

本文引文格式:穆伟歌,聂嘉,朱久玲,等.疏风解毒胶囊通过调节糖代谢重编程改善甲型流感病毒肺炎的作用机制研究[J].右江民族医学院学报,2026,48(4):505-511.

【论著与临床报道】

疏风解毒胶囊通过调节糖代谢重编程改善 甲型流感病毒肺炎的作用机制研究

穆伟歌¹,聂嘉^{1,2},朱久玲¹,魏敏¹,杨竹²,伍雪芳¹,钟树志¹

(1. 皖南医科大学组织学与胚胎学教研室,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医科大学医学微生物学与免疫学教研室,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨病毒性肺炎过程中的糖代谢重编程,评估疏风解毒胶囊对糖代谢异常以及肺炎的干预作用。方法 选取 60 只 BALB/c 小鼠中 12 只作为正常组,48 只采用甲型流感病毒 H1N1 滴鼻建立病毒性肺炎模型后再随机分为 4 组,每组 12 只,除正常组与模型组给予蒸馏水外,给药组分别给予疏风解毒胶囊低剂量、疏风解毒胶囊高剂量和奥司他韦灌胃。连续给药 4 d,观察并记录小鼠体重变化率、肺指数。RT-qPCR 法检测肺组织甲型流感病毒(IAV)载量、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、低氧诱导因子(HIF-1 α) mRNA 的表达;试剂盒测定小鼠外周血、肺组织的 ATP 含量及乳酸含量;Western Blot 法检测小鼠肺部己糖激酶(HK-2)、磷酸果糖激酶-1(PFK-1)、柠檬酸合酶(CS)、血红素氧合酶-1(HO-1)、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的蛋白表达。**结果** 与模型组比较,疏风解毒组小鼠肺组织炎症明显减轻,肺指数、病毒载量显著降低($P<0.01$, $P<0.05$);肺组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、HIF-1 α mRNA 表达水平显著降低($P<0.01$);小鼠肺部与外周血 ATP 含量显著升高($P<0.01$),乳酸含量显著降低($P<0.01$, $P<0.05$);肺组织糖酵解关键酶 HK-2、PFK-1 蛋白表达显著降低($P<0.05$),糖有氧氧化关键酶 CS 蛋白表达显著升高($P<0.05$);抗氧化关键蛋白 Nrf2、HO-1 表达水平显著升高($P<0.05$)。**结论** 甲型流感病毒感染显著改变小鼠肺组织糖代谢重编程,疏风解毒胶囊可能通过调节病毒性肺炎小鼠糖代谢重编程,减轻小鼠肺组织的炎症反应。

关键词:甲型流感病毒;疏风解毒胶囊;糖酵解;糖代谢重编程;核因子 E2 相关因子 2

中图分类号:R563.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)04-0505-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.002

Mechanisms of Shufeng Jiedu Capsule in ameliorating influenza A virus pneumonia via regulating glycometabolic reprogramming

MU Weige¹, NIE Jia^{1,2}, ZHU Jiuling¹, WEI Min¹, YANG Zhu², WU Xuefang¹, ZHONG Shuzhi¹

(1. Department of Histology and Embryology, Wannan Medical University, Wuhu 241002, Anhui, China; 2. Department of Medical Microbiology and Immunology, Wannan Medical University, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate glycometabolic reprogramming during the progression of viral pneumonia and to evaluate the therapeutic effect of Shufeng Jiedu Capsule on abnormal glycometabolism and pneumonia. **Methods** A total of 60 BALB/c mice were enrolled, among which 12 mice were assigned to the normal group. The remaining 48 mice were intranasally administered influenza A virus (H1N1) to establish viral pneumonia models and then randomly divided into 4 groups ($n=12$ each). The normal group and model group received distilled water by gavage, while the treatment groups were intragastrically administered low-dose Shufeng Jiedu Capsule, high-dose Shufeng Jiedu Capsule and oseltamivir, respectively. Administration was

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671318);安徽高校自然科学基金资助项目(KJ2020ZD56);安徽高校自然科学基金资助项目(2023AH051774)

第一作者:穆伟歌,在读硕士研究生,研究方向:肺病毒性感染性疾病及中药防治研究,E-mail:747917222@qq.com

通讯作者:钟树志,教授,研究方向:肺病毒性感染性疾病及中药防治研究,E-mail:zhongshuzhi2006@163.com

continued for 4 days. The body weight change rate and lung index of mice were observed and recorded. RT-qPCR was adopted to detect the mRNA expression levels of influenza A virus (IAV) load, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in lung tissues. Commercial assay kits were used to measure adenosine triphosphate (ATP) and lactic acid contents in peripheral blood and lung tissues of mice. Western Blot was performed to determine the protein expression of hexokinase 2 (HK-2), phosphofructokinase-1 (PFK-1), citrate synthase (CS), heme oxygenase-1 (HO-1) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in mouse lung tissues. **Results** Compared with the model group, mice in the Shufeng Jiedu Capsule groups showed marked alleviation of pulmonary inflammation, along with significantly decreased lung index and viral load ($P<0.01$, $P<0.05$). The mRNA expression levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and HIF-1 α in lung tissues were significantly downregulated ($P<0.01$). The ATP contents in lung tissues and peripheral blood were remarkably elevated ($P<0.01$), whereas lactic acid contents were markedly reduced ($P<0.01$, $P<0.05$). The protein levels of HK-2 and PFK-1 (key enzymes of glycolysis) in lung tissues were significantly decreased ($P<0.05$), while the protein expression of CS (key enzyme in aerobic glucose oxidation) was significantly increased ($P<0.05$). Moreover, the expression of key antioxidant proteins Nrf2 and HO-1 was significantly upregulated ($P<0.05$). **Conclusion** Influenza A virus infection induces significant glycometabolic reprogramming in mouse lung tissues. Shufeng Jiedu Capsule may alleviate pulmonary inflammatory responses in mice with viral pneumonia by modulating glycometabolic reprogramming.

Key words: influenza A virus; Shufeng Jiedu Capsule; glycolysis; glycometabolic reprogramming; nuclear factor erythroid 2-related factor 2

流行性感(流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,可发展为重症肺炎,常并发急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭。在某些情况下,部分毒株对目前批准的抗流感药物具有耐药性(如神经氨酸酶抑制剂)^[1],因此,深入研究流感病毒诱导的肺炎机制,将为确定治疗流感病毒感染的新靶点提供关键的理论基础^[2-3]。H1N1 等病毒依赖于宿主细胞进行复制和组装,因此需要容易获得的能量来源和分子构建模块。此外宿主对病毒感染的免疫反应需要大量的能量和中间代谢产物。研究证明,甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染后,呼吸道上皮细胞的腺苷三磷酸产生由氧化磷酸化转变为糖酵解^[4]。亦有研究发现,IAV 增加葡萄糖摄取、葡萄糖消耗、糖酵解速率和上皮细胞中 ATP 的产生,而抑制糖酵解可减少病毒复制^[5]。甲流感染可引发局部缺氧微环境,激活 HIF-1 α ,进而上调糖酵解关键酶表达,使细胞代谢转向过度糖酵解,为病毒复制和免疫活化供能,并加剧炎症与组织损伤^[6-7]。而抗病毒中药制剂可通过调节 HIF-1 α 通路,减轻缺氧应激、抑制 HIF-1 α 异常激活与核转位,间接下调糖酵解关键酶活性,纠正代谢紊乱,减少乳酸堆积和氧化应激损伤^[8-9],缓解甲流症状、缩短病程。中医药在病毒性肺炎的临床治疗中发挥了积极作用。疏风解毒胶囊(SFJD)可以降低毒热或痰热患者发生急性肺损伤风险,联合常规治疗可显著改善 COVID-19 及流感病毒性肺炎患者症状^[10]。研究表明,疏风解毒胶囊中多味方药具有抗氧化应激活性成分^[11-13],但其是否能通过调节病毒性肺炎患者的糖代

谢紊乱,缓解症状、缩短病程,尚不明确。

本实验采用甲型流感病毒 H1N1 亚型感染小鼠构建病毒性肺炎模型,通过给予疏风解毒胶囊干预,综合评价其对肺组织炎症损伤及氧化应激等病理改变的改善效应;同时聚焦糖代谢轴(如关键酶表达、信号通路及代谢产物水平),探讨其调节糖代谢稳态的具体机制。研究结果将为揭示疏风解毒胶囊治疗流感病毒性肺炎的“多成分—多靶点—多通路”协同作用模式提供实验证据,也为中药干预病毒性肺炎的代谢调控策略提供新视角。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验药物 疏风解毒胶囊购于安徽济人药业有限公司;磷酸奥司他韦胶囊购于广州白云山制药有限公司。

1.1.2 实验动物 60 只 6~8 周龄无特定病原体(SPF)级 BALB/c 小鼠,雌雄各半,购于南京江宁青龙山动物养殖场,适应性喂养 1 周。饲养条件:SPF 动物房饲养,环境温度(22 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 40%~50%、自由饮水与进食。生物安全二级动物实验室(ABSL-2)进行动物实验操作,所有动物实验程序均根据皖南医科大学伦理委员会批准的方案(WNMC-AWE-2023152)进行。

1.1.3 试剂 总 RNA 提取试剂盒(批号 23158664)、ATP 检测试剂盒(批号 A095-1-1)、L-乳酸检测试剂盒(货号 A019-2-2),兔抗小鼠一抗 HK-2(货号 ab209847)、PFK-1(货号 AF7562)、HO-1(货号 10701-

1-AP)、Nrf2(货号 R380773)、CS(货号 DF13222),均购自武汉三鹰生物技术有限公司;SYBR Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒购自湖南艾科瑞生物公司;甲型流感病毒(H1N1,A/PR/8)保存于皖南医科大学医学微生物与免疫学实验室。

1.1.4 仪器 ChemiDoc 全自动化学发光凝胶成像分析系统(美国伯乐公司)、CFX Connect 荧光定量 PCR 仪(美国伯乐公司)、Epoch2 型酶标仪(美国伯腾公司)、高速冷冻离心机(北京大龙仪器公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 造模与给药 遵循随机原则,将小鼠按体质量随机分为正常组(Normal 组)、模型组(Model 组)、奥司他韦组(OSTW 组)、疏风解毒胶囊低剂量组(SFJD-L 组)、疏风解毒胶囊高剂量组(SFJD-H 组),每组 12 只。除 Normal 组外,用异氟烷将小鼠吸入式麻醉,经鼻感染 H1N1/PR8 株流感病毒液(1HA/50 μ L)滴鼻 50 μ L。造模后立即进行药物治疗。SFJD-L 组、SFJD-H 组和 OSTW 组每只小鼠分别给予疏风解毒胶囊 641 mg/kg、疏风解毒胶囊 1 282 mg/kg、奥司他韦 19.5 mg/kg 灌胃,每日 1 次,每次 200 μ L,Normal 组和 Model 组小鼠灌胃等量蒸馏水连续 4 d。

1.2.2 标本采集 各组小鼠于造模后 4 d,小鼠眶后静脉丛取血;颈椎脱臼处死,打开小鼠胸腔,摘取小鼠

肺部。用眼科剪摘取小鼠左肺均匀分成 2 份,1/2 提取 RNA 用以检测肺病毒载量、炎症因子和 HIF-1 α mRNA 的表达;另 1/2 提取肺组织样本用以 HK-2、PFK-1、CS、Nrf2、HO-1 蛋白表达检测;将外周血使用肝素抗凝 3 000 r/min 离心 5 min,进行 ATP、LAC 测定;取小鼠右肺于 10%甲醛固定。

1.2.3 HE 染色法观察小鼠肺组织病理变化 取上述步骤“1.2.2”中小鼠充分固定的肺组织包埋后,使用切片机切为厚度约为 5 μ m 的石蜡切片。肺组织进行常规 HE 染色,于数字切片扫描仪观察肺组织病理变化。

1.2.4 qPCR 法检测小鼠肺组织病毒载量、炎症因子及 HIF-1 α mRNA 的表达 取新鲜肺组织 50 mg,PBS 液清洗后,加入 1 mL Trizol,冰上匀浆裂解,静置 5 min,4 $^{\circ}$ C,12 000 r/min 离心 5 min,取上清加 0.2 mL 氯仿震荡 30 s,静置 10 min,12 000 r/min 离心 15 min,取上清,加等体积异丙醇颠倒混匀,静置 5 min。以逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA,反应条件 37 $^{\circ}$ C、15 min,85 $^{\circ}$ C、5 s。以 SYBR Green 法进行扩增,扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min、95 $^{\circ}$ C 变性 30 s、60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,40 个循环。以 β actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各靶基因 mRNA 相对水平。PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成,序列见表 1 所示。

表 1 引物序列

引物	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
β actin	TGACGTTGACATCCGTAAAGACC	CTCAGGAGGAGCAATGATCTTGA
IAV	CTTCTAACCGAGGTCGAAACGTA	GGTGACAGGATTGGTCTTGCTTTA
IL-1 β	GCAACTGTTTCCTGAACTCAACT	ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
IL-6	GACAAAGCCAGAGTCCTTCAGA	TGTGACTCCAGCTTATCTCTTGG
TNF- α	GATCGGTCCCCAAAGGGATG	CCACTTGGTGGTTTGTGAGTA
HIF-1 α	CCAGCAGACCCAGTTACAGA	CTGTGAGTGCCACTGTATGC

1.2.5 Western Blot 检测肺组织 HK-2、PFK-1、CS、Nrf2、HO-1 蛋白的表达 取肺组织 20 mg,PBS 缓冲液清洗后,加入 200 μ L RIPA 蛋白裂解液,4 $^{\circ}$ C 研磨,充分裂解,冰上静置 30 min 后,12 000 r/min 离心 10 min,取上清。蛋白样本经 SDS-PAGE 胶电泳,PVDF 膜转膜,5%脱脂奶粉封闭 1 h。分别进行一抗稀释液配制的 β -actin(1 : 1000)、HK-2(1 : 1000)、PFK-1(1 : 1000)、CS(1 : 1500)、Nrf2(1 : 1500)、HO-1(1 : 1000),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 漂洗。加入相应二抗(1 : 8000),孵育 1 h,TBST 洗膜。ECL 发光试剂反应,曝光后的胶片用 ImageJ 软件分析灰度值。

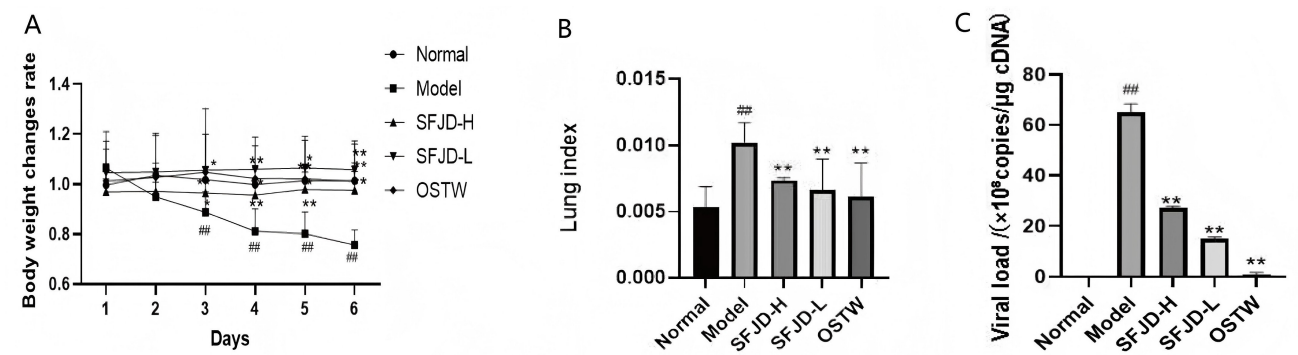
1.2.6 ATP 含量的检测 取上述步骤中取得的血液、肺组织,按照试剂盒说明检测 ATP 含量。

1.2.7 检测乳酸的表达水平 取上述步骤中取得的血液、肺组织,按照试剂盒说明检测乳酸含量。

1.2.8 统计学方法 应用 GraphPad Prism9.0 软件进行绘图和统计学分析,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 Tukey 事后检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠体质量、肺指数及肺病毒载量的影响 小鼠经滴鼻感染 H1N1(PR8)流感病毒,1 d 后体重开始下降,Model 组小鼠弓腰驼背,毛发无光泽,精神萎靡,体质量下降,肺指数明显升高,肺部病毒表达量明显升高($P < 0.01$);与 Model 组小鼠比较,SFJD 组与 OSTW 组小鼠体征变化有明显改善,小鼠肺指数显著降低,肺部病毒表达量显著降低($P < 0.01$)。如图 1 所示。



注:A为小鼠体重变化;B为小鼠肺指数;C为小鼠肺部组织内病毒载量。
与 Normal 组比较,## $P<0.01$;与 Model 组比较,** $P<0.01$,* $P<0.05$ 。
图 1 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠体重、肺指数及肺病毒载量的影响 ($n=12$)

2.2 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织病理损伤的影响 给药 4 d 后,取各组小鼠肺组织做 HE 染色。如图 2 所示,与 Normal 组小鼠相比,Model 组小鼠肺内肺泡隔显著增宽,肺泡隔、肺泡腔内见大量炎性

渗出和白细胞浸润,结构清晰的肺泡明显减少。与 Model 组小鼠相比,SFJD 各剂量组与 OSTW 组小鼠肺泡隔和肺泡腔内炎性渗出、白细胞浸润明显减少,结构清晰的肺泡明显增多。

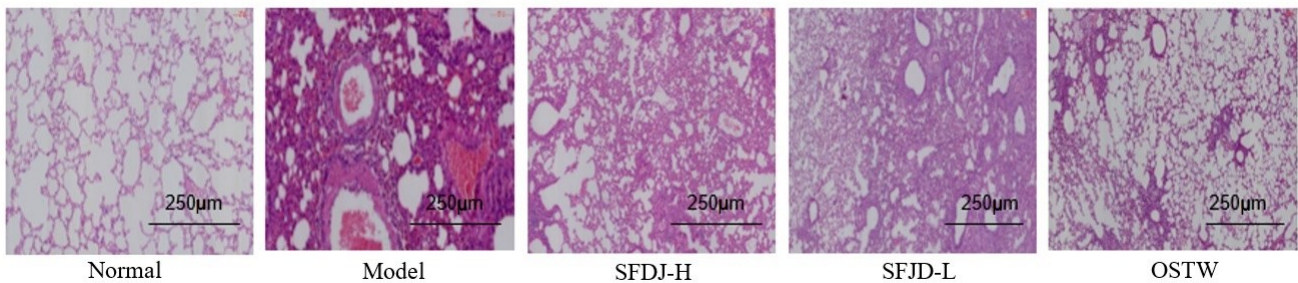
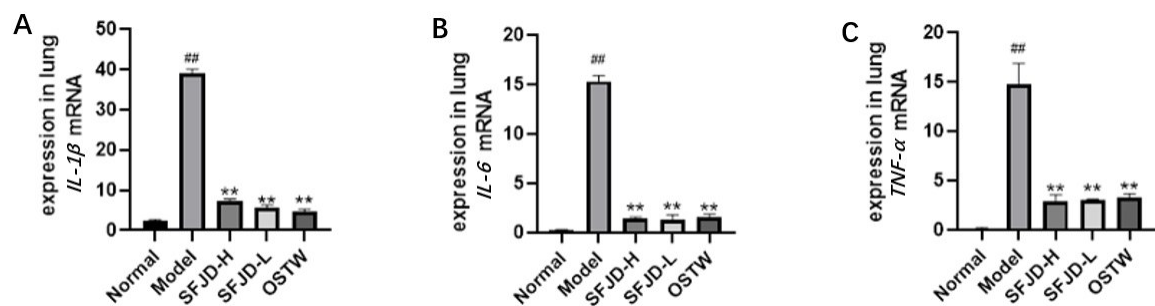


图 2 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织病理损伤的影响(HE 染色)($\times 100$)

2.3 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织炎症因子 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ mRNA 表达的影响 取给药 4 d 小鼠的肺组织,qPCR 检测炎症因子的表达。如图 3 所示,与 Normal 组比较,Model 组小鼠肺组织 $IL-1\beta$ 、

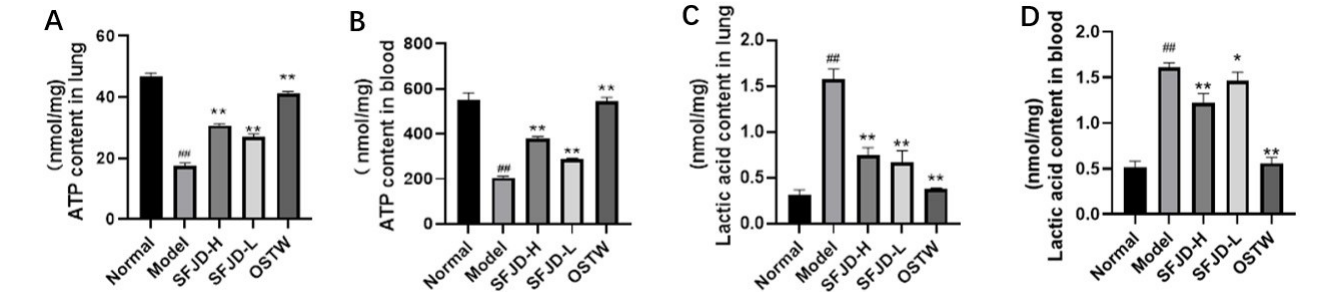
$IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ mRNA 的表达水平显著升高 ($P<0.01$);与 Model 组比较,SFJD 组与 OSTW 组小鼠肺组织 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $TNF-\alpha$ mRNA 相对表达水平均明显降低 ($P<0.01$)。



注:A为 $IL-1\beta$ mRN 表达水平;B为 $IL-6$ mRNA 表达水平;C为 $TNF-\alpha$ mRNA 表达水平。
与 Normal 组比较,## $P<0.01$;与 Model 组比较,** $P<0.01$ 。
图 3 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织炎症因子 mRNA 表达的影响 ($n=12$)

2.4 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织及外周血 ATP、乳酸水平的影响 如图 4 所示,与 Normal 组比较,Model 组小鼠肺组织与外周血 ATP 含量显著降低、小鼠肺组织与外周血乳酸含量显著升高 ($P<$

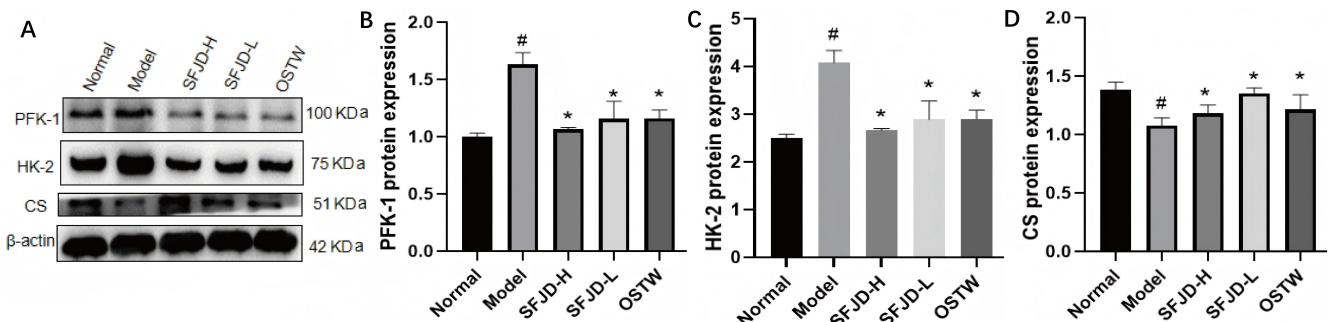
0.01);与 Model 组比较,SFJD 用药组与 OSTW 组小鼠肺组织与外周血 ATP 含量显著升高、小鼠肺组织与外周血 LAC 含量显著降低 ($P<0.01$, $P<0.05$)。



注:A 为肺组织 ATP 含量;B 为外周血 ATP 含量;C 为肺组织乳酸含量;D 为外周血乳酸含量。
与 Normal 组比较, ^{##} $P<0.01$;与 Model 组比较, ^{*} $P<0.01$, ^{*} $P<0.05$ 。
图 4 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织及外周血 ATP、乳酸水平的影响 ($n=12$)

2.5 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织 PFK-1、HK-2、CS 蛋白表达的调节 如图 5 所示,与 Normal 组比较,Model 组小鼠肺组织 PFK-1、HK-2 水平显著

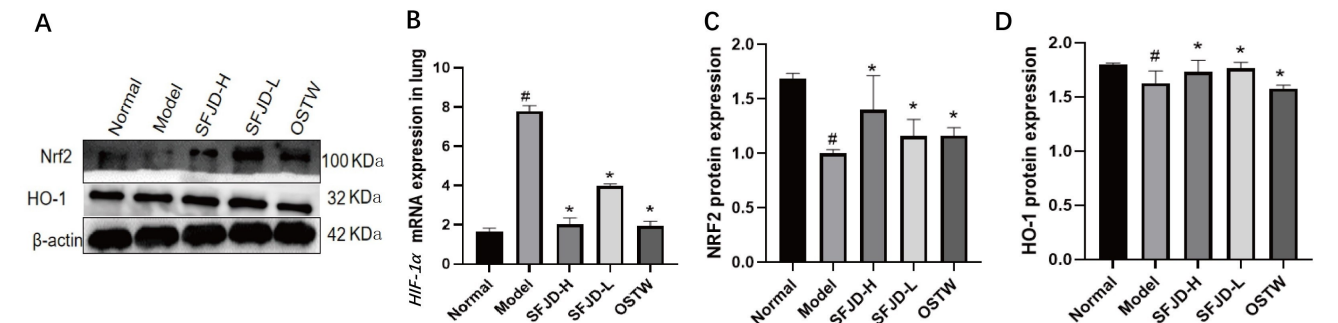
升高,CS 表达显著降低($P<0.05$);与 Model 组比较,SFJD 用药组和 OSTW 组小鼠肺组织 PFK-1、HK-2 水平显著降低,CS 表达明显升高($P<0.05$)。



注:A 为 WB 结果;B 为 PFK-1 蛋白表达水平;C 为 HK-2 蛋白表达水平;D 为 CS 蛋白表达水平。
与 Normal 组比较, [#] $P<0.05$;与 Model 组比较, ^{*} $P<0.05$ 。
图 5 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺组织 PFK-1、HK-2、CS 蛋白表达的调节 ($n=3$)

2.6 疏风解毒胶囊对小鼠肺组织 *HIF-1 α* mRNA 和 Nrf2、HO-1 蛋白表达的调节 如图 6 示,与 Normal 组比较,Model 组小鼠肺组织 *HIF-1 α* mRNA 的表达显著升高,Nrf2 和 HO-1 的蛋白表达显著降低($P<$

0.05);与 Model 组比较,SFJD 用药组与 OSTW 组小鼠肺组织 *HIF-1 α* mRNA 的表达显著降低,Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达显著升高($P<0.05$)。



注:A 为 WB 结果;B 为 *HIF-1 α* mRNA 表达结果;C 为 Nrf2 蛋白表达水平;D 为 HO-1 蛋白表达水平。
与 Normal 组比较, [#] $P<0.05$;与 Model 组比较, ^{*} $P<0.05$ 。
图 6 疏风解毒胶囊对病毒性肺炎小鼠肺部 *HIF-1 α* mRNA、Nrf2 和 HO-1 蛋白表达的调节 ($n=3$)

3 讨论

全世界每年发生 300~500 万例严重流感病例,死亡人数超过 30 万人^[14],急性呼吸窘迫综合征是严重

的 IAV 感染的潜在致命后果,IAV 病毒基因组由 8 个负极性单链 RNA 片段(病毒 RNA)组成^[15],病毒需要获得能量来源和分子来复制和组装后代^[16]。IAV 病

毒感染宿主细胞后,会通过诱导糖酵解代谢重编程实现自身复制;病毒依赖宿主糖酵解产生的 ATP 与生物分子完成组装,同时糖酵解异常激活会直接上调 HIF-1 α 通路,进一步驱动 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放,形成“代谢异常—炎症放大”的正反馈循环^[17-19]。糖酵解异常激活会通过降低细胞内 NADPH 水平(抗氧化关键辅酶),间接抑制 Nrf2 的核转位活性,进而抑制 Nrf2/HO-1 抗氧化通路^[20]。有研究显示,氧化应激与炎症损伤相互叠加,是重症流感肺损伤的核心机制之一^[21]。本实验通过滴鼻感染 H1N1 病毒制备病毒性肺炎小鼠模型,病理检查显示:小鼠肺组织炎症显著,炎症因子表达显著增多;肺组织 HIF-1 α 活化,抗氧化通路 Nrf2/HO-1 抑制,糖酵解关键酶 PFK-1、HK-2 表达上升,糖有氧氧化关键酶 CS 表达下调,乳酸水平显著升高。疏风解毒胶囊给药可显著改善小鼠肺组织炎症反应,抑制肺组织 HIF-1 α 活化,促进其抗氧化通路 Nrf2/HO-1 活化,降低糖酵解关键酶的表达,增加糖有氧氧化关键酶的表达,降低其体内乳酸水平,表明调节抗氧化信号通路,改善糖代谢重编程是疏风解毒胶囊抗病毒性肺炎的机制之一。

疏风解毒胶囊功能主治疏风清热、解毒利咽。在病毒性肺炎的治疗中,该药物被推荐为感染早期、轻症阶段用药^[22-23]。疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草等 8 味中药组成。虎杖苷是虎杖的主要有效化学成分,其能通过激活 Nrf2/ARE 信号通路来减轻线粒体功能障碍,减轻氧化应激^[24]。连翘含有苯乙醇苷类、木脂素类、萜类及挥发油、黄酮类等多种化学成分,此前研究发现,连翘苷可作为蛋白激酶 B 抑制剂,促进脂肪分解^[25];而且其还可以通过活化 Nrf2/HO-1 通路,增加超氧化物歧化酶(SOD)、GSH-Px 活性,进而抑制小鼠血清中的氧化应激,降低脂质过氧化水平^[26]。柴胡中含有皂苷,多糖,黄酮(主要包括槲皮素、异鼠李素、山奈酚、木犀草素等)化学成分。柴胡的化学成分在多种疾病模型中展现出显著的抗氧化效应,能够有效减轻氧化应激相关损伤。柴胡皂苷 A 可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,降低氧化应激标志物 MDA、4-羟基壬烯醛、丙酰辅酶 A 羧化酶的水平,提高抗氧化酶 SOD 和过氧化氢酶的活性,增强肠道上皮细胞的抗氧化能力,降低 ROS 积累,减轻氧化应激,保护肠道屏障完整性^[27]。柴胡皂苷 D 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制肺泡上皮细胞的铁死亡,维护紧密连接蛋白表达和肺泡屏障完整性,缓解脓毒症诱导的急性肺损伤^[28-29]。柴胡的化学成分被发现具有显著的代谢调节作用,可改善糖脂代谢紊乱并减轻相关疾病损伤^[30]。败酱草、马鞭草和芦根均具有一定的抗氧化作用^[13,31-32]。结合柴胡皂苷 D 和连翘苷的激活抗氧化应激信号通路与调

节糖脂代谢活性,表明有抗氧化应激信号通路与代谢通路之间存在关联。

本实验结果也表明,疏风解毒胶囊可通过激活氧化应激信号通路,调节糖代谢,重塑糖代谢编程。本实验发现代谢通路可能在病毒—宿主相互作用中有着关键地位,也为治疗提供了“代谢干预”的新方向。本实验结果显示,疏风解毒胶囊可减轻小鼠肺组织的炎症反应,调节肠道菌群,保护肠黏膜屏障,从而减少肠道漏出的脂多糖对肺组织 cGAS/STING/NF- κ B 信号通路^[10]。这种“抗炎+抗氧化+代谢调节”的多靶点模式,弥补了传统抗病毒药物易因病毒突变失效的不足,也体现了中药复方调节宿主内环境的治疗优势。然而,本研究仍存在以下局限性:①仅聚焦糖酵解—有氧氧化核心通路,未对磷酸戊糖途径、谷氨酰胺代谢、脂肪酸氧化等关联代谢支路进行系统检测,对“全代谢网络”解析不够完整;②未开展关键靶点敲除/过表达(如 HIF-1 α 、Nrf2、HK-2)的反向验证,无法完全确立“疏风解毒胶囊—HIF-1 α /Nrf2—糖代谢重编程—肺炎保护”的绝对因果关系;③未设置不同时间点动态取样及仅检测肺组织,无法揭示流感进程中糖代谢、氧化应激、炎症的时序变化规律与药物干预时效特征;④仅检测肺组织未对肝、肾等流感病毒易累及的其他器官进行分析,无法全面评估药物的系统效应。后续将通过多组学、基因编辑与临床转化研究进一步阐明其精准靶点,推动中医药在病毒性呼吸道传染病领域的创新应用。

综上所述,IAV 感染可诱导小鼠肺组织炎症反应及糖代谢异常。疏风解毒胶囊能够减轻肺部炎症反应,可能通过调控糖代谢重编程并改善氧化应激状态,对 IAV 病毒性肺炎发挥保护作用。

参考文献:

- [1] MENG X X, ZHU Y, YANG W Y, et al. HIF-1 α promotes virus replication and cytokine storm in H1N1 virus-induced severe pneumonia through cellular metabolic reprogramming[J]. Virol Sin, 2024, 39(1): 81-96.
- [2] REED S G, AGER A. Immune responses to IAV infection and the roles of L-selectin and ADAM17 in lymphocyte homing[J]. Pathogens, 2022, 11(2): 150.
- [3] DAVID C, VERNEY C, SI-TAHAR M, et al. The deadly dance of alveolar macrophages and influenza virus[J]. Eur Respir Rev, 2024, 33(174): 240132.
- [4] NOLAN K E, BAER L A, KAREKAR P, et al. Metabolic shifts modulate lung injury caused by infection with H1N1 influenza A virus[J]. Virology, 2021, 559: 111-119.
- [5] KOHIO H P, ADAMSON A L. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection[J]. Virology, 2013, 444 (1/2): 301-309.

- [6] MENG X X, GUO X K, ZHU Y, et al. Mechanism of nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 α in influenza A (H1N1) virus infected-alveolar epithelial cells[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020, 32(1): 8-13.
- [7] GOLAN M, MABJEESH N J. SEPT9_{il} is required for the association between HIF-1 α and importin- α to promote efficient nuclear translocation [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(14): 2297-2308.
- [8] 朱敬儒, 白辰, 王洋, 等. 麻杏石甘汤通过调节肺组织糖酵解干预病毒性肺炎的实验研究[J]. *环球中医药*, 2023, 16(4): 620-626.
- [9] XU J, TAO L Y, ZHANG M F, et al. Panaxadiol acts as an HIF-1 α inhibitor to suppress H9N2-induced inflammation[J]. *Vet Microbiol*, 2025, 309: 110695.
- [10] 吴义锟, 郭红敏, 李艳, 等. 基于调节肠道菌群的疏风解毒胶囊改善甲型流感病毒肺炎小鼠肺损伤的机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(10): 1351-1360.
- [11] 朱萍, 李嘉旗, 尹萌辰, 等. 虎杖苷通过调控 Keap1/Nrf2/HO-1 抑制 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化应激和线粒体损伤[J]. *上海中医药大学学报*, 2023, 37(4): 28-35.
- [12] 高阳, 杜鑫, 马雪, 等. 白藜芦醇对 Nrf2、NF- κ B 和 Wnt 信号通路的调控及其在动物生产中的应用[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(2): 512-518.
- [13] 秦涛, 高祉婧, 苏艳芳, 等. 芦根化学成分及其抗氧化和 α -葡萄糖苷酶抑制活性[J]. *中成药*, 2022, 44(3): 798-806.
- [14] TAVARES L P, TEIXEIRA M M, GARCIA C C. The inflammatory response triggered by influenza virus: a two edged sword[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(4): 283-302.
- [15] PEREZ D R, DONIS R O. Functional analysis of PA binding by influenza a virus PB1: effects on polymerase activity and viral infectivity[J]. *J Virol*, 2001, 75(17): 8127-8136.
- [16] SMALLWOOD H S, DUAN S S, MORFOUACE M, et al. Targeting metabolic reprogramming by influenza infection for therapeutic intervention[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(8): 1640-1653.
- [17] WANG K, CHENG L, HE B X, et al. Hypoxia inducible factor-1 α mediates the mechanism of the Hedgehog pathway in tendinopathy repair by Asperosaponin VI[J]. *Regen Ther*, 2022, 21: 511-518.
- [18] HU D L, YU Y X, LIANG R, et al. Regulation of hypoxia inducible factor-1 α on permeability of vascular endothelial cells and the mechanism [J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2019, 35(3): 209-217.
- [19] MENG C Y, SUN Y J, HU Z J, et al. Effects of hypoxia inducible factor-1 α on expression levels of MLCK, p-MLC and ZO-1 of rat endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(3): 591-596.
- [20] VAN DER VLIET A. NADPH oxidases in lung biology and pathology: host defense enzymes, and more[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(6): 938-955.
- [21] GUO X K, ZHU Z Q, ZHANG W J, et al. Nuclear translocation of HIF-1 α induced by influenza A (H1N1) infection is critical to the production of proinflammatory cytokines[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(1): 1-8.
- [22] 李欣颖, 包蕾, 李舒冉, 等. 疏风解毒胶囊对甲型流感病毒 H1N1 特异性抗体的影响[J]. *中国药物警戒*, 2025, 22(8): 841-850, 862.
- [23] Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7) [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(9): 1087-1095.
- [24] SHAW P, CHATTOPADHYAY A. Nrf2-ARE signaling in cellular protection: mechanism of action and the regulatory mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3119-3130.
- [25] SAHU M, ANAMTHATHMAKULA P, SAHU A. Hypothalamic PDE3B deficiency alters body weight and glucose homeostasis in mouse[J]. *J Endocrinol*, 2018, 239(1): 93-105.
- [26] LI J C, LU K M, SUN F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 96.
- [27] HUANG D X, ZHENG Z P, HUANG Y L, et al. Saikosaponin a ameliorates metabolic inflammation and intestinal barrier damage in DIO mice through the Nrf2/ARE pathway[J]. *Discov Med*, 2024, 36(186): 1408.
- [28] SONG L J, TAO Y Y, LU G Y, et al. Saikosaponin D ameliorates sepsis-induced acute lung injury by maintaining alveolar epithelial barrier integrity and inhibiting ferroptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Inhal Toxicol*, 2025, 37(4): 195-207.
- [29] GU Y Q, DUAN S N, DING M N, et al. Saikosaponin D attenuates metabolic associated fatty liver disease by coordinately tuning PPAR α and INSIG/SREBP1c pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154219.
- [30] CHANG G R, LIN W L, LIN T C, et al. The ameliorative effects of saikosaponin in thioacetamide-induced liver injury and non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11383.
- [31] 张心驰, 惠和平, 李晓东, 等. 响应面法优化败酱草多糖超声提取工艺及其体外抗氧化活性研究[J]. *化学研究与应用*, 2022, 34(9): 2074-2081.
- [32] 高涵, 任梦瑶, 汪莎莎, 等. 马鞭草中多酚类物质的提取及抗氧化活性检测[J]. *现代食品*, 2018(18): 125-128.

收稿日期: 2026-03-19; 修回日期: 2026-05-05

(本文编辑 钟琳)