

【综述】

参附注射液的临床应用及药理机制研究进展

张 圆¹, 任长虹², 吴晓丹¹, 杨 勇^{1*}

1. 北京中医药大学中医学院 方药系, 北京 100029

2. 首都医科大学宣武医院 低氧医学研究室, 北京 100053

摘 要: 参附注射液作为传统方剂参附汤的现代用药形式, 在临床发挥了重要作用。前期研究发现其对心血管系统疾病, 包括心律失常, 心力衰竭, 失血性、感染性休克, 再灌注损伤方面的保护作用。随着研究不断深入, 还发现其对缺血脑损伤、神经源性肺水肿、慢阻肺、腹膜透析参与肾功能、化疗及麻醉术后不良反应的改善作用, 均有确切疗效。作用机制主要涉及改善血流动力学, 抗炎、抗凝血、抗凋亡, 改善代谢, 增强免疫等多方面。就参附注射液的临床应用及药理作用机制做一综述, 以期进一步挖掘其潜在疗效并更好地应用于临床。

关键词: 参附注射液; 临床应用; 药理作用; 心力衰竭; 脑损伤; 抗氧化; 抗凋亡

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)06-1141-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.040

Research progress on clinical application and pharmacological mechanism of Shenfu Injection

ZHANG Yuan, REN Changhong, WU Xiaodan, YANG Yong

1. Department of Herbal Formulary, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

2. Hypoxia Medical Research Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: As the main application forms of Shenfu Detection, ShenFu injection has played an important role in the clinical practice. In previous studies, we found that it plays a protective role in cardiovascular diseases, including arrhythmia, heart failure, hemorrhagic, septic shock and reperfusion injury. With the deepening of our research, we also found that it can improve the effects of ischemic brain injury, neurogenic pulmonary edema, chronic obstructive pulmonary disease and peritoneal dialysis on renal function, chemotherapy and adverse reactions after anesthesia. The mechanism of action mainly involves the improvement of hemodynamics, anti-inflammatory, anticoagulant, anti-apoptosis, improvement of metabolism, and enhancement of immune and other aspects. In this paper, the pharmacological action and specific mechanism of Shenfu injection are reviewed in order to further explore its potential efficacy and apply it to clinical practice.

Key words: ShenFu Injection; clinical application; pharmacological action; heart failure; cerebral injury; antioxidant; anti-apoptotic

参附注射液于 1993 年上市, 同时被国家中医药管理局批准为“必备急救中药”^[1]。其源自中医传统方剂参附汤, 具有回阳救逆, 益气固脱的功效, 主要用于阳气暴脱的厥脱症(感染性、失血性、失液性休克等); 也可用于阳虚(气虚)所致的惊悸、怔忡、喘咳、胃疼、泄泻、痹症等^[2]。参附注射液

作为参附汤的新剂型已广泛运用临床。以往对参附注射液的研究大多在心律失常、心力衰竭、休克、再灌注损伤等心血管系统^[3]。

随着对其研究的不断深入, 参附汤及参附注射液在各领域的应用逐渐广泛, 包括在肾脏、肺脏、免疫等多个系统, 治疗缺血性脑损伤、神经源性肺

收稿日期: 2018-01-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473591, 81573867)

第一作者: 张 圆(1992—)女, 硕士研究生, 主要从事历代名医组方思想及名方配伍规律的理论与实验研究。Tel: (010)64286059

*通信作者: 杨 勇(1971—), 男, 副教授, 研究方向为历代名医组方思想及名方配伍规律的理论与实验研究。E-mail: yymark@aliyun.com

水肿、肾衰、感染性休克、降低术后不良反应等多种疾病均有确切疗效,作用机制主要涉及抗炎、抗氧化、抗凋亡,增强免疫,改善能量代谢等几个方面。因此全面认识参附注射液在不同系统的作用及机制,了解其在临床的主要应用对于进一步挖掘其潜在应用价值有重要意义,下面就其临床应用及药理作用机制做一综述。

1 对心血管系统的保护作用

目前参附注射液对心血管系统的作用研究主要集中在心律失常、心力衰竭、休克、再灌注损伤几个方面。

1.1 临床应用

章轶立等^[4]运用系统评价和Meta-分析研究978例报道中发现,在治疗缓慢性心律失常的有效性和安全性评价中,参附注射液的总体疗效优于阿托品[RP=1.27, 95%CI (1.09~1.48), $P=0.002$]。Liu等^[5]对参附注射液治疗慢性心衰急性加重期患者的疗效做了临床评价,涉及12所医院在内的160例病人,与常规治疗相比,每天静脉滴注50 mL参附注射液治疗7 d后,慢性心力衰竭(CHF)患者的症状、中医证候、生活质量、临床疗效均明显改善,还可增加左心室射血分数(LVEF),降低左室舒张末期直径等指标。

1.2 药理作用机制

1.2.1 抗心律不齐 参附注射液治疗心律不齐的机制主要涉及抗凝血、抗炎、改善代谢等几个方面。在五指山小型猪的室颤模型中,参附注射液1 mL/kg与肾上腺素0.02 mg/kg相比,参附注射液可降低凝血酶-抗凝血复合物、纤溶酶原激活剂、动脉乳酸水平、可溶性血栓调节蛋白(sTM)和可溶性内皮c受体(sEPCR)水平,提高抗凝血酶III(AT-III)和蛋白C以及乳酸清除率^[6]。Yin等^[7]用猪室颤模型研究显示,参附注射液较肾上腺素可减少自主循环恢复时间,提高平均动脉压、心输出量、左心室 $dp/dt_{\max}$ 和负 $dp/dt_{\max}$ 更好的改善血液动力学和氧代谢。

1.2.2 抗心力衰竭 在参附注射液治疗心力衰竭的机制研究中发现参附注射液的作用机制主要涉及以下3个方面:(1)参附注射液可阻断JAK-STAT细胞信号传导通路的介导,抑制机体细胞因子释放,减少JAK1、STAT3蛋白表达,抑制心肌重塑,改善心肌舒缩功能^[8];(2)大剂量参附注射液可降低血浆脑钠肽(BNP)水平,明显改善顽固性心力

衰竭的临床症状^[9];(3)参附注射液有效改善舒张性心力衰竭患者心悸、胸闷、浮肿等症状,增强心室舒张功能,其作用机制或与抑制神经内分泌过度激活、改善心肌重构相关^[10]。

1.2.3 治疗低血压及失血性休克 失血性休克最易发生低血压,与常规治疗相比,参附注射液可提高收缩压、C反应蛋白(CRP)及血清白蛋白(ALB)水平,提高临床疗效,降低低血压发生率^[11]。张昆、徐冰等^[12-13]分别给予42、98例患者50、30 mL参附注射液静脉滴注,结果发现联合参附注射液可明显改善失血性休克患者肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-6(IL-6)、IL-10等炎症因子水平,徐冰等^[13]还发现联合参附注射液后,患者凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)明显降低,差异有统计学意义。提示参附注射液可改善创伤失血性休克患者的凝血功能和炎症因子水平,改善患者高凝状态,纠正休克后期的凝血功能紊乱,以减少休克后期弥散性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征(SIRS)的发生。

2 对脑损伤的保护作用

2.1 临床应用

术前5 d按1.5 mL/kg剂量给30名主动脉瓣置换(AVR)脑部损伤的患者进行静脉滴注预处理,检测体外循环(CPB)不同时间节点的神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及精神状态检查(MMSE)评分^[14]。发现参附注射液预处理较等量生理盐水可降低NSE水平及MMSE评分。

邹磊等^[15]也对32例体外循环下心脏瓣膜置换患者进行了临床研究,发现术前、术后不同时间点输注不同剂量的参附注射液均能不同程度维持心脏瓣膜置换患者术中脑氧供需平衡,降低血清中S100 β 蛋白、丙二醛(MDA)和谷氨酸(Glu)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活力,有较好的脑保护作用,并确定了采取主动脉阻断前及开放主动脉后分别泵注0.75 mL/kg的最优方法。

2.2 药理作用机制

在猪室颤致脑损伤的模型中,术后注射参附注射液1.0 mL/kg较肾上腺素0.02 mg/kg可减少血清中TNF- α 、IL-6水平,减少核转录因子(NF- κ B)和水通道蛋白-4(AQP-4)mRNA的表达,抑制NF- κ B、金属蛋白酶9(MMP-9)和AQP-4的表达,减少大脑超微结构损伤^[16]。还有研究表明这可能与改善脑内代谢有关,与肾上腺素相比,参附注射液

可提高丙酮酸与葡萄糖水平,降低脑脊液中谷氨酸与甘油水平,还可降低自发循环恢复 24 h 后的神经功能缺损评分及病理损伤^[17]。

在对减少新生鼠缺血缺氧脑损伤(HIBD)的研究中发现,ip 参附注射液 10 mL/(kg·d⁻¹)可通过上调抗凋亡基因 Bcl-2、下调促凋亡基因 Bax 以提高神经元生存率并阻止神经元凋亡^[18];也有研究显示在 HIBD 模型中,参附注射液 10 mL/(kg·d⁻¹)可上调缺血缺氧模型大鼠大脑皮层中钙网蛋白表达,减轻大脑皮层神经元内钙离子浓度及神经元凋亡率,以达到保护神经元,抵抗缺血缺氧损伤^[19]。

3 对肺脏损伤的保护作用

3.1 临床应用

临床中有对参附注射液治疗神经源性肺水肿(NPE)的研究,在 48 例临床观察病例中,常规治疗联合参附注射液 100 mL 经脉滴注可降低患者血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)、超敏 C 反应蛋白(HSCRP)、多脏器功能障碍综合征(MODS)率、死亡率,提高心排血指数(CI)、全心舒张期末容量指数(GEDVI),PaO₂/FiO₂ 比值^[20]。

冯家银^[21]在对 74 例慢阻肺患者研究后发现,常规治疗联合参附注射液 40 mL/d 较常规治疗联合丹参注射液 20 mL/d 对慢性阻塞性肺疾病症状如:咳嗽、喘息、紫绀、哮鸣音等改善明显,临床疗效确切。配合基础通气治疗还可增强慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的疗效,缩短机械通气时间,增加撤机成功率,降低呼吸机相关肺炎(VAP)发生率和死亡率^[22];明显改善毛细支气管炎患儿临床症状,动脉血气及肺部通气状况^[23]。

3.2 药理作用机制

参附注射液对肺脏作用机制的研究主要集中于抗炎作用。特发性肺纤维化(IPF)是以弥漫性肺泡单位慢性炎症和间质纤维化为主要病理特征的弥漫性间质性肺疾病。在参附注射液对 15 例临床患者疗效的研究中发现:运用参附注射液两周可降低 IPF 患者肺泡灌洗液(BALF)中 TNF-α 和中性粒细胞比例,与强的松效果相当,并与强的松有协同作用^[24]。

在窒息型心脏骤停后心肺复苏动物肺损伤的研究中发现,自发循环恢复(ROSC)后 15 min 至 6 h 静脉滴注参附注射液 0.2 mg/min 可减少肺损伤的病理结构,提高 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶、

SOD 的水平,降低 MDA 水平。参附注射液组干扰素-γ(IFN-γ)水平和 IFN-γ/IL-4 比值升高,TNF-α 和 IL-4 的水平降低,Bcl-2 表达升高,但细胞凋亡指数、Bax/Bcl-2 及 Caspase-3 蛋白水平降低,提示参附注射液对肺的保护作用与改善能量代谢、抗氧化、抑制细胞凋亡及抗炎与增强免疫有关^[25]。此外,参附注射液对心肺复苏后大鼠神经细胞的保护作用也证实了参附注射液抑制细胞凋亡的作用^[26]。

4 对肾脏损伤的保护作用

4.1 临床应用

对 60 例慢性肾衰患者研究发现,常规治疗联合参附注射液 40 mL/d 静脉滴注可改善尿素氮、肌酐等肾功能指标及免疫球蛋白等免疫指标;在 60 例脓毒性休克急性肾损伤患者的研究中显示参附注射液 60 mL/d 静脉滴注对急性肾损伤有保护作用^[27]。还有研究显示参附注射液可保护腹膜透析患者残余肾功能^[28]。

4.2 药理作用机制

参附注射液对肠缺血再灌注中肾脏损伤有良好的保护作用。肠缺血再灌注后诱导型 NO 合酶(iNOS)水平升高,过量 NO 造成肠黏膜损伤。而静泵入参附注射液 10 mL/kg 预处理可降低 iNOS 的表达,升高血红素加氧酶 1(HO-1)的表达,并减轻肾脏病理损伤。推测其保护机制与 HO-1 抑制 iNOS 的表达与活性有关^[29]。

此外,在肢体缺血再灌注大鼠模型中,术前 ip 参附注射液 7.5 mL/kg 可降低 MDA 水平,升高 SOD 含量,表示其抑制氧自由基形成及脂质过氧化^[30];其可通过升高 SOD 活性,降低 MDA 含量减轻肾脏缺血再灌注损伤^[31]。在失血性休克对肾脏血管内皮细胞造成的损伤中,林格液加入参附注射液 10 mL/kg 可下调血栓调节蛋白及内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR) mRNA 的表达,从而保护内皮细胞,改善微循环^[32]。

5 对感染性休克的保护作用

5.1 临床研究

在对参附注射液治疗脓毒性休克的临床评价中,Mou 等^[33]搜索了 8 个数据库在内的 904 名患者进行分析,结果显示参附注射液可增加 1 h、6 h 平均动脉压,使心率正常化,清除血清乳酸盐,和降低死亡率。在两项临床研究中分别对 45 例和 199 例脓毒性休克患者进行观察,发现参附注射液联合常规早期导向治疗可降低肌酐、乳酸水平,升高 γ-

谷氨酰转氨酶和谷氨酸草酰乙酸转氨酶水平,使患者呼吸机脱机时间与ICU停留时间明显减少^[34-35]。

5.2 药理作用机制

在失血性休克导致全身炎症反应综合征的大鼠模型中,参附注射液治疗可降低IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子水平,提高抑炎因子IL-10的水平^[36]。而在脓毒症模型大鼠的研究中显示其抗炎作用或许与抑制NF- κ B活性有关^[37],且可减轻肠黏膜病理损伤,提高分泌性IgA、CD3⁺、 γ δ T细胞水平^[38],及血清中d乳酸、TNF- α ,二胺氧化酶(DAO)的水平,高剂量参附注射液(20 mL/kg)可改善上皮超微结构^[39]。有学者运用高通量筛选技术表明,参附注射液中原人参二醇糖苷和原人参三醇糖苷、二酯类生物碱、乌头碱衍生物具有抗NF- κ B活性,参附注射液可通过NF- κ B信号通路在抵抗炎症中发挥关键作用^[40]。

6 在癌症治疗及手术麻醉中的应用

6.1 减轻癌症患者化疗不良反应

多篇文献报道了参附注射液对癌症化疗后患者生活质量有明显改善。魏晓晨等^[41]利用循证医学方法对多个数据库包括的17例患者进行研究,数据显示参附注射液可有效预防化疗致周围神经毒性(CIPN)发生的同时并不影响药物的抗肿瘤效果,可考虑将参附注射液联合常规治疗作为预防CIPN的有效办法。

何海浪等^[42]用同样方法研究参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的疗效发现联合疗法虽不能提高近期疗效,但可明显改善患者生存质量,提高CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺水平,减少白细胞、血红蛋白和血小板下降,增强免疫力并降低严重的化疗毒副反应。参附注射液联合PCF方案治疗胃癌相比于单独PCF治疗可有效降低化疗药物引起的血液系统毒性反应,白细胞总数、中性粒细胞、血小板及血红蛋白水平无明显变化^[43]。

6.2 减轻麻醉患者的不良反应

还有报道显示参附注射液可降低麻醉的不良反应。袁军等^[44]对100例骨科择期手术患者研究发现参附注射液可缩短老年骨科手术患者全麻术后意识恢复时间,降低术后认知功能障碍(POCD)发生率,提高认知功能评分,推测其机制或与抑制炎症,改善血流动力学及心、肺功能有关。此外,乌头碱使 β 受体活化,活化后使神经细胞内环磷酸腺苷浓度升高,继而使 β 内啡肽(β -EP)合成、分

泌增加,降低认知功能障碍发生率及认知恢复时间。在腹部术后的研究中,参附注射液可降低术后血清中S100 β 蛋白含量^[45]。

7 结语

综上,现有的临床应用和药理研究发现参附注射液对心血管系统、肺脏、肾脏、免疫功能等均发挥重要作用,尽管作用机制不是十分清楚,但大多涉及抗炎、抗凋亡、抗凝血、改善代谢几个方面。这些研究从微观层面揭示了参附注射液的复杂的生物学效应,进一步证实了中药多系统、多靶点发挥效应的物质基础。也有研究探究了其对神经系统的影响,如邓熊等^[46]研究发现参附注射液能提高大鼠坐骨神经玻璃化保存效果,促进异体移植后受体神经再生。今后的研究应逐渐整合优化其临床适应病症,结合实验研究数据,逐步明确参附注射液的生物学效应谱系,从而在宏观层面上以系统数据的模式整合中西医的理论和实践。

目前参附注射液对脑部研究主要集中在减少缺血损伤及改善代谢方面和减少神经元凋亡几个方面。目前心脑血管疾病引起的抑郁、老年痴呆等疾病正在威胁老年人的身心健康,浪费大量的社会资源。在“心脑同治”理论的启示下,结合传统医学中“血生于心,上输于脑”“心藏神而脑为元神之府”,说明心与脑具有密切关联的理论认知,结合现代医学研究揭示的参附注射液对化疗术后及麻醉后认知功能、神经毒性和免疫功能的影响,提示参附注射液对于认知功能障碍是否有积极的改善作用,值得进一步研究。一些术后认知功能障碍或阿尔茨海默病等中枢神经系统退行性疾病中的学习、记忆功能等指标的评测,以及参附注射液对淀粉样蛋白水解和神经元凋亡的影响等均可作为参附注射液对神经系统、认知功能方面的测评指标。为了更加广泛探究其药理作用及作用机制,更为深入的生物学、药理学实验还需进一步展开。

参考文献

- [1] 李阳,林丽珠,宋群利,等.参麦注射液及参附注射液上市后安全性评价现状[J].中国中医药信息杂志,2013,20(2):109-111.
- [2] 中华人民共和国卫生部.中药成方制剂[S].第18册.1998.
- [3] 刘建伟,戴友平.参附注射液在心血管系统疾病中应用现状[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(11):242-244.

- [4] 章轶立, 贾敏, 谢雁鸣, 等. 参附注射液治疗缓慢性心律失常的有效性和安全性研究: 随机对照试验的系统评价和 Meta 分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(7): 595-604.
- [5] Liu C, Hou Y, Wang X, et al. Clinical assessment of Shenfu Injection loading in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure due to coronary heart disease: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, 16(1): 222-229.
- [6] Yin Q, Liu B, Wu C, et al. Effects of Shen-Fu Injection on coagulation-fibrinolysis disorders in a porcine model of cardiac arrest [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(3): 469-476.
- [7] Yin W, Guo Z, Li C. Comparison of epinephrine and ShenFu Injection on resuscitation outcomes in aporcine model of prolonged cardiac arrest [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(4): 724-728.
- [8] 付仲颖, 蒋蓝英, 酆旦明, 等. 参附注射液对慢性心力衰竭大鼠 JAK-STAT 细胞信号传导调节的研究 [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2014, 7(1): 20-24.
- [9] 肖宁, 宋春玲, 李春范, 等. 大剂量参附注射液治疗顽固性心力衰竭的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(7): 1144-1145.
- [10] 杨萍, 李华, 章永南, 等. 参附注射液治疗舒张性心力衰竭的临床疗效及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2014(4): 116-119.
- [11] Mo Y, Liu X, Qin X, et al. Shenfu Injection for intradialytic hypotension: a systematic review and Meta-analysis [J]. Evid Bas Comp Alter Med, 2014, 2014(2): 279853.
- [12] 张昆, 邵丽华, 梁丽艳. 参附注射液治疗失血性休克的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(6): 748-749.
- [13] 徐冰, 赵剌, 夏剑. 参附注射液对创伤失血性休克患者凝血功能和炎性因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(10): 1120-1122.
- [14] 邓超, 代志刚, 陈咏今, 等. 参附注射液预处理对体外循环下主动脉瓣置换术患者围手术期脑保护作用的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 602-605.
- [15] 邹磊, 刘丹彦, 曹宇. 参附注射液对心脏瓣膜置换患者脑损伤的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(7): 903-907.
- [16] Hou X, Li C, Gu W, et al. Effect of Shenfu on inflammatory cytokine release and brain edema after prolonged cardiac arrest in the swine [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(8): 1159-1164.
- [17] Yin Q, Wu C J, Yang J, et al. Effects of Shenfu Injection on cerebral metabolism in a porcine model of cardiac arrest [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(1): 33-39.
- [18] Yang L J, Wang J, Tian Z F, et al. Shenfu injection attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain damage in rat [J]. Neurol Sci, 2013, 34(9): 1571-1574.
- [19] 刘文强, 徐艳, 韩爱民, 等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠皮质区钙网蛋白表达及神经元凋亡的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 281-286.
- [20] 沈铿. 参附注射液治疗神经源性肺水肿的临床研究 [J]. 中药材, 2014, 37(3): 537-540.
- [21] 冯家银. 参附注射液治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究 [J]. 河南中医, 2016, 36(11): 1968-1970.
- [22] 王欣英, 张红, 田洪义, 等. 参附注射液配合机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 30 例 [J]. 中医杂志, 2013, 54(16): 1386-1389.
- [23] 刘志大. 参附注射液治疗毛细支气管炎患儿临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(1): 155-156.
- [24] 杨美菊, 朱红军. 参附注射液对特发性肺纤维化的治疗作用 [J]. 医药论坛杂志, 2011(15): 169-170.
- [25] 杨军, 李春盛, 吴彩军, 等. 参附注射液对窒息法心脏骤停动物模型复苏后肺损伤的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 967-974.
- [26] 顾桂国, 林兆奋, 杨兴易, 等. 参附注射液对心肺复苏后大鼠神经细胞的保护作用 [J]. 内科理论与实践, 2010, 5(1): 68-72.
- [27] 孙梁森, 熊玮. 参附注射液治疗慢性肾功能衰竭脾肾阳虚证 30 例疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(10): 1624-1626.
- [28] 张岩, 王彤, 张红军, 等. 参附注射液对腹透患者残余肾功能的影响 [J]. 黑龙江医学, 2005, 29(2): 93-95.
- [29] 何宇红, 陈畅, 夏中元. 参附注射液对大鼠肠缺血/再灌注期间肾保护作用机制的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 67-70.
- [30] 张凌云, 谭萍, 刘叶荣, 等. 参附注射液对老年大鼠肢体缺血再灌注后肾脏损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2013(6): 6-9.
- [31] 李毅, 王颖, 李钰, 等. 参附注射液对缺血再灌注损伤肾脏组织的保护作用 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2011, 42(1): 41-43.
- [32] 周小洁, 潘景业, 陈洁, 等. 参附注射液对失血性休克大鼠肾脏血栓调节蛋白及内皮细胞蛋白 C 受体基因表达的影响 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39(1): 58-61.
- [33] Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical Effect of Shenfu Injection in patients with septic shock: a Meta-analysis and systematic review [J]. Evid Bas Comp Alter Med, 2015, 2015(1): 863149.
- [34] Li M Q, Pan C G, Wang X M, et al. Effect of the Shenfu Injection combined with early goal-directed therapy on

- organ functions and outcomes of septic shock patients [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3): 807-812.
- [35] Li Y, Zhang X, Lin P, et al. Effects of Shenfu Injection in the treatment of septic shock patients: a multicenter, controlled, randomized, open-label trial [J]. *Evid Bas Comp Alter Med*, 2016, 2016: 2565169.
- [36] 白鹏举, 武 华. 参附对大鼠失血性休克炎症因子的抑制作用 [J]. *当代医学*, 2013(12): 28-29.
- [37] 王 进, 刘德宏, 杨光田. 参附注射液对内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征的作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(1): 23-26.
- [38] 金水芳, 江荣林, 雷 澍, 等. 参附注射液对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的影响 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(10): 877-880.
- [39] Xing X, Jiang R, Wang L, et al. Shenfu Injection alleviates intestine epithelial damage in septic rats [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(11): 1665-70.
- [40] Li P, Lv B, Jiang X, et al. Identification of NF- κ B inhibitors following Shenfu Injection and bioactivity-integrated UPLC/Q-TOF-MS and screening for related antiinflammatory targets in vitro and in silico [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 658-667.
- [41] 魏晓晨, 朱立勤, 王春革, 等. 参附注射液预防化疗致周围神经毒性疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016(12): 209-214.
- [42] 何海浪, 王 谦, 赵 阳, 等. 参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14): 331-339.
- [43] 邓卓娟, 曹海宁, 高铁牛, 等. 参附注射液联合 PCF 化疗方案治疗 40 例晚期胃癌的临床研究 [J]. *当代医学*, 2011, 17(12): 116-118.
- [44] 袁 军, 程 怡, 秦 丹, 等. 参附注射液对老年骨科手术患者全麻术后认知功能影响的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(11): 1466-1470.
- [45] 唐 珩, 张培俊, 郑昆文, 等. 参附注射液对老年腹部手术患者术后认知功能的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34(18): 2861-2863.
- [46] 邓 熊, 黄英如, 吴珍元, 等. 参附注射液玻璃化保存的大鼠坐骨神经修复异体神经缺损研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(23): 4204-4210.