬通过调节肠道上皮细胞中的紧密连接蛋白(如 occludin 和 claudin-2)来维持肠道屏障的完整性。若自噬功能受损,可能导致屏障通透性增加,从而加剧炎症反应^[32]。Cao 等^[33]发现自噬能通过清除受损细胞和有害物质,维持肠道上皮细胞的完整性,从而降低肠道通透性,减少细菌转移风险。Yun 等^[34]发现,调节自噬可帮助控制脓毒症肠道的炎症反应,从而保护肠道功能。自噬能抑制 NLRP3 炎症小体的活化,降低促炎细胞因子的释放,这些细胞因子对维持肠道屏障的完整性和功能至关重要^[35]。

1.4 细胞焦亡

细胞焦亡是指由细胞质膜上的 Gasdermin 孔洞引起的细胞死亡过程^[36]。焦亡作为一种独特的细胞死亡程序,起源于对感染沙门氏菌的巨噬细胞的研究^[37]。研究发现,感染诱导的细胞死亡依赖 Caspase-1 的激活,其通过促进 IL-1 β 与 IL-18 等促炎性细胞因子的成熟而发挥作用^[38]。后续研究揭示,由 Caspase-1 介导的细胞焦亡经典途径和 Caspase-4/5/8/11 介导的细胞焦亡非经典途径,都可通过切割 Gasdermin D(GSDMD)引起焦亡^[39]。GSDMD 的 N 端剪切片段通过寡聚化在膜中形成孔,从而促使细胞溶解。细胞质膜上的 GSDMD 孔导致离子梯度崩溃,并引起水的大量内流,最终通过 NINJ1 依赖的细胞质膜破裂(PMR)释放大量的促炎性损伤相关分子模式(DAMPs)^[40]。

细胞焦亡与脓毒症引起的全身炎症反应和肠功能障碍密切相关。在脓毒症肠功能障碍中,NF- κ B 的激活上调了与焦亡相关的蛋白质 NLRP3/ASC/Caspase-1/GSDMD 的表达,导致 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分

泌,加剧了炎症反应^[41]。研究表明,GSDMD 为减少脓毒症炎症反应和器官功能障碍的重要治疗靶点^[42]。GSDMD 在肠上皮细胞中高度表达,而 Caspase - 1 和 Caspase - 11 在控制肠道病原体中起重要作用^[43]。Chen 等^[44]发现,焦亡途径导致细菌性脓毒症诱导的炎症性肠道损伤。Zhang 等^[45]表明,查尔酮类似物 lead 40 可通过抑制 ROS 的产生,抑制 NLRP3 炎性小体的激活,对 LPS 诱导的脓毒症肠功能障碍表现出显著的治疗效果。Ma 等^[46]发现,炎症小体下游焦亡效应分子 GSDMD 可通过调节 GMP - AMP 合成酶 (cGAS) 介导的炎症反应,控制肠道炎症的发生。

1.5 铁死亡

铁死亡是指铁依赖的、氧化应激驱动性的细胞死亡,涉及铁、多不饱和脂肪酸和脂质代谢的紊乱^[47]。细胞对铁死亡的易感性主要受两类关键酶调控:一是介导可氧化膜脂质合成的代谢酶,如溶磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (LPCAT3);二是催化膜脂质过氧化的铁依赖性酶类,如花生四烯酸脂氧合酶 (ALOXs)^[48]。铁死亡的常用诱导剂包括小分子化合物 erastin 和 RSL3。其中,erastin 通过抑制 Xc⁻ 系统减少半胱氨酸摄取和谷胱甘肽 (GSH) 合成,而 RSL3 直接抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的活性,从而阻碍脂质过氧化物的清除^[49]。此外,抑制其他自由基清除代谢物如辅酶 Q10 (CoQ10) 和四氢生物蝶啶 (BH4),或增加游离铁丰度,也可促进铁死亡的发生^[50]。

铁死亡在脓毒症肠功能障碍中的作用机制复杂而关键。铁在细胞内积累过多会导致脂质过氧化和氧化应激,进而损伤肠道上皮细胞,加重肠道炎症^[51]。这种现象与肠道功能的破坏以及炎症介质的释放密切相关。铁死亡可通过多种途径促进脓毒症肠功能障碍的发展。它可直接影响肠道上皮细胞的生存和功能,增加其凋亡率并损害肠道功能^[52]。此外,铁死亡还能激活肠道内的免疫细胞,尤其是巨噬细胞,通过增强炎症信号通路如 NF - κ B 和 MAPKs 的活性,进一步加剧肠道炎症反应^[53]。研究发现,脓毒症患者的肠道通透性与循环游离铁水平呈正相关,铁负荷过高可导致肠道通透性缺陷,这种缺陷引发巨噬细胞的超炎症反应,从而加剧脓毒症的炎症反应和感染风险^[54-55]。

2 中药及其主要有效成分调控 PCD 防治脓毒症肠功能障碍的相关研究进展

2.1 中药及其有效成分调控 PCD 防治脓毒症肠功能障碍的研究进展

2.1.1 调控细胞凋亡

在防治脓毒症肠功能障碍的研究中,中药有效成

分在调节肠道炎症和凋亡方面具有潜力,主要通过抑制细胞凋亡来发挥抗炎效果并增强肠道屏障。如绞股蓝中的绞股蓝皂苷^[56]、大黄中的大黄素^[57]、麦冬的苦楝苷^[58]、人参中的人参皂苷 Rb1^[59]、枸杞提取物^[60]、红景天中的红景天苷^[61]及黄芩中的黄芩素^[62]。

2.1.2 抑制细胞坏死性凋亡

豆蔻素是一种来源于姜科植物的天然查尔酮类化合物,能有效抑制坏死性凋亡,破坏 RIPK1/RIPK3 激酶和 RIPK1/RIPK3 坏死体的形成,以及 MLKL 的磷酸化,从而减轻肠道炎症^[63]。中药雷公藤中的雷公藤红素可上调 Caspase - 8,阻断 RIPK3/MLKL 介导的坏死,降低 IL - 1 β 和 IL - 6 水平,恢复肠内皮细胞的完整性及肠屏障功能,抑制肠道炎症^[64]。此外,厚朴提取物可调节 ROS 水平,抑制 RIPK3 和 MLKL,防止肠道炎症诱导的细胞坏死,有效缓解肠道炎症^[65]。

2.1.3 影响细胞焦亡

槲皮素对肠道微血管内皮细胞焦亡通路的影响已被发现,可减轻 LPS 诱导的肠道炎症,提高细胞存活率^[66]。二乙酰大黄酸与马齿苋可通过抑制 NLRP3/Caspase - 1/GSDMD 信号通路,有效缓解肠道炎症^[67-68]。红花中的羟基红花黄 A 可通过影响己糖激酶 1 (HK1) 抑制 NLRP3/GSDMD 介导的巨噬细胞焦亡,从而缓解结肠炎模型中的炎症细胞浸润和组织损伤^[69]。厚朴中的厚朴酚可通过调节转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ),抑制 TLR4/NF - κ B 信号通路,从而抑制 GSDMD 介导的巨噬细胞焦亡,改善结肠炎炎症与黏膜损伤^[70]。一种新的水溶性青蒿素衍生物,青蒿素类似物 (SM934),可通过影响细胞焦亡、维持肠道功能、恢复肠道屏障和减轻肠道损伤来改善三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的小鼠肠道炎症^[71]。

2.1.4 促进细胞自噬

适当提高肠道炎症微环境中的自噬水平有助于减轻脓毒症导致的肠功能障碍,并保护肠内皮细胞。中药可通过增强自噬水平治疗脓毒症肠功能障碍,主要包括巴戟天中的水晶兰苷^[72]、黄柏皮质中的黄柏碱^[73]、黄芩根中的黄芩苷^[74]、人参中的人参多糖^[75]。这些成分可通过适度上调自噬,保护肠道功能。然而需注意的是,肠道自噬过度激活也可能引发炎症因子的释放,加剧炎症反应。马齿苋提取^[76]和肉桂树皮提取物^[77]可通过抑制肠道过度自噬来抵消这种影响。

2.1.5 调节细胞铁死亡

人参皂苷 Rb1 显著降低 HO - 1 的表达,抑制脓毒

症诱导的肠道组织铁死亡,并改善肠道损伤^[78]。地榆可通过激活 HIF - 1 α /HO - 1 通路,降低脂质 ROS、Fe²⁺ 的积聚,抑制铁死亡,从而改善肠道屏障功能并减轻肠道损伤^[79]。穿心莲内酯能通过激活铁死亡途径中的 SLC7A11/GPX4 轴,抑制脂质过氧化、增强抗氧化能力,从而减轻脓毒症导致的肠损伤^[80]。熊竹山姜素可恢复线粒体形态并缓解细胞铁超载,同时降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和 4 - 羟基壬烯醛(4 - HNE)的水平,在体外实验中,该化合物还能增强脂质

抗氧化能力、维持细胞氧化还原稳态,并对上皮细胞发挥显著的抗铁死亡作用^[81]。甘草素来源于甘草植物干燥的根和根茎,可增强结肠炎小鼠结肠铁蛋白的表达,并通过靶向过氧化氧还蛋白 6(PRDX6),调节结肠上皮细胞铁死亡,从而缓解肠道炎症^[82]。黄芪多糖可在铁中毒和结肠炎条件下抑制 NRF2/HO - 1 介导的铁代谢失衡,降低脂质过氧化水平并恢复抗氧化能力,从而阻断铁死亡过程,改善肠道炎症及组织损伤^[83]。以上总结见表 1。

表 1 中药及其有效成分通过调控 PCD 干预脓毒症肠功能障碍

涉及机制	中药及其有效成分	来源	分子机制	作用效果	文献
细胞凋亡	绞股蓝皂苷	绞股蓝	PI3K - Akt、Nrf2 - Keap1 $\uparrow$, NF - κ B/ NLRP3 $\downarrow$	激活 PI3K - Akt 以抑制氧化应激和炎症诱导的肠道细胞凋亡	[56]
	大黄素	大黄	JAK1/STAT3、Bcl - 2 $\uparrow$, Bax $\downarrow$	激活 JAK1/STAT3 信号通路并调节 Bcl - 2/Bax 表达,抑制细胞凋亡	[57]
	苦楝苷	麦冬	Nrf2/NQO1 $\uparrow$	刺激 Nrf2/NQO1 通路,减少 LPS 诱导的细胞凋亡	[58]
	人参皂苷 Rb1	人参	Hrd1 $\uparrow$, Fas、Caspase - 3/8 $\downarrow$	激活 Hrd1,抑制 IECs 中 Fas 的表达,减轻内质网应激和细胞凋亡	[59]
	枸杞提取物	枸杞	NF - κ B/c - Jun/MAPKs $\downarrow$	通过抑制 NF - κ B、c - Jun 及 MAPKs 介导的炎症信号通路,减轻氧化应激与炎症反应,促进肠黏膜修复愈合	[60]
	红景天苷	红景天	SIRT1/FoxOs $\downarrow$	抑制 SIRT1/FoxOs 通路,抑制细胞凋亡	[61]
坏死性凋亡	黄芩素	黄芩	IKK/IKB/NF - κ B、Cyto - C $\downarrow$	阻断 IKK/IKB/NF - κ B 信号传导及线粒体 Cyto - C 释放,抑制细胞凋亡	[62]
	豆蔻素	豆蔻	RIPK1/RIPK3 $\downarrow$	抑制 RIPK1/RIPK3 依赖的坏死小体形成,抑制坏死性凋亡,缓解结肠炎	[63]
	雷公藤红素	雷公藤	Caspase - 8 $\uparrow$, RIPK3/MLKL $\downarrow$	调节 Caspase - 8 活性并抑制 RIPK3/MLKL 介导的坏死性凋亡,恢复肠屏障功能	[64]
	厚朴提取物	厚朴	ROS、RIPK3/MLKL $\downarrow$	降低 ROS 水平,抑制 RIPK3 和 MLKL,防止肠道细胞发生坏死性凋亡	[65]
焦亡	槲皮素	侧柏叶	TLR4/NF - κ B、NLRP3/GSDMD $\downarrow$	抑制 TLR4/NF - κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体的激活,抑制肠微血管内皮细胞焦亡	[66]
	二乙酰大黄酸	大黄	NLRP3/Caspase - 1、GSDMD、IL - 1 β / IL - 18 $\downarrow$	抑制 NLRP3/Caspase - 1/GSDMD 通路,减轻肠道炎症	[67]
	马齿苋提取物	马齿苋	NLRP3、IL - 1 β $\downarrow$	抑制 NLRP3 炎症小体活化,减轻肠道损伤	[68]
	羟基红花黄 A	红花	HK1/NLRP3/GSDMD、Caspase - 1、IL - 1 β $\downarrow$	抑制 HK1/NLRP3/GSDMD 通路,阻止巨噬细胞焦亡,改善结肠炎症浸润	[69]
	厚朴酚	厚朴	PPAR - γ $\uparrow$, TLR4/NF - κ B、GSDMD $\downarrow$	激活 PPAR - γ 以负反馈抑制 TLR4/NF - κ B,减少炎症因子分泌	[70]
	青蒿素类似物 (SM934)	青蒿	NLRP3/NF - κ B/MAPK、ASC、Caspase - 1、GSDMD $\downarrow$	抑制细胞焦亡,降低结肠组织中 NLRP3、ASC、Caspase - 1、GSDMD、IL - 18、HMGB1 mRNA 的表达	[71]

续表 1

涉及机制	中药及其有效成分	来源	分子机制	作用效果	文献
自噬	水晶兰苷	巴戟天	NRF2/keap1、PINK1/Parkin ↑	激活 NRF2/PINK 轴诱导自噬,降低 ROS 以缓解氧化应激	[72]
	黄柏碱	黄柏	AMPK、LC3 - II/I ↑ ,mTOR ↓	激活 AMPK 并抑制 mTOR 信号通路,促进自噬,对肠道细胞起保护作用	[73]
	黄芩苷	黄芩	AhR/suv39h1 ↑ ,mTORC1 ↓	激活 AhR 信号轴,负向调控 mTORC1 以诱导自噬,恢复肠上皮屏障功能	[74]
	人参多糖	人参	TLR4/NF - κB、p62 ↓ ,LC3 - II/I ↑	抑制 TLR4/NF - κB 通路,激活保护性自噬,改善肠道炎症症状	[75]
	马齿苋提取物	马齿苋	PERK - eIF2α/Beclin - 1、LC3 - II、ATG7 ↓	抑制 PERK - eIF2α/Beclin - 1 通路,抑制自噬蛋白的表达,减轻小鼠肠道损伤	[76]
铁死亡	肉桂树皮提取物	肉桂	Claudin - 2、p62 ↑ ,LC3 - II/I ↓	抑制过度自噬以维持肠道稳态	[77]
	人参皂苷 Rb1	人参	HO - 1、Fe ²⁺ 、MDA ↓ ,GSH ↑	降低 Fe ²⁺ 和 MDA 的浓度,提高 GSH 含量,改善脂质过氧化状况	[78]
	地榆	地榆	HIF - 1α/HO - 1、GPX4 ↑ ,Fe ²⁺ ↓	调节 HIF - 1α/HO - 1 轴及 GPX4 的表达,降低脂质 ROS、Fe ²⁺ 的积聚,抑制铁死亡	[79]
	穿心莲内酯	穿心莲	SLC7A11/GPX4 ↑	上调 SLC7A11 和 GPX4 的表达,从而减轻氧化应激和肠道损伤	[80]
	熊竹山姜素	丁香	Eno3/IRP1、Fe ²⁺ 、MDA、4 - HNE ↓	抑制铁水平及 MDA、4 - HNE 的表达,恢复线粒体形态,阻止上皮细胞铁死亡	[81]
	甘草素	甘草	FTH、Prdx6 ↑	激活结肠表达铁蛋白 (FTL/FTH), 调控 Prdx6,改善结肠细胞铁死亡,恢复上皮屏障功能	[82]
	黄芪多糖	黄芪	Nrf2/HO - 1、MDA ↓ ,GSH ↑	抑制 NRF2/HO - 1 通路,调节 MDA、GSH 和铁负荷水平,改善细胞铁死亡	[83]

2.2 中药复方及中成药调控 PCD 防治脓毒症肠功能障碍的研究进展

炎调方可通过调控 Rho/ROCK 信号通路,抑制脓毒症小鼠的肠上皮细胞凋亡,减轻肠道组织炎症反应,防止肠黏膜组织损伤^[84]。四磨汤可通过调控 NF - κB 信号通路、上调抗凋亡蛋白 Bcl - 2 的表达以及抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,抑制结肠组织中的细胞凋亡,从而改善脓毒症大鼠结肠上皮细胞功能障碍^[85]。增液承气汤能抑制脓毒症肠功能障碍大鼠的淋巴细胞凋亡,改善盲肠结扎穿孔术 (CLP) 模型大鼠的肠道损伤,减轻炎症反应^[86]。

芪黄方能下调 NLRP3、Caspase - 1 和 Caspase - 11 的蛋白表达水平,可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,抑制细胞焦亡,改善脓毒症导致的肠道损伤,另外可调节肠道微生物组成,改善肠道微生物群落结构^[87]。八子补肾胶囊可通过抑制 NLRP3 炎症小体介

导的细胞焦亡,恢复肠道菌群失调和受损的回肠绒毛结构,并预防肠道功能的恶化^[88]。

桃仁承气汤可通过下调 HMGB1/TLR4/NF - κB 通路,减轻小肠黏膜损伤,调控肠源性脓毒症大鼠肠组织中的细胞自噬及肠道微环境稳态,促进肠道功能的恢复^[89]。黄龙汤联合西药美罗培南可通过调控 CLP 模型大鼠回肠组织中 PI3K/Akt/NF - κB 信号通路,显著抑制血清 IL - 1β、TNF - α、IL - 6、IL - 8 的表达,对脓毒症大鼠具有抗炎作用^[90]。

葛根芩连汤可通过调控铁死亡关键蛋白 (如上调 GPX4、SLC7A11,下调 ACSL4) 及纠正铁代谢紊乱 (降低铁负荷、MDA,提升 GSH) ,并且部分逆转 RSL3 诱导的肠道类器官中线粒体活性氧 (mtROS)、Fe²⁺ 和 MDA 的水平,表明其可通过抑制铁死亡来防止结肠损伤和肠上皮功能障碍^[91]。以上总结见表 2。

表 2 中药复方及中成药通过调控 PCD 干预脓毒症肠功能障碍

涉及机制	中药复方/中成药	分子机制	作用效果	文献
细胞凋亡	炎调方	Rho/ROCK ↓	抑制肠上皮细胞凋亡,减轻肠道组织炎症反应,防止肠黏膜组织损伤	[84]
	四磨汤	NF-κB、Bax ↓, Bcl-2 ↑	抑制结肠组织细胞凋亡,改善脓毒症大鼠结肠上皮细胞功能障碍	[85]
	增液承气汤	淋巴细胞凋亡 ↓	改善脓毒症大鼠肠道损伤,减轻炎症反应	[86]
焦亡	芪黄方	NLRP3/Caspase-1 ↓	抑制 NLRP3 炎症小体激活,抑制细胞焦亡,改善脓毒症肠道损伤,调节肠道微生物组成	[87]
	八子补肾胶囊	NLRP3 ↓	恢复肠道菌群失调和受损回肠绒毛结构,预防肠道功能恶化	[88]
自噬	桃仁承气汤	HMGB1/TLR4/NF-κB ↓	减轻小肠黏膜损伤,调控肠道肌电活动及微环境稳态,促进肠道功能恢复	[89]
	黄龙汤	PI3K/Akt/NF-κB ↓	显著抑制血清 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8 的表达,对脓毒症大鼠具有抗炎作用	[90]
	葛根芩连汤	GPX4, SLC7A11 ↑, ACSL4 ↓	改善铁死亡标志物的水平及铁死亡相关蛋白的表达,防止结肠损伤和肠上皮功能障碍	[91]

3 总结与展望

综上所述,中医药在调控 PCD 干预脓毒症肠功能障碍方面展现出独特优势,具有较大的应用价值和前景。PCD 的多种类型,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、细胞焦亡和铁死亡,均在脓毒症肠功能障碍的发病过程中发挥着重要作用。这些类型之间存在着复杂的相互作用和调控网络,共同影响着肠道的病理生理过程。例如,自噬缺陷与细胞焦亡相互作用破坏肠道屏障,加剧肠道炎症。不仅如此,ATG16L1 还可通过抑制 TNF-α 或 RIPK1 来维持肠道屏障,从而阻断上皮细胞的坏死性凋亡^[92]。这在一定程度上也表明了自噬对坏死性凋亡的抑制作用。然而,本综述聚焦于 PCD 的机制和中药及其有效成分的治疗,并未充分阐明 PCD 类型之间复杂的调控机制。此外,对中药及其有效成分的研究仅限于一种或两种 PCD 类型,未能全面涵盖其对脓毒症肠功能障碍的治疗作用。药物作用的具体细节尚不够明确,有待药理学领域的进一步探索。

尽管中医药在调控 PCD 干预脓毒症肠功能障碍方面仍面临诸多挑战,如不同 PCD 机制在时间和空间上的重叠、中药复方和单味药的有效成分及其相互作用的复杂关系以及临床转化困难等,但这些挑战并未阻碍我们推进相关研究。基于此,我们为未来研究提出以下建议。其一,全面研究脓毒症肠功能障碍中不同类型 PCD 之间的内在联系,以期明确哪种或哪些类型 PCD 起主导作用,为药物研发和研究提供更精确的方向;其二,对中药有效成分进行高通量筛选和药物分

子改造,提高靶向性和疗效;其三,在考虑中医药的广泛临床应用之前,需进行充分的前临床和临床研究,以评估其安全性和有效性。探索 PCD 与中医药的交汇点,代表了脓毒症肠功能障碍研究的新前沿。随着对细胞死亡稳态调节机制认识的深化,中医药在多靶点干预中的独特优势正逐渐显现。通过跨学科研究与严格的循证医学验证,中医药有望在未来脓毒症的综合治理中发挥不可替代的作用,为改善患者预后开启新的治疗维度。

参考文献:

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[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] 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.

[4] LIU C H, MAO X Z, MENG L Y, et al. Stresses make microbe undergo programmed cell death: Mechanisms and opportunities [J]. Food Res Int, 2022, 157: 111273.

[5] 萧凤珠, 吴晖, 邵丹. 从“虚”论治脓毒症[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(20): 5-6.

[6] ZHENG Z Z, SONG X, SHI Y M, et al. Recent advances in biologically active ingredients from natural drugs for sepsis treatment [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(5): 688-700.

[7] SONG Y Q, LIN W J, ZHU W. Traditional Chinese medicine for treatment of sepsis and related multi-organ injury [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1003658.

[8] REED J C, GREEN D R. Apoptosis: physiology and pathology [M].

- England; Cambridge University Press, 2011 :421.
- [9] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6) :582 – 592.
- [10] KETELUT – CARNEIRO N, FITZGERALD K A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis – oh my! The many ways a cell can die[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4) :167378.
- [11] KALE J, OSTERLUND E J, ANDREWS D W. BCL – 2 family proteins; changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1) :65 – 80.
- [12] AYALA A, PERL M, VENET F, et al. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(19) :1853 – 1859.
- [13] MOHANKUMAR K, KILLINGSWORTH C R, MCILWAIN R B, et al. Intestinal epithelial apoptosis initiates gut mucosal injury during extracorporeal membrane oxygenation in the newborn piglet[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(2) :150 – 160.
- [14] LU X H, YU Y J, TAN S Y. The role of the miR – 21 – 5p – mediated inflammatory pathway in ulcerative colitis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2) :981 – 989.
- [15] ZHENG B, YING M X, XIE J H, et al. A *Ganoderma atrum* polysaccharide alleviated DSS – induced ulcerative colitis by protecting the apoptosis/autophagy – regulated physical barrier and the DC – related immune barrier[J]. *Food Funct*, 2020, 11(12) :10690 – 10699.
- [16] SHEN L J, ZHOU Y H, WU X P, et al. TREM1 blockade ameliorates lipopolysaccharide – induced acute intestinal dysfunction through inhibiting intestinal apoptosis and inflammation response [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 :6635452.
- [17] GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1) :196.
- [18] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5) :1106 – 1121.
- [19] YAN J, WAN P X, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1) :21 – 27.
- [20] CHAN F K, LUZ N F, MORIWAKI K. Programmed necrosis in the cross talk of cell death and inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33 :79 – 106.
- [21] LONG X Y, ZHU N X, QIU J N, et al. Necroptosis in inflammatory bowel disease: a potential effective target[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47(9) :1289 – 1298.
- [22] SCHWARZER R, JIAO H P, WACHSMUTH L, et al. FADD and caspase – 8 regulate gut homeostasis and inflammation by controlling MLKL – and GSDMD – mediated death of intestinal epithelial cells[J]. *Immunity*, 2020, 52(6) :978 – 993.
- [23] DUAN C Q, XU X, LU X Y, et al. RIP3 knockdown inhibits necroptosis of human intestinal epithelial cells via TLR4/MyD88/NF – κ B signaling and ameliorates murine colitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1) :137.
- [24] YANG W C, TAO K X, WANG Y X, et al. Necrosulfonamide ameliorates intestinal inflammation via inhibiting GSDMD – mediated pyroptosis and MLKL – mediated necroptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206 :115338.
- [25] WERTS A D, FULTON W B, LADD M R, et al. A novel role for necroptosis in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(3) :403 – 423.
- [26] YANG Y, KLIONSKY D J. Autophagy and disease: unanswered questions[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3) :858 – 871.
- [27] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3) :460 – 473.
- [28] MARKAKI M, TAVERNARAKIS N. Autophagy mechanisms and roles: recent advances and implications[J]. *FEBS J*, 2020, 287(23) :5024 – 5026.
- [29] XU X F, LI W, YU Z D, et al. Berberine ameliorates dextran sulfate sodium – induced ulcerative colitis and inhibits the secretion of gut lysozyme via promoting autophagy[J]. *Metabolites*, 2022, 12(8) :676.
- [30] RABANAL – RUIZ Y, OTTEN E G, KOROLCHUK V I. mTORC1 as the main gateway to autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6) :565 – 584.
- [31] ABDUL K H, ALHOAYEK M, QUETIN – LECLERCQ J, et al. 5'AMP – activated protein kinase: an emerging target of phytochemicals to treat chronic inflammatory diseases[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(14) :4763 – 4788.
- [32] SAHA K, SUBRAMENIUM G A, WANG A, et al. Autophagy reduces the degradation and promotes membrane localization of occludin to enhance the intestinal epithelial tight junction barrier against paracellular macromolecule flux[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(3) :433 – 449.
- [33] CAO Y Y, QIAO Y, WANG Z H, et al. The polo – like kinase 1 – mammalian target of rapamycin axis regulates autophagy to prevent intestinal barrier dysfunction during sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(3) :296 – 312.
- [34] YUN Y, BAEK A, KIM D E. Autophagy down – regulates NLRP3 – dependent inflammatory response of intestinal epithelial cells under nutrient deprivation[J]. *BMB Rep*, 2021, 54(5) :260 – 265.
- [35] BIASIZZO M, KOPITAR – JERALA N T A. Interplay Between NLRP3 Inflammasome and Autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020(11) :591803.
- [36] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3) :486 – 541.
- [37] BRENNAN M A, COOKSON B T. Salmonella induces macrophage death by caspase – 1 – dependent necrosis [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1) :31 – 40.
- [38] PANDEYA A, ZHANG Y, CUI J, et al. Inflammasome activation and pyroptosis mediate coagulopathy and inflammation in Salmonella systemic infection[J]. *Microbiol Res*, 2023(275) :127460.
- [39] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1) :128.
- [40] KAYAGAKI N, KORNFELD O S, LEE B L, et al. NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death [J]. *Nature*, 2021, 591(7848) :131 – 136.
- [41] ZHAN X Y, PENG W J, WANG Z Q, et al. Polysaccharides from garlic protect against liver injury in DSS – induced inflammatory bowel disease of mice via suppressing pyroptosis and oxidative damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022 :2042163.
- [42] KANG R, ZENG L, ZHU S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin D – mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(1) :97 – 108.
- [43] WANG Y C, LIU Y K, LIU Q X, et al. Caspase – 1 – dependent pyroptosis

- tosis of peripheral blood mononuclear cells is associated with the severity and mortality of septic patients [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020;9152140.
- [44] CHEN H, LI Y S, WU J F, et al. RIPK3 collaborates with GSDMD to drive tissue injury in lethal polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9):2568–2585.
- [45] ZHANG C, YUE H, SUN P, et al. Discovery of chalcone analogues as novel NLRP3 inflammasome inhibitors with potent anti-inflammation activities [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 219:113417.
- [46] MA C M, YANG D X, WANG B W, et al. Gasdermin D in macrophages restrains colitis by controlling cGAS-mediated inflammation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(21):eaz6717.
- [47] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107–125.
- [48] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2):235–256.
- [49] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401–2421.
- [50] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. Author Correction: DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 596(7873):E13.
- [51] HUANG F F, ZHANG S Z, LI X L, et al. STAT3-mediated ferroptosis is involved in ulcerative colitis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188:375–385.
- [52] MAYR L, GRABHERR F, SCHWÄRZLER J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1775.
- [53] WU Y T, ZHONG L S, HUANG C, et al. β -caryophyllene acts as a ferroptosis inhibitor to ameliorate experimental colitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16055.
- [54] LIU Q J, WU J, ZHANG X F, et al. Iron homeostasis and disorders revisited in the sepsis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165:1–13.
- [55] HU Y L, CHENG X M, MAO H Y, et al. Causal effects of genetically predicted iron status on sepsis: a two-sample bidirectional mendelian randomization study [J]. *Front Nutr*, 2021, 8:747547.
- [56] PING K X, YANG R R, CHEN H Z, et al. Gypenoside XLIX alleviates intestinal injury by inhibiting sepsis-induced inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 397:111077.
- [57] CHEN Y K, XU Y K, ZHANG H, et al. Emodin alleviates jejunum injury in rats with sepsis by inhibiting inflammation response [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:1001–1007.
- [58] WEN H X, ZHANG X F, LI Q Q, et al. Ruscogenins improve CD-like enteritis by inhibiting apoptosis of intestinal epithelial cells and activating Nrf2/NQO1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4877275.
- [59] DONG J Y, XIA K J, LIANG W, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates colitis in mice via activation of endoplasmic reticulum-resident E3 ubiquitin ligase Hrd1 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9):1461–1471.
- [60] SHARMA A, TIRPUDE N V, KULURKAR P M, et al. Berberis lycium fruit extract attenuates oxidative-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF- κ B/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(6):2663–2681.
- [61] LI H M, SHEN L, LV T T, et al. Salidroside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via SIRT1/FoxO signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861:172591.
- [62] SHEN J, CHENG J Z, ZHU S G, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:193–200.
- [63] SHEN X F, CHEN H Q, WEN T, et al. A natural chalcone cardamomin inhibits necroptosis and ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis by targeting RIPK1/3 kinases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 954:175840.
- [64] JIA Z Y, XU C F, SHEN J Q, et al. The natural compound celastrol inhibits necroptosis and alleviates ulcerative colitis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2):552–559.
- [65] LEE K I, KIM H J, KIM H, et al. Magnolia officinalis bark extract prevents enterocyte death in a colitis mouse model by inhibiting ROS-mediated necroptosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12).
- [66] ZHANG H X, LI Y Y, LIU Z J, et al. Quercetin effectively improves LPS-induced intestinal inflammation, pyroptosis, and disruption of the barrier function through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Food Nutr Res*, 2022:66.
- [67] ZOHNY M H, ALROUJI M, ALHAJLAH S, et al. Diacetyl-rhein, an anthraquinone antiarthritic agent, suppresses dextran sodium sulfate-induced inflammation in rats: a possible mechanism for a protective effect against ulcerative colitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113651.
- [68] FAN Y M, WEI Y Y, WANG H R, et al. Inhibitory effect of *Portulaca oleracea* L. aqueous extract and juice on NLRP3 inflammasome activation in an ulcerative colitis mouse model [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(36):86380–86394.
- [69] CHEN J X, PAN M Y, WANG J J, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against colitis in mice by suppressing pyroptosis via inhibiting HK1/NLRP3/GSDMD and modulating gut microbiota [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 467:116494.
- [70] WANG N, KONG R, HAN W, et al. Honokiol alleviates ulcerative colitis by targeting PPAR- γ -TLR4-NF- κ B signaling and suppressing gasdermin-D-mediated pyroptosis in vivo and in vitro [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109058.
- [71] SHAO M J, YAN Y X, ZHU F H, et al. Artemisinin analog SM934 alleviates epithelial barrier dysfunction via inhibiting apoptosis and caspase-1-mediated pyroptosis in experimental colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:849014.
- [72] QIANG J C, YANG R R, LI X Q, et al. Monotropein induces autophagy through activation of the NRF2/PINK axis, thereby alleviating sepsis-induced colonic injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127:111432.
- [73] SU S, WANG X, XI X N, et al. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12):5707–5720.
- [74] RIZZO V, FERLAZZO N, CURRÒ M, et al. Baicalin-induced autophagy preserved LPS-stimulated intestinal cells from inflammation and alterations of paracellular permeability [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2315.

- [75] WANG D D, SHAO S, ZHANG Y Q, et al. Insight into polysaccharides from *Panax ginseng* C. A. Meyer in improving intestinal inflammation; modulating intestinal microbiota and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 683911.
- [76] ZHANG Z W, QIAO D, ZHANG Y L, et al. *Portulaca oleracea* L. extract ameliorates intestinal inflammation by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66 (5): e2100791.
- [77] LONATI E, SALA G, CORBETTA P, et al. Digested cinnamon (*Cinnamomum verum* J. Presl) bark extract modulates claudin-2 gene expression and protein levels under TNF α /IL-1 β inflammatory stimulus [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (11): 9201.
- [78] HE S S, YE H R, WANG Q, et al. Ginsenoside Rb1 targets to HO-1 to improve sepsis by inhibiting ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 226: 13-28.
- [79] LIU Y Y, BAO D Q, ZHANG Z S, et al. *Radix Sanguisorbae* improves intestinal barrier in septic rats via HIF-1 α /HO-1/Fe²⁺ axis [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30 (12): 1101-1112.
- [80] 黄铭, 张艺馨, 曹国栋, 等. 穿心莲内酯调控铁死亡中 SLC7A11/GPX4 轴减轻脓毒症肠损伤 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58 (12): 2094-2100.
- [81] ARENBAOLIGAO, GUO X R, XIONG J H, et al. Kumatakenin inhibited iron-ferroptosis in epithelial cells from colitis mice by regulating the Eno3-IRP1-axis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1127931.
- [82] LIU J M, SUN L Q, CHEN D P, et al. Prdx6-induced inhibition of ferroptosis in epithelial cells contributes to liquiritin-exerted alleviation of colitis [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (18): 9470-9480.
- [83] CHEN Y J, WANG J Y, LI J T, et al. Astragalus polysaccharide prevents ferroptosis in a murine model of experimental colitis and human Caco-2 cells via inhibiting NRF2/HO-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174518.
- [84] 陈乾, 王帝, 张定一, 等. 炎调方调控 Rho/ROCK 信号通路对脓毒症急性胃肠损伤小鼠肠上皮细胞凋亡的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34 (2): 16-24.
- [85] 温剑艺, 王首红, 刘艳红, 等. 四磨汤通过调控 NF- κ B 信号通路改善重度脓毒症大鼠结肠上皮细胞屏障功能障碍炎症状态作用研究 [J]. *陕西中医*, 2023, 44 (10): 1365-1371.
- [86] 罗智浩, 李高俊, 韩旻君, 等. 增液承气汤对脓毒症肠功能障碍大鼠炎症反应、免疫及肠功能的影响 [J]. *陕西中医*, 2024, 45 (12): 1614-1618.
- [87] SHU T T, ZHANG J, HU R Y, et al. Qi Huang Fang improves intestinal barrier function and intestinal microbes in septic mice through NLRP3 inflammasome-mediated cellular pyroptosis [J]. *Transpl Immunol*, 2024, 85: 102072.
- [88] ZHANG S X, LI M N, CHANG L P, et al. Bazi Bushen capsule improves the deterioration of the intestinal barrier function by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1320202.
- [89] 王丽辉, 孙治霞, 索红亮, 等. 基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路探讨桃仁承气汤调节肠源性脓毒症大鼠肠道肌电活动及微环境稳态的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (12): 78-84.
- [90] 赵妍, 姜树民, 陈岩, 等. 黄龙汤联合美罗培南对 CLP 模型大鼠 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路调控作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37 (7): 1754-1758.
- [91] WANG X, QUAN J Y, XIU C R, et al. Gegen Qinlian decoction (GQD) inhibits ulcerative colitis by modulating ferroptosis-dependent pathway in mice and organoids [J]. *Chin Med*, 2023, 18 (1): 110.
- [92] MATSUZAWA-ISHIMOTO Y, SHONO Y, GOMEZ L E, et al. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (12): 3687-3705.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating Programmed Cell Death Pathways to Intervene in Sepsis-Induced Intestinal Dysfunction

LV Yuanyuan^{1,2,3}, YE Haoran^{1,2,3}, SONG Jin^{1,2}, CUI Jin¹, HE Shasha^{1,2,3}

1. *Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;*

2. *Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China;* 3. *Beijing Key Laboratory of Basic Research on Traditional Chinese Medicine Infectious Diseases, Beijing 100010, China*

Abstract Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome triggered by infection, characterized by complex pathology, high treatment difficulty, and high mortality, making it one of the challenges in clinical treatment. Among its complications, intestinal dysfunction, as a common complication of sepsis, is not only a key factor leading to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) but also often results in poor prognosis due to its insidious nature and suboptimal therapeutic efficacy, further increasing the complexity and urgency of treatment. Traditional Chinese medicine (TCM), with its holistic regulatory approach and multi-pathway, multi-target characteristics, offers new strategies for the treatment of sepsis-induced intestinal dysfunction. In terms of mechanistic research, programmed cell death (PCD) plays a critical role in the pathological process of intestinal dysfunction by mediating the death of immune cells and intestinal epithelial cells. In recent years, TCM's intervention in sepsis-induced intestinal dysfunction by regulating PCD pathways has garnered widespread attention. This article summarizes recent relevant literature to review the effects and mechanisms of TCM and its active components in improving sepsis-induced intestinal dysfunction through intervention in PCD pathways, aiming to provide references and basis for the clinical treatment of sepsis-induced intestinal dysfunction.

Key words Sepsis; Intestinal dysfunction; Programmed cell death; Traditional Chinese medicine