

· 综述 ·

血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展

董天峰¹ 张桂萍¹ 董凯¹ 刘斯¹ 姚咏明²

(1. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700; 2. 解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所, 北京 100037)

【摘要】 脓毒症引起的器官功能障碍或组织灌注不足,是重症医学面临的主要临床问题。近年来,经大数据回顾性分析,结合微阵列技术和白细胞基因表达分析,人们逐渐认识到脓毒症不仅是一个全身炎症反应或免疫失调的过程,而且是一个持续炎症、免疫抑制、分解代谢三者相结合的复杂慢性危重病。血必净注射液属于化瘀解毒类中药,该药通过抑制早晚期炎症因子的表达保护血管内皮细胞,减弱炎症和凝血两大系统的交互影响,保护主要器官生理功能,降低多器官功能障碍综合征(MODS)发生率,改善脓毒症早期天然免疫系统亢奋状态,缓解潜在的、逐渐加重的免疫抑制状态,综合调理脓毒症发生发展过程中的全身性炎症、凝血功能障碍和免疫功能紊乱,更有利于机体促炎-抗炎动态平衡的及早恢复,改善患者预后,充分体现了中药多成分、多环节、多渠道、多靶点的整合调节作用,同时也是对中医学整体观念、辨证论治思想的集中诠释。

【关键词】 脓毒症; 血必净注射液; 作用机制

近年来脓毒症的发病率不断升高,且病情凶险,全球每天约 1.4 万人死于脓毒症的并发症^[1-2]。根据脓毒症 3.0 版,脓毒症被定义为针对感染的宿主反应失调引起的致命性器官功能障碍,其院内病死率高达 10% 以上^[3]。

多重促炎细胞因子的过度产生、中性粒细胞激活、血管内皮损伤、组织灌注不足和损伤,共同造成多器官功能障碍综合征(MODS)和死亡^[4-9]。2006 年,Osuchowski 等^[10]首次报道,促炎和抗炎因子共同存在于多重微生物感染所致脓毒症模型中。而利用基因组宽度的白细胞基因表达分析技术发现,脓症患者体内同时存在天然免疫中促炎和抗炎基因的诱导表达而获得免疫相关基因抑制的现象,肯定了脓毒症是天然免疫亢奋和获得性免疫抑制同时出现的机体免疫反应,两者失衡是导致脓毒症发生发展和预后不良的最根本原因^[4,11]。2014 年, Vanzant 等^[12]基于 2001 年至 2011 年美国 8 家一级创伤中心近 2 000 例创伤患者的大数据回顾性研究,结合微阵列技术和白细胞基因表达分析,提出了有关脓毒症更为科学的持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)模型,认为脓毒症不仅是一个全身炎症反应或免疫失调的过程,而且是一个持续炎症、免疫抑制、分解代谢三者相结合的复杂慢性危重病。病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs),通过 Toll 样受体(TLR)或核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)等信号通路,同步驱动促炎和抗炎反应^[13-17]。早期的细胞因子风暴中,患者在损伤类型、遗传易感性和免疫状态等因素的影响下,单核/巨噬细胞等免疫细胞和血管内皮细胞相互作用,炎症与凝血两大系统交互影响,使组织因子(TF)表达、抗凝血系统破坏和纤溶系统关闭,出现血管内纤维蛋白形成和不充分纤维蛋白降解,广泛微血栓形成,最终导致脓毒症伴随器官功能障碍^[12,18]。由于脓毒症早期筛查和集束化治疗的推广,使得重症加强治

疗病房(ICU)内多器官功能衰竭(MOF)死亡患者数明显减少。一些治疗较为成功的存活患者可以快速返回到免疫动态稳定状态,经过几天快速恢复后即可撤出 ICU;但多数患者在随后的数周内出现天然免疫和获得性免疫的持续紊乱,并发展为慢性危重症症状,最终导致微生物学反弹或继发感染引起的死亡^[4,12,19-21]。因此,如何及时纠正脓毒症发生发展过程中的全身性炎症反应、凝血功能障碍和免疫功能紊乱,尽早恢复机体促炎/抗炎动态平衡,成为脓毒症治疗亟待解决问题。

血必净注射液是由我国著名急救医学专家王今达教授以血府逐瘀汤为基础,在“菌毒炎并治”的理论指导下,根据“三证三法”辨证原则^[22-24]研制而成的一种静脉注射液,适用于脓毒症或因感染诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)^[25-26],也可配合治疗 MODS 的器官功能受损期^[25,27]。张会云等^[28]研究表明,血必净联合西医常规治疗能明显降低 MODS 患者的内毒素水平,升高蛋白 C 活性。大样本量多中心临床研究和荟萃分析(Meta)分析结果表明,在常规综合治疗基础上联合使用血必净注射液能降低脓症患者 28 d 病死率、并发症发生率,缩短平均住院时间,有效改善患者全身炎症反应、凝血功能和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分等临床指标,保护器官功能,显著提高临床疗效^[29-32]。血必净注射液治疗脓毒症的作用机制为抑制炎症因子的过度释放、克服凝血功能障碍、改善免疫功能紊乱。

1 抑制炎症因子过度释放

内毒素血症和炎症介质释放被认为是导致 SIRS 和 MODS 的始动环节,而肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(IL-1)在炎症反应过程中起关键作用^[25],炎症介质与内毒素的大量产生导致器官细胞及亚细胞器的中毒性损害,最终造成组织病理变化^[26-27]。此外,在脓毒症发生时,机体主要器官的高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)基因与蛋白表达明显上调,其动力学特点为产生较晚、下降缓慢的晚期炎症介质,与动物相应器官的功能损害密切相关,提示

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.031

基金项目:天津市科技小巨人领军企业培育重大项目(14ZXLJSY00230)

通讯作者:姚咏明, Email: c_ff@sina.com

HMGB1 在脓毒症过度炎症反应和多器官功能损害中发挥了重要作用^[33]。

研究显示,血必净注射液单独使用或与抗菌药物联合应用都可不同程度地降低内毒素血症小鼠的死亡率和外周血 TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)的水平^[25-27]。血必净注射液通过抑制 TLR4-核转录因子- κ B(NF- κ B)通路中 NF- κ B 活性,降低 TNF- α 等细胞因子的表达,延缓并减轻创伤弧菌脓毒症大鼠的肺损伤,对创伤弧菌脓毒症大鼠的肺组织具有保护作用^[34]。并且,血必净注射液可下调模型动物损伤组织器官 HMGB1 基因和蛋白的表达水平,保护器官功能,有效防止脓毒症和 MODS 的发生发展^[35-36]。金铭等^[37]研究亦表明,血必净能提高严重脓毒症并发 MODS 患者的临床疗效,改善凝血功能,降低病死率。

有证据表明, TNF- α 等炎性细胞因子与 HMGB1 可相互诱导导致脓毒症失控性炎症反应的发生^[33]。血必净注射液通过抑制早晚期炎性因子的表达,减弱脓毒症早期细胞因子风暴所致的损害^[24, 35-36],保护主要器官生理功能,降低 MODS 发生率,改善患者预后^[37]。

2 克服凝血功能障碍

凝血与炎症相互促进,对脓毒症的发病过程具有重要影响^[18, 38]。在创伤、感染等外界因素刺激下,免疫细胞合成释放 TNF- α ,继而启动白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 或 8(IL-6、IL-8)等的合成和分泌,造成细胞损伤;同时 IL-1、干扰素(IFN)等又进一步促进 TNF- α 合成,引起更加严重的组织细胞损伤^[38-39]。血管内皮细胞表面含有大量高亲和力的 TNF- α 受体,作为这些细胞因子作用的主要靶点,对凝血、炎症和免疫功能有直接影响^[38-40]。内皮细胞既是细胞因子的产生者,也是细胞因子作用的靶细胞。TNF- α 可激活中性粒细胞(PMN),使它们黏附于内皮细胞表面,刺激内皮细胞分泌促凝物质,减少内皮细胞表面血栓调节蛋白(TM)表达,激活外源性凝血途径,导致微血栓的形成^[39-40]。脓毒症时,多种炎性因子可以损伤血管内皮,使内皮出现明显的促凝活性,并引起凝血激活;反之凝血激活后,内皮细胞也可在凝血酶、纤维蛋白的诱导下表达黏附分子,释放炎性因子和趋化因子,进一步放大炎症反应^[18, 41]。凝血和炎症相互作用产生一系列级联反应,破坏凝血-纤溶平衡,使抗凝血系统破坏和纤溶系统关闭,最终导致机体器官功能受损^[18, 40]。可见,凝血功能障碍是脓毒症向严重脓毒症、MODS 恶化进程中的关键环节,而内皮细胞在凝血与炎症相互作用起桥梁作用^[18, 39]。

归咏刚等^[42-45]研究证实,血必净注射液能显著降低 TF 及蛋白酶激活受体 1(PAR-1)的表达,减少 TNF- α 等细胞因子的分泌,有助于纠正机体的高凝状态。同时,血必净注射液能明显降低盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症模型大鼠循环内 TF 微粒及血小板膜糖蛋白受体的水平,改善脓毒症大鼠的凝血功能^[46-47]。李鑫等^[48]报道,血必净注射液可通过降低 LPS 诱导脓毒症模型大鼠 TF mRNA 的表达,抑制 LPS 诱导的微血管内皮细胞凝血系统的启动,其保护作用机制可能与降低内皮素(ET)mRNA 表达、抑制 NF- κ B 活化有

关,这些都为脓毒症急性肾损伤(AKI)的临床治疗提供了新的选择。在常规治疗的基础上加用血必净注射液治疗脓毒症,可调节机体炎症反应和凝血功能,改善微循环,阻断 SIRS 向 MODS 发展,有效保护患者器官功能^[49-51]。常文秀等^[52]研究发现,采用血必净注射液的中西医结合组患者血浆 TM、ET 等凝血指标和 APACHE III 评分较单纯使用西药组明显降低,表明血必净注射液可保护 MODS 患者的内皮细胞功能,改善患者病情严重程度。同样,研究也证实,血必净注射液可明显降低严重脓症患者弥散性血管内凝血(DIC)的发生率,增加血小板数量,缩短凝血酶原时间(PT),有效改善严重脓毒症合并 DIC 患者的 28 d 病死率等短期预后指标,其机制与血必净注射液对血管内皮的保护起到关键作用有关^[37, 53-54]。郭楠等^[55]研究表明,血必净联合生脉注射液在改善脓症患者中医症状和凝血功能方面优于单纯西药治疗,从一定程度上证明了益气扶正、化瘀解毒两方面同时入手治疗脓毒症能取得良好的临床效果。

故而,脓毒症时,机体失去对炎症和凝血级联反应的有效控制,继而出现以炎性介质过度释放、血管内广泛微血栓为特征的高炎高凝状态;微血栓形成激活免疫应答,而补体、急性期蛋白、PMN 等又进一步加剧血管内凝血,如此往复导致多器官功能障碍的发生。活血化瘀法是中医治疗脓毒症最主要的贡献之一,其代表药物血必净注射液^[22-26],以保护血管内皮细胞为基础,切断炎症/凝血的交互作用,恢复凝血/纤溶平衡,保护损伤组织,降低患者 DIC 发生率,起到预防和治疗 MODS 的作用^[22-25, 56-57]。

3 改善免疫功能紊乱

脓毒症时机体不能有效清除病原体,易造成二次感染及潜伏病毒复活等,造成患者生活质量下降、病死率增高等。脓毒症的本质是机体对细菌等感染所作出的过度反应,因而脓毒症并非单纯由病原体及其毒素损害所致,宿主的免疫状态在其发病过程中也起着至关重要的作用^[19-21]。

巨噬细胞参与了天然免疫应答的过程,分泌大量炎性介质,引起细胞因子风暴和休克,是导致严重脓毒症死亡的主要原因。在这个病理过程中,该类细胞表现出显著的可塑性,可分化产生不同功能的细胞群以应对不同的环境条件。因此可以认为,调整巨噬细胞极化和调节巨噬细胞平衡是脓毒性并发症治疗的重要切入点之一^[58-60]。

细胞免疫是机体免疫反应的重要组成部分,主要与效应 T 淋巴细胞的功能有关, T 淋巴细胞增殖和分泌 IL-2 水平是反映机体免疫状态的重要指标。随着脓毒症病情发展,机体出现免疫抑制状态,调节性 T 细胞(Treg)活性明显增强,通过 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β)等的分泌,抑制 T 淋巴细胞增殖功能,是介导免疫功能障碍的主要原因;而 Treg 能在其分泌的 IL-10 环境中选择性抑制辅助性 T 细胞 1(Th1)CD4⁺ T 细胞分化向 Th2 的漂移,造成机体免疫状态从亢进到抑制的转变。从理论上讲,诱导 Treg 凋亡可促使 Th1 介导的保护性炎症反应恢复,达到调理脓毒症免疫功能紊乱状态的目的^[61-63]。还有研究表明,血必净注射液可降低巨噬细胞 M1、增加 M2 相关细胞因子水平,显著

增强磷酸化酪氨酸蛋白激酶 1 (JAK1) 和信号转导与转录激活因子 6 (STAT6) 表达, 明显促进 M2 极化, 提高脓毒症小鼠的存活率^[64]。该药物亦可通过天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3/9 途径, 降低叉头翼状螺旋转录因子 (Foxp3) 和表面 T 淋巴细胞毒性相关抗原 -4 (CTLA-4) 表达水平, 诱导脓毒症大鼠 CD4⁺ CD25⁺ Treg 凋亡, 下调对 T 淋巴细胞增殖和分泌功能的抑制效应, 增加 IL-2 分泌, 有效改善脓毒症动物的 T 淋巴细胞免疫反应状态^[65-67]。另外, 血必净注射液还可促进脓毒症 Treg 凋亡, 减轻 T 淋巴细胞的抑制, 介导 Treg 由 Th2 向 Th1 漂移, 有助于克服机体细胞免疫抑制状态^[68-69]。

随着脓毒症免疫紊乱状况日益受到重视, 人们对机体免疫状态及调节策略的研究不断深入, 调理机体免疫状态为脓毒症临床治疗提供了全新的思路。血必净注射液促进巨噬细胞 M2 极化, 改善脓毒症早期天然免疫系统亢奋状态, 减弱细胞因子风暴的不良影响; 通过对获得性免疫系统中负向免疫调节性细胞及淋巴细胞本身的干预, 缓解潜在的、逐渐加重的免疫抑制状态, 从而达到双向免疫调节的作用, 具有良好的临床预期^[64-69]。

4 展 望

脓毒症是一个机体持续炎症、免疫抑制、分解代谢相结合的过程, 发病机制复杂, 预后差, 病死率高^[1-4, 12]。血必净注射液由红花、丹参、赤芍、川芎、当归 5 味中药组成, 其主要有效成分包括羟基红花黄色素 A、芍药苷、氧化芍药苷、阿魏酸、洋川芎内酯和丹酚酸 B 等^[70-72]。血必净注射液通过抑制早 / 晚期炎症因子的表达保护血管内皮细胞, 减弱炎症和凝血两大系统的交互影响, 保护主要器官的生理功能, 降低 MODS 发生率, 改善脓毒症早期天然免疫系统亢奋状态, 缓解潜在的、逐渐加重的免疫抑制状态, 综合调理脓毒症发生发展过程中的全身性炎症、凝血功能障碍和免疫功能紊乱, 更有利于机体促炎 / 抗炎动态平衡的及早恢复, 改善患者预后, 充分体现了中药多成分、多环节、多渠道、多靶点的整合调节作用, 同时也是对中医学整体观念、辨证论治思想的集中诠释。

然而, 血必净注射液是由多种中药组成的复方制剂, 成分复杂、作用靶点较多, 仍需在药物体内代谢和组分药效等方面开展进一步研究, 融合中医传统理论和现代医学治疗理念, 对其药理作用机制进行更为深入的探讨, 为药物临床价值的后续开发提供更具针对性的指导。

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.
- [2] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [4] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon

- for surgical intensive care [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491-1501.
- [5] Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor [J]. N Engl J Med, 1987, 316(7): 379-385.
- [6] Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition [J]. J Clin Invest, 1988, 81(4): 1162-1172.
- [7] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112(1): 235-243.
- [8] Christou NV, Meakins JL, Gordon J, et al. The delayed hypersensitivity response and host resistance in surgical patients. 20 years later [J]. Ann Surg, 1995, 222(4): 534-546; discussion 546-548.
- [9] Clumeck N, George C. Immunological aspects to severe bacterial sepsis [J]. Intensive Care Med, 1981, 7(3): 109-114.
- [10] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality [J]. J Immunol, 2006, 177(3): 1967-1974.
- [11] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans [J]. J Exp Med, 2011, 208(13): 2581-2590.
- [12] Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(1): 21-29; discussion 29-30.
- [13] Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling [J]. Nature, 2004, 430(6996): 257-263.
- [14] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. Nature, 2010, 464(7285): 104-107.
- [15] Pugin J. Dear SIRS, the concept of "alarmins" makes a lot of sense! [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(2): 218-221.
- [16] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384.
- [17] Kawai T, Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors [J]. Trends Mol Med, 2007, 13(11): 460-469.
- [18] Knoebl P. Blood coagulation disorders in septic patients [J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160(5-6): 129-138.
- [19] Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, et al. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression [J]. Nat Med, 2009, 15(5): 496-497.
- [20] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12): 862-874.
- [21] Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 909-911.
- [22] 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.
- [23] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [24] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17(11): 641-643.
- [25] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察 [J]. 中华危重病急救医学, 1997, 9(12): 720-722.
- [26] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策 [J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10(6): 323-325.
- [27] 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14(8): 489-491.

- [28] 张会云,曹书华,王今达.活血化癥法对多脏器功能障碍综合征内毒素血症作用的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2005,15(12):1342-1345.
- [29] 高洁,孔令博,刘斯,等.血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(6):465-470.
- [30] 陈云霞,李春盛.血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):130-135.
- [31] 刘清泉,梁腾霄,刘红旭,等.血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究[J].北京中医,2007,26(1):15-18.
- [32] 李娜,蒋林伟,俞璐,等.血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J].中国现代药物应用,2013,7(22):8-11.
- [33] Yao YM, Sheng ZY, Huang LF. The effect of a novel cytokine, high mobility group box 1 protein, on the development of traumatic sepsis[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(1): 13-15.
- [34] 李忠旺,邱俏檬,孙琦,等.血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4 及核转录因子 κ B 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(1):24-27.
- [35] 李银平,乔佑杰,武子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠高迁移率蛋白 B1 的影响[J].中华危重病急救医学,2007,19(4):239-241.
- [36] Wang Q, Wu X, Tong X, et al. Xuebijing Ameliorates Sepsis-Induced Lung Injury by Downregulating HMGB1 and RAGE Expressions in Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 860259.
- [37] 金铭,李春盛.血必净注射液对重症脓毒症凝血功能及预后影响的研究[J].中华内科杂志,2009,48(3):235-236.
- [38] 李银平,乔佑杰,武子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J].中华危重病急救医学,2007,19(8):488-491.
- [39] Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview[J]. Thromb Res, 2011, 127 Suppl 2: S34-37.
- [40] Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview[J]. Int J Inflam, 2011, 2011: 367284.
- [41] O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation[J]. Top Companion Anim Med, 2012, 27(2): 46-52.
- [42] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对内毒素刺激大鼠单核细胞组织因子的影响[J].中华实验外科杂志,2009,26(3):289-291.
- [43] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对脓毒症大鼠单核细胞组织因子及凝血功能的影响[J].中华实验外科杂志,2010,27(1):32-34.
- [44] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液与活化蛋白 C 对脂多糖诱导大鼠单核细胞组织因子干预效果的比较研究[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(6):326-329.
- [45] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对脓毒症大鼠白细胞介素-6 表达及血小板的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2009,4(1):13-16.
- [46] 殷冬梅,孙茜,李银平,等.血必净注射液对脓毒症大鼠外周血组织因子微粒表达的影响[J].中华危重病急救医学,2009,21(9):564-565.
- [47] 郑贵军,武子霞,李银平,等.脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用[J].中华危重病急救医学,2008,20(12):758-760.
- [48] 李鑫,马晓春.血必净注射液对脂多糖诱导大鼠肾脏微血管内皮细胞组织因子表达的影响及机制探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(4):218-222,封3.
- [49] 张丽娜,马晓春.脓毒症患者应用血必净治疗的临床研究[J].沈阳医学院学报,2013,15(1):28-29,31.
- [50] 李春盛,金铭,武军元,等.血必净对严重脓毒症患者血管内皮细胞相关促炎因子和凝血因子的影响[J].中华医学杂志,2009,89(39):2744-2747.
- [51] 唐丽群,彭娜,潘志国,等.血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(3):132-136.
- [52] 常文秀,高红梅,曹书华.血必净对多器官功能障碍综合征内皮细胞的保护作用[J].天津医药,2005,33(11):685-687.
- [53] Yin Q, Li C. Treatment effects of xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 949254.
- [54] Hou SY, Feng XH, Lin CL, et al. Efficacy of Xuebijing for coagulopathy in patients with sepsis[J]. Saudi Med J, 2015, 36(2): 164-169.
- [55] 郭楠,刘清泉,江其敏,等.基于气血相关理论脓毒症凝血功能障碍临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(18):145-147.
- [56] 曹书华,王今达.血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究[J].中华危重病急救医学,2002,14(8):489-491.
- [57] 代建军,曹书华,王今达.血必净对危重病患者血管内皮细胞的保护作用研究[J].中国全科医学,2005,8(18):1486-1487.
- [58] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.
- [59] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455.
- [60] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 750-761.
- [61] Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review[J]. Crit Care Med, 2010, 38(5): 1276-1283.
- [62] Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2006, 212: 8-27.
- [63] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. Science, 2003, 299(5609): 1057-1061.
- [64] Liu YC, Yao FH, Chai YF, et al. Xuebijing Injection Promotes M2 Polarization of Macrophages and Improves Survival Rate in Septic Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 352642.
- [65] 艾宇航,姚咏明,戴新贵.脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对效应 T 细胞增殖和分泌功能的影响及血必净注射液的干预作用[J].中华外科杂志,2009,47(1):58-61.
- [66] 戴新贵,姚咏明,艾宇航.血必净注射液对脂多糖刺激大鼠调节性 T 细胞凋亡及其介导效应 T 细胞免疫功能的影响[J].中华急诊医学杂志,2009,18(9):932-936.
- [67] 艾宇航,姚咏明,戴新贵.不同剂量血必净对内毒素诱导调节性 T 细胞凋亡的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):141-144.
- [68] 戴新贵,姚咏明,艾宇航.脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对辅助性 T 细胞漂移的影响及血必净注射液的干预作用[J].中华危重病急救医学,2009,21(3):135-138.
- [69] 戴新贵,姚咏明,艾宇航,等.血必净促进内毒素/脂多糖刺激调节性 T 淋巴细胞凋亡并介导辅助性 T 淋巴细胞漂移的作用[J].中华烧伤杂志,2009,25(2):106-110.
- [70] 冀兰鑫,黄浩,姜民,等. HPLC 测定血必净注射液内 11 种主要成分[J].中国中药杂志,2010,35(18):2395-2398.
- [71] Huang H, Ji L, Song S, et al. Identification of the major constituents in Xuebijing injection by HPLC-ESI-MS[J]. Phytochem Anal, 2011, 22(4): 330-338.
- [72] Jiang M, Zhou M, Han Y, et al. Identification of NF- κ B Inhibitors in Xuebijing injection for sepsis treatment based on bioactivity-integrated UPLC-Q/TOF[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2): 426-433.