

泻火解毒法对竹叶青蛇伤 血管内皮细胞炎性因子的影响

何卫东 文丹 吴晖 王华新 翁淑琴 邵丹 高芳琳 陈腾飞 王一

(福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004)

【摘要】目的 研究泻火解毒法对竹叶青蛇伤血管内皮细胞炎性因子的影响。**方法** ① 动物实验:选择 50 只健康新西兰大白兔,根据计算机统计软件产生的随机数分为 5 组,每组 10 只。采用经兔右后腿皮下注射 0.75 mL/kg 竹叶青蛇毒液的方法复制竹叶青蛇伤动物模型;对照组经兔右后腿皮下注射等量生理盐水。制模后 6 h,低、中、高剂量蛇伤胶囊组给予蛇伤胶囊,剂量分别为 174、348 和 522 mg·kg⁻¹·d⁻¹,使用时以生理盐水稀释为 17.4、34.8 和 52.2 g/L 的药液,灌胃量则均为 10 mL·kg⁻¹·d⁻¹;对照组和模型组灌胃等量生理盐水;各组均每日灌胃 1 次,连续 1 周。于末次灌胃后 24 h 经耳缘静脉取血,分离血清,用五分类血细胞计数仪检测血中白细胞计数(WBC)和单核细胞(MO)数;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。② 细胞实验:用 MEM 培养液培养人脐静脉内皮细胞(HUVEC)24 h 后更换培养液并按随机数字表法分为 5 组,每组 10 个样本。采用细胞中加入 5 mg/L 竹叶青蛇毒液的方法复制竹叶青蛇毒细胞模型。培养 6 h 后,空白对照组和模型组给予 10% 正常兔血清培养液,低、中、高剂量蛇伤胶囊组分别加 5%、10% 和 15% 含中药兔血清继续培养。培养 72 h 后,收集细胞培养液,用 ELISA 试验检测 HUVEC 培养液中 IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α 水平。**结果** 模型组血 WBC、MO、IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α 和 HUVEC 培养液中 IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α 水平均较对照组明显升高,随着药物剂量增加,低、中、高剂量蛇伤胶囊组上述指标均较模型组下降,以中剂量蛇伤胶囊组降低更显著〔血清:WBC(×10⁹/L)为 9.03±2.16 比 12.11±4.38,MO(×10⁹/L)为 0.44±0.18 比 0.63±0.16,IL-1(ng/L)为 92.46±9.46 比 110.80±29.78,IL-2(ng/L)为 92.11±17.55 比 112.0±18.83,IL-6(ng/L)为 481.73±147.12 比 667.26±226.41,TNF-α(ng/L)为 7.12±2.96 比 9.41±1.76;HUVEC 培养液:IL-1(ng/L)为 56.76±10.37 比 75.80±22.49,IL-2(ng/L)为 76.77±13.73 比 92.80±17.82,IL-6(ng/L)为 231.70±107.91 比 413.25±178.65,TNF-α(ng/L)为 223.98±30.31 比 252.86±30.75,均 P<0.05〕。**结论** 竹叶青蛇毒可造成血管内皮细胞炎性损伤;泻火解毒法可治疗竹叶青蛇伤血管内皮炎性损伤。

【关键词】 泻火解毒法; 蛇伤胶囊; 竹叶青蛇伤; 血管内皮细胞; 炎性因子

Influence of purging fire and removing toxin therapy on levels of vascular endothelial cell inflammatory factors in trimeresurus stejnegeri bites He Weidong, Wen Dan, Wu Hui, Wang Huaxin, Weng Shuqin, Shao Dan, Gao Fanglin, Chen Tengfei, Wang Yi. People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, Fujian, China

Corresponding author: Wen Dan, Email: wendanfz@163.com

【Abstract】Objective To investigate the influence of traditional Chinese medicine (TCM) purging fire and removing toxin therapy on levels of vascular endothelial cell inflammatory factors in trimeresurus stejnegeri bites. **Methods** ① Animal experiment: fifty healthy New Zealand white rabbits were chosen. According to random numbers generated by software, they were divided into five groups with 10 animals in each group. Snake venom 0.75 mL/kg was injected into the subcutaneous tissues of rabbits' right hind leg to reproduce the models of trimeresurus stejnegeri bites. And the same volume of normal saline was injected into the same site of rabbits in the control group. 6 hours after model establishment, the rabbits in low, middle and high dose Sheshang capsule groups received 174, 348 and 522 mg·kg⁻¹·d⁻¹ of the capsule respectively; capsules were dissolved in normal saline to make liquids with 17.4, 34.8 and 52.2 g/L Sheshang capsule and the volume of gavage was 10 mL·kg⁻¹·d⁻¹ in the three groups. The same volume of normal saline was given to the control and model groups; the gavage was given once daily for a week. Twenty-four hours after the last gavage, the blood of the rabbits was collected through auricular vein and the serum was separated. The numbers of white blood cells (WBC) and mononuclear cells (MO) were measured by the blood cell counter. The levels of interleukins (IL-1, IL-2, IL-6) and tumor necrosis factor - α (TNF-α) of rabbit serum were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). ② Cell experiment: the human umbilical venous endothelial cell (HUVEC) was cultured with MEM. After culture for 24 hours, the medium was replaced and the cells were randomly divided by using random number table into five groups with 10 samples in each group. The trimeresurus stejnegeri bite models were reproduced by culturing the cells with 5 mg/L snake venom. After culture for 6 hours, the cells of blank and model groups received 10% blank normal rabbit serum cultural media for further culture, while the cells of low, middle and high dose Sheshang capsule groups received rabbit serum containing 5%, 10% and 15% traditional Chinese medicine respectively

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.019

基金项目: 国家自然科学基金(81302978); 福建省自然科学基金(2012J01379); 福建中医药大学管课题重点学科项目(X2014033- 学科, X2014034- 学科, X2014035- 学科)

通讯作者: 文丹, Email: wendanfz@163.com

for further culture. After culture for 72 hours, the medium was collected for measurements of the levels of IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α by ELISA. **Results** The levels of WBC, MO in blood and IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α in the serum and HUVEC medium in the model group were all higher than those in the control group. Along with the increase of dosage of the capsule, the contents of the above indexes in low, middle and high dose Sheshang capsule groups were all decreased compared with those in the model group. And the degrees of descent in the middle dose Sheshang capsule group were the most significant [in blood: WBC ($\times 10^9/L$) was 9.03 ± 2.16 vs. 12.11 ± 4.38 , MO ($\times 10^9/L$) was 0.44 ± 0.18 vs. 0.63 ± 0.16 ; in serum: IL-1 (ng/L) was 92.46 ± 9.46 vs. 110.80 ± 29.78 , IL-2 (ng/L) was 92.11 ± 17.55 vs. 112.00 ± 18.83 , IL-6 (ng/L) was 481.73 ± 147.12 vs. 667.26 ± 226.41 , TNF- α (ng/L) was 7.12 ± 2.96 vs. 9.41 ± 1.76 ; in the HUVEC medium: IL-1 (ng/L) was 56.76 ± 10.37 vs. 75.80 ± 22.49 , IL-2 (ng/L) was 76.77 ± 13.73 vs. 92.80 ± 17.82 , IL-6 (ng/L) was 231.70 ± 107.91 vs. 413.25 ± 178.65 , TNF- α (ng/L) was 223.98 ± 30.31 vs. 252.86 ± 30.75 , all $P < 0.05$]. **Conclusions** Trimeresurus stejnegeri venom may damage vascular endothelial cells by causing inflammatory response; the TCM therapy of purging fire and removing toxin can treat inflammatory injury of vascular endothelial cells induced by Trimeresurus stejnegeri snakebites.

【Key words】 The therapy of purging fire and removing toxin; Sheshang capsule; Trimeresurus stejnegeri bite; Vascular endothelial cells; Inflammatory factors

本课题组前期的研究表明,竹叶青蛇毒可损伤血管内皮细胞,而泻火解毒法代表方蛇伤胶囊可改善竹叶青蛇伤的血管内皮细胞损伤^[1-2],其机制与激活凝血系统有关^[3];但是否还有其他机制参与其中尚未完全阐明。本研究通过观察蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤兔白细胞计数(WBC)、单核细胞(MO)数量及血管内皮细胞炎性因子白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等的影响,探讨泻火解毒法治疗竹叶青蛇伤血管内皮细胞损伤的作用机制。

1 材料及方法

1.1 主要实验材料: 5个月龄新西兰兔20只,体重2.0~2.5 kg,购自福建中医药大学,实验动物许可证号:SYXK(闽)2009-0001。中成药蛇伤胶囊为院内制剂(闽药制字Z06106044),由大黄、京大戟、山豆根、蚤休、雄黄、冰片等组成,每粒0.37 g,每瓶50粒,5粒/次,每日4次。人脐静脉内皮细胞(HUVEC)由中南大学细胞生物学研究室提供,竹叶青蛇毒冻干粉购自福州万隆生物技术有限公司。胎牛血清、MEM培养液、胰酶、磷酸盐缓冲液(PBS)为美国HyClone公司产品。TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6检测试剂盒购自上海拜沃生物科技有限公司。酶标仪EXL 808为美国BioTek产品;CELL-DYN 3700五分类血细胞计数仪为美国Abbott公司产品。

1.2 研究分组及给药方法

1.2.1 动物实验: 选择50只健康新西兰大白兔,根据计算机统计软件产生的随机数字分为5组,对照组、模型组和低、中、高剂量蛇伤胶囊组,每组10只。采用经兔右后腿皮下注射0.75 mL/kg竹叶青蛇毒液的方法^[3]复制竹叶青蛇伤动物模型;对照组经兔右后腿皮下注射等量生理盐水。制模后6 h,低、中、高剂量蛇伤胶囊组分别给予蛇伤胶囊

174、348和522 mg·kg⁻¹·d⁻¹(使用时以生理盐水稀释为17.4、34.8和52.2 g/L的药液),灌胃量均为10 mL·kg⁻¹·d⁻¹;对照组和模型组灌胃等量生理盐水。各组均每日灌胃1次,连续1周。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2.2 细胞实验: 用MEM培养液培养HUVEC 24 h后更换培养液,并按随机数字表法分为5组,每组10个样本。参照前期研究方法^[2]复制竹叶青蛇毒细胞模型。培养6 h后,空白对照组和模型组给予MEM培养液;低、中、高剂量蛇伤胶囊组分别加5%、10%和15%含中药兔血清继续培养。含药血清及竹叶青蛇毒液制备方法参照文献[3-6]方法进行。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血TNF- α 、WBC、MO、IL-1、IL-2、IL-6水平测定: 末次灌胃后24 h经兔耳缘静脉取血并分离血清,用五分类血细胞计数仪检测动物血中WBC、MO数;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6水平。

1.3.2 HUVEC细胞培养液中TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6水平测定: 培养72 h后,收集细胞培养液,用ELISA试剂盒检测HUVEC细胞培养液中TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6水平。

1.4 统计学处理: 使用SPSS 19.0软件处理数据,服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5组兔血WBC、MO、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6水平比较(表1): 模型组血WBC、MO、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6水平均较对照组明显升高;低、中、高剂量蛇伤胶囊组上述指标均较模型组下降,且以中剂量蛇伤胶囊组的降低更显著(均 $P < 0.05$)。

表 1 5 组兔血 WBC、MO、TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 水平比较(̄x ± s)

组别	动物数(例)	WBC(×10 ⁹ /L)	MO(×10 ⁹ /L)	TNF-α (ng/L)	IL-1 (ng/L)	IL-2 (ng/L)	IL-6 (ng/L)
空白对照组	10	8.79 ± 1.77	0.42 ± 0.23	5.91 ± 2.05	86.12 ± 15.12	91.84 ± 19.96	418.75 ± 147.13
模型组	10	12.11 ± 4.38 ^a	0.63 ± 0.16 ^a	9.41 ± 1.76 ^b	110.80 ± 29.78 ^b	112.00 ± 18.83 ^a	667.26 ± 226.41 ^b
低剂量蛇伤胶囊组	10	10.59 ± 2.51	0.47 ± 0.22	9.03 ± 2.59	104.75 ± 10.31	98.36 ± 13.97	615.71 ± 142.94
中剂量蛇伤胶囊组	10	9.03 ± 2.16 ^c	0.44 ± 0.18 ^c	7.12 ± 2.96 ^c	92.46 ± 9.46 ^c	92.11 ± 17.55 ^c	481.73 ± 147.12 ^c
高剂量蛇伤胶囊组	10	9.68 ± 3.08	0.48 ± 0.23	7.77 ± 2.49	97.72 ± 10.95	97.59 ± 14.40	526.14 ± 253.43

注:与空白对照组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与模型组比较,^cP<0.05

表 2 5 组 HUVEC 培养液中 IL-1、IL-2、IL-6、TNF-α 水平比较(̄x ± s)

组别	样本(瓶)	TNF-α (ng/L)	IL-1 (ng/L)	IL-2 (ng/L)	IL-6 (ng/L)
空白对照组	10	201.90 ± 39.96	52.22 ± 14.15	72.52 ± 19.29	214.73 ± 65.90
模型组	10	252.86 ± 30.75 ^a	75.80 ± 22.49 ^a	92.80 ± 17.82 ^a	413.25 ± 178.65 ^a
低剂量蛇伤胶囊组	10	238.33 ± 23.33	66.75 ± 11.62	79.70 ± 12.51	318.67 ± 115.71
中剂量蛇伤胶囊组	10	223.98 ± 30.31 ^b	56.76 ± 10.37 ^c	76.77 ± 13.73 ^b	231.70 ± 107.91 ^c
高剂量蛇伤胶囊组	10	239.61 ± 27.82	65.72 ± 11.41	78.99 ± 16.91	324.95 ± 81.42

注:与空白对照组比较,^aP<0.01;与模型组比较,^bP<0.05,^cP<0.01

2.2 5 组 HUVEC 培养液中 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 水平比较(表 2):模型组 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 水平均较空白对照组明显升高,低、中、高剂量蛇伤胶囊组上述指标均较模型组下降(P<0.05 或 P<0.01),且以中剂量蛇伤胶囊组的降低更显著。

3 讨论

竹叶青蛇产生的毒素是血循毒,与中华眼镜蛇比,该种毒蛇咬伤患者局部炎症反应显著,伤处红肿、发热,伴有剧痛,可有组织坏死,严重者出现全身炎症反应^[7]。研究表明,蛇伤患者 TNF-α、IL-1、IL-6 等炎症因子水平的升高^[8-12]。炎症反应重要的功能是将炎性细胞输送至炎症病灶,白细胞渗出是炎症反应最重要的特征。血管内皮损伤时产生的大量 TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6 等炎症因子,活化核转录因子-κB(NF-κB),单独或与其他因子协同作用使细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管黏附分子-1(VCAM-1)、E 选择素(CD62E)表达增加^[13-19]。白细胞借助 ICAM-1 和 VCAM-1 黏附于内皮细胞,并以阿米巴运动的方式从血管内皮细胞缝隙中逸出,先游出的中性粒细胞能释放单核细胞趋化因子引起单核细胞的游出,巨噬细胞炎症蛋白对巨噬细胞有趋化作用,游出的白细胞在趋化因子作用下移向炎症病灶,即白细胞聚集、浸润,从而导致局部炎症的发生^[18-20]。

目前,西医治疗蛇伤主要是处理伤口、防治皮肤软组织肿胀坏死^[21]、全身对症处理^[11]、及时运用相应的抗蛇毒血清^[22],但是目前常常缺乏相应的特异性抗血清。张宽民^[23]曾报道陕西关中地区蝮蛇咬伤患者由于缺乏相应蛇毒血清而得不到及时有效的

救治。近年来,随着血液净化技术的普及,越来越多的医院采取血液净化治疗重度毒蛇咬伤患者^[24],尤其是伴有呼吸衰竭^[25]、合并急性肾衰竭^[26-27]的重度患者。但是,血液净化技术要求高、费用也较高,基层医院患者难以承受,尤其在欠发达国家和地区,这种情况更为严峻^[28-30]。中医药治疗毒蛇咬伤历史悠久,使用方便,价格低廉,具有一定的优势。中医学认为,竹叶青蛇伤属于火毒证,治疗应以泻火解毒法为主。现代药理学研究发现,泻火解毒法代表方蛇伤胶囊其药物组成中多数单味药物的有效成分具有抗血管内皮炎症损伤的作用,如大黄所含的大黄素具有抗炎作用^[31]。体外实验证实,大黄素能抑制内毒素诱导的 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等炎症细胞因子的分泌;TNF-α 可活化血管内皮细胞中的 NF-κB,而用大黄素预处理可剂量-时间依赖性抑制血管内皮细胞的这一活化^[32]。京大戟抗炎作用的机制是其提取液通过抑制相关组织血管的通透性使渗出液减少,从而发挥其抗炎功效^[33]。蚤休所含的蚤休总皂苷通过使内皮细胞合成和释放内皮素(ET-1)减少,从而起到保护内皮细胞的作用,蚤休醇提取物对内皮细胞氧化损伤也有保护作用^[34];蚤休对脑出血后神经细胞损伤具有保护作用,其机制可能与减少 ICAM-1 和 TNF-α 的产生,抑制炎症反应有关^[35]。山豆根主要含有生物碱、黄酮、皂苷类化合物及多糖等活性成分,具有抗炎、抗肿瘤的作用^[36]。杜士明等^[37]研究表明,山豆根水提物对急性炎症有显著的抑制作用。雄黄和含雄黄复方能抑制病理状态下炎性介质 TNF-α、IL-1、IL-6 的过度释放,是“解毒”功效的途径之一^[38]。

本课题组前期的研究表明,泻火解毒法代表方蛇伤胶囊可有效治疗竹叶青蛇伤患者,尤其对改善患者的凝血功能有很大的影响^[39]。其机制是竹叶青蛇毒可损伤血管内皮细胞形态结构和功能,甚至导致细胞死亡;而泻火解毒法代表方蛇伤胶囊可改善竹叶青蛇伤血管内皮细胞损伤^[40]。本研究发现,体内外实验中模型组 TNF- α 、WBC、MO、IL-1、IL-2、IL-6 水平均较对照组明显增加,适量的蛇伤胶囊可减少 TNF- α 、WBC、MO、IL-1、IL-2、IL-6 水平。可以认为,竹叶青蛇毒易导致血管内皮细胞炎症损伤;泻火解毒法代表方蛇伤胶囊具有改善和治疗竹叶青蛇伤血管内皮细胞炎症损伤的作用。

参考文献

- [1] 文丹,何卫东,王缓缓,等.蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤兔凝血功能的影响[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):193-194.
- [2] 何卫东,文丹,陈腾飞,等.蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤血管内皮细胞 TM/PC 系统的影响[J].蛇志,2015,27(3):241-244.
- [3] 文丹,何卫东,王缓缓,等.蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤兔 CD62p、CD63、GP IIb/IIIa 的影响[J].福建中医药大学学报,2014,24(6):26-28.
- [4] 陈奇.中药药理研究方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:1262-1263.
- [5] 刘建文.药理实验方法学新技术与新方法[M].北京:化学工业出版社,2003:258-260.
- [6] 张宏,王旭昀,刘美奇,等.中药含药血清实验动物灌胃给药剂量探讨[J].吉林中医药,2015,35(6):623-625.
- [7] Soares AM, Ticli FK, Marcussi S, et al. Medicinal plants with inhibitory properties against snake venoms [J]. Curr Med Chem, 2005, 12(22): 2625-2641.
- [8] Hernández CA, García-Jiménez S, Zucatelli MR, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines release in mice injected with *Crotalus durissus terrificus* venom [J]. Mediators Inflamm, 2008, 2008: 874962.
- [9] Huancahuire-Vega S, Ponce-Soto LA, Marangoni S. PhTX- II a basic myotoxic phospholipase A₂ from Porthidium hyopora snake venom, pharmacological characterization and amino acid sequence by mass spectrometry [J]. Toxins (Basel), 2014, 6(11): 3077-3097.
- [10] 赵智刚,万亚莉,程青,等.血必净对蝮蛇伤患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1和白细胞介素-6的影响[J].中国急救医学,2014,34(7):638-640.
- [11] 周克兵,姚平波,邓立普,等.乌司他丁对重症蝮蛇伤患者免疫功能及炎症因子的影响[J].中国急救医学,2014,34(5):392-394.
- [12] Herath N, Wazil A, Kularatne S, et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury in hump-nosed viper (*Hypnale species*) envenoming: a descriptive study in Sri Lanka [J]. Toxicon, 2012, 60(1): 61-65.
- [13] Huang NL, Chiang SH, Hsueh CH, et al. Metformin inhibits TNF- α -induced I kappa B kinase phosphorylation, I kappa B- α degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation [J]. Int J Cardiol, 2009, 134(2): 169-175.
- [14] Zheng C, Yin Q, Wu H. Structural studies of NF- κ B signaling [J]. Cell Res, 2011, 21(1): 183-195.
- [15] Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF- κ B signalling: implications for inflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11): 778-788.
- [16] Cantó C, Auwerx J. AMP-activated protein kinase and its downstream transcriptional pathways [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(20): 3407-3423.
- [17] Han YP, Lu XY, Wang XF, et al. Isolation and characterization of a novel P- II class snake venom metalloproteinase from *Trimeresurus stejnegeri* [J]. Toxicon, 2007, 49(7): 889-898.
- [18] 李玉林.病理学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:60-68.
- [19] Yang Z, Kahn BB, Shi H, et al. Macrophage alpha AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(25): 19051-19059.
- [20] Fernandes CM, Zamuner SR, Zuliani JP, et al. Inflammatory effects of BaP1 a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* snake venom: leukocyte recruitment and release of cytokines [J]. Toxicon, 2006, 47(5): 549-559.
- [21] 王威,李其斌,李月明.中华眼镜蛇咬伤致局部皮肤软组织肿胀坏死的治疗探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(6):358-360.
- [22] 余清声,钟满森,黄劭,等.眼镜王蛇抗蛇毒血清治疗蛇伤的研究[J].中华危重病急救医学,1999,11(6):371.
- [23] 张宽民.陕西关中地区蛇咬伤患者的临床特点及救治体会[J].中华危重病急救医学,2014,26(8):602.
- [24] 廖艳,余进.血液灌流联合血液透析治疗急性重度中毒的疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):320.
- [25] 黄杨清.并用血液净化成功抢救蛇咬伤并发呼吸衰竭1例[J].中华危重病急救医学,2006,18(2):77.
- [26] 李俊生,夏梨萍,陆莲英.血液灌流联合血液透析治疗重症毒蛇咬伤合并肾功能衰竭疗效比较[J].中华危重病急救医学,2009,21(4):244.
- [27] 韩蜀莲,关天俊,黄德秋,等.连续性肾脏替代治疗抢救蛇咬伤中毒1例报告[J].中华危重病急救医学,2010,22(1):7.
- [28] Anon. Snake bite—the neglected tropical disease [J]. Lancet, 2015, 386(9999): 1110.
- [29] Rágo L, Marroquin AM, Nübling CM, et al. Treating snake bites—a call for partnership [J]. Lancet, 2015, 386(10010): 2252.
- [30] Chippaux JP, Massougoudji A, Diouf A, et al. Snake bites and antivenom shortage in Africa [J]. Lancet, 2015, 386(10010): 2252-2253.
- [31] 刘晗,高云.大黄素药理作用的分子机制研究进展[J].中国药理学通报,2009,25(12):1552-1555.
- [32] 王青,周婷,周联,等.大黄素对 HT-29 细胞 IL-8 分泌及 NF- κ B 活化的影响[J].中国药理学通报,2007,23(11):1451-1454.
- [33] 张乐林,孙立立.京大戟现代研究概述[J].中华中医药学刊,2011,29(3):577-579.
- [34] 高琳琳,李福荣,康莉,等.蚤休醇提物对 H₂O₂ 损伤的 ECV304 细胞的细胞周期与凋亡的影响[J].中国药理学通报,2008,24(11):1513-1517.
- [35] 于君,周庆博,毕建忠.蚤休和半边莲对大鼠脑出血后血浆细胞间黏附分子-1 肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中医药学刊,2006,24(10):1910-1912.
- [36] 栾永福,罗栋,郑丽娜,等.山豆根不同组分发挥抗炎作用的安全范围研究[J].中国药物警戒,2012,9(7):392-396.
- [37] 杜士明,周本宏,杨光义.山豆根水提物抗炎作用研究[J].中国药房,2008,19(18):1371-1372.
- [38] 汤毅珊,王宁生,张银卿.雄黄及含雄黄复方对炎症介质 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 NO 的影响[J].中药药理与临床,2007,23(5):107-110.
- [39] 文丹,何卫东,王缓缓,等.蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤患者凝血功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):151-153.
- [40] 文丹,何卫东,王缓缓,等.蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤兔血小板功能的影响及其作用机制研究[J].中华危重病急救医学,2014,26(8):585-588.

(收稿日期:2016-06-14)
(本文编辑:邸美仙 李银平)