

中药有效成分治疗脓毒症的研究进展

李 杨¹, 周福军^{2,3}, 单 淇^{2,3}, 李志军⁴, 于 冰², 侯文彬^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室(天津), 天津 300193

4. 天津市第一中心医院, 天津 300192

摘 要: 脓毒症是指由感染引起的全身性炎症反应, 是严重感染、重度创伤或烧伤、外科手术后常见的并发症, 患病率高、病死率高, 没有特效药物, 是世界性医学难题。近年来的临床和实验研究发现, 多个中药单体成分在治疗脓毒症方面有一定的效果。将治疗脓毒症的有效成分根据其化学结构进行分类, 综述近年来中药有效成分在治疗脓毒症方面的研究进展, 为进一步研究与开发治疗脓毒症的新药提供思路和参考。

关键词: 中药; 脓毒症; 有效成分; 化学结构

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)02-01242-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.036

Research progress in active constituents of Chinese materia medica for treating sepsis

LI Yang¹, ZHOU Fu-jun^{2,3}, SHAN Qi^{2,3}, LI Zhi-jun⁴, YU Bing², HOU Wen-bin^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State and Local Joint Engineering Laboratory of Preparation and Quality Control Techniques for TCM (Tianjin), Tianjin 300193, China

4. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Sepsis is the systemic inflammatory response syndrome caused by infection, which is common complications after serious infection, sever trauma or burn, and surgery. Becarse of the high prevalence and mortality but no effective drugs, sepsis becomes the crux of the worldwide medical problem. In recent years, the clinical and experimental studies have found that a variety of monomer constituents in Chinese materia medica have the certain effects in the treatment of sepsis. This paper reviews the research advances in study on the active constituents from Chinese materia medica for treating sepsis according to their chemical structures, and it could provide the ideas and references for the further research and development in Chinese materia medica for the treatment of sepsis.

Key words: Chinese materia medica; sepsis; active constituents; chemical structure

脓毒症是指各种致病微生物或其毒素存在于血液或组织中, 是机体对感染的一种全身性炎症反应^[1]。脓毒症是重度创伤、烧伤、休克、外科大手术等临床急危重患者常见的并发症之一, 进一步发展可导致脓毒症休克、多器官功能障碍综合征。脓毒症发生率高, 全球每年有超过 1 800 万严重脓毒症病例, 并且这一数字还以每年 1.5%~8.0% 的速度上升。据国外流行病学调查显示, 脓毒症的病死率已经超过

心肌梗死, 成为重症监护病房内非心脏病人死亡的主要原因^[2]。尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步, 脓毒症的病死率仍高达 30%~70%。脓毒症发病机制十分复杂, 涉及炎性反应、免疫和多个系统的功能紊乱, 许多病原微生物如细菌、真菌等均能介导脓毒症的发生。王今达教授通过“内毒素攻击-血小板等炎性细胞被激活-血栓素 A₂ 瀑布样释放-微循环障碍-多器官损伤”的实验,

收稿日期: 2012-11-08

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (10JCZDC18900)

作者简介: 李 杨 (1986—), 女, 2010 级硕士研究生, 研究方向中药天然产物研究。Tel: (022)23006903 E-mail: ly8682@sina.com

*通信作者 侯文彬 (1969—), 男, 研究员, 硕士生导师, 研究方向中药及天然产物的研究。Tel: (022) 23006295 E-mail: houwb@tjipr.com

提出了脓毒症是炎性介质间接致病的理论。研究发现^[3], 脓毒症的发生与脂多糖 (LPS)、肿瘤坏死因子 (TNF)、高迁移率族蛋白-1 (HMG-1)、核因子- κ B (NF- κ B) 等介质因子相关。中医认为脓毒症属于“热病”的范畴, 中药可通过中和内毒素、抑制炎性介质释放、促进内毒素排出、改善微循环、免疫调节方面发挥对脓毒症的治疗作用^[4]。近年来, 经过一系列的深入研究, 中医药在脓毒症的治疗中发挥了重要的作用。寻找治疗脓毒症的中药有效成分是攻克难题的突破口, 更是研究和开发中药新药一项重要的工作。本文针对已发现的治疗脓毒症的中药有效成分按其化学结构进行了归纳和总结。

1 黄酮类成分

1.1 黄芩苷和 2',5,6',7-四羟基二氢黄酮醇

黄芩苷和 2',5,6',7-四羟基二氢黄酮醇是从唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根中提取分离而得的黄酮类化合物。奚百顺等^[5]发现黄芩苷可使肾组织内肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平下降, 血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 及肌酐水平明显降低, 对脓毒症大鼠早期肾功能损伤有保护作用。另外, 黄芩苷可通过抑制炎症反应和淋巴细胞凋亡提高细菌脓毒症小鼠模型的存活率^[6], 其作用机制有待进一步研究。Fu 等^[7-8]应用生物传感器技术平台, 从 12 种中药中筛选出与内毒素的活性中心 Lipid A 结合活性较高的黄芩, 并从黄芩中分离出活性单体 2',5,6',7-四羟基二氢黄酮醇, 在体内外对 LPS 均具有拮抗作用, 对脓毒症模型小鼠具有保护作用。2',5,6',7-四羟基二氢黄酮醇可以作为治疗脓毒症一种安全有效的药物开发。

1.2 槲皮素

槲皮素又名栲精、槲皮黄素, 是自然界中分布广泛的一种具有多种生物学活性的黄酮类化合物, 多以苷的形式存在, 如芦丁、槲皮苷、金丝桃苷等, 经酸水解可得到槲皮素。槲皮素能降低心肌组织诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达及活力, 抑制脓毒症时心肌组织中过量的炎症因子 NO 产生, 发挥抗炎作用, 减轻脓毒症心肌损伤^[9]。另外, 白静慧等^[10]通过对槲皮素 75、50 mg/kg 剂量组对比, 75 mg/kg 剂量组肺组织病理损伤改善程度明显优于 50 mg/kg 剂量组, 对脓毒症急性肺损伤 (ALI) 大鼠的肺组织起保护作用。槲皮素是通过抑制降低 LPS 诱导的 ALI 大鼠促炎介质 TNF- α 、IL-1 β 的表达阻止 ALI 的过度炎症反应, 干预了促炎/抗炎的平衡, 而

最终达到了脓毒症 ALI 时保护肺组织的作用。宋菲等^[11]通过单独或同时给予脓毒症大鼠不同剂量的槲皮素和姜黄素, 观察其对脓毒症大鼠 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 的影响。结果表明槲皮素、姜黄素均能降低脓毒症大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平, 抑制 NF- κ B mRNA 表达, 且作用随剂量增加而增强, 二药合用效果更佳。

1.3 豆蔻明

豆蔻明结构为 2',4'-二羟基-6'-甲氧基查耳酮, 分离自姜科植物草豆蔻 *Alpinia katsumadai* Hayata 的干燥近成熟种子。杨健等^[12]采用盲肠结扎穿孔和內毒素注射造成小鼠脓毒症模型, 对草豆蔻各提取部分进行筛选, 结果醋酸乙酯部位的作用最强。随后又对此部位分离出 4 个单体化合物, 以豆蔻明的抗脓毒症作用最强。豆蔻明在 6.25~50 μ mol/L 呈现浓度相关性抑制 LPS 诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生 NO、前列腺素 E₂。此外, 其在 10、30、100 mg/kg 局部用药可显著抑制巴豆油诱导的小鼠耳廓肿胀。提示豆蔻明是草豆蔻抗脓毒症的主要活性成分。

2 萜类成分

2.1 京尼平苷

京尼平苷主要来源于茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实, 是一种环烯醚萜葡萄糖苷, 是栀子的主要药效成分之一。郑新川等^[13]从栀子中分离出具有与 Lipid A 结合活性的有效成分京尼平苷, 并研究其拮抗细菌脓毒症的活性。结果表明京尼平苷在体外对 LPS 具有直接的中和作用, 并呈现出较好的剂量效应关系, 在体内可降低 LPS 血症模型动物血中的 LPS 水平; 对致死剂量热灭活大肠埃希氏菌攻击的小鼠具有显著的保护作用。

2.2 青蒿素

青蒿素主要来源于菊科艾属黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥全草, 具有过氧基团的倍半萜内酯, 是抗疟有效成分。青蒿素可减轻盲肠结扎穿孔术大鼠血浆 LPS 水平和肠黏膜损伤, 可能是由于青蒿素抑制了巨噬细胞释放炎性介质, 减轻炎症介质对肠黏膜等组织器官的损伤; 同时, 该作用也阻断炎症的级联反应, 切断了 LPS - 受体 - 炎症介质之间的正反馈环; 加上肠黏膜屏障功能的改善也进一步减少肠道 LPS 的吸收入血, 诸多因素而使循环 LPS 的水平降低, 从而对脓毒症大鼠起到保护作用^[14]。青蒿素可降低盲肠结扎穿孔术大鼠术后血清 LPS 以及肝组织中 MDA、TNF- α 和 IL-6 的峰值, 维持 SOD

接近正常水平;可减轻盲肠结扎穿孔术大鼠肝脏的脂质过氧化损伤,减少脓毒症大鼠肝脏的炎症反应损害^[15]。同时,青蒿素还可通过降低脓毒症大鼠肺组织局部的 LPS 水平,抑制和减少了 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的表达和释放,进而减轻肺组织的损伤^[16]。青蒿素及其衍生物也被用于治疗 and 预防人未甲基化寡聚脱氧核苷酸 (CpG-ODN) 和细菌引起的脓毒症^[17]。

2.3 芍药苷

芍药苷主要来源于毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.、牡丹 *P. suffruticosa* Andr. 及紫牡丹 *P. delavayi* Franch. 的根,以赤芍中的含量最高。芍药苷具有抗炎及免疫调节等作用,体外作用可降低 TNF- α 、IL-6 的产生水平,其作用可能是通过 NF- κ B 途径实现的^[18]。此外,芍药苷可减轻脓毒症患者伴发的 ALI 和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),通过灌胃给予 LPS 性急性肺损伤小鼠可观察到芍药苷组的肺组织损伤明显减轻,芍药苷可通过抑制肺组织中粒细胞浸润、降低 MPO 含量和 cPLA₂ 活性,减轻小鼠内毒素性的肺损伤^[19]。

3 生物碱类成分

3.1 苦柯胺 B

苦柯胺 B 是一种生物碱成分,又名地骨皮乙素,主要来源于茄科植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 或宁夏枸杞 *L. barbarum* L. 的根皮,该部位中药称为地骨皮。Liu 等^[20-21]研究测定苦柯胺 B 对 LPS、CpG DNA 亲和力,分别检测其对两者单独和联合刺激 RAW264.7 细胞释放 TNF- α 和 IL-6 的抑制效果,结果表明苦柯胺 B 能显著中和多个病原分子,并抑制其诱导的炎症反应,提高脓毒症模型动物生存率,是目前报道的第一个从天然产物中分离出的同时抑制 LPS 和 CpG DNA 的抑制剂,作为治疗脓毒症的潜在药物值得进一步研究。

3.2 小檗碱

小檗碱又称黄连素,是一种常见的异喹啉生物碱,主要来自毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 和云南黄连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎。小檗碱能明显降低脓毒症小鼠的血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平,并提高存活率,其机制可能是小檗碱对 HMGB1 胞外释放具有明显抑制作用^[22]。

3.3 氧化苦参碱

氧化苦参碱又名苦参素,是从豆科植物苦豆子

Sophora alopecuroides L. 的种子或苦参 *S. flavescens* Ait. 的根中提取的一种生物碱。氧化苦参碱对脓毒症大鼠肺功能具有一定的保护作用^[23]:能明显提高脓毒症大鼠氧分压和二氧化碳分压,其机制可能与减轻肺组织水肿,改善通气/血流的比例有关;可抑制 TNF- α 、IL-6 的表达,减轻肺组织炎症反应,降低肺组织损伤程度;对肺组织低氧供状态下氧代谢平衡有一定的调节作用,增加了 ATP 的合成,从而减轻细胞水肿破坏;降低脂质过氧化反应程度,使氧自由基产生减少,起到一定的保护作用。

3.4 川芎嗪

川芎嗪主要来源于伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 和姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎,属酰胺类生物碱。川芎嗪可以减轻机体过度的炎症反应,改善组织器官的微循环,阻止急性肾损伤的进展,对脓毒症所致急性肾损伤具有预防和治疗作用^[24]。

4 多糖类成分

4.1 人参多糖

人参多糖主要来源于五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根。瞿星光等^[25]研究发现人参多糖对创伤脓毒症患者的免疫功能和细胞因子有影响,通过对临床 48 例创伤脓毒症患者治疗对比,比较 APACHE II 评分,结果表明人参多糖可促使促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平下降,调节抗炎因子释放,减轻炎症递质所致损伤反应,并能阻止特异性免疫细胞凋亡、逆转免疫麻痹状态,有助于增强机体的免疫防御作用,改善创伤脓毒症患者的危重程度。张朝晖等^[26]进一步研究发现人参多糖能显著升高 NK 细胞百分率和淋巴细胞计数,影响脓毒症患者 T 细胞亚群免疫功能,增强机体免疫防御作用。

4.2 黄芪多糖

黄芪多糖来源于豆科蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao、膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。黄芪多糖对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠胰腺线粒体氧化应激损伤具有保护作用,其机制可能与提高胰腺线粒体抗氧化相关酶的活性,降低胰腺线粒体生物膜的脂质过氧化水平相关^[27]。

5 其他

5.1 大黄素和大黄酸

大黄素和大黄酸主要来源于蓼科植物掌叶大黄

Rheum palmatum L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim.或药用大黄 *R. officinale* Baill.的干燥根及根茎,是中药大黄主要成分,属游离型蒽醌类。大黄素和大黄酸具有拮抗 CpG DNA 的作用,其对 CpG DNA 及 LPS 刺激小鼠 RAW264.7 细胞释放 TNF- α 具有显著抑制作用,可能是大黄中拮抗 CpG DNA 和治疗脓毒症的主要物质基础^[28]。吴可人等^[29]发现大黄素能抑制盲肠结扎穿孔术后大鼠血浆 TNF- α 的升高,减缓盲肠结扎穿孔术后大鼠肠系膜微静脉流速,改善肠道微循环,减轻肠黏膜炎症损伤程度。提示大黄素对于盲肠结扎穿孔术所致的脓毒症大鼠炎症反应有抑制作用。

5.2 姜黄素

姜黄素主要来源于姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L.的干燥根茎,是一种多酚类物质,是姜黄发挥药理作用最重要的活性成分。姜黄素抑制多个炎症因子如 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的产生,同时抑制 NF- κ B 活化,从而降低脓毒症大鼠肺组织 HMGB1 的表达起到保护作用,是一种非特异性 NF- κ B 抑制剂^[30]。姜黄素降低脓毒症小鼠血清中的 TNF- α 、IL-1 β 表达水平,减轻肝脏组织中白细胞滞留,改善肝功能,有效减轻肝脏炎症反应^[31]。陈云艳等^[32]将姜黄素进行结构修饰得到姜黄素衍生物 FM0815,并对其对脓毒症作用进行研究。FM0815 可通过抑制炎症反应细胞的活化,减轻 TNF- α 和 IL-6 等炎症介质释放导致的全身性炎症反应;还可能通过阻断 LPS 活化的 NF- κ B 和 MAPK 途径、激活热休克蛋白 70 起到保护作用。

5.3 人参皂苷

人参皂苷提取自人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.中的一种活性物质,具有较强的免疫调节作用。人参皂苷可通过抑制 CD4⁺、CD25⁺、Tr 细胞活化来纠正创伤所致细胞受抑状态,从而达到纠正创伤脓毒症引起的细胞免疫功能紊乱的作用^[33]。

此外,从白鲜皮 *Dictamnus dasycarpus* Turcz.提取分离的四糖化合物^[34]和赤芍中分离的鞣质类成分 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰- β -D-葡萄糖苷^[35]均能通过体内、外拮抗内毒素作用发挥治疗脓毒症的效果。

6 结语

中医药是我国独有的资源,中医药在治疗脓毒症方面显示出了多途径、多环节的优势,但大多数研究是基于中药整体的研究,临床上多采用复方中药,如清瘟败毒饮^[36]、大承气汤、血必净注射液^[37]

等,对于中药中单体成分的研究开展的较少,对中药治疗脓毒症的物质基础研究方兴未艾。第三军医大学运用生物传感技术^[38-40],以 LPS、CpG DNA、PGN 为靶点筛选出金银花、连翘、板蓝根、地榆、藏青果等具有拮抗炎症因子作用的中药,为进一步寻找治疗脓毒症的中药有效单体提供了新途径。

本文根据化学结构分类归纳了近年来发现的治疗脓毒症的中药有效单体成分,结果发现多数有效单体成分直接通过降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 发挥作用,有些则可抑制 NF- κ B 途径,有的则直接对抗 LPS,还有多糖和皂苷类物质通过免疫调节作用纠正功能紊乱来治疗脓毒症;而且有些有效单体成分的衍生物也具有类似的作用,如青蒿素和姜黄素。中药治疗脓毒症有效单体的发现为研究其作用机制的多途径、多靶点提供了物质基础,也为构效关系的进一步研究开拓了新思路。药性相似或同科属的中药本身在化学结构方面具有一定的相关性,通过单体成分的研究,可以进一步寻找或合成其类似物或衍生物,扩大了中药新药研究的来源,为开发治疗脓毒症的中药新药提供新的方向。

参考文献

- [1] Nguyen H B, Smith D. Sepsis in the 21st century: Recent definitions and therapeutic advances [J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(5): 564-571.
- [2] Martin G S, Mannino D M, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [3] 王正国. 脓毒症研究概况 [J]. 中华创伤杂志, 2003, 19(1): 5-8.
- [4] 吕根法, 王国治, 石宏伟, 等. 中草药拮抗内毒素作用机制的研究进展 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2010, 28(3): 230-232.
- [5] 奚百顺, 黄培志, 童朝阳, 等. 黄芩苷对脓毒症大鼠早期肾功能损伤的保护作用 [J]. 中国临床医学, 2011, 18(5): 714-717.
- [6] Zhu J, Wang J, Sheng Y, et al. Baicalin improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis via suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35523.
- [7] Fu J, Cao H, Wang N, et al. An anti-sepsis monomer, 2',5,6',7-tetrahydroxyflavanonol (THF), identified from *Scutellaria baicalensis* Georgi neutralizes lipopolysaccharide *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(12): 1652-1657.
- [8] 中国人民解放军第三军医大学第一附属医院. 2',5,6',7-

- 四羟基二氢黄酮醇及其衍生物用于治疗脓毒症的用途 [P]. 中国: 200810069607, 2008-09-17.
- [9] 张弛, 黄靓, 屈顺林, 等. 槲皮素抑制诱导型一氧化氮合酶减轻脓毒症大鼠的心肌损伤 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11): 1586-1589.
- [10] 白静慧, 丁环, 蒋雷, 等. 槲皮素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α /白细胞介素-1 β 的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 293-295.
- [11] 宋菲, 张蓓, 马莉, 等. 槲皮素和姜黄素对脓毒症大鼠炎症因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 216-219.
- [12] 杨健, 戴岳, 黄文哲, 等. 草豆蔻抗脓毒症有效成分研究 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 54-57.
- [13] 郑新川, 杨东, 刘鑫, 等. 栀子拮抗细菌脓毒症有效成分京尼平苷的研究 [J]. 中国药理通讯, 2009, 26(2): 59.
- [14] 曹红卫, 郭毅斌, 王宁, 等. 青蒿素对脓毒症大鼠的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(17): 1769-1772.
- [15] 曹红卫, 郭毅斌, 魏利召, 等. 青蒿素对脓毒症大鼠肝脏脂质过氧化损伤的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(8): 911-913.
- [16] 曹红卫, 郭毅斌, 魏利召, 等. 青蒿素对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(10): 951-954.
- [17] 中国人民解放军第三军医大学. 青蒿素及其衍生物二氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚、青蒿琥酯在制药中的应用 [P]. 中国: 200510055368, 2006-09-20.
- [18] 张倩. 芍药苷对 TLR2 介导的炎症反应信号转导途径的影响 [D]. 南京: 南京医科大学, 2011.
- [19] 张斌, 李红梅, 王媛, 等. 芍药苷减轻小鼠 LPS 性急性肺损伤的作用机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 1956-1960.
- [20] Liu X, Zheng X, Wang N, *et al.* Kukoamine B, a novel dual inhibitor of LPS and CpG DNA, is a potential candidate for sepsis treatment [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(6): 1274-1290.
- [21] 天津红日药业股份有限公司, 中国人民解放军第三军医大学第一附属医院. 苦柯胺 B 类似物和其药物可接受盐及制备方法和用途 [P]. 中国: 201110164238, 2011-12-14.
- [22] 陆焱, 邵耀明, 陈文, 等. 小檗碱对脓毒症小鼠血清高迁移率族蛋白 B1 水平的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(7): 70-73.
- [23] 邹易非, 徐菊玲, 黄三雄, 等. 苦参素对脓毒症大鼠肺功能的保护作用 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(2): 135-137.
- [24] 刘海华. 川芎嗪对脓毒症致急性肾损伤保护作用的实验研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [25] 瞿星光, 张朝晖, 周刚, 等. 人参多糖对创伤脓症患者免疫功能和细胞因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(23): 2866-2868.
- [26] 张朝晖, 曾超, 李灵丰, 等. 人参多糖改善脓症患者 T 细胞亚群免疫功能的临床研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(6): 32-33.
- [27] 李宝贵, 黄芪多糖对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠胰腺线粒体氧化应激损伤保护作用的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [28] 刘鑫, 郑江. 大黄拮抗 CpG DNA 有效成分的分离制备和活性研究 [C]. 第七届全国创伤学术会议暨 2009 年海峡两岸创伤医学论坛论文汇编. 重庆: 中华医学会创伤学分会, 2009: 455-456.
- [29] 吴可人, 张勤, 叶再元. 大黄素对脓毒症大鼠保护作用的实验研究 [J]. 浙江临床医学, 2007, 9(5): 579-580.
- [30] 梁小仲, 姚华国, 邵义明, 等. 姜黄素对脓毒症大鼠肺组织高迁移率族蛋白 B1 水平的影响 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(3): 161-163.
- [31] 石庚生. 姜黄素对脓毒症小鼠肝脏炎症反应的抑制作用 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(18): 2721-2722.
- [32] 陈云艳. 姜黄素衍生物 FM0815 对脓毒症模型的防治作用研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [33] 黄增峰, 陈德昌, 陈如康, 等. 人参皂甙对烫伤脓毒症大鼠细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4): 225-227.
- [34] 郭毅斌. 白鲜皮抗内毒素的物质基础及其作用机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [35] Genfa L, Jiang Z, Hong Z, *et al.* The screening and isolation of an effective anti-endotoxin monomer from *Radix Paeoniae Rubra* using affinity biosensor technology [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(6): 1007-1017.
- [36] 冷建春, 罗燕, 郭小刚. 清瘟败毒饮对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 758-760.
- [37] 马俊清, 宋祖军. 血必净注射液治疗脓毒症、多器官功能障碍综合征的研究进展 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8(1): 84-87.
- [38] 郑江, 刘鑫, 周红. LPS 和 CpG DNA 为靶点的中药抗脓毒症活性成分的筛选、分离和活性研究 [J]. 中国药理通讯, 2010, 27(2): 20-21.
- [39] 伏建峰, 何新建. 脓毒症的发病机制及防治药物研发新思路 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 66-68.
- [40] 程娟, 郑江, 周红, 等. 以 CpG ODN 为靶点应用生物传感器技术筛选抗炎中药 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(11): 1240-1244.