

· 论著 ·

四逆汤对脓毒症患者下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的影响

黄若兰 张忠 徐慕娟 常晓 乔秋杰 王玲 孟新科

【摘要】 目的 观察四逆汤对脓毒症患者下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能的影响。方法 采用前瞻性单盲随机对照研究,将 60 例脓毒症患者按随机数字编码法随机分为对照组(20 例)、中药组(20 例)、激素组(20 例)。所有患者均给予常规治疗;中药组加用四逆汤(熟附子(先煎)15 g,干姜 15 g,炙甘草 10 g),制成 100 mL 的煎剂,每日分 2 次温服或鼻饲;激素组加用氢化可的松 200 mg/d 静脉滴注,3 组均治疗 7 d。分别于治疗前、治疗 3 d 及治疗 14 d 时取血,测定促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇水平,并观察 3 组患者对 ACTH 刺激试验的反应;同时计算急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,统计 3 d 休克复苏率及 28 d 病死率。**结果** 3 组患者对 ACTH 刺激试验差异无统计学意义($\chi^2=1.101, P=0.605$)。3 组患者治疗后 ACTH 水平逐渐下降;与治疗前比较,中药组和激素组治疗 3 d 时 ACTH 水平即明显下降 (ng/L: 29.90 ± 3.31 比 33.10 ± 3.31, 28.20 ± 2.45 比 33.30 ± 3.84, 均 $P<0.01$),而对照组治疗 14 d 时 ACTH 水平才明显下降 (ng/L: 29.40 ± 5.63 比 33.50 ± 4.89, $P<0.05$);但中药组与激素组治疗后 ACTH 水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。对照组治疗前后皮质醇水平变化不明显;中药组和激素组皮质醇水平呈先上升后下降趋势,治疗 3 d 时皮质醇水平均明显高于治疗前 ($\mu\text{g/L}$: 343.04 ± 31.20 比 294.70 ± 42.10, 331.25 ± 42.80 比 280.36 ± 38.10, 均 $P<0.01$)和对照组 ($\mu\text{g/L}$: 291.61 ± 41.50, 均 $P<0.01$);但中药组与激素组治疗后皮质醇水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。对照组、中药组和激素组治疗 14 d APACHE II 评分均较治疗前明显下降(分: 16.8 ± 5.1 比 20.1 ± 4.3, 13.4 ± 3.2 比 18.3 ± 3.8, 15.1 ± 2.5 比 19.5 ± 4.0, 均 $P<0.01$),且中药组较对照组下降显著 ($P<0.05$)。对照组、中药组和激素组在降低患者 28 d 病死率 [35.0% (7/20)、25.0% (5/20)、20.0% (4/20)]、提高 3 d 休克复苏率 [40.0% (8/20)、70.0% (14/20)、60.0% (12/20)] 方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 四逆汤能提高脓毒患者早期皮质醇水平,降低 ACTH,有效改善病情严重程度,提高应激状态下机体下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的功能,但对病死率无影响。

【关键词】 四逆汤; 脓毒症; 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴; 肾上腺皮质激素; 皮质醇

Effect of Sini decoction on function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with sepsis Huang Ruolan*, Zhang Zhong, Xu Mujuan, Chang Xiao, Qiao Qiuji, Wang Ling, Meng Xinke. *Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, Guangdong, China
Corresponding author: Meng Xinke, Department of Emergency, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong, China, Email: minimi007@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of Sini decoction on function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with sepsis. **Methods** A prospective single-blind randomized controlled trial was conducted. 60 septic patients were divided into three groups with the method of random number table, 20 cases in the control group, 20 in the Chinese herb group, and 20 in corticoid group. All of them received routine treatment. Patients in Chinese herb group were given Sini decoction in addition (decoction of monkshood 15 g, dried ginger 15 g, honey-fried licorice 10 g) 100 mL/d orally or by nasal feeding, while patients in corticoid group were given hydrocortisone 200 mg/d intravenously instead, both for 7 days. Before the treatment, 3 days and 14 days after treatment, blood was collected to determine the levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol, and the result of ACTH stimulating test was observed. At the same time, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was recorded, and 3-day shock recovery rate and 28-day death rate were also compared among these groups. **Results** None of the three groups showed different result in ACTH stimulating test ($\chi^2=1.101, P=0.605$). ACTH in three groups was gradually decreased. Compared with that before treatment, ACTH in Chinese herb group and corticoid groups began to decrease obviously on day 3 (ng/L: 29.90 ± 3.31 vs. 33.10 ± 3.31, 28.20 ± 2.45 vs. 33.30 ± 3.84, both $P<0.01$), while in control group declined ACTH appeared later (on day 14) compared with before treatment (ng/L: 29.40 ± 5.63 vs. 33.50 ± 4.89, $P<0.05$). No obvious difference in ACTH level was showed between the Chinese herb group and the cortical group (both $P>0.05$). Cortisol level in both Chinese herb and cortical groups showed a raise-fall biphasic trend while there was no change in the control. The cortisol levels on day 3 in Chinese herb and cortical groups were much higher than that before treatment ($\mu\text{g/L}$: 343.04 ± 31.20 vs. 294.70 ± 42.10, 331.25 ± 42.80 vs. 280.36 ± 38.10, both $P<0.01$) and that of control

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.012

基金项目:广东省深圳市医药卫生科技计划项目(201202037)

作者单位:518033 广东,深圳市中医院重症医学科(黄若兰、张忠、徐慕娟、常晓、乔秋杰、王玲);518035 广东,深圳市第二人民医院急诊科(孟新科) 通信作者:孟新科,Email: minimi007@126.com

group ($\mu\text{g/L}$: 291.61 ± 41.50 , both $P < 0.01$), though no significant statistical difference was observed between two groups (both $P > 0.05$). APACHE II score on day 14 in control, Chinese herb and cortisol groups was significantly lower than that before treatment (16.8 ± 5.1 vs. 20.1 ± 4.3 , 13.4 ± 3.2 vs. 18.3 ± 3.8 , 15.1 ± 2.5 vs. 19.5 ± 4.0 , all $P < 0.01$), and the score was much lower in Chinese herb group comparing with that of control group ($P < 0.05$). No statistical difference was observed among control, Chinese herb and cortisol groups in lowering 28-day death rate [35.0% (7/20), 25.0% (5/20), 20.0% (4/20)] and improving 3-day shock recovery rate [40.0% (8/20), 70.0% (14/20), 60.0% (12/20), all $P > 0.05$]. **Conclusions** Sini decoction could elevate cortisol while lower ACTH at the early stage of sepsis. Sini decoction could also effectively improve symptoms and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in septic patients without affecting death rate.

[Key words] Sini decoction; Sepsis; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Adrenocorticotropic hormone; Cortisol

脓毒症是在严重感染、创伤、烧伤等因素诱发下引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是临床常见的急危重症^[1-2]。脓毒症时内分泌系统功能可发生明显的变化,其中下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活及分泌变化被认为是机体对抗脓毒症的主要机制之一^[3-5],部分脓毒症患者可出现相对性肾上腺皮质功能不全(RAI)的表现,但目前是否应用激素仍有诸多争议^[6-8]。我们在临床上观察到四逆汤对脓毒症患者有一定疗效,本研究通过观察药物对患者 HPA 轴的影响,探讨其治疗脓毒症的机制。

1 资料与方法

1.1 病例来源:采用前瞻性单盲随机对照研究,选择 2010 年 12 月至 2012 年 12 月在深圳市中医院重症监护病房(ICU)住院且符合纳入标准的脓毒症患者 60 例。

西医诊断符合 2001 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议对 SIRS 和感染性休克的定义^[1,9]。按中医证候诊断标准^[10-11]分为阳风暴脱证和阳气虚脱证。

1.1.1 纳入标准:符合西医诊断标准,同时有 1 个或 1 个以上中医证候诊断标准所示证候。

1.1.2 排除标准:年龄 < 18 岁或 > 80 岁;近 3 个月内使用过免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者;妊娠者;原发性肾上腺功能不全或有自身免疫性疾病者;有产后大出血病史者;有肾上腺肿瘤病史者;慢性疾病终末期出现全身衰竭者;已入选其他研究者。

试验过程符合深圳市中医院伦理委员会所制定的伦理学标准,且已获得该委员会的批准,经由患者本人或直系亲属签署知情同意书。

1.2 病例一般情况及分组:以随机数字表编码将 60 例入选患者分为 3 组。对照组 20 例中男性 12 例,女性 8 例;年龄 24 ~ 73 岁,平均(55.7 ± 17.3)岁。中药组 20 例中男性 13 例,女性 7 例;年龄 33 ~ 75 岁,平均(54.7 ± 14.9)岁。激素组 20 例中男性 10 例,女性 10 例;年龄 25 ~ 80 岁,平均(53.9 ± 17.6)岁。3 组患

者性别、年龄比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),基线资料均衡,有可比性。

1.3 治疗方法:对照组参照“拯救脓毒症运动”(SSC)2008 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[1]进行常规治疗。中药组在常规治疗基础上加四逆汤[熟附子(先煎)15 g,干姜 15 g,炙甘草 10 g;深圳市中医院精品中药房提供,由煎药室浓煎制成密封包装 100 mL 的煎剂],每日 1 剂,上下午分 2 次温服或鼻饲,共 7 d。激素组在常规治疗基础上加氢化可的松 200 mg/d 静脉滴注,共 7 d。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 各器官功能指标:于患者治疗前、治疗 3 d、治疗 14 d(治疗结束后 7 d)分别记录血压、心率、血乳酸、血糖、肌酐、白蛋白、C-反应蛋白(CRP)及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分,填写临床观察记录表。

1.4.2 肾上腺皮质功能:取患者清晨静脉血,常规下 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min,取上清液,采用放射免疫法检测皮质醇,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测促肾上腺皮质激素(ACTH)水平,在 24 h 内同步完成。试剂盒购自北京普尔伟业生物科技有限公司,严格按试剂盒操作要求进行检测。

1.4.3 ACTH 刺激试验:在患者确诊为脓毒症后 1 d,取其清晨静脉血,依次给患者静脉注射地塞米松 3 mg、ACTH 1 μg ^[12-13],于给药后 30 min 和 60 min 再次取血查皮质醇浓度。操作按试剂盒说明书要求进行,批内和批间变异系数均 $< 10\%$ 。

1.5 疗效评价指标:以 3 d 休克复苏率、28 d 病死率作为疗效评价指标,比较 3 组患者的疗效差异及肾上腺功能变化情况。

1.6 统计学处理:采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内、组间比较采用独立样本的 t 检验或配对 t 检验、单因素方差分析;计数资料分析采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者器官功能指标及疗效(表 1):3 组血乳酸、血糖、肌酐、白蛋白、CPR 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。3 组间 28 d 病死率差异无统计学意义($q=1.193, P=0.554$)。中药组及激素组 3 d 休克复苏率略高于对照组($q=3.801, P=0.150$)。

表 1 不同治疗方法 3 组脓毒症患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [例(%)]	3 d 休克复苏 率[例(%)]
		男性	女性			
对照组	20	12	8	55.7 ± 17.3	35.0(7)	40.0(8)
中药组	20	13	7	54.7 ± 14.9	25.0(5)	70.0(14)
激素组	20	10	10	53.9 ± 17.6	20.0(4)	60.0(12)
检验值		$\chi^2=3.101$		$F=1.787$	$q=1.193$	$q=3.801$
P 值		0.805		0.084	0.554	0.150

2.2 ACTH 刺激试验: 对照组有 2 例患者拒绝进行 ACTH 刺激试验,其余两组各 1 例。以 ACTH 刺激后 30 min 和 60 min 皮质醇浓度的最高值 $\geq 250 \mu\text{g/L}$ 为肾上腺皮质反应良好的诊断标准^[11-14]。ACTH 刺激试验结果显示,对照组无反应 13 例,有反应 5 例;中药组无反应 10 例,有反应 9 例;激素组无反应 12 例,有反应 7 例。患者对 ACTH 刺激试验的结果组间比较差异无统计学意义($\chi^2=1.101, P=0.605$)。

2.3 四逆汤对 ACTH 及皮质醇水平的影响(表 2)

2.3.1 ACTH:3 组患者治疗后 ACTH 水平均呈逐渐下降趋势。与治疗前比较,对照组 ACTH 水平于治疗 14 d 时明显下降,中药组及激素组均于治疗 3 d 时明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。中药组与激素组治疗后 ACTH 水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 2 四逆汤对脓毒症患者 ACTH、皮质醇水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ACTH(ng/L)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 14 d
对照组	20	33.50 ± 4.89	34.10 ± 5.45	29.40 ± 5.63 ^b
中药组	20	33.10 ± 3.31	29.90 ± 3.31 ^{ac}	22.10 ± 2.97 ^{ac}
激素组	20	33.30 ± 3.84	28.20 ± 2.45 ^{ac}	23.50 ± 4.89 ^{ac}
F 值		0.092	11.831	20.323
P 值		0.912	0.000	0.000

组别	例数	皮质醇($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 14 d
对照组	20	287.46 ± 34.60	291.61 ± 41.50	282.58 ± 37.40
中药组	20	294.70 ± 42.10	343.04 ± 31.20 ^{ac}	306.76 ± 41.90
激素组	20	280.36 ± 38.10	331.25 ± 42.80 ^{ac}	292.69 ± 35.40
F 值		0.703	10.485	2.041
P 值		0.499	0.000	0.139

注:ACTH 为促肾上腺皮质激素;与本组治疗前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.01$

2.3.2 皮质醇: 对照组治疗前后皮质醇水平变化不大,差异无统计学意义。中药组与激素组治疗后皮质醇水平呈先上升后下降的趋势,治疗 3 d 时皮质醇水平明显高于治疗前(均 $P<0.01$);治疗 14 d 时降至治疗前水平。中药组与激素组治疗后皮质醇水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4 四逆汤对 APACHE II 评分的影响(表 3):3 组治疗后 APACHE II 评分均较治疗前明显下降(均 $P<0.01$);其中仅中药组 APACHE II 评分较对照组下降显著($P<0.05$)。

表 3 四逆汤对脓毒症患者 APACHE II 评分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗 14 d		
对照组	20	20.1 ± 4.3	16.8 ± 5.1 ^a	4.915	0.000
中药组	20	18.3 ± 3.8	13.4 ± 3.2 ^{ab}	5.833	0.000
激素组	20	19.5 ± 4.0	15.1 ± 2.5 ^a	4.852	0.000
F 值		0.934	3.502		
P 值		0.399	0.037		

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II;与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

神经-内分泌-免疫网络学说认为,神经-内分泌系统与免疫在结构和功能上均联系密切,应激状态下两者之间双向联系的分子介质是多种激素、神经肽及细胞因子,HPA 轴在其中起重要作用^[15-16]。HPA 轴活化导致皮质醇水平增高可能是抗炎反应的主要原因^[17-18]。目前认为脓毒症的本质是 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征(CARS)失衡,故而 HPA 轴功能在脓毒症发生发展中具有重要地位^[18-19]。有研究显示,ACTH、内源性皮质醇水平及 HPA 轴的反应性与患者预后呈正相关^[20]。

研究显示,大多数脓毒症患者血浆皮质醇浓度正常或偏高,但相对于机体需要仍然处于相对不足的状态,故称为 RAI^[21-23]。本研究采用经典的 ACTH 刺激试验观察了 3 组患者的肾上腺皮质功能,结果显示出现 RAI 的概率在 55%~70%,各组差异无统计学意义。根据目前的研究推测,其主要机制是脓毒症期间大量细胞因子和炎症介质的释放导致 ACTH、促皮质激素释放激素(CRH)和皮质醇合成降低及释放减少,肾上腺皮质对 ACTH 的敏感性下降,皮质醇受体对皮质醇耐受等^[24-25]。事实上,激素替代治疗应用于感染性休克患者的历史已超过 50 年,至今仍有争议^[23,26-27]。对于脓毒症患者,激素替代仅能增加血中皮质醇浓度,改变不了皮质醇受体的敏感

性及 HPA 轴的状态,同时还可导致高血糖、高血压、应激性溃疡、骨质疏松,增加感染风险等不良反应,故在临床上应用还受到一定程度的限制^[28]。

近年来国内学者采用中西医结合的方法防治脓毒症及脓毒性休克取得了一定成绩。中药可通过多环节、多靶点、多成分等综合效应发挥作用。四逆汤是回阳救逆的代表方,主治阳气衰微,阴寒内盛。研究表明:四逆汤有抗休克、强心、改善微循环以及对病理状态下的机体有抗炎、免疫调节等多种药理作用^[29]。本研究使用四逆汤的脓毒症患者 ACTH、皮质醇的变化趋势与使用激素的脓毒症患者相似,且与常规治疗比较差异具有统计学意义,ACTH 的变化尤以治疗 14 d 明显;而皮质醇在治疗 3 d 即明显上升,并在治疗结束后缓慢下降,提示四逆汤在该类阳气暴脱的患者中具有类激素作用,ACTH 的下降延迟可能与 HPA 轴的反馈抑制机制有关。3 组患者 APACHE II 评分均较治疗前明显下降,提示治疗有效;其中仅中药组较对照组下降显著,提示四逆汤有类激素作用,在脓毒症治疗中可能发挥作用。

中医学认为,肾为元阴元阳之所系,肾阳亦为一身阳气之本,明代张景岳提出“五脏之阳气,非此不能发”,肾的推动、温煦、固化、加速机体的新陈代谢,与现代医学理论中 HPA 轴维持人体生理功能的机制很类似。本研究结果也提示,四逆汤与小剂量激素在改善 3 d 休克复苏率、28 d 病死率上作用相当。由于本研究纳入的病例尚少,上述结论是否具有可重复性,两者对血糖、血压、体温、白细胞、免疫功能、细胞因子等方面的影响均还需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (1): 17-60.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165-228.
- [3] Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(12): 1319-1326.
- [4] de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, et al. Relative adrenal insufficiency: an identifiable entity in nonseptic critically ill patients? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(5): 732-739.
- [5] 崔娜, 刘大为, 王郝, 等. 严重感染患者下丘脑-垂体-靶腺轴功能的早期改变 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(6): 332-335.
- [6] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(8): 727-734.
- [7] Chaudhury P, Marshall JC, Solomkin JS. CAGS and ACS evidence based reviews in surgery. 35: Efficacy and safety of low-dose hydrocortisone therapy in the treatment of septic shock [J]. *Can J Surg*, 2010, 53(6): 415-417.
- [8] Batzofin BM, Sprung CL, Weiss YG. The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25 (5): 735-743.
- [9] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(4): 536-555.
- [10] 吴海云, 危成筠, 朱广卿, 等. 老年严重脓毒症患者肾上腺皮质功能与中医证型的关系 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(3): 133-136.
- [11] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 194-197.
- [12] Streeten DH. What test for hypothalamic-pituitary-adrenocortical insufficiency? [J]. *Lancet*, 1999, 354(9174): 179-180.
- [13] Moraes RB, Friedman G, Tonietto T, et al. Comparison of low and high dose cosyntropin stimulation tests in the diagnosis of adrenal insufficiency in septic shock patients [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(4): 296-301.
- [14] Burry L, Little A, Hallett D, et al. Detection of critical illness-related corticosteroid insufficiency using 1 µg adrenocorticotropic hormone test [J]. *Shock*, 2013, 39(2): 144-148.
- [15] 于泳浩, 崔乃强, 傅强, 等. 脓毒症患者促炎/抗炎反应和下丘脑-垂体-肾上腺轴变化与脓毒性休克预后的关系 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(7): 470-473.
- [16] Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96 (6): 1095-1105.
- [17] 黄伟, 万献尧. 重症医学 2012 回顾与展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(1): 8-13.
- [18] 王书鹏, 李刚. β 肾上腺素能在脓毒症中调节作用的新进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 505-508.
- [19] 宋菲, 刘雅莉, 杨克虎, 等. 粒细胞-单核细胞集落刺激因子治疗脓毒症疗效的系统评价 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(5): 294-298.
- [20] 于泳浩, 傅强, 任书琴, 等. 大承气颗粒对重型脓毒症神经内分泌功能的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2005, 11(6): 461-463.
- [21] Martin LG, Groman RP. Relative adrenal insufficiency in critical illness [J]. *J Veter Em Crit Care*, 2004, 14(3): 149-157.
- [22] 张玉想, 李宏山, 马朋林. 脓毒症早期大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴超微结构变化与功能的关系 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(5): 286-289.
- [23] Yarema TC, Yost S. Low-dose corticosteroids to treat septic shock: a critical literature review [J]. *Crit Care Nurse*, 2011, 31 (6): 16-26.
- [24] Cohen J, Venkatesh B. Relative adrenal insufficiency in the intensive care population; background and critical appraisal of the evidence [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38 (3): 425-436.
- [25] Walker ML, Owen PS, Sampson C, et al. Incidence and outcomes of critical illness-related corticosteroid insufficiency in trauma patients [J]. *Am Surg*, 2011, 77(5): 579-585.
- [26] Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al. Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: a pilot study comparing 3 days with 7 days [J]. *Respirology*, 2011, 16 (7): 1088-1095.
- [27] Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 47-56.
- [28] Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, et al. The effects of moderate-dose steroid therapy in sepsis: A placebo-controlled, randomized study [J]. *J Res Med Sci*, 2011, 16(11): 1410-1421.
- [29] 刘平, 葛迎春, 马天舒. 四逆汤类方药理研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(2): 248-251.

(收稿日期: 2013-06-07) (本文编辑: 李银平)