

基于“脾-线粒体-炎症”途径的中医药防治 COVID-19 机制研究概述

樊一波¹, 李萍², 崔淑兰¹, 王文杰³, 王志梅³

(1. 宝鸡职业技术学院, 陕西 宝鸡 721000; 2. 宝鸡市第二人民医院, 陕西 宝鸡 721000; 3. 陕西省中医医院, 陕西 西安 712046)

[摘要] “内伤脾胃, 百病由生”, 中医学认为疾病的发生与脾胃密切相关, 而新型冠状病毒感染(COVID-19)作为一种传染性极强的疾病, 现代医学认为其病程发展与机体炎症反应有关, 通过分析脾胃、线粒体、炎症三者之间的关系, 探析中医药防治 COVID-19 的可能机制, 进一步揭示中医防治 COVID-19 的科学内涵, 以期为临床治疗及实验研究提供一定的理论支撑。参考文献 80 篇。

[关键词] COVID-19; 脾胃; 线粒体; 炎症; 综述

[中图分类号] R254.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2023)12-1354-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.12.020

Review of Prevention and Treatment Mechanism by Traditional Chinese Medicine for COVID-19 Based on “Spleen-Mitochondria-Inflammation” Pathway

FAN Yibo¹, LI Ping², CUI Shulan¹, WANG Wenjie³, WANG Zhimei³

(1. Baoji Vocational & Technical College, Baoji 721000, China; 2. Baoji Second People's Hospital, Baoji 721000, China; 3. Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

Abstract “Internal injury to the spleen and stomach leads to the occurrence of varied diseases.” Traditional Chinese medicine (TCM) holds that the occurrence of diseases is closely related to spleen and stomach. As a highly infectious disease, modern medicine holds that the course of COVID-19 is related to the inflammatory response of the body. Based on the analysis for the relationships among spleen-stomach, mitochondria and inflammation, the possible mechanism of prevention and treatment by TCM for COVID-19 was explored, so as to further reveal the scientific connotation of TCM prevention and treatment for COVID-19, and to provide certain theoretical support for clinical treatment and experimental research. There are 80 papers cited in the references.

Keywords COVID-19; spleen and stomach; mitochondria; inflammation; review

中医药自古便对传染病的预防与治疗有着独到的方法, 因此在新型冠状病毒感染(COVID-19)尚未发现有效治疗方法之时, 中医药便通过有别于西医学在疾病诊疗过程中的方式方法, 以病、证、症的辨析, 及时介入 COVID-19 的临床诊治, 对我国 COVID-19

[收稿日期] 2023-05-15

[基金项目] 陕西省教育厅科研计划项目(编号:21JK0492)

[作者简介] 樊一波(1988—), 男, 陕西西安人, 医学硕士, 主要从事脾胃病证方药研究工作。邮箱: 2281121333@qq.com。

[通信作者] 李萍(1990—), 医学硕士, 主治医师, 主要从事中医学脾胃病肾病工作。邮箱: fanmingrui0905@163.com。

的防治起到了至关重要的作用。但就目前而言,中西医界对 COVID-19 的防治机制尚未做出明确判断。

在中医学著作中,很早便有疫病的记载,《素问·刺法论》中已有了“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”“避其毒气,天牝从来”的疫病特点描述。《瘟疫论》则对疫病发病原因做了阐释。COVID-19 属疫病范畴,归属为“湿毒疫”^[1-3],目前国内中医药学者普遍认为 COVID-19 主要以湿、热、寒、燥、毒、瘀、虚为主要病机,其中又以湿邪最为突出^[4-6]。中国科学院院士仝小林教授、国医大师伍炳彩均认为该病与湿邪密切相关,有学者更是明确提出湿邪为该病的核心病因^[7-9]。现代医学对此也进行了佐证,通过解剖发现湿邪在 COVID-19 整个病程中均有所体现,并影响其病程发展变化的每一个环节^[1,10-11]。而湿邪的产生与脾胃功能的运行正常关系密切,脾胃为机体水液运化的重要器官,脾胃功能损伤后,机体运化水液功能失常,导致湿邪内生,进而影响机体健康,促使疾病发生发展。从历代医家对传染病的防治来看,均重视对脾胃的顾护^[12-14],可见脾胃的功能健全与 COVID-19 存在一定关联。目前临床医生多认为,COVID-19 的病位主要在肺,而其发展与脾胃密切相关^[15-16]。大量临床病例显示,除呼吸系统症状外,COVID-19 患者存在乏力、呕吐等脾胃症状^[17-18],而相关的临床影像学检查结果也表明,COVID-19 患者脾脏明显变小,并存在一定程度的损害^[19]。因此,脾胃损伤可能是导致 COVID-19 发展的原因。

1 COVID-19 的病理生理学研究

新型冠状病毒作为一种阳性链 RNA 病毒,与冠状病毒(SARS-CoV)高度相似,同属于 β -冠状病毒群,相关证据显示,其由于快速的病毒复制而感染呼吸道、肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,进而诱导严重的细胞凋亡和血管渗漏,最终导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官衰竭(MOF)^[20]。炎症介质水平上调引起的细胞因子风暴是导致 ARDS 和 MOF 形成的主要原因^[21-22]。可见,过度炎症反应引起的细胞因子风暴在 COVID-19 的发展过程中有重要作用,相关研究也认为细胞因子风暴是 COVID-19 高炎症状态的标志^[23-24]。此外,新型冠状病毒感染后,巨噬细胞促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3

(NLRP3)炎症小体的激活,导致白细胞介素- 1β (IL- 1β)的产生和分泌,并通过 IL- 1β 分泌诱导炎症反应发生,进而促进巨噬细胞抑制病毒的生长^[25]。同时相关临床证据显示,COVID-19 患者会表现出 CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数下降,辅助性 T 细胞 17(Th17)增加,促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的异常升高^[26-28],并且已有证据表明这些促炎细胞因子水平的升高,在 COVID-19 患者致死过程中起着至关重要的作用^[26,29]。可见,COVID-19 后,人体免疫系统激活,产生并释放 IL-6、IL- 1β 、TNF- α 等促炎细胞因子,进而促使炎症反应的发生。在相关临床病例中发现,COVID-19 患者会出现过度的炎症反应,并在其血清中检测到过度的促炎细胞因子和趋化因子,从而导致细胞因子风暴发生,最终促使 COVID-19 病程的发展^[30]。

2 导致细胞因子风暴发生的潜在机制

当前,导致机体从一般感染状态转变为细胞因子风暴的关键因素尚不明晰,先天免疫系统产生和分泌各种促炎细胞因子和趋化因子调节功能的崩溃是导致其发生最可能的原因。有报道称,线粒体对先天免疫系统调节具有重要作用,并通过先天免疫系统调节释放线粒体蛋白(心磷脂等)和线粒体 DNA(mtDNA),而这一过程将导致损伤相关分子模式(DAMPs)对先天免疫系统的激活,促使促炎细胞因子、I 型干扰素和趋化因子的产生^[31],进而使机体炎症反应过度发生形成细胞因子风暴^[32]。

2.1 线粒体与机体免疫

线粒体作为能量代谢的主要细胞器,不仅在人体能量代谢中发挥重要作用,还影响着机体的免疫调节^[33],目前已有大量证据表明线粒体直接参与机体免疫反应的调节^[34-36]。

相关研究显示,线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)能够有效检测病毒 RNA,并通过活性氧(ROS)诱导 MAVS 聚集,以激发促炎细胞因子和 I 型干扰素(IFN)的产生,促使机体免疫反应发生^[37-42]。然而除了 MAVS 途径,线粒体受损后线粒体膜电位、线粒体通透性转换孔(mtPTP)和线粒体外膜通透性(MOMP)

的相关变化会使 mtDNA 释放到胞质溶胶,进而促使机体免疫反应的发生^[43-45]。同时,当机体感染病毒后,会导致线粒体受损,使 ROS 生成受阻,最终导致线粒体氧化磷酸化代谢转变为无氧糖酵解,使病毒更易于在体内复制^[46-47],并直接促使抗炎型 M2 巨噬细胞极化到促炎型 M1 巨噬细胞^[48]。相关研究已表明,促炎型 M1 巨噬细胞可促使多种促炎细胞因子和趋化因子的分泌,最终形成细胞因子风暴^[49]。

可见,病毒感染后,线粒体可通过多种途径调节机体免疫反应。另一方面,病毒会通过干扰 MAVS 信号和线粒体代谢,以避免宿主的先天免疫防御,而这会导致线粒体损伤,促使细胞因子风暴的发生^[50]。因此,线粒体诱导的机体先天免疫反应可能在 COVID-19 的病程中起着关键作用。

2.2 线粒体参与炎症反应过程

炎症是人体对病原体感染和其他刺激的免疫反应,而线粒体作为炎症的主要介质,其积极参与包括炎症反应、细胞增殖和细胞死亡、钙(Ca^{2+})稳态的调节、ROS 的产生等多种细胞活动^[51-54]。已有研究表明,线粒体通过影响核因子 κB (NF- κB)和炎症小体这两条主要的炎症通路而成为炎症反应的核心,在先天适应性免疫反应以及炎症信号传导中起着重要作用^[55-56]。在病毒感染期间,模式识别受体视黄酸诱导基因蛋白 I(RIG-I)和黑色素瘤分化相关基因 5(MDA5)附着在病毒 RNA 上,与 MAVS 相互作用产生 IFN,最终诱发机体炎症反应^[57]。同时,炎症细胞因子 IL-1 β 会导致线粒体跨膜电位的丧失和细胞内三磷酸腺苷(ATP)的过度损耗,表明炎症细胞因子反过来可以引发线粒体功能障碍^[58-59]。而有研究表明,线粒体受损后,氧化的 mtDNA 释放到细胞质中,促使 ROS 生成、NF- κB 及炎症小体激活,进而加速机体炎症反应^[60-62]。

目前已有研究表明,改善线粒体功能可有效阻止胱天蛋白酶-1 的激活,进而缓解 IL-1 β 和 IL-18 等炎症细胞因子的释放^[63]。同时已广泛将线粒体底物(如肉碱、琥珀酸和三磷酸腺苷氯化镁溶液 $\text{MgCl}_2\text{-ATP}$)、辅因子(如辅酶 Q 和 α - 硫辛酸)、抗氧化剂和 ROS 清除剂[如线粒体靶向抗氧化剂(MitoQ)、苯基叔丁基硝酮、N- 乙酰半胱氨酸]和膜稳定剂(如环孢素 A

和褪黑激素)用于恢复线粒体功能,进而达到抗炎目的^[64-66]。

可见,线粒体功能与免疫系统激活、炎症反应息息相关,并相互影响,过度的炎症反应会导致线粒体受损,进而影响其正常功能,同样线粒体的损伤会引发机体免疫的过度激活,导致炎症反应的恶性循环^[46]。因此,有效修复受损线粒体,可达到一定的抗炎目的。总之,COVID-19 病程的发生发展可能与线粒体密切相关,有效修复线粒体,可能对 COVID-19 症状缓解有一定作用。

3 线粒体与脾的相关性

3.1 脾-线粒体生理功能相关

众所周知,线粒体是人体能量代谢的主要细胞器,素有“细胞动力工厂”之称。其广泛分布于机体各器官的细胞内,并通过三羧酸循环产生的 ATP 为机体各器官的正常活动提供能量。中医学认为,人体各器官的正常运行与气血关系密切,而气血的产生又依赖于脾胃功能的健全。脾胃为人体气血生化之源,人体通过脾胃的运化功能将食物化生为气血津液,进而供养人体各脏腑生理活动,维持身体功能的正常运行。同时有研究表明,血红素有赖于原卟啉 IX、 Fe^{2+} 在线粒体中的合成^[67],而这与脾生血功能高度相似。有学者更是明确提出中医学之脾与线粒体同为能量中枢的观点^[68]。

从机体免疫的角度来看,线粒体参与人体免疫反应,并发挥着重要作用。而在中医学中,卫气是人体防御外邪侵袭的根本,是由水谷精气中慄悍滑利部分与自然界清气结合而成,可见卫气生成与脾胃功能密切相关,同时《灵枢经·五癯津液别》中明确记载了“脾为之卫”的观点,认为在护卫人体、防御病邪、维持机体正常生理功能中,脾发挥着重要作用。可见脾-线粒体在生理功能上具有高度相似性。

3.2 脾-线粒体的病理相关性

脾胃功能障碍,致使运化功能不足,最终导致气血生化无源,这与线粒体受损后,三羧酸循环无法正常进行,ATP 生成不足相类似。观察脾胃受损患者的胃黏膜超微结构,发现患者存在细胞线粒体肿胀现象^[69]。动物实验表明,脾胃受损后,大鼠会出现细胞线粒体结构损伤、数量减少,同时伴有能量代谢滞

后等现象^[70-72]。脾胃受损程度直接影响线粒体功能障碍轻重程度^[73]。可见脾胃受损会直接导致线粒体功能障碍。因此通过改善脾胃功能,可能会修复受损线粒体,改善线粒体功能障碍。目前已有研究表明,通过药物治疗脾胃受损状态,可有效提高细胞线粒体数量,修复受损线粒体结构,改善线粒体功能,恢复能量代谢^[74-75]。

4 讨论

炎症因子在 COVID-19 的发展过程中起着至关重要的作用,并且与 COVID-19 的预后密切相关。同时,COVID-19 病毒的攻击可能改变细胞膜的结构和透性,导致线粒体功能受到损害。而受损线粒体又可导致炎症反应的过度发生,进而形成细胞因子风暴,影响 COVID-19 病程。因此有效改善受损线粒体结构、功能,降低机体炎症反应程度可能是 COVID-19 的潜在治疗途径。

研究已表明 COVID-19 与湿邪密切相关^[10-11],“诸湿肿满,皆属于脾”,湿的生成与脾胃功能关系紧密。正如《脾胃论》所说:“百病皆由脾胃衰而生”,因此 COVID-19 病程的发生发展与脾胃具有一定相关性。同时,中医学认为“四季脾旺不受邪”,脾胃功能受损会导致机体卫外功能的降低,进而引发疾病。这与线粒体损伤引发机体免疫功能受损而导致疾病产生高度类似,同时相关研究发现脾胃功能失常产生的湿与线粒体代谢产物高度相关^[76-77]。结合前文对脾-线粒体的相关性分析,可见脾、线粒体和炎症在 COVID-19 病程发展过程中发挥着至关重要的作用。就当前中医药对 COVID-19 的治疗而言,有医家认为脾胃功能损伤是导致其发生的重要病机,尽快恢复脾胃功能,有利于控制 COVID-19 病程的发展^[78-79]。

综上,脾胃功能正常与否可能在 COVID-19 病程发展过程中扮演着重要角色,改善脾胃功能可能会对 COVID-19 的治疗起到重要作用,这与我国历代医家治疗传染病时,使用归属脾胃经药物以固护脾胃的思想不谋而合^[80],因此,在中医药防治 COVID-19 中,“脾-线粒体-炎症”途径可能是其重要防治机制。

[参考文献]

[1] 苗青,丛晓东,王冰,等. 新型冠状病毒肺炎的中医认识

与思考[J]. 中医杂志,2020,61(4):286-288.

- [2] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志,2020,61(4):281-285.
- [3] 喻灿,李旭成,王凌,等. 608 例门诊和急诊新型冠状病毒肺炎患者中医临床回顾性分析[J]. 中医杂志,2020,61(18):1570-1572.
- [4] 支勇,马雷雷,林燕,等. 新型冠状病毒肺炎中医病因及辨证研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(2):213-216.
- [5] 宋卓,许云,唐末,等. 立足“湿疫”分析新型冠状病毒肺炎各中医诊疗方案及专家建议[J]. 江苏中医药,2020,52(4):65-70.
- [6] 马鹏飞,于智敏. 从湿邪角度探讨新型冠状病毒肺炎伤神后遗症病因病机及治疗[J]. 山东中医杂志,2022,41(4):385-388,407.
- [7] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志,2020,61(6):465-470.
- [8] 伍建光,张元兵,兰智慧,等. 国医大师伍炳彩论新冠肺炎[J]. 江西中医药大学学报,2021,33(3):11-14.
- [9] 钟珍,李耀辉,王琳君,等. 基于“三焦—膜腠”系统探讨新冠病毒肺炎的中医认识及治疗思路[J]. 四川中医,2022,40(7):15-19.
- [10] 苏凤哲,李敏,王培,等. 论痰湿在新冠肺炎发病中的作用及对策[J]. 中医临床研究,2020,12(6):68-70.
- [11] 范伏元,樊新荣,王莘智,等. 从“湿毒夹燥”谈湖南新型冠状病毒肺炎的中医特点及防治[J]. 中医杂志,2020,61(7):553-556.
- [12] 华光,蒋霞,周丽凤,等. 从“顾护脾胃”论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医药导报,2020,26(13):4-5,17.
- [13] 丁瑞丛,王峰,陆虎,等. 从脾胃探讨新型冠状病毒肺炎的诊治[J]. 中医学报,2020,35(4):726-729.
- [14] 凌江红,谢胜,申定珠,等. 基于《脾胃论》探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治[J]. 上海中医药杂志,2020,54(6):6-8.
- [15] 王怡菲,邱模炎,裴颢,等. 基于 24 个省市自治区诊疗方案的新型冠状病毒肺炎中医病因病机与证素特点探讨[J]. 天津中医药,2020,37(5):496-502.
- [16] 刘智霖,史利卿,马建岭,等. 新型冠状病毒肺炎肺脾相关病机及证治探讨[J]. 天津中医药,2020,37(4):377-382.
- [17] 陆云飞,杨宗国,王梅,等. 50 例新型冠状病毒感染的肺炎患者中医临床特征分析[J]. 上海中医药大学学报,

- 2020,34(2):17-21.
- [18] 龚新月,魏大荣,龚雪,等. 重庆市万州区80例新型冠状病毒肺炎患者临床特征及证治分析[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(7):24-28.
- [19] 谢丽霞,林苑兰. 经B超探讨新型冠状病毒肺炎对脾脏的影响[J]. 现代医药卫生,2021,37(20):3532-3534.
- [20] YANG M. Cell Pyroptosis,a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection[J]. SSRN Electronic Journal,2020(3).
- [21] HOJYO S,UCHIDA M,TANAKA K,et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality[J]. *Inflamm Regen*,2020,40(1):37.
- [22] JOSE R J,MANUEL A. COVID-19 cytokine storm;the interplay between inflammation and coagulation[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(6):e46-e47.
- [23] MEHTA P,MCAULEY D F,BROWN M,et al. COVID-19; consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*,2020,395(10229):1033-1034.
- [24] YANG X B,YU Y,XU J Q,et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan,China;a single-centered,retrospective,observational study[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(5):475-481.
- [25] MAN S M,KARKI R,KANNEGANTI T D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis,inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*,2017,277(1):61-75.
- [26] HUANG C,WANG Y,LI X,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*,2020,395(10223):497-506.
- [27] WANG D W,HU B,HU C,et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan,China[J]. *JAMA*,2020,323(11):1061-1069.
- [28] XU Z,SHI L,WANG Y J,et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(4):420-422.
- [29] TAY M Z,POH C M,R&NIA L,et al. The trinity of COVID-19;immunity,inflammation and intervention[J]. *Nat Rev Immunol*,2020,20(6):363-374.
- [30] YOKOTA S,MIYAMAE T,KUROIWA Y,et al. Novel coronavirus disease 2019(COVID-19) and cytokine storms for more effective treatments from an inflammatory pathophysiology[J]. *J Clin Med*,2021,10(4):801.
- [31] MOHANTY A,TIWARI-PANDEY R,PANDEY N R. Mitochondria;the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response[J]. *J Cell Commun Signal*,2019,13(3):303-318.
- [32] SANDHIR R,HALDER A,SUNKARIA A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2017,1863(5):1090-1097.
- [33] BREDA C N S,DAVANZO G G,BASSO P J,et al. Mitochondria as central hub of the immune system[J]. *Redox Biol*,2019,26:101255.
- [34] SETH R B,SUN L J,EA C K,et al. Identification and characterization of MAVS,a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF 3[J]. *Cell*,2005,122(5):669-682.
- [35] LIU S,FENG M,GUAN W. Mitochondrial DNA sensing by STING signaling participates in inflammation,cancer and beyond[J]. *Int J Cancer*,2016,139(4):736-741.
- [36] YABAL M,CALLEJA D J,SIMPSON D S,et al. Stressing out the mitochondria;mechanistic insights into NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Leukoc Biol*,2019,105(2):377-399.
- [37] VAZQUEZ C,HORNER S M,SULLIVAN C S. MAVS coordination of antiviral innate immunity[J]. *J Virol*,2015,89(14):6974-6977.
- [38] BELGNAOUI S M,PAZ S,HISCOTT J. Orchestrating the interferon antiviral response through the mitochondrial antiviral signaling(MAVS)adapter[J]. *Curr Opin Immunol*,2011,23(5):564-572.
- [39] XU L G,WANG Y Y,HAN K J,et al. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling[J]. *Mol Cell*,2005,19(6):727-740.
- [40] KAWAI T,TAKAHASHI K,SATO S,et al. IPS-1,an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction [J]. *Nat Immunol*,2005,6(10):981-988.
- [41] BRUNS A M,HORVATH C M. LGP2 synergy with MDA5 in RLR-mediated RNA recognition and antiviral signaling[J]. *Cytokine*,2015,74(2):198-206.
- [42] YOSHIZUMI T,IMAMURA H,TAKU T,et al. RLR-mediated antiviral innate immunity requires oxidative phosphorylation activity[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):5379.

- [43] BERNARDI P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 95.
- [44] KALKAVAN H, GREEN D R. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46-55.
- [45] BANOTH B, CASSEL S L. Mitochondria in innate immune signaling [J]. *Transl Res*, 2018, 202: 52-68.
- [46] CHEN Y Y, WANG W H, CHE L, et al. BNIP3L-dependent mitophagy promotes HBx-induced cancer stemness of hepatocellular carcinoma cells via glycolysis metabolism reprogramming [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 655.
- [47] POLCICOVA K, BADUROVA L, TOMASKOVA J. Metabolic reprogramming as a feast for virus replication [J]. *Acta Virol*, 2020, 64(2): 201-215.
- [48] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-430.
- [49] MORRIS G, BORTOLASCI C C, PURI B K, et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: a suggested model and therapeutic approach [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118166.
- [50] TAN DX, HARDELAND R. Targeting host defense system and rescuing compromised mitochondria to increase tolerance against pathogens by melatonin may impact outcome of deadly virus infection pertinent to COVID-19 [J]. *Molecules*, 2020, 25(19): 4410.
- [51] CLOONAN S M, CHOI A M. Mitochondria: sensors and mediators of innate immune receptor signaling [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 327-338.
- [52] DROMPARIS P, MICHELAKIS E D. Mitochondria in vascular health and disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75(1): 95-126.
- [53] GURUNG P, LUKENS J R, KANNEGANTI T D. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(3): 193-201.
- [54] TSCHOPP J. Mitochondria: sovereign of inflammation? [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(5): 1196-1202.
- [55] WEINBERG S E, SENA L A, CHANDEL N S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 406-417.
- [56] SAVAGE C D, LOPEZ-CASTEJON G, DENES A, et al. NLRP3-inflammasome activating DAMPs stimulate an inflammatory response in Glia in the absence of priming which contributes to brain inflammation after injury [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 288.
- [57] SAITOH T, AKIRA S. Regulation of innate immune responses by autophagy-related proteins [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(6): 925-935.
- [58] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [59] ABCOUWER S F, SHANMUGAM S, GOMEZ P F, et al. Effect of IL-1 β on survival and energy metabolism of R28 and RGC-5 retinal neurons [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(12): 5581-5592.
- [60] VAAMONDE-GARCIA C, RIVEIRO-NAVEIRA R R, VALCARCEL-ARES M N, et al. Mitochondrial dysfunction increases inflammatory responsiveness to cytokines in normal human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9): 2927-2936.
- [61] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [62] MATHEW A, LINDSLEY T A, SHERIDAN A, et al. Degraded mitochondrial DNA is a newly identified subtype of the damage associated molecular pattern (DAMP) family and possible trigger of neurodegeneration [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3): 617-627.
- [63] ZHANG Z R, XU X Z, MA J H, et al. Gene deletion of Gabarap enhances Nlrp3 inflammasome-dependent inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3517-3524.
- [64] PARIKH SM. Therapeutic targeting of the mitochondrial dysfunction in septic acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(6): 554-559.
- [65] GALLEY H F. Bench-to bedside review: targeting antioxidants to mitochondria in sepsis [J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): 230.
- [66] CHOI H M, JO S K, KIM S H, et al. Glucocorticoids attenuate septic acute kidney injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(4): 678-684.
- [67] 刘羽茜, 刘悦, 孙宇衡, 等. 基于脾脏象理论探讨脾与线粒体相关性 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1362-

1364.

- [68] 杨晔,刘悦,张帆,等. 基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性[J]. 中医杂志,2018,59(20):1742-1746.
- [69] 刘友章,宋雅芳,劳绍贤,等. 胃脘痛患者胃黏膜超微结构研究及中医“脾-线粒体相关”理论探讨[J]. 中华中医药学刊,2007,25(12):2439-2442.
- [70] 雷孝文,宋雅芳,胡芳玉. 基于线粒体融合分裂探析脾胃失调与重症肌无力的关系[J]. 中华中医药学刊,2017,35(1):127-129.
- [71] 胡芳玉,宋雅芳,雷孝文. 从线粒体生物合成及其调控信号通路探讨脾虚与重症肌无力的相关性[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(7):1379-1381.
- [72] 裴媛,李德新. 脾阳虚大白鼠横纹肌线粒体超微结构及血清肌红蛋白含量的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,1991,18(5):43-46.
- [73] 刘友章,王昌俊,周俊亮,等. 长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究[J]. 中医药学刊,2006,24(3):391-394.
- [74] 易受乡,彭艳,彭芬,等. 艾灸对脾虚大鼠小肠上皮线粒

体超微结构及呼吸链酶含量的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(29):3028.

- [75] 樊一波,文颖娟,李蒙,等. 以脾胃为中心的葛根相关配伍对糖尿病心肌病大鼠受损心肌线粒体的改善作用[J]. 陕西中医,2020,41(10):1351-1355.
- [76] PERIC I,COSTINA V,STANISAVLJEVIC A,et al. Proteomic characterization of hippocampus of chronically socially isolated rats treated with fluoxetine:depression-like behaviour and fluoxetine mechanism of action[J]. Neuropharmacology,2018,135:268-283.
- [77] 李思汉,李书楠,黄铭涵,等. 胃癌前病变“痰”“湿”证素特征研究[J]. 中华中医药杂志,2019,34(3):970-973.
- [78] 王刚,金劲松. 新型冠状病毒肺炎中医认识初探[J]. 天津中医药,2020,37(3):247-250.
- [79] 杜宏波,张耀圣,王彤,等. 肝脾辨治在新型冠状病毒肺炎诊治中的思考[J]. 世界中医药,2020,15(3):348-350.
- [80] 张稚鲲. 疫病(急性传染性疾病)古今用药特点及配伍规律研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.

(上接第1341页)

[参考文献]

- [1] 艰难梭菌感染诊断(T/CPMA 008-2020)[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(2):315-320.
- [2] EVANS C T,SAFDAR N. Current trends in the epidemiology and outcomes of clostridium difficile infection[J]. Clin Infect Dis,2015,60(2):S66-S71.
- [3] 吴媛,李文革,贾筱溪,等. 我国艰难梭菌流行特征和研究进展[J]. 疾病监测,2021,36(4):319-323.
- [4] 刘艳瑾,杜旭娜. 21例艰难梭菌相关性腹泻的临床特点分析[J]. 中国误诊学杂志,2019,14(12):541-543.
- [5] JOHNSON S,LAVERGNE V,SKINNER A M,et al. Clinical practice guideline by the infectious diseases society of America(IDSA) and society for healthcare epidemiology of America(SHEA):2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults[J]. Clin Infect Dis,2021,73(5):e1029-e1044.
- [6] PLAZA-DIAZ J,RUIZ-OJEDA F J,GIL-CAMPOS M,et al. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases[J]. Nutrients,2018,10(1):42.

- [7] 王琰冰,杨景锋. “乌梅丸又主久利”探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(8):1160-1162.
- [8] 高振坤,王兰. 乌梅丸的现代研究及其剂型改革的思路与探讨[J]. 陕西中医,2006,27(7):865-866.
- [9] 洪杏,陈一斌,张阿锦. 乌梅丸治疗 ICU 抗生素相关性腹泻临床观察[J]. 光明中医,2022,37(15):2779-2782.
- [10] 陈浩彬,林才志. 乌梅丸治疗大肠相关性疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(1):250-257.
- [11] 杜炳林,徐众森. 乌梅丸口服结合中药灌肠治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(11):2098-2101.
- [12] 雷超芳,翟昌明,马重阳,等. 王庆国教授辨治腹泻型肠易激综合征经验[J]. 西部中医药,2020,33(3):62-65.
- [13] 丁晓洁,孙喜灵,于晓飞,等. 乌梅丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(6):1296-1299,1345.
- [14] 窦佳楠,曹莹,王文萍. 大肠癌术后与化疗后腹泻的经方研究[J]. 云南中医中药杂志,2022,43(4):35-38.
- [15] 弓树德,施义. 国医大师周仲瑛运用乌梅丸治疗食管癌化疗所致寒热错杂型腹泻经验浅析[J]. 浙江中医药大学学报,2018,42(4):287-289.