

升降散对 ICU 脓毒症患者炎症细胞因子的干预作用

朱亮 奚耀 赵雷 钱风华 严理 祁丽丽 钱义明

200437, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院急诊医学科

通讯作者: 钱义明, Email: qianym2004@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.004

【摘要】目的 观察中药升降散对重症医学科(ICU)脓毒症患者炎症细胞因子的影响,并探讨其作用机制。**方法** 选择2015年1月至2017年8月入住上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院ICU的55例脓毒症患者,按治疗方法不同分为单纯西医治疗组(27例)和升降散组(28例);另选择同期本院9例健康体检者作为健康对照组。单纯西医治疗组给予抗感染、液体复苏、器官功能支持等常规治疗;升降散组在西医常规治疗基础上给予升降散[组成:白僵蚕(酒炒)9g、蝉蜕9g、片姜黄9g、生大黄15g],每日100mL,分2次口服或鼻饲;健康对照组给予安慰剂(含正常升降散给药剂量1/10的药液);3组疗程均为3d。比较3组给药前后中医证候积分和全血白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL-6、IL-4)及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平的差异。**结果** 两个脓毒症组患者给药前中医证候积分、WBC、CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6、IL-4、TGF- β_1 水平均高于健康对照组;单纯西医治疗组给药后中医证候积分、WBC、CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6水平均较给药前明显降低[中医证候积分(分): 10.86 ± 4.37 比 14.07 ± 4.30 , WBC($\times 10^9/L$): 9.04 ± 3.81 比 13.20 ± 7.51 , CRP(mg/L): 9.51 ± 4.13 比 29.45 ± 17.59 , PCT($\mu g/L$): 0.92 ± 0.58 比 2.80 ± 2.15 , IFN- γ (ng/L): 4.90 ± 1.18 比 5.20 ± 1.16 , IL-6(ng/L): 62.13 ± 21.02 比 75.65 ± 26.31]。单纯西医治疗组给药后IL-4和TGF- β_1 水平则较给药前明显升高[IL-4(ng/L): 9.31 ± 1.53 比 7.05 ± 1.50 , TGF- β_1 (ng/L): 1143.38 ± 287.41 比 976.22 ± 281.66 ,均 $P < 0.05$]。升降散组给药后中医证候积分、WBC、CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6、IL-4均较给药前明显降低[中医证候积分(分): 7.89 ± 4.22 比 13.48 ± 5.00 , WBC($\times 10^9/L$): 6.92 ± 3.64 比 12.69 ± 7.67 , CRP(mg/L): 8.26 ± 4.87 比 30.72 ± 18.34 , PCT($\mu g/L$): 0.85 ± 0.43 比 3.09 ± 2.20 , IFN- γ (ng/L): 4.34 ± 0.80 比 5.18 ± 1.37 , IL-6(ng/L): 49.47 ± 18.60 比 75.41 ± 24.60 , IL-4(ng/L): 6.40 ± 1.39 比 7.25 ± 1.39 ,均 $P < 0.05$]。升降散组给药后中医证候积分、WBC、IFN- γ 、IL-6、IL-4和TGF- β_1 水平均明显低于单纯西医治疗组(均 $P < 0.05$);但CRP、PCT水平的改善作用与单纯西医治疗相当,两组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 升降散可改善ICU脓毒症患者中医临床症状,降低血WBC和炎症细胞因子IFN- γ 、IL-6、IL-4和TGF- β_1 水平,具有一定的临床疗效。

【关键词】 脓毒症; 升降散; 中医临床证候积分; 炎症细胞因子**基金项目:** 国家中医药管理局重点专科建设项目(ZJ0901JZ015); 国家中医药管理局何立人名老中医工作室项目(国中医药人教函[2012]149号); 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划(2016ZB0205-01)**Research on intervention of Shengjiangsan on inflammatory cytokines in sepsis patients in intensive care**

Zhu Liang, Xi Yao, Zhao Lei, Qian Fenghua, Yan Li, Qi Lili, Qian Yiming

Department of Emergency, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Corresponding author: Qian Yiming, Email: qianym2004@163.com

【Abstract】Objective To study the intervention of Chinese herb Shengjiangsan (SJS) on inflammatory cytokines in sepsis patients in intensive care unit (ICU) and its relevant mechanism. **Methods** Fifty-five sepsis patients admitted to Department of ICU of Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM) from January 2015 to August 2017 were enrolled, and they were divided into two groups according to different treatment: a western medicine group (27 cases) and a SJS group (28 cases); 90 healthy volunteers having undergone physical examinations in this hospital were assigned in a healthy control group. The patients in western medicine group were treated only with conventional western medicine, such as anti-infective therapy, fluid resuscitation and organ function support; in SJS group based on the routine western medicine as in the western medicine group, additionally they were treated with Chinese herbal medicine SJS [components: silkworm larva 9 g (fried with wine), cicada slough 9 g, curcuma 9 g and raw rhubarb 15 g] 100 mL daily, 50 mL once taken orally or administered by nasal feeding tube, twice a day; the patients of healthy control group were given placebo; the therapeutic course of the three groups was 3 days. The score of Chinese medical syndromes, the levels of blood white cell count (WBC), C-reactive protein (CPR), procalcitonin (PCT), interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL-6, IL-4), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) were detected before and after treatment and compared among the three groups. **Results** Before treatment, the scores of Chinese medical syndromes, the levels of WBC, CRP, PCT, IFN- γ , IL-6, IL-4, TGF- β_1 of the two septic groups were all higher than those in healthy control group; the score of Chinese medical syndromes, the levels of WBC, CRP, PCT, IFN- γ , IL-6 after treatment were obviously lower than those before treatment in patients of western medicine group [score of Chinese medical syndromes: 10.86 ± 4.37 vs. 14.07 ± 4.30 , WBC ($\times 10^9/L$): 9.04 ± 3.81 vs. 13.20 ± 7.51 , CRP (mg/L): 9.51 ± 4.13 vs. 29.45 ± 17.59 , PCT ($\mu g/L$): 0.92 ± 0.58 vs. 2.80 ± 2.15 , IFN- γ (ng/L): 4.90 ± 1.18 vs. 5.20 ± 1.16 , IL-6 (ng/L): 62.13 ± 21.02 vs. 75.65 ± 26.31 , all $P < 0.05$]. The level of IL-4 and TGF- β_1 after treatment were higher than those before treatment in patients of western medicine group [IL-4 (ng/L): 9.31 ± 1.53 vs. 7.05 ± 1.50 , TGF- β_1 (ng/L): 1143.38 ± 287.41 vs. 976.22 ± 281.66 , both $P < 0.05$]. The score of Chinese medical syndromes, the levels of WBC, CRP, PCT, IFN- γ , IL-6, IL-4 after treatment

were lower than those before treatment in SJS group [score of Chinese medical syndromes: 7.89 ± 4.22 vs. 13.48 ± 5.00 , WBC ($\times 10^9/L$): 6.92 ± 3.64 vs. 12.69 ± 7.67 , CRP (mg/L): 8.26 ± 4.87 vs. 30.72 ± 18.34 , PCT ($\mu g/L$): 0.85 ± 0.43 vs. 3.09 ± 2.20 , IFN- γ (ng/L): 4.34 ± 0.80 vs. 5.18 ± 1.37 , IL-6 (ng/L): 49.47 ± 18.60 vs. 75.41 ± 24.60 , IL-4 (ng/L): 6.40 ± 1.39 vs. 7.25 ± 1.39 , all $P < 0.05$]. The score of Chinese medical syndromes, the levels of WBC, IFN- γ , IL-6, IL-4 and TGF- β_1 of SJS group were obviously lower than those of western medicine group (all $P < 0.05$); however, the improvement of CRP and PCT levels in the SJS group was similar to those in western medicine group, and there were no significant differences between the two groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** The Chinese herb SJS can improve the TCM clinical syndromes, lower the levels of blood WBC and serum levels of cytokines IFN- γ , IL-6, TGF- β_1 and IL-4 in ICU sepsis patients, thus it has certain clinical therapeutic effect.

[Key words] Sepsis; Shengjiangan; Chinese medical syndrome integral; Inflammatory cytokines

Fund program: Specialist Construction Project of State Administration of Traditional Chinese Medicine (ZJ0901JZ015); Studio Project of Famous Traditional Chinese Medicine Doctor of State Administration of Traditional Chinese Medicine (SATCM[2012]-149); Construction Plan for Systemic Important and Weak Disciplines of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2016ZB0205-01)

脓毒症已成为引起重症医学科 (ICU) 患者死亡的主要原因。在脓毒症发展过程中,促炎和抗炎反应相互作用,凝血及纤溶反应激活和抑制等形成一个复杂的网络系统,彼此相互影响,导致病变范围扩大、疾病严重程度增加,而炎症细胞因子是促进、增强和放大脓毒症反应的核心之一^[1-2]。单纯西医治疗无法显著改善脓毒症患者的免疫失衡状态,阻止病情进展,而中西医结合治疗可以弥补单纯西医治疗的不足、改善临床疗效,显著降低病死率^[3]。中药升降散对脓症患者炎症细胞因子的释放及免疫功能紊乱具有一定调控作用。本研究通过观察升降散对 ICU 脓症患者中医临床症状、炎症指标及炎症细胞因子的影响,探讨升降散干预脓毒症免疫功能紊乱的作用机制。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2015 年 1 月至 2017 年 8 月入住上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 ICU 的脓症患者 55 例;选择同期本院体检健康志愿者 9 例作为对照。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 55~85 岁;② 诊断符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》的标准^[4];③ 符合《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)》的脓毒症初期证候^[5]。

1.1.2 排除标准: ① 生命体征不稳定或各类休克患者;② 有免疫系统疾病或近 1 周内使用过抑制免疫的药物者;③ 有精神疾病者;④ 怀孕及哺乳期女性;⑤ 对升降散过敏或不能耐受者。

1.1.3 剔除标准: ① 病情显著恶化或出现新的病症;② 发生与研究用药相关的严重不良反应;③ 疗程未及 3 d 中途出院或死亡者。

1.1.4 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意。

1.2 分组及治疗方法: 将患者按治疗方法不同分为单纯西医治疗组(27 例)和升降散组(28 例);选

择同期本院体检健康志愿者 9 例作为健康对照组。单纯西医治疗组给予抗感染、液体复苏、器官功能支持、改善血管活性等常规治疗;升降散组在西医常规治疗基础上加用升降散〔组成:白僵蚕(酒炒) 9 g、蝉蜕 9 g、片姜黄 9 g、生大黄 15 g〕100 mL,每日 2 次口服或鼻饲;健康对照组口服液体安慰剂(含正常升降散给药剂量 1/10 的药液),疗程为 3 d。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 中医临床证候积分: 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟订脓毒症(毒热内盛证)证候评分量表,于给药前后分别进行评分,评价指标包括发热、气促、口干、尿赤、大便干结、舌红及脉数等,上述症状轻度为 1 分,中度为 2 分,重度为 3 分。

1.3.2 血常规、炎症因子及细胞因子水平测定: 给药前后采集患者静脉血,用全自动生化分析仪检测血中白细胞计数(WBC)水平;用免疫透射比浊法测定 C-反应蛋白(CRP)水平;用定量免疫荧光法测定降钙素原(PCT)水平;用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血中 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL-6、IL-4)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平,ELISA 试剂盒由深圳欣博盛生物科技有限公司提供。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者一般资料比较(表 1): 3 组受试者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分和基础疾病例数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

2.2 3 组受试者中医证候积分和炎症指标比较(表 2): 升降散组与单纯西医治疗组给药前后中医证候积分、WBC、CRP、PCT 水平均高于健康对照组;升降散组与单纯西医治疗组给药后中医证候积分、WBC、CRP、PCT 水平均较给药前明显降低,中

表 1 3 组受试者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病(例)			
		男性	女性			糖尿病	高血压	冠心病	COPD
健康对照组	9	5	4	69.71 ± 8.95		1	1	0	0
单纯西医治疗组	27	15	12	72.96 ± 10.63	22.13 ± 9.75	9	14	10	11
升降散组	28	13	15	71.58 ± 11.52	21.71 ± 10.33	10	12	11	10

注: COPD 指慢性阻塞性肺疾病; 空白代表无此项

表 2 3 组受试者给药前后中医证候积分、炎症指标和细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	中医证候积分 (分)	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT ($\mu g/L$)	IFN- γ (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	TGF- β_1 (ng/L)
健康对照组	给药前	9	6.33 ± 1.18	6.55 ± 2.31	5.91 ± 2.44	0.03 ± 0.01	3.43 ± 0.37	16.68 ± 10.21	3.55 ± 0.71	16.59 ± 7.15
	给药后	9	6.19 ± 1.27	6.46 ± 2.16	5.63 ± 2.25	0.03 ± 0.00	3.60 ± 0.45	15.96 ± 9.85	3.49 ± 0.88	15.77 ± 8.02
单纯西医治疗组	给药前	27	14.07 ± 4.30 ^a	13.20 ± 7.51 ^a	29.45 ± 17.59 ^a	2.80 ± 2.15 ^a	5.20 ± 1.16 ^a	75.65 ± 26.31 ^a	7.05 ± 1.50 ^a	976.22 ± 281.66 ^a
	给药后	27	10.86 ± 4.37 ^{ab}	9.04 ± 3.81 ^{ab}	9.51 ± 4.13 ^b	0.92 ± 0.58 ^{ab}	4.90 ± 1.18 ^{ab}	62.13 ± 21.02 ^{ab}	9.31 ± 1.53 ^{ab}	1143.38 ± 287.41 ^{ab}
升降散组	给药前	28	13.48 ± 5.00 ^a	12.69 ± 7.67 ^a	30.72 ± 18.34 ^a	3.09 ± 2.20 ^a	5.18 ± 1.37 ^a	75.41 ± 24.60 ^a	7.25 ± 1.39 ^a	979.93 ± 282.27 ^a
	给药后	28	7.89 ± 4.22 ^{abc}	6.92 ± 3.64 ^{bc}	8.26 ± 4.87 ^{ab}	0.85 ± 0.43 ^{ab}	4.34 ± 0.80 ^{abc}	49.47 ± 18.60 ^{abc}	6.40 ± 1.39 ^{abc}	981.34 ± 293.15 ^{ac}

注: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$; 与单纯西医治疗组比较, ^c $P < 0.05$

中医证候积分和 WBC 以升降散组的降低程度更显著(均 $P < 0.05$), 两组 CRP、PCT 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 3 组受试者给药前后细胞因子水平比较(表 2): 升降散组与单纯西医治疗组给药前后 IFN- γ 、IL-6、IL-4 及 TGF- β_1 水平均明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$); 升降散组与单纯西医治疗组给药后 IFN- γ 、IL-6 和升降散组 IL-4 水平均较给药前明显降低, 单纯西医治疗组给药后 IL-4、TGF- β_1 水平较给药前升高, 升降散组给药后 IFN- γ 、IL-6、IL-4、TGF- β_1 水平均明显低于单纯西医治疗组(均 $P < 0.05$)。升降散组给药前后 TGF- β_1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症一般由炎症级联反应启动, 在促炎和抗炎反应相持和交替制衡中演变, 促炎与抗炎反应失衡可导致病情进展至严重脓毒症及脓毒性休克^[2]。维持促炎和抗炎因子平衡对保持机体免疫状态有重要意义。活化的 CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞(CD4⁺Th) 在其中起了十分重要的作用。Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg) 均属于 CD4⁺ Th 细胞的亚群。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 等介质, 活化细胞毒 T 细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞), 介导细胞免疫应答; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等介质, 活化 B 细胞、嗜酸粒细胞并促进免疫球蛋白 E(IgE) 分泌, 介导体液免疫应答; Treg 细胞主要分泌 TGF- β_1 、IL-10 等, 通过对免疫反应的负反馈调节作用来抑制 T 细胞效应。Th17 则主要分泌 IL-17、IL-21、IL-6 及 TNF- α 等^[7-8]。

促炎症因子主要有 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 和 IL-6 等; 抗炎因子主要有 TGF- β_1 、IL-4、IL-10 和 IL-13 等^[8]。机体免疫功能正常时, Th1/Th2、Th17/Treg 细胞及亚群的功能处于动态平衡状态; 当机体处于脓毒症、创伤等应激状态时, Th1/Th2、Th17/Treg 细胞中某一亚群功能升高而另一亚群功能降低, 产生免疫失衡, 称为 Th1/Th2、Th17/Treg 漂移^[9]。本研究选取的 IFN- γ 、IL-4、IL-6 及 TGF- β_1 分别是 Th1/Th2、Th17/Treg 产生的具有代表性炎症细胞因子, 可以间接反映 Th1/Th2、Th17/Treg 的平衡状况。另外, IL-6 作为二级炎症反应介质的主要成分, 能反映脓毒症的严重程度及预后^[10]。TGF- β_1 在调节免疫、炎症反应中可抑制 T、B 淋巴细胞分化, 发挥重要的抗炎反应作用, 其水平也和脓症患者预后相关^[11]。而 CRP 和 PCT 均是反映细菌感染的经典指标, PCT 对脓毒症严重程度及预后的评估效果均优于 CRP^[12]。

中医学认为邪毒内蕴是脓毒症致病基础, 升清降浊是主要治则之一。升降散为治瘟疫之总方^[13], 方中僵蚕、蝉蜕为气分药, 升阳中之清阳, 姜黄、大黄为血分药, 降阴中之浊阴, 具有升清降浊、解郁宣透、降火泄热之功效^[14]。僵蚕有镇静、抗凝、抗惊厥等作用, 对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌等均有一定抑制作用; 姜黄中的姜黄素、姜黄酸钠、姜黄挥发油能抑制脂质过氧化反应和炎症反应, 也有拮抗革兰阳性菌、病毒等作用; 蝉蜕有改善毛细血管通透性、解热镇静、抑制细胞免疫等作用; 而大黄能抵抗多种病原体感染, 降低危重症感染患者血清 TNF- α 、IL-1 和内毒素水平, 并有利

胆、导泻、调脂等多种作用^[15-17]。升降散具有抗炎、抗过敏、解热镇痛、调节免疫等多种作用^[18]。研究表明,升降散能降低脓毒症患者 TNF- α 、IL-2、IL-4 及 IL-6 等水平,提高 IL-10 水平,下调 Th17 细胞,控制 Treg 细胞的过度分化,阻止了 Th17/Treg 的失衡,阻断炎症反应失控,其机制可能与升降散对炎症细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) 和核转录因子 κ B (NF- κ B) 通路激活的抑制作用有关^[19-20]。本研究表明,中药升降散可降低患者中医证候积分、炎症反应指标及炎症细胞因子水平,改善患者的早期临床症状,调控 Th1/Th2 和 Th17/Treg 相关炎症因子平衡,间接反映了升降散对免疫平衡具有干预调节及控制炎症发展失控的作用;也可能与炎症细胞因子水平改变后产生的继发效应,抑制了 Th 细胞相关的特异性转录因子表达有关,这些也反映出中药的多方位、多靶点作用途径。脓毒症早期多以实证、热证为主,而升降散表里双解、升降相施、宣热降浊,可达到去邪存正、平衡阴阳的效果。本研究未能体现出升降散对脓毒症患者血中 CRP、PCT 水平的改善作用优于单纯西医治疗,考虑与 CRP 和 PCT 的干扰影响因素较多、观察周期较短等有关。

综上所述,升降散对 ICU 脓毒症患者临床中医证候积分、炎症反应指标及炎症细胞因子均具有一定改善和调节作用,本研究为中西医结合治疗脓毒症提供了一条新的途径。但脓毒症的发病、演变及影响制约因素众多,升降散的确切机制和作用通路尚无定论,仍需今后进一步研究阐明。

参考文献

[1] 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. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.

[2] Russell JA. Management of sepsis [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (16): 1699-1713. DOI: 10.1056/NEJMr043632.

[3] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6): 323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001. Li ZJ. The strategy of combined traditional Chinese and western medicine for treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15 (6): 323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.

[4] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001. Critical Care Medicine Committee of Chinese Medical Association. Guidelines for management of severe sepsis and septic shock in China 2014 [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.

[5] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会, 中国中西医结合学会急救专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明 (草案) [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (8): 797-798. Expert Committee of Critical Medicine of Emergency Medical Branch of Chinese Medical Association, Emergency Committee of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Definition and diagnostic criteria, key points of TCM syndrome and explanations of sepsis (draft) [J]. Chin J Emerg Med, 2007, 16 (8): 797-798.

[6] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.

State Administration of Traditional Chinese Medicine. Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine [M]. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 54-58.

[7] 刘夫红. Th1/Th2 及 Th17/Treg 细胞平衡在免疫性血小板减少症发病中的意义 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2013, 18 (2): 90-92, 96. Liu FH. Significance of Th1/Th2 and Th17/Treg cell balance in pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2013, 18 (2): 90-92, 96.

[8] 朱亮, 赵雷, 钱风华, 等. 升降散对脓毒症小鼠细胞炎症因子抑制作用的研究 [J]. 中国中医急症, 2015, 24 (3): 384-386, 460. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.03.003. Zhu L, Zhao L, Qian FH, et al. Research on the inhibition of inflammatory cytokines by Shengjiang San in sepsis mice [J]. JETCM, 2015, 24 (3): 384-386, 460. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.03.003.

[9] Calvano SE, Xiao W, Richards DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans [J]. Nature, 2005, 437 (7061): 1032-1037. DOI: 10.1038/nature03985.

[10] Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2 (1): 22-30. DOI: 10.2215/CJN.02510706.

[11] 李锐, 邢静, 王为, 等. 脓毒症及严重脓毒症患者外周血转化生长因子- β_1 的表达变化及其在炎症反应中的作用 [J]. 中国急救医学, 2016, 36 (3): 215-218. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.03.003. Li R, Xing J, Wang W, et al. Serum TGF- β_1 in patients with sepsis and severe sepsis and the effect on inflammatory [J]. Chin J Crit Care Med, 2016, 36 (3): 215-218. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.03.003.

[12] 王明刚, 李春盛, 杨军, 等. 降钙素原对危重症患者合并脓毒症早期诊断及预后预测的意义 [J]. 中华全科医师杂志, 2007, 6 (4): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2007.04.007. Wang MG, Li CS, Yang J, et al. Early diagnostic and prognostic value of procalcitonin in critical ill patients with sepsis [J]. Chin J Gen Pract, 2007, 6 (4): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2007.04.007.

[13] 杨栗山. 伤寒瘟疫条辨 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 12. Yang LS. Pestilence of typhoid plague [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986: 12.

[14] 马智慧, 耿贇, 方邦江. 近 5 年升降散临床应用概况 [J]. 上海医药, 2016, 37 (5): 41-44. Ma ZH, Geng Y, Fang BJ. Overview of clinical application of Shengjiang powder in five years [J]. Shanghai Med Pharm J, 2016, 37 (5): 41-44.

[15] 张珏, 李静青, 江捷, 等. 升降散对脂多糖诱导脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2017, 37 (8): 690-693. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.08.003. Zhang Y, Li JQ, Jiang J, et al. Protective effect of Shengjiang San against the myocardial injury induced by LPS in septic rats [J]. Chin J Crit Care Med, 2017, 37 (8): 690-693. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.08.003.

[16] 高长久, 张梦琪, 曹静, 等. 蝉蜕的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中医药学报, 2015, 43 (2): 110-112. Gao CJ, Zhang MQ, Cao J, et al. Advances in pharmacological action and clinical application of cicada [J]. Acta Chin Med Pharm, 2014, 43 (2): 110-112.

[17] 张盛, 王秀娟. 中药升降散干预脓毒症免疫功能紊乱的临床疗效及其可能机制探讨 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33 (11): 1009-1012. Zhang S, Wang XJ. Clinical outcome and mechanism of Shengjiang San intervention on immune dysfunction in patients with sepsis [J]. Immunol J, 2017, 33 (11): 1009-1012.

[18] 刘文军, 薛燕星, 胡东鹏. 升降散的现代药理机制研究进展 [J]. 北京中医药, 2012, 31 (12): 939-943. Liu WJ, Xue YX, Hu DP. Advances in modern pharmacological mechanisms of Shengjiang powder [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2012, 31 (12): 939-943.

[19] 祁明明, 马健, 赵凤鸣. 升降散对 LPS 诱导大鼠肺泡巨噬细胞 NF- κ B 信号的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32 (2): 166-169. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0166. Qi MM, Ma J, Zhao FM. Effect of Shengjiang San on NF- κ B activity in LPS-activated rat alveolar macrophage cell line [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2016, 32 (2): 166-169. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0166.

[20] 朱亮, 奚耀, 赵雷, 等. 升降散对脓毒症小鼠 Th1/Th2 和 Th17/Treg 失衡的干预 [J]. 中国急救医学, 2015, 35 (5): 402-406. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.05.005. Zhu L, Xi Y, Zhao L, et al. Interventional study of Shengjiang San on Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in sepsis mice [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (5): 402-406. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.05.005.