

脓毒症心肌病的研究进展

李昕原 吴彩军 郭楠 姜尚上 付跃峰 韩志华

北京中医药大学东直门医院急诊 ICU 北京中医药大学脓毒症研究所, 100700

通信作者: 吴彩军, Email: wucaijun@139.com

【摘要】 脓毒症心肌病是临床上脓毒症最常见的并发症之一。脓毒症心肌病的发生机制目前尚未完全阐明,临床病死率在由脓毒症引起的器官损伤患者中一直处于较高水平。因此,改善脓毒症患者的心功能障碍和心肌损伤状况,对提高脓毒症患者的临床疗效意义极大。现通过阅读相关文献并加以总结,就近年来脓毒症心肌病在中西医方面的研究及治疗进展加以综述。

【关键词】 脓毒症心肌病; 研究进展; 中西医结合治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.030

Research progress of septic cardiomyopathy Li Xinyuan, Wu Caijun, Guo Nan, Jiang Shangshang, Fu Yuefeng, Han Zhihua

Department of Emergency Intensive Care Unit, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Institute of Sepsis of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: Wu Caijun, Email: wucaijun@139.com

【Abstract】 Septic cardiomyopathy is one of the most common complications of sepsis in clinics. Up to now, the pathogenesis of septic cardiomyopathy has not been fully elucidated, and the clinical mortality has been at a relatively high level in patients with organ injury caused by sepsis, so that improving the cardiac dysfunction and myocardial injury of septic patients is of great significance in improving their prognoses. In this article, the related literatures regarding the research and therapeutic progress of septic cardiomyopathy in traditional Chinese and western medicine in recent years were read and summarized.

【Key words】 Septic cardiomyopathy; Research progress; Treatment of traditional Chinese and western medicine

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.030

脓毒症是宿主对感染的过度应激、免疫失调所致的一种全身性多器官功能障碍综合征(MODS),也是危重患者的重要死亡原因,脓毒症病死率极高,达 24.3%,严重威胁患者的生命安全^[1],而脓毒症心肌病是脓毒症最常见的并发症之一,也是脓毒症患者的第一位死亡原因。根据 Bouhelmod 等^[2]的报告,在脓毒症患者中脓毒症心肌病的发病率接近 20%。自从 1984 年 Parker 等^[3]首次报告脓毒症患者中出现的可逆性心肌功能障碍以来,学者们对脓毒症心肌病的研究不断深入,特别是近年来随着床旁超声心动图等检查的普及,更加深了人们对脓毒症心肌病的认识。然而,目前脓毒症心肌病的发病机制仍未完全阐明,其治疗手段的研究也进展缓慢。现就近年来关于脓毒症心肌病的最新研究进展及中医药领域的成果进行综述,以期临床诊治提供理论依据。

1 脓毒症心肌病的定义及流行病学特点

虽然脓毒症心肌病与脓毒症的关系已较为明确,但有关脓毒症心肌病的定义仍暂未统一,大部分学者认为其可定义为继发于脓毒症的可逆性心肌功能障碍,总结相关研究认为脓毒症心肌病的诊断标准为:①有明确的脓毒症病史;②射血分数降低,左室射血分数(LVEF) < 0.55;③伴左心室扩张;④脓毒症病情控制后,心排量、LVEF 等心功能指标可恢复正常,即具有可逆性。Pulido 等^[4]的报告显示,脓毒症心肌病发病率可达 64%;Vieillard 等^[5]则发现,脓毒

性休克发病 6 h 内,脓毒症心肌病发病率约为 20%,但若原发病未能得到控制,脓毒症心肌病的发生率会随着病情的加重而上升至 50%~65%。脓毒症心肌病也直接增加了脓毒性休克的死亡风险,有研究显示,在出现心功能障碍的脓毒性休克患者中,病死率高达 70%~90%,而在无心肌受累表现的患者中,病死率仅为 20%~25%,据此认为,脓毒症心肌病可作为预测脓毒症患者预后的风险因子^[6]。Sevilla 等^[7]通过荟萃分析(Meta 分析)发现,脓毒症心肌病患者的病死率高达 52%。总之,目前仍缺乏大数据研究分析脓毒症心肌病的流行病学特征,但从上述小样本报道中可见,脓毒症心肌病的危险性仍较高,呈发病率和病死率双高的特点,需要给予更多的关注。

2 脓毒症心肌病的临床特征

对脓毒性休克患者进行心室造影发现,患者在病程早期即出现 LVEF 下降和心室扩张,提示心功能不全多器官功能衰竭(MOF)的一个表现^[8]。此外,IMGA 等^[9]观察到,部分脓毒症心肌病患者 LVEF 始终保持正常,但这部分患者的预后却更差,推测 LVEF 保持正常的原因可能与低外周阻力有关,而外周血管的麻痹扩张提示预后不良。随着检查手段的进步,人们发现,脓毒症心肌病患者左室收缩功能与其预后关系密切, LVEF 的快速下降多提示预后不良。此外,除左室收缩功能外,脓毒症心肌病患者左室舒张功能和右室舒缩功能同样受累,林笑女等^[10]利用床旁超声心动图持

续观察脓毒性休克患者心功能,结果显示,患者左室舒张功能不全的出现时间早于收缩功能不全,并且可以单独存在。随着病情的持续进展,特别是当并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时,由于患者右心室后负荷的增加,可出现右心室扩张,同时右心排血量也随之下降,右心室扩张同样也提示预后不良。

3 脓毒症心肌病发病机制的研究进展

脓毒症心肌病的发病机制目前尚未完全明确,通过阅读国内外相关文献并加以总结认为,以下机制均可能参与了脓毒症心肌病的发生发展。

3.1 冠状动脉(冠脉)微循环改变:虽然在脓毒性休克过程中,冠脉血流并没有减少,但可以观察到冠脉——冠状窦氧差异降低,原因可以归结为氧利用或血流调节障碍^[11],故冠脉微循环障碍可能在脓毒症心肌病的发生中扮演了重要角色。在感染性休克动物模型早期可观察到,冠脉微循环阻力增加、冠脉血流量分布不均^[12]。此外,在感染性休克患者冠状窦血液中也观察到游离脂肪酸摄取下降和乳酸摄取增加等复杂的代谢改变^[13]。冠脉微循环障碍可能会加重心肌缺血,但二者之间的联系仍需要更多研究证实。

3.2 心肌损害:一项针对家兔模型的研究证实,脓毒症心肌病心肌组织中存在高于正常水平的高能量磷酸盐,据此,该研究者推测脓毒性休克可诱导心肌进入冬眠状态^[14]。在脓毒症患者中,由于血流动力学不稳定和微血管功能障碍,常会出现心肌缺血,继而导致心肌细胞的损害。无论是在动物模型还是在脓毒症心肌病患者中,都可以观察到肌钙蛋白水平的升高^[15],左室舒缩功能下降、持续低血压和缩血管药物的使用都可能是引起肌钙蛋白水平升高的原因,但这种肌钙蛋白水平的升高与心肌缺血坏死无关,而是由于炎症介质引起心肌细胞膜渗透压升高所致^[16]。Celes 等^[17]发现,当脓毒症患者并发脓毒症心肌病时,通常可诱发心肌细胞及分子结构出现异常,通过研究盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的小鼠脓毒症模型发现,病程后期(术后 24 h)心脏出现了特征性的病变:心肌细胞弥漫性肿胀和散在的心肌细胞崩解,伴肌动蛋白—肌球蛋白收缩结构破坏灶,这种细胞损害直接降低了心肌的收缩能力。Goddard 等^[18]利用心脏灌注内毒素复制家兔脓毒症模型观察心脏的变化,结果显示,大鼠心肌收缩力下降伴心脏结构异常,特征表现为散在的心肌细胞胞质和胞核水肿和(或)空泡化、收缩带形成和细胞坏死。

3.3 自主神经功能紊乱:研究证实,脓毒症时一些化学介质可诱导心血管系统中的神经元和神经胶质细胞凋亡^[19-20],损害中枢自主神经功能,表现为心脏节律紊乱,此时,在儿茶酚胺等的作用下,更容易出现心动过速,使左室充盈不足、每搏量下降、心肌细胞耗氧量增加,最终加剧心肌功能障碍。此外,在部分患者中可以观察到心脏节律变异性的丧失,这意味着器官间交互作用的减弱和丧失,预示疾病已进入 MODS 阶段。自主神经功能紊乱的中枢机制是一氧化氮合酶(NOS)介导的中枢神经胶质细胞和神经细胞凋亡^[19];外周机制则是通过白细胞介素-6(IL-6)的增加、血浆游离脂肪酸的升高、窦房结直流阻断、窦房结胆碱能神经解耦联^[21]。

3.4 细胞因子:脓毒性休克时,多种促炎细胞因子的过度释放可造成心肌损害,如因过度的细胞因子反应(即细胞因子风暴)使机体正常的抗感染反应转化为全身炎症反应综合征(SIRS)。IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和化学趋化因子巨噬细胞炎性蛋白(MIP-1 α 、MIP-2)等均是脓毒症早期介导炎症反应的重要调节介质^[22]。细胞因子募集白细胞浸润感染局部,当发生 SIRS 时,大量生成的抗菌物质和炎症介质介导了活性氧和氮氧化物的过度生成,加剧了局部组织的炎症损伤,并扩大了炎症反应的范围。TNF- α 是炎症反应早期最重要的促炎细胞因子,通常由巨噬细胞产生,其本身可以直接破坏稳态而引起心肌细胞死亡。Kapadia 等^[23]通过小鼠模型观察到,细胞因子风暴产生后,巨噬细胞可促进 TNF- α 与 TNF 受体(TNFR-1、TNFR-2)结合近而使心肌收缩力下降。研究证实,TNF- α 拮抗剂可改善脓毒症患者的左心功能^[24]。IL-1 可通过刺激 NOS 产生而抑制心肌收缩功能,及时给予 IL-1 拮抗剂有助于改善脓毒症患者的心功能,事实上,重组人 IL-1 受体拮抗剂已在 I 期临床试验中表现出了其改善脓毒症患者预后的作用^[25]。虽然细胞因子在脓毒症患者心肌抑制早期阶段起主导作用,但持续心功能不全更可能与细胞因子介导的一氧化氮和前列腺素过度产生有关,IL-6 作为一种在血液循环中持续存在的炎症因子,也被认为可能与持续的心功能不全有关^[26]。

3.5 心肌抑制因子:心肌抑制因子假说认为,循环中存在的心肌抑制因子是导致心肌抑制的主要原因,有研究者使用脓毒性休克患者的血清培养大鼠心肌细胞,结果显示,心肌收缩幅度和频率均有所下降^[27]。心肌抑制因子多种多样,可能包括的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、补体 C5a、内毒素、溶菌酶 C 等,其中 TNF- α 、IL-1、IL-6、补体 C5a 为自体产生的内源性分子,溶菌酶 C 主要源于单核细胞和中性粒细胞的崩解,内毒素则为革兰阴性(G^-)菌分解的产物。TNF- α 、IL-1 β 对心肌的抑制作用较为明确,Müller-Werdan 等^[28]发现,TNF- α 可以阻断 β 肾上腺素对心肌的正性调节作用,抑制心肌的搏动幅度和频率,并且这种抑制作用呈剂量依赖性;IL-1 β 、IL-6 在体外实验中也展现出类似的心肌抑制作用。补体 C5a 是近年来发现的一种具有潜在作用的心肌抑制因子,在大鼠脓毒症模型中,应用单克隆抗体阻断补体 C5a 的作用可降低心肌抑制的发生率^[29]。内毒素是 G^- 菌细胞壁中的组分,在一些动物实验和人体试验中研究者发现,注射内毒素后可诱导机体产生包括心肌抑制在内的脓毒症典型血流动力学改变^[30],但内毒素的直接作用仍存在一定疑惑,因为仅少数脓毒症患者血液中可检测出内毒素,且革兰阳性(G^+)菌感染所致的脓毒症患者仍可出现典型心肌抑制。Mink 等^[31]发现,溶菌酶 C 可能介导了大肠杆菌感染性脓毒症的心肌抑制过程,而竞争性抑制溶菌酶 C 则可有效缓解这种心肌抑制作用。然而,心肌抑制物并不能完全解释脓毒症心肌病的发病过程,一项体外实验表明,即使脱离富含心肌抑制因子的血清环境,心肌功能仍表现为持续下降^[32],表明心肌抑制因子并非是脓毒症心肌病的唯

一病理机制。

3.6 钙流动异常：细胞质钙超载是导致细胞死亡的一个重要原因，其原因是钙超载可通过激活一系列胞质内酶联反应，诱导胞质蛋白、浆细胞膜和核 DNA 的降解。Song 等^[33]发现，CLP 术后炎症反应期大鼠主动脉平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度显著升高，提示细胞内 Ca^{2+} 浓度很可能受到脓毒症的影响。既往研究表明，脓毒症可通过以下两种方式改变心肌细胞钙稳态，一是 L 型钙通道的减少，二是心肌纤维钙敏感性的降低。此外，Smeding 等^[34]观察到，在脓毒症患者心肌组织中散在分布着肌动蛋白-肌球蛋白收缩结构破坏灶，这可能会导致心肌兴奋收缩耦联功能的异常。肌浆网膜蛋白受磷蛋白介导了 Ca^{2+} 在胞质和肌浆网之间的转运过程，受磷蛋白的脱磷酸化可增强钙泵活性与 Ca^{2+} 的流动，促进心肌收缩；而受磷蛋白的磷酸化则会抑制钙泵活性并减少 Ca^{2+} 流动，促进心肌舒张。有研究者证实，脓毒症患者受磷蛋白的磷酸化和脱磷酸化过程受损，可导致脓毒症低动力期心肌收缩能力下降和高动力期心肌舒张功能下降^[35]。 Ca^{2+} 拮抗剂如维拉帕米、丹曲林可通过阻断心肌细胞跨细胞膜钙内流和细胞内钙转运等机制恢复钙稳态，提高脓毒症患者的存活率^[36]。

3.7 线粒体功能障碍：线粒体受损可使心肌细胞外氧利用不足，加剧了心肌细胞的缺氧，是促进心功能衰竭的重要机制之一。脓毒症对线粒体的损害效应已被大量研究证实，当患者发生脓毒症心肌病时，常见的线粒体异常表现多为：线粒体的 DNA 损伤、超微结构损害、线粒体通透性增加、细胞色素 C 释放增加、细胞色素氧化酶活性降低^[37]。脓毒症动物模型的心肌细胞线粒体表现为电子传递链酶复合体活性下降、氮氧化物和过氧化物生成增加、抗氧化剂含量减少，上述病理变化可抑制氧化磷酸化过程并使三磷酸腺苷 (ATP) 生成减少，最终使细胞能量利用减少，加重了器官的功能障碍^[37]，此过程即所谓的“细胞病性缺氧”。近年来，一些研究证实，脓毒症心肌病还可能会诱发线粒体动力学 (线粒体分裂-融合的动态过程) 的改变，从而导致线粒体功能障碍并加重心肌损害^[38]。Chopra 等^[39]发现，在脓毒症病理过程中，线粒体 DNA 的损害可能早于核 DNA，且线粒体 DNA 更容易受到内毒素诱导的损害。脓毒性休克及脓毒症心肌病的预后可能与线粒体功能障碍程度密切相关，线粒体通透性转换孔的增加会提高啮齿类脓毒症动物的心功能损害程度和死亡风险^[37]。

3.8 肾上腺素受体：儿茶酚胺的大量释放常发生于脓毒性休克的早期阶段，并导致 α 、 β 肾上腺素能受体持续性激动^[38]，而长时间刺激 α 、 β 肾上腺素能受体可诱发或加重心肌损害，机制是诱导细胞凋亡和细胞内钙超载。此外，儿茶酚胺与肾上腺素受体 α 结合可以增加促炎细胞因子 (如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 等) 的生成，产生免疫刺激效应，进一步加剧体内的炎症反应。在大鼠脓毒症模型中，可以观察到心肌组织内 β 受体密度下降^[40]。超氧化物歧化酶 (SOD) 可进一步激活儿茶酚胺和 β 肾上腺素能反应，从而加重心肌损害。脓毒性休克患者交感神经过度激活会影响心肌舒张功能、

加重心肌缺血、诱发快速性心律失常。使用 β 阻滞剂可改善 β 肾上腺素能受体的过度激活状态，从而稳定血流动力学、缓解心肌缺血、改善细胞代谢、恢复部分心功能，最终改善患者的预后。Ackland 等^[41]发现，在注射内毒素诱导脓毒症前 48 h 给予 β 受体阻滞剂，可降低心肌组织中 IL-18 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达水平，从而维持心肌的舒缩能力。

3.9 一氧化氮调节异常：生理条件下，内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 介导了一氧化氮的少量生成，并参与全身血管的舒缩和前后负荷的调节。脓毒症时，在多种细胞因子的作用下，诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达上调，继而产生了过量一氧化氮并使冠脉和外周血管过度扩张、心肌收缩能力下降。Ullrich 等^[42]观察 iNOS 基因敲除小鼠脓毒症模型显示，小鼠心功能并未受到脓毒症的影响。非特异性 NOS 抑制剂的使用可在一定程度上改善脓毒症小鼠的心功能，使心排血量和每搏量增加。非特异性 NOS 抑制剂亚甲蓝的使用尽管可提高患者平均动脉压和每搏量，但却并未改善患者预后，其原因尚未明确^[43]。一氧化氮与超氧自由基形成的过氧亚硝基不仅能抑制心肌功能，还可诱发线粒体呼吸功能障碍并进一步加重心肌细胞的能量代谢障碍。以往的观点认为，eNOS 不参与脓毒症的病理过程，但近年来，一些研究显示，eNOS 也可调节 iNOS 的生成，敲除小鼠的 eNOS 基因也能增强小鼠对脓毒症心肌损害的抵抗能力^[44]。

3.10 内皮素 (ET) 和前列腺素：由于内皮损伤，加之炎症因子和内毒素的作用，在脓毒症早期，血管内皮分泌的内皮素水平即显著升高。心肌组织中 ET-1 的过度表达可促使炎症细胞因子分泌增加，加重了局部的炎性浸润和炎症损伤。研究证实，在脓毒症患者中，心肌组织中 ET-1 的高表达提示预后较差；而 ET 受体拮抗剂 (替哌生坦) 的使用则可以改善脓毒症患者的心功能，提高每搏量和心排血指数^[45]。前列腺素可以调节全身血管舒缩，当脓毒症发生时，在内毒素或细胞因子的刺激下，环氧合酶的表达水平和活性均升高，导致前列腺素过度生成，继而使冠脉血流自动调节功能紊乱，诱发或加重冠脉微循环障碍。在一些脓毒症动物模型实验中，环氧合酶抑制剂是有效的^[46]。

4 脓毒症心肌病的治疗进展

脓毒症心肌病是脓毒症的常见并发症，控制原发疾病可有效逆转心功能障碍，但大部分患者仍需要给予补液、血管升压药和正性肌力药物等对症支持治疗。

临床资料显示，不加选择地使用正性肌力药物和血管活性药物对改善患者预后无益，甚至可能使病情恶化。脓毒性休克治疗指南推荐，去甲肾上腺素可作为正性肌力药物和血管活性药物，是治疗脓毒性休克的首选药物，多巴酚丁胺也可作为一线正性肌力药物，但为避免不良反应，需要结合患者的心功能情况决定用药，在充分液体复苏和使用血管活性药物后，如果仍存在持续低灌注，建议使用多巴酚丁胺^[47]。此外，当患者对多巴酚丁胺治疗的耐受性差时，应考虑更换药物。近年来，一些新型正性肌力药物在临床应用中展现出一定的优势。左西孟坦属于钙离子增敏剂，在动物实验和

人体试验中都表现出良好的疗效, Morelli 等^[48]发现, 左西孟旦不仅可以改善血流动力学, 也能增加胃肠道黏膜血供、降低血清乳酸、提高肌酐清除率, 同时对平均动脉压影响较小, 较多巴酚丁胺更符合理想正性肌力药物的要求(在增强心肌收缩力的同时不增加心率、不引起心律失常、不降低动脉血压), 但其临床应用报道仍较少, 其效果仍需进行更多的临床研究加以证实。

β 受体阻滞剂长期以来被用于治疗脓毒症的试验中, 但其对脓毒性休克患者的疗效仍不能确定。鉴于 β 肾上腺素能受体在脓毒症心肌病发病中有重要作用, 理论上使用 β 受体阻滞剂可使患者受益。有报道称, β 受体阻滞剂的使用可改善脓毒症患者的血流动力学, 在降低患者心率和心肌耗氧的同时, 提高心室作功效率和每搏量, 同时不降低平均动脉压, 不会对组织灌注造成影响^[49]。Gutierrez 等^[50]的一项分析了 83 例脓毒症患者的研究发现, 使用 β 受体阻滞剂使病死率增加了 10%, 虽然这一数字不具有统计学意义, 但提示 β 受体阻滞剂并不能改善脓毒症患者的总体预后。

近年来, 随着对脓毒症心肌发病机制研究的深入, 一些研究者探讨了将细胞因子作为治疗靶点的可行性。Conrad 等^[24]发现, TNF- α 拮抗剂可改善脓毒症患者的左心功能。Mink 等^[31]发现, 溶菌酶 C 可能介导了大肠杆菌感染性脓毒症的心肌抑制过程, 而竞争性抑制溶菌酶 C 则可有效缓解这种作用。Shao 等^[29]在脓毒症大鼠中应用 C5a 单克隆抗体阻断溶菌酶 C 的作用, 降低了心肌抑制的发生率。此外, 基于脓毒症心肌病的不同发病机制, ET 受体拮抗剂、环氧化酶抑制剂、钙离子拮抗剂(如维拉帕米、丹曲林)、NOS 抑制剂都被一些研究者用于脓毒症的治疗中并表现出了一定效果^[36, 43, 45-46], 但其中大部分实验都为动物研究, 且仅在少数临床研究中观察到对患者预后的改善作用。总之, 上述药物的效果仍需要更多的临床试验加以评估及验证。

5 脓毒症心肌病的中医治疗进展

祖国医学虽无明确脓毒症病名的记载, 但将脓毒症归入“温病”“热病”等范畴, 古代中医文献或多或少地对此类疾病进行了一定程度的总结, 如古代医学典籍中的“疔疮走黄”“温毒”“疽毒内陷”大都可归入现代医学脓毒症的范畴, 起因多为外邪侵入不解, 积蓄于体内而成热毒, 继而引发机体气血运行失常、脏腑功能失调, 甚至导致气机紊乱、痰浊内阻、心受邪犯而损伤, 即现代医学中的脓毒症心肌病。在古籍中虽然也无脓毒症心肌病的病名记载, 究其临床症状和体征及病情变化, 可归属为中医学“胸痹”“心悸”等范畴。王今达等提出“三证三法”的辨证论治体系, 认为由此可以对脓毒症心肌抑制患者产生全面的保护作用^[51]。刘清泉等^[52]认为, 脓毒症导致心肌损伤的主要原因是外邪入侵, 使机体的正常代谢及功能紊乱, 毒邪入里化热, 变生热毒, 进而煎熬血液, 若患者体质素虚, 气血无以行, 故临床可见血流凝滞、心脉瘀阻之证, 终致心脏射血分数降低, 血流动力学紊乱而见心肌功能异常。吴玲等^[53]提出, 现代医学中脓毒症的概念与叶天士提出的卫气营血辨证各阶段的表现大致相符, 起初温邪侵袭机体, 患者表现为咳嗽咳痰、畏寒发热, 类

似于感染性疾病的早期症状; 随着病情进展, 发热症状逐渐严重, 进入阳明气分证阶段, 出现壮热(体温 $>38.3^{\circ}\text{C}$)、气短(呼吸频率超过 20 次/min)、脉数(脉率 >100 次/min), 出现全身炎症反应综合征(SIRS)的典型表现; 在疾病的最终阶段, 温邪深入营分, 随着病情的发展即可出现身体器官功能的障碍(营分证)和器官功能的衰竭(血分证、内闭外脱证), 脓毒性心肌抑制可看作是脓毒症进展成为 MODS 过程中的一个相关组成部分, 可以理解为脓毒症心肌病和 MODS 过程中其他器官功能障碍实际上有着相似的机制。

祖国传统医家对脓毒症(即“温病”“热病”)的治疗多以温病学家的理论为基础, 一般常采用解毒排脓、活血化瘀、益气补阴、扶正固脱等治疗原则。现代药理学研究显示, 多种传统中药中的活性成分对于脓毒症具有良好的疗效, 如赵晓丽等^[54]尝试利用扶正解毒化瘀颗粒缓解脓毒症心肌病患者的症状, 取得了良好的效果, 扶正解毒化瘀颗粒主要成分包括败酱草、金银花、冬瓜仁、党参、红花、蒲公英、鱼腥草、黄芪、川芎等, 具有活血祛瘀、排脓解毒、补气养阴的功效, 有助于祛除脉络脏腑受损后继续产生的毒性产物, 并能促进机体早日达到气血通畅、营卫和谐之状态。现代药理学研究显示, 方中金银花、鱼腥草、冬瓜仁等具有拮抗内毒素、抗病毒、促进淋巴细胞转化、调节免疫功能和利尿的作用, 可以达到提高机体对感染抵抗力的目的^[55]; 川芎、赤芍、桃仁、红花等具有扩张冠脉血管、改善心脏供血、抑制血小板功能、增强心肌收缩的作用, 有助于维持和改善脓毒性心肌病患者的心功能, 拮抗内毒素和内源性炎症介质, 降低体内炎症反应水平, 改善机体微循环及保护患者血管内皮功能的作用^[56]; 党参、黄芪、玄参益气养阴, 可增强机体组织对缺血缺氧的耐受能力, 减轻缺血/再灌注(I/R)损伤, 同时也具有一定的免疫调节作用^[57], 与黎萍等^[58]的研究结论大致一致。明自强等^[59]发现, 在西医治疗基础上联合使用丹参注射液和生脉注射液可以显著改善脓毒症心肌病患者的症状和炎症指标, 推测其可能机制与改善血流动力学、抗凝和抗血栓形成、调节免疫和抑制炎症反应的过度激活有关; 联合用药后, 脓毒症心肌病患者炎症因子和氧自由基的水平均显著下降, 心脏功能也能得到一定的改善; 该研究者还推测, 丹参注射液和生脉注射液可改善患者的近期预后, 主要是通过抑制炎症反应水平而实现。生脉注射液的主要成分为人参、麦冬等, 具有益气、生津、固元等的功效, 对治疗气阴亏虚效果良好。现代药理学研究显示, 生脉注射液具有强心利尿、抗心律失常、抗休克、调节免疫和抗炎等作用, 临床上应用生脉注射液后可增强患者心肌收缩力, 降低前后负荷, 减缓心率, 在增加心排血量的同时并不明显增加心肌氧耗, 可有效改善脓毒症心肌病患者的血流动力学; 同时, 生脉注射液中的有效成分具有广泛的免疫调节活性, 可抑制巨噬细胞释放多种炎症因子, 减轻机体相关炎症导致的损伤, 对血管内皮起到保护作用, 对微循环障碍也可起到一定改善的作用^[60]。复方丹参注射液被认为具有与生脉注射液相似的药理学作用, 包括保护心脏功能、减少再灌注造成的损伤、有效清除氧自由基、改善患者血流动力学、抗凝及抗血栓形

成、保护患者肝脏功能、镇静、调节免疫及抗炎等^[61]。复方丹参注射液对脓毒症心肌病疗效肯定,可有效降低患者的近期病死率,改善预后。除上述药物外,很多中药对脓毒症心肌病均有较好疗效。通过对相关文章的阅读,可见中医药对于脓毒症心肌病疗效明显,通过对中医中药的探索,临床上使用中医药预防及治疗脓毒性心肌病有良好的临床前景,深化中医药治疗脓毒症心肌病的研究有重要意义。

参考文献

- [1] Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis [J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113 (10): 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159.
- [2] Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (2): 441–447. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318194ac44.
- [3] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. Ann Intern Med, 1984, 100 (4): 483–490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.
- [4] Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87 (7): 620–628. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.01.018.
- [5] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (6): 1701–1706. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
- [6] 严凤娣, 郑瑞强. 脓毒症心肌病研究进展 [J]. 现代医学, 2015, 43 (12): 1590–1594. DOI: 10.3969/j.issn.167-7562.2015.12.038. Yan FD, Zheng RQ. Research progress of septic cardiomyopathy [J]. Mod Med J, 2015, 43 (12): 1590–1594. DOI: 10.3969/j.issn.167-7562.2015.12.038.
- [7] Sevilla BRA, O'Horo JC, Velagapudi V, et al. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. J Crit Care, 2014, 29 (4): 495–499. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.03.007.
- [8] 赵建高, 陆乐, 杨润华. 心率减慢对脓毒症心肌病早期预警的临床研究 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30 (7): 79–82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.07.024. Zhao JG, Lu L, Yang RH. Clinical study of deceleration capacity in early precaution of patients with sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Clin Misdiagn Misther, 2017, 30 (7): 79–82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.07.024.
- [9] IMGA SB, Gonggrijp MA, Hage JJ, et al. Prevalence and risk factors for extended-spectrum β -lactamase or AmpC-producing *Escherichia coli* in organic dairy herds in the Netherlands [J]. J Dairy Sci, 2017, 100 (1): 562–571. DOI: 10.3168/jds.2016-11839.
- [10] 林笑女, 姜晓霞, 程青虹, 等. 脓毒症患者左心室舒缩功能的变化及 B 型钠尿肽诊断价值的探讨 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (11): 816–820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.11.005. Lin XN, Jiang XX, Cheng QH, et al. Changes of left ventricular systolic and diastolic function and the diagnostic value of B-type natriuretic peptide in patients with sepsis [J]. Natl Med J China, 2014, 94 (11): 816–820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.11.005.
- [11] Herbertson MJ, Werner HA, Russell JA, et al. Myocardial oxygen extraction ratio is decreased during endotoxemia in pigs [J]. J Appl Physiol (1985), 1995, 79 (2): 479–486. DOI: 10.1152/jappl.1995.79.2.479.
- [12] Bogle RG, McLean PG, Ahluwalia A, et al. Impaired vascular sensitivity to nitric oxide in the coronary microvasculature after endotoxaemia [J]. Br J Pharmacol, 2000, 130 (1): 118–124. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703267.
- [13] Chertoff J, Chisum M, Garcia B, et al. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research [J]. J Intensive Care, 2015, 3: 39. DOI: 10.1186/s40560-015-0105-4.
- [14] Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (4): 790–800. DOI: 10.1097/CCM.000000000000107.
- [15] 王惠. microRNA-21-3p 通过靶基因 SORBS2 调控 LPS 诱导的脓毒症心肌病 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016. Wang H. MicroRNA-21-3p regulates LPS-induced septic cardiomyopathy through target gene SORBS2 [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2016.
- [16] Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? [J]. Intensive Care Med, 2001, 27 (6): 959–961.
- [17] Celes MR, Torres-Dueñas D, Prado CM, et al. Increased sarcolemmal permeability as an early event in experimental septic cardiomyopathy: a potential role for oxidative damage to lipids and proteins [J]. Shock, 2010, 33 (3): 322–331. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181b38ef6.
- [18] Goddard CM, Allard MF, Hogg JC, et al. Myocardial morphometric changes related to decreased contractility after endotoxin [J]. Am J Physiol, 1996, 270 (4 Pt 2): H1446–H1452. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.270.4.H1446.
- [19] 刘长智, 朱瑞秋, 周柱江, 等. ECMO 治疗脓毒症心肌病合并心源性休克 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (12): 1140–1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.018. Liu CZ, Zhu RQ, Zhou ZJ, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy complicated with cardiogenic shock patients supported with extracorporeal membrane oxygenation [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2017, 29 (12): 1140–1143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.018.
- [20] 刘慧, 王惠, 史倬, 等. 循环血 miR-21-3p 作为脓毒症心肌病的标记物 [J]. 上海大学学报 (自然科学版), 2016, 22 (3): 366–370. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2861.2016.03.019. Liu H, Wang H, Shi J, et al. Circulating miR-21-3p as biomarkers for sepsis-induced cardiomyopathy [J]. J Shanghai Univ (Natural Science Edition), 2016, 22 (3): 366–370. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2861.2016.03.019.
- [21] Gholami M, Mazaheri P, Mohamadi A, et al. Endotoxemia is associated with partial uncoupling of cardiac pacemaker from cholinergic neural control in rats [J]. Shock, 2012, 37 (2): 219–227. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318240b4be.
- [22] 刘丹, 向兵. 脓毒症大鼠血中炎症介质水平和心肌损伤的关系 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17 (4): 516–518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.04.011. Liu D, Xiang B. Relationships between serum inflammatory mediators and myocardial injury in sepsis rats [J]. J Chin Physician, 2015, 17 (4): 516–518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.04.011.
- [23] Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, et al. Tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration [J]. J Clin Invest, 1995, 96 (2): 1042–1052. DOI: 10.1172/JCI118890.
- [24] Conrad U, Plagmann I, Malchow S, et al. ELPylated anti-human TNF therapeutic single-domain antibodies for prevention of lethal septic shock [J]. Plant Biotechnol J, 2011, 9 (1): 22–31. DOI: 10.1111/j.1467-7652.2010.00523.x.
- [25] Johnson DW, Kalil AC. Is interleukin-1 receptor blockade ready for prime time in patients with severe sepsis and macrophage activation syndrome? [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (2): 443–444. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001460.
- [26] Sortica VA, Cunha MG, Ohnishi MD, et al. Role of IL6, IL12B and VDR gene polymorphisms in Plasmodium vivax malaria severity, parasitemia and gametocytemia levels in an Amazonian Brazilian population [J]. Cytokine, 2014, 65 (1): 42–47. DOI: 10.1016/j.cyt.2013.09.014.
- [27] 张斌, 刘大为, 王小亭, 等. 左室动脉偶联在脓毒性心肌病中的临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (43): 3523–3528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.43.010. Zhang B, Liu DW, Wang XT, et al. Occurrence and outcome of left ventricular-arterial coupling in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Natl Med J China, 2015, 95 (43): 3523–3528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.43.010.
- [28] Müller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor α exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles [J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30 (5): 1027–1036. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0667.
- [29] Shao Z, Nishimura T, Leung LL, et al. Carboxypeptidase B2 deficiency reveals opposite effects of complement C3a and C5a in a murine polymicrobial sepsis model [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13 (6): 1090–1102. DOI: 10.1111/jth.12956.
- [30] Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock [J]. Crit Care, 2006, 10 (4): 221. DOI: 10.1186/cc4969.
- [31] Mink SN, Jacobs H, Duke K, et al. N,N',N'-triacyetylglucosamine, an inhibitor of lysozyme, prevents myocardial depression in *Escherichia coli* sepsis in dogs [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (1): 184–193. DOI: 10.1097/01.CCM.0000104919.07538.04.

- [32] De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock: a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome [J]. Crit Care, 2015, 19: 122. DOI: 10.1186/s13054-015-0857-1.
- [33] Song SK, Karl IE, Ackerman JJ, et al. Increased intracellular Ca^{2+} : a critical link in the pathophysiology of sepsis? [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90 (9): 3933-3937. DOI: 10.1073/pnas.90.9.3933.
- [34] Smeding L, Plötz FB, Groeneveld AB, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. Shock, 2012, 37 (5): 449-456. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31824c3238.
- [35] 张斌. 左心室动脉耦联在脓毒性心脏病中的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- Zhang B. Study of left ventricular artery coupling in septic cardiomyopathy [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014.
- [36] Celles MR, Malvestio LM, Suadcani SO, et al. Disruption of calcium homeostasis in cardiomyocytes underlies cardiac structural and functional changes in severe sepsis [J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e68809. DOI: 10.1371/journal.pone.0068809.
- [37] 方翔, 王锦权. 脓毒性心脏病的线粒体机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 189-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.019.
- Fang X, Wang JQ. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of septic cardiomyopathy [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (2): 189-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.019.
- [38] 李光素, 傅小云. 线粒体动力学在脓毒症心脏病中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37 (6): 1300-1303. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.038.
- Li GS, Fu XY. Research progress of mitochondrial dynamics in the septic cardiomyopathy [J]. J Chin Pathol Res, 2017, 37 (6): 1300-1303. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.038.
- [39] Chopra M, Golden HB, Mullapudi S, et al. Modulation of myocardial mitochondrial mechanisms during severe polymicrobial sepsis in the rat [J]. PLoS One, 2011, 6 (6): e21285. DOI: 10.1371/journal.pone.0021285.
- [40] 黎帆, 张琪. 脓毒性心脏病发病机制研究进展 [J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25 (1): 52-55, 60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.01.013.
- Li F, Zhang Q. Progress of pathogenesis in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2018, 25 (1): 52-55, 60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.01.013.
- [41] Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al. Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (2): 388-394. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818c03dfa.
- [42] Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, et al. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice [J]. Circulation, 2000, 102 (12): 1440-1446.
- [43] Mount JC, Rowe AS. Use of methylene blue for refractory septic shock during continuous venovenous hemodiafiltration [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30 (3): 323. DOI: 10.1592/phco.30.3.323.
- [44] Zeng N, Xu J, Yao W, et al. Brain-derived neurotrophic factor attenuates septic myocardial dysfunction via eNOS/NO pathway in rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 1721434. DOI: 10.1155/2017/1721434.
- [45] Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63 (1): 41-52. DOI: 10.1007/s00005-014-0310-1.
- [46] 陈静. 曲美他嗪通过 Sirt1 缓解巨噬细胞介导的脓毒症心脏病及其机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- Cheng J. Trimetazidine alleviates macrophage-mediated septic cardiomyopathy via Sirt1 and its mechanism [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016.
- [47] 江利冰, 李瑞杰, 张斌, 等. 2016 年脓毒症与脓毒性休克处理国际指南 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26 (3): 263-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.004.
- Jiang LB, Li RJ, Zhang B. International guidelines for sepsis and septic shock management 2016 [J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26 (3): 263-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.004.
- [48] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression [J]. Intensive Care Med, 2005, 31 (5): 638-644. DOI: 10.1007/s00134-005-2619-z.
- [49] 余言午, 孙同文, 万有栋, 等. β 受体阻滞剂对脓毒性休克患者疗效的荟萃分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (7): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.017.
- Yu YW, Sun TW, Wan YD, et al. Effects of β -blockers in patients with septic shock: a meta analysis [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (7): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.017.
- [50] Gutierrez J, Hossam A, Lazarecu R, et al. Effect of beta blockers on sepsis outcome [J]. Med Sci Monit, 2009, 15 (10): CR499-503.
- [51] 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.
- Wang JD, Li ZJ, Li YP. Three syndrome patterns and three treatments on overall analysis of the illness and the patient condition of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (11): 643-644.
- [52] 刘清泉, 张伟, 姜良铎. 淤毒伤络、阻络病机与脓毒症 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8 (17): 199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2010.17.138.
- Liu QQ, Zhang W, Jiang LD. Pathogenesis and sepsis of blood stasis and toxin damaging collaterals and obstructing collaterals [J]. Chin Med Mod Dist Educ China, 2010, 8 (17): 199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2010.17.138.
- [53] 吴玲, 吕书勤. 卫气营血辨证用于全身炎症反应综合征病情评估初探 [J]. 中国中医急症, 2010, 19 (1): 74-75, 83. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2010.01.041.
- Wu L, Lyu SQ. Preliminary study on the evaluation of systemic inflammatory response syndrome based on Weiqi Yingxue syndrome differentiation [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2010, 19 (1): 74-75, 83. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2010.01.041.
- [54] 赵晓丽, 刘娜娜, 阚建英. 扶正解毒化痰颗粒配合西药治疗脓毒性心脏病临床观察 [J]. 山西中医, 2015, 31 (7): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2015.07.011.
- Zhao XL, Liu NN, Kan JY. Clinical Observation of Fuzheng Jiedu Huayu Granules Combined with Western Medicine on Septic Cardiomyopathy [J]. Shanxi J TCM, 2015, 31 (7): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2015.07.011.
- [55] 陈开文. 清热类中药防治感染性疾病的作机理与应用 [J]. 中国药业, 2011, 20 (20): 84-86. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2011.20.055.
- Chen KW. Mechanism and application of Chinese herbs for clearing heat in the prevention and treatment of infectious diseases [J]. China Pharm, 2011, 20 (20): 84-86. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2011.20.055.
- [56] 张继平, 刘俊娥, 姚晖, 等. 正交试验法研究补阳还五汤中保护 OGD 损伤 PC12 细胞的主要药味 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (11): 134-138. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110134.
- Zhang JP, Liu JE, Yao H, et al. Study on the main flavor of Buyang Huanwu Decoction in protecting PC12 cells from OGD damage by orthogonal test [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2014, 20 (11): 134-138. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110134.
- [57] 陈全福, 张敏州, 杨澄, 等. 益气活血中药对脓毒症心肌抑制的保护作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (3): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.013.
- Chen QF, Zhang ZZ, Yang C, et al. A clinical study on benefiting qi and promoting blood circulation for treatment of myocardial depression induced by sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18 (3): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.013.
- [58] 黎萍, 冯兴林, 郑佩君, 等. 扶正解毒方对脓毒症大鼠免疫系统调节作用的研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27 (5): 809-812. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.05.015.
- Li P, Feng XL, Zheng PJ, et al. Regulating effect of Fuzheng Jiedu Decoction on immune system of septic rats [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2018, 27 (5): 809-812. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.05.015.
- [59] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 生脉注射液和复方丹参注射液治疗急性脓毒性心脏病疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (6): 364-366. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2006.06.013.
- Ming ZQ, Yu LM, Lyu YX, et al. Curative effect of Shengmai injection and composite Danshen injection on acute septic cardiomyopathy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2006, 13 (6): 364-366. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2006.06.013.
- [60] 周刚, 张朝晖, 瞿星光, 等. 生脉注射液对脓毒症休克患者氧输送及右心室功能变化的影响 [J]. 中国中医急症, 2011, 20 (4): 543-544. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.04.017.
- Zhou G, Zhang ZH, Qu XG, et al. Effects of Shengmai injection on oxygen transport and right ventricular function in patients with septic shock [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2011, 20 (4): 543-544. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2011.04.017.
- [61] 周红成, 丁伶灵, 赵荣. 丹参对脓毒症小鼠的治疗作用研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8 (32): 107-108. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.32.068.
- Zhou HC, Ding LL, Zhao R. Therapeutic effect of salvia miltiorrhiza on sepsis mice [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2015, 8 (32): 107-108. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.32.068.