

温阳振衰颗粒对脓毒症大鼠炎症反应中 SIRS/CARS 平衡调节的影响

游海¹ 杜海燕² 李玲³ 蔡虎志¹ 陈新宇¹

¹湖南中医药大学第一附属医院急诊科, 湖南长沙 410007; ²长沙市精神病医院老年康复中心, 湖南长沙 410004; ³湖南中医药大学分子生物教研室, 湖南长沙 410208

通信作者: 杜海燕, Email: 172569962@qq.com

【摘要】 目的 探讨温阳振衰颗粒对脓毒症大鼠炎症反应的调节作用。方法 将 56 只 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组 ($n=8$)、模型组 ($n=24$)、中药治疗组 ($n=24$)。采用腹腔注射脂多糖 (LPS) 5 mg/kg 的方法制备脓毒症大鼠模型; 假手术组给予等量生理盐水。中药治疗组于制模后即刻灌胃温阳振衰颗粒原药 (250 g/L) $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 模型组灌胃等量生理盐水; 此后存活动物每 12 h 给药 (或生理盐水); 假手术组不予处理。各组分别于制模后 24、48、72 h 取 8 只大鼠, 经眼眶采血后处死, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-6、IL-10) 水平; 采用聚合酶链反应 (PCR) 检测肠组织中 Toll 样受体 4 (TLR4)、髓样分化因子 88 (MyD88)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 的 mRNA 表达。结果 与假手术组比较, 模型组制模后 24 h 血清中 TNF- α 、IL-6 水平即显著升高 [TNF- α (ng/L): 32.03 ± 2.01 比 13.70 ± 1.06 , IL-6 (ng/L): 50.36 ± 2.66 比 27.90 ± 1.08], IL-10 水平即显著下降 (ng/L: 80.96 ± 4.90 比 90.82 ± 4.85), 肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 表达即显著升高 (TLR4/ β -actin: 0.39 ± 0.06 比 0.21 ± 0.04 , MyD88/ β -actin: 0.38 ± 0.04 比 0.18 ± 0.02 , NF- κ B/ β -actin: 0.40 ± 0.04 比 0.20 ± 0.03), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 且随着时间延长, 血清 TNF- α 、IL-6 水平及肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 表达逐渐升高, 血清 IL-10 水平逐渐下降。与模型组比较, 中药治疗组制模后 24 h 血清 TNF- α 、IL-6 水平及肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 表达即显著下降 [TNF- α (ng/L): 31.45 ± 2.40 比 32.03 ± 2.01 , IL-6 (ng/L): 42.84 ± 3.12 比 50.36 ± 2.66 , TLR4/ β -actin: 0.32 ± 0.05 比 0.39 ± 0.06 , MyD88/ β -actin: 0.30 ± 0.05 比 0.38 ± 0.04 , NF- κ B/ β -actin: 0.33 ± 0.03 比 0.40 ± 0.04], 制模后 48 h 血清 IL-10 水平即显著升高 (ng/L: 73.09 ± 3.26 比 62.93 ± 4.98), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 且随时间延长, 血清 TNF- α 、IL-6 水平及肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 逐渐下降。结论 温阳振衰颗粒可能通过早期激发抗炎因子平衡炎症反应, 以及抑制 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 表达从而使该通路下游炎症因子活化减弱, 避免炎症“瀑布效应”, 最终使脓毒症大鼠全身炎症反应综合征 / 代偿性抗炎反应综合征 (SIRS/CARS) 两者达到平衡。

【关键词】 脓毒症; 温阳振衰颗粒; 炎症因子; 全身炎症反应综合征 / 代偿性抗炎反应综合征

基金项目: 国家自然科学基金 (81573956, 81503445); 湖南省中医药科研计划项目 (201560); 湖南省自然科学基金 (2016JJ2095)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.005

Regulation effect of Wenyang Zhenshuai Granule on SIRS/CARS balance in inflammatory reaction of rats with sepsis

You Hai¹, Du Haiyan², Li Ling², Cai Huzhi¹, Chen Xinyu¹
¹Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Changsha 410007, Hunan, China; ²Elderly Rehabilitation Center, Changsha Psychiatric Hospital, Changsha 410004, Hunan, China; ³Department of Molecular Biology, Hunan University of TCM, Changsha 410208, Hunan, China
Corresponding author: Du Haiyan, Email: 172569962@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the regulation effect of Wenyang Zhenshuai Granule on inflammatory reaction of rats with sepsis. **Methods** Fifty-six Sprague-Dawley (SD) rats were divided into sham operation group (Sham group, $n=8$), model group ($n=24$), and Chinese medicine treatment group ($n=24$) according to random number table method. Rats modelling with sepsis were developed by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/kg). Rats in Sham group were given the same amount of normal saline by intraperitoneal injection. After modeling, rats in the Chinese medicine treatment group took Wenyang Zhenshuai Granule orally (250 g/L) $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, meanwhile rats in the model group were given equal amount of normal saline by intragastric administration. After that, the surviving animals were given medicine (or normal saline) every 12 hours; the sham group was not treated. Eight rats in each group were taken at 24, 48 and 72 hours after the preparation of the membrane, and then blood was collected from the orbit and sacrificed, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-6, IL-10) in serum were determined by enzymelinked immunosorbent assay (ELISA); and the mRNA expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) and nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) in intestinal tissue were detected by polymerase chain reaction (PCR). **Results** Compared with the Sham group, the levels of TNF- α and IL-6 in the serum of the model group significantly increased 24 hours after membrane preparation [TNF- α (ng/L): 32.03 ± 2.01 vs. 13.70 ± 1.06 , IL-6 (ng/L): 50.36 ± 2.66 vs. 27.90 ± 1.08], serum IL-10 level significantly decreased (ng/L: 80.96 ± 4.90 vs. 90.82 ± 4.85), the mRNA expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B in intestinal tissue significantly increased

(TLR4/ β -actin: 0.39 ± 0.06 vs. 0.21 ± 0.04 , MyD88/ β -actin: 0.38 ± 0.04 vs. 0.18 ± 0.02 , NF- κ B/ β -actin: 0.40 ± 0.04 vs. 0.20 ± 0.03), with statistically significant differences (all $P < 0.05$); with the increase of time, the levels of TNF- α and IL-6 in serum, the mRNA expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B in intestinal tissue increased gradually, and serum IL-10 level decreased gradually. Compared with the model group, the levels of TNF- α and IL-6 in serum and the mRNA expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B in intestinal tissue in the Chinese medicine treatment group decreased significantly 24 hours after model preparation [TNF- α (ng/L): 31.45 ± 2.40 vs. 32.03 ± 2.01 , IL-6 (ng/L): 42.84 ± 3.12 vs. 50.36 ± 2.66 , TLR4/ β -actin: 0.32 ± 0.05 vs. 0.39 ± 0.06 , MyD88/ β -actin: 0.30 ± 0.05 vs. 0.38 ± 0.04 , NF- κ B/ β -actin: 0.33 ± 0.03 vs. 0.40 ± 0.04], the serum IL-10 level increased significantly 48 hours after preparation (ng/L: 73.09 ± 3.26 vs. 62.93 ± 4.98), with statistically significant differences (all $P < 0.05$). With the increase of time, the levels of TNF- α and IL-6 in serum, the mRNA expressions of TLR4, MyD88 and NF- κ B in intestinal tissue decreased gradually. **Conclusions** Wenyang Zhenshuai Granule reduced the inflammatory cytokines expression and stimulated the anti-inflammatory cytokines of rats with sepsis induced by CLP so as to alleviate or avoid SIRS. Its mechanism may be related to motivating balance among anti-inflammatory cytokines in the early stage, inhibiting TLR4, MyD88 and NF- κ B mRNA expressions, and weaken activation of the inflammatory cytokines in the pathway downstream which avoided waterfall effect in inflammation and balanced the systemic inflammatory response syndrome/compensatory anti-inflammatory response syndrome (SIRS/CARS).

【Key words】 Sepsis; Wenyang Zhenshuai Granule; Inflammatory cytokine; Inflammatory response syndrome/compensatory anti-inflammatory response syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81573956, 81503445); Research Program of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province of China (201560); Natural Science Foundation of Hunan Province of China (2016JJ2095)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.005

脓毒症是指因感染引起宿主反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1],其进一步发展可导致严重脓毒症、脓毒性休克以及多器官功能障碍综合征(MODS),是造成重症医学科(ICU)患者死亡的主要原因^[2]。脓毒症的发病机制相当复杂,至今仍未完全明确。虽然脓毒症的定义几度变化,但不可否认全身炎症反应综合征(SIRS)在其中起着重要作用。在SIRS发病过程中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)是启动抗菌炎症反应的关键细胞因子,能通过髓样分化因子88(MyD88)通路活化T细胞,进一步促进炎症因子释放,导致“瀑布效应”^[3]。虽然经过几十年的努力,人们对脓毒症的病理生理有了更深入的认识,在其治疗方面也取得了一定进展,但最新脓毒症指南和集束化策略仍存在很多的争议,脓毒症的病死率还很高^[4],目前仍缺乏特别有效的临床治疗手段,通过抑制炎症反应或免疫调节早期平衡炎症反应被认为是极具价值的治疗方案。本院中心ICU近年来运用自制中药温阳振衰颗粒治疗脓毒症取得了较好的效果,结合中医药治疗脓毒症的临床经验,本研究旨在探讨温阳振衰颗粒对脓毒症大鼠模型炎症反应中SIRS/代偿性抗炎反应综合征(CARS)平衡的影响,以明确中医药治疗脓毒症的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:选择56只SD大鼠,雌雄各半,体质量200~250g,购自湖南景莱克景达实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK(湘)2016-0002。

大鼠适应性饲养7d后,按随机数字表法选取8只作为假手术组;剩余动物制模后分为模型组、中药治疗组,每组24只。

1.2 模型制备及干预方法:采用腹腔注射脂多糖(LPS)5mg/kg的方法复制脓毒症大鼠模型;假手术组给予等量生理盐水。中药治疗组制模后即刻灌胃温阳振衰颗粒原药($2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)2mL,即配成浓度为250g/L的工作液;模型组灌胃等量生理盐水;此后存活动物每12h给药(或生理盐水)1次。假手术组不予任何处理。

1.3 伦理学:本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,经湖南中医药大学第一附属医院动物实验伦理审查(审批号:ZYFY20160212)批准。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 不同处理方法各组大鼠血清炎症因子水平含量的测定:假手术组于72h、模型组与中药治疗组分别于制模后24、48、72h取8只大鼠,经眼眶采血,1500r/min(离心半径16cm)离心10min,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测TNF- α 、IL-6、IL-10水平。

1.4.2 不同处理方法各组大鼠肠组织中Toll样受体4(TLR4)、MyD88和核转录因子- κ B(NF- κ B)的mRNA表达水平测定:处死大鼠后取肠组织,TRIzol法提取肠组织中的RNA,反转录合成cDNA,引物序列由上海生工生物工程有限公司合成。采用聚合酶链反应(PCR)检测各组大鼠肠组织中TLR4、MyD88和NF- κ B的mRNA表达水平。PCR反应条件:

94 ℃ 4 min, 94 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 45 s, 30 个循环; 72 ℃ 延伸 10 min, 4 ℃ 保存。PCR 扩增样本用琼脂糖凝胶电泳鉴定, 并用 IPP 6.0 分析条带灰度值, 以目的基因与内参 β 肌动蛋白 (β-actin) 基因的灰度值比值表示基因表达量。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 首先进行正态性、方差齐性检验, 满足正态分布者组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 并用 LSD 法进行组间多重比较; 不满足正态分布者采用秩和检验。先用 Kruskal-Wallis H 检验比较总的差异, 再用 Mann-Whitney U 检验进行两组之间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同处理方法各组大鼠血清中炎症指标水平比较 (表 1): 模型组制模后 TNF-α、IL-6 逐渐升高, IL-10 逐渐下降, 制模后各时间点 TNF-α 和 IL-6 均较假手术组明显升高, 抗炎因子 IL-10 较假手术组明显下降 (均 $P < 0.05$)。中药治疗组各时间点 TNF-α 和 IL-6 均明显低于模型组, 制模后 48 h 和 72 h IL-10 水平均高于模型组 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同处理方法各组大鼠血清中 TNF-α、IL-6、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

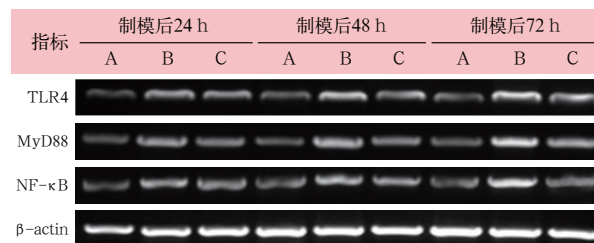
组别	动物数 (只)	TNF-α (ng/L)		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	13.70 ± 1.06	14.05 ± 1.13	13.31 ± 0.92
模型组	8	32.03 ± 2.01 ^a	54.56 ± 2.54 ^a	68.97 ± 3.40 ^a
中药治疗组	8	31.45 ± 2.40 ^a	32.83 ± 2.06 ^b	24.58 ± 2.17 ^b

组别	动物数 (只)	IL-6 (ng/L)		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	27.90 ± 1.08	26.97 ± 1.84	25.95 ± 1.46
模型组	8	50.36 ± 2.66 ^a	78.88 ± 3.45 ^a	85.02 ± 4.80 ^a
中药治疗组	8	42.84 ± 3.12 ^a	52.73 ± 2.91 ^b	35.38 ± 2.33 ^b

组别	动物数 (只)	IL-10 (ng/L)		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	90.82 ± 4.85	91.65 ± 5.04	91.43 ± 6.67
模型组	8	80.96 ± 4.90 ^a	62.93 ± 4.98 ^a	45.64 ± 3.00 ^a
中药治疗组	8	75.50 ± 4.35 ^a	73.09 ± 3.26 ^b	75.87 ± 4.03 ^b

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 不同处理方法各组大鼠肠组织中 TLR4、MyD88、NF-κB 的 mRNA 表达水平比较 (图 1; 表 2): 与假手术组比较, 模型组制模后各时间点 TLR4、MyD88、NF-κB 的 mRNA 表达均明显升高 (均 $P < 0.01$); 与模型组比较, 中药治疗组制模后各时间点肠组织 TLR4、MyD88、NF-κB 的 mRNA 表达水平均明显降低 (均 $P < 0.01$)。



注: A 为假手术组; B 为模型组; C 为中药治疗组

图 1 各组大鼠制模后不同时间点肠组织 TLR4、MyD88、NF-κB 的 mRNA 表达水平

表 2 不同处理方法各组大鼠肠组织中 TLR4、MyD88、NF-κB 的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TLR4/β-actin		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	0.21 ± 0.04	0.23 ± 0.06	0.22 ± 0.01
模型组	8	0.39 ± 0.06 ^a	0.48 ± 0.05 ^a	0.56 ± 0.03 ^a
中药治疗组	8	0.32 ± 0.05 ^b	0.28 ± 0.04 ^b	0.30 ± 0.04 ^b

组别	动物数 (只)	MyD88/β-actin		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	0.18 ± 0.02	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.03
模型组	8	0.38 ± 0.04 ^a	0.45 ± 0.05 ^a	0.55 ± 0.03 ^a
中药治疗组	8	0.30 ± 0.05 ^b	0.26 ± 0.06 ^b	0.28 ± 0.03 ^b

组别	动物数 (只)	NF-κB/β-actin		
		制模后 24 h	制模后 48 h	制模后 72 h
假手术组	8	0.20 ± 0.03	0.24 ± 0.04	0.22 ± 0.03
模型组	8	0.40 ± 0.04 ^a	0.41 ± 0.04 ^a	0.58 ± 0.03 ^a
中药治疗组	8	0.33 ± 0.03 ^b	0.29 ± 0.03 ^b	0.27 ± 0.04 ^b

注: 与假手术组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$

3 讨论

流行病学调查显示, 近 10 年内, 全球至少有脓毒症患者 3 150 万例, 严重脓毒症患者 1 940 万例, 每年有 530 万例脓毒症患者面临死亡^[5], 故研究脓毒症的发病机制、病理生理学特点及治疗方案显得尤其重要; 且随着分子生物学技术和特异性 DNA 重组技术的发展, 阐述新的分子生物学技术在脓毒症诊断、评估及治疗中有重要意义, 以期为脓毒症的诊断提供新型工具, 特别是在基因突变、遗传病风险评估方面具有革命性的意义^[6]。SIRS 在脓毒症中起着重要作用。多种细胞因子和炎症介质的参与是发生 SIRS 及 MODS 的关键。LPS 与 LPS 结合蛋白 (LBP) 形成复合物, 并与 CD14 结合, 使 TLR4 活化, 活化的 TLR4 通过其 Toll/IL-1 受体 (TIR) 功能域与 MyD88 的 C 端 TIR 相互作用, 进一步活化 NF-κB, 从而介导炎症反应。由此信号通路引起细胞因子的合成和分泌, 并能启动 T 细胞应答, 活化的 T 细胞产生的细胞因子又能进一步活化单核-巨噬细胞, 使固有免疫和适应性联系起来。这些促炎细胞因子包括: TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、

IL-12、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、 γ -干扰素(IFN- γ)、血小板活化因子(PAF)、白细胞三烯 B4(LTB4)等;抗炎细胞因子主要包括:IL-1 α 、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、转化生长因子、IL-1 受体拮抗剂、可溶性 TNF- α 受体等。促炎细胞因子与抗炎细胞因子二者相互作用产生一系列病理生理变化,若促炎细胞因子与抗炎细胞因子释放平衡就能保持内环境稳定,使病情趋向好转;若促炎细胞因子与抗炎细胞因子释放失衡,即可导致 SIRS 或 CARS,最终出现 MODS 或死亡。所以调节 SIRS 与 CARS 的平衡是治疗脓毒症的关键。

近年来,有关脓毒症的治疗取得了较大的进步。但无论是抗炎治疗还是免疫加强治疗,虽然在动物模型中取得了良好的效果,但在临床治疗中却接连失败,亟需寻找特异性指标来指导治疗。

中医学中并没有脓毒症的概念。因其以发热为主要表现,故多将其归入热病,属外感热病范畴。随着对脓毒症“虚”方面的认识,对其相关的机制及治疗研究报告也逐渐增多。《内经》记载:“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“阴平阳秘,精神乃治。阴阳离决,精气乃绝”,或表现为“正气虚于一时,邪气暴盛而突发”的急性虚证状态。李俊等^[7]为此提出了“急性虚证”的概念,也可表现为年老、久病、多劳的慢性虚证状态。有研究显示,内科脓毒症患者以虚实夹杂证多见,占 83.6%;单纯实证者占 16.4%^[8]。脓毒症并发 MODS 患者中阳虚证明显增多,出现阳虚证的脓症患者病情较重,提示治疗上需要重视顾护阳气。

温阳振衰颗粒由制附子、红参、干姜、甘草等 6 味中药组成。方中附子温通阳气、暖命门、温坎水、破阴凝,可谓是扶阳第一要药。陈修园在《神农本草经读》中有云:“味辛气温,火性迅发,无所不到,故为回阳救逆第一品药。”红参为人参蒸制后干燥而成,性微温、味甘,可大补元气,复脉固脱,与附子合而为君。现代药理学研究表明,红参与附子的有效成分是人参皂苷及乌头类生物碱,具有拟异丙肾上腺素的作用,可通过兴奋 α 、 β 受体发挥临床作用^[9]。《本草求真》记载:“干姜大热无毒,守而不走,凡胃中虚冷,元阳欲觉,合以附子同投,则能回阳立效”,故有“附子无姜不热”之说。甘草味甘、性平,一则减轻附子的毒性,再则调和诸药而为使。诸药合用,共奏温阳益气、固阳化阴之功效。研究证实,温阳强心方能对慢性充血性心力衰竭血清炎症因子进行有益的调控^[10]。

综上所述,本研究表明,温阳振衰颗粒能降低脓毒症小鼠模型血清中 TNF- α 、IL-6 水平,增加 IL-6 水平,抑制肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B 的 mRNA 表达,从而使该通路活化后释放的下游炎症因子减少,最终调节 SIRS 与 CARS 的平衡。因此积极研究探讨中医药治疗脓毒症的机制,尤其是研究中医药治疗脓毒症在固有免疫和适应性免疫与中医药辨证分期论治之间的关联,寻找能指导中医药用药的客观生化指标是中医药防治脓毒症的重要研究方向。

参考文献

- [1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
- [2] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (2): 222-231. DOI: 10.1007/s00134-009-1738-3.
- [3] 陈显峰,胡军涛,张驰,等.右美托咪定镇静对脓毒症并发 ARDS 患者肺保护作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 151-155. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.011.
- [4] Chen XF, Hu JT, Zhang C, et al. Effect and mechanism of dexmedetomidine on lungs in patients of sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (2): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.011.
- [5] 于湘友,杜欣欣.脓毒症:争议中前行 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (10): 1204-1207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005.
- [6] Yu XY, Du XX. Sepsis: advancements in controversy [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (10): 1204-1207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005.
- [7] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [8] 周高速,郝华,苏磊.对脓毒症分子生物学观点的认识 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 16 (5): 318-320. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.026.
- [9] Zhou GS, Hao H, Su L. Recognition of molecular biology on sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2009, 16 (5): 318-320. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.026.
- [10] 李俊,曾瑞峰,奚小土,等.急性虚证与脓毒症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 225-226. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.001.
- [11] Li J, Zeng RF, Xi XT, et al. Acute deficiency and sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 225-226. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.001.
- [12] 谢东平,韩云,李芳,等.内科脓毒症基本证候要素的分布特点 [J]. 福建中医药, 2011, 42 (3): 5-6, 18. DOI: 10.3969/j.issn.1000-338X.2011.03.003.
- [13] Xie DP, Han Y, Li F, et al. Distribution characteristics of basic syndrome elements in patients with medical sepsis [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2011, 42 (3): 5-6, 18. DOI: 10.3969/j.issn.1000-338X.2011.03.003.
- [14] 王志飞,喻锦扬,谢雁鸣.参附注射液 30 106 例上市后临床安全性医院集中监测 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42 (15): 2871-2876. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20170705.008.
- [15] Wang ZF, Yu JY, Xie YM. Clinical safety intensive hospital monitoring on Shenfu injection with 30 106 cases [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42 (15): 2871-2876. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20170705.008.
- [16] 唐燕萍,卢青,谢海波,等.温阳强心方对慢性充血性心力衰竭家兔细胞因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19 (2): 35-36, 40. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2012.02.014.
- [17] Tang YP, Lu Q, Xie HB, et al. Effects of Wenyang Qiangxin decoction on cytokines of chronic congestive heart failure rabbits [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2012, 19 (2): 35-36, 40. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2012.02.014.

(收稿日期:2019-08-07)