

注射用益气复脉(冻干)对失血性休克大鼠的药效作用研究

杜 韩¹, 魏 栋¹, 勾向博², 张宇鹏³, 万梅绪⁴, 李德坤⁴, 鞠爱春^{4*}, 叶正良^{5*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津理工大学 化学化工学院, 天津 300382

3. 天津医科大学, 天津 300070

4. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

5. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

摘要: 目的 探讨注射用益气复脉(冻干)(YQFM)对失血性休克大鼠的药效作用。方法 通过股动脉放血的方法建立失血性休克大鼠模型, 随机将造模成功的大鼠分为模型组、肾上腺素($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸肾上腺素注射液)组、YQFM低和高剂量($232.2, 464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}, 464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为临床等效剂量)组、联合给药(肾上腺素 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + YQFM $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 每组10只, 假手术组只切口不放血。给药结束后, 观察给药3 h内大鼠存活情况; 使用八通道无创血压仪监测造模前、造模后、给药3 h后的收缩压; 酶联免疫(ELISA)法检测各组大鼠血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。结果 造模后大鼠的平均动脉压均维持在30~40 mm Hg, 表明造模成功。假手术组及各给药组大鼠在3 h内全部存活, 模型组死亡3只, 存活率为70%, 平均生存时间为(166.00 ± 23.66)min。各组大鼠的基础血压无显著性差异, 模型组和各给药组大鼠造模后收缩压显著降低, 与假手术组比较差异显著($P < 0.001$); 与模型组比较, 给药3 h后各给药组收缩压均显著升高($P < 0.001$), 联合给药组升压效果最好。与模型组相比, 肾上腺素组血清CK-MB、LDH、ALT、AST水平均显著下降($P < 0.01$); YQFM低剂量组LDH、ALT、AST水平显著降低($P < 0.05$); YQFM高剂量组与联合给药组血清CK-MB、LDH、ALT、AST水平显著降低, SOD水平显著升高($P < 0.05, 0.01, 0.001$), 联合给药对血清生化指标的改善作用最好。结论 YQFM可以明显提高失血性休克大鼠的收缩压水平, 改善血清中相关生化指标水平, 且与肾上腺素联用具有一定的协同作用。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 失血性休克; 肾上腺素; 血压; 血清生化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)11-2257-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.012

Effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on pharmacodynamics of hemorrhagic shock rats

DU Han¹, WEI Dong¹, GOU Xiangbo², ZHANG Yupeng³, WAN Meixu⁴, LI Dekun⁴, JU Aichun⁴, YE Zhengliang⁵

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300382, China

3. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

4. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

5. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) on the pharmacodynamics of hemorrhagic shock rats. **Methods** The hemorrhagic shock rat model was established by bleeding from the femoral artery, which were randomly divided into the model group, epinephrine group ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), YQFM low and high dose group (232.2 and $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ was the clinical equivalent dose), and combined administration group (epinephrine $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + YQFM $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),

收稿日期: 2022-08-17

第一作者: 杜 韩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药药理及药物分析。E-mail: 2785501644@qq.com

*共同通信作者: 鞠爱春, 男, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

叶正良, 男, 研究员, 研究方向为中药质量标准。E-mail: yezl@tasly.com

10 in each group. Rats in the sham-operation group only received incision without bloodletting. After administration, the survival of rats within 3 h of administration was observed. An eight-channel non-invasive blood pressure meter was used to monitor systolic blood pressure before modeling, after modeling, and 3 h after drug administration. The levels of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and superoxide dismutase (SOD) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The mean arterial pressure of the rats was maintained at 30—40 mmHg after modeling, which indicated that the models were successfully established. All the rats in the sham-operation group and the treatment groups survived within 3 h, while three rats died in the model group, with a survival rate of 70% and an average survival time of (166.00 ± 23.66) min. There was no significant difference in the basal blood pressure of rats in each group, but the systolic blood pressure of rats in the model group and each administration group was significantly lower than that in the sham-operation group after modeling ($P < 0.001$). Compared with the model group, the systolic blood pressure in each drug administration group was significantly increased ($P < 0.001$), and the pressor effect in the combined administration group was the best. Compared with the model group, the levels of serum CK-MB, LDH, ALT and AST in the epinephrine group were significantly decreased ($P < 0.01$). The levels of LDH, ALT and AST in YQFM low-dose group were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum levels of CK-MB, LDH, ALT and AST in YQFM high-dose group and combined administration group were significantly decreased, while SOD level was significantly increased ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). Combined administration had the best effect on serum biochemical indexes. **Conclusion** YQFM can significantly increase systolic blood pressure of hemorrhagic shock rats and improve the level of related biochemical indexes in serum. The results of our research indicated that YQFM could exert a synergistic effect with epinephrine on the hemorrhagic shock rat.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; hemorrhagic shock; epinephrine; blood pressure; serum biochemical

失血性休克是由于创伤或者其他严重外伤等各种原因引起血容量短时间急剧降低的一种危重症,是临床上常见的一种休克类型。临床上主要表现为皮肤苍白、头晕、神志不清和血压下降等^[1-3]。严重的失血性休克会导致体内的组织器官发生缺血缺氧的状况,进而引起组织器官的功能低下,若出血量得不到有效控制,患者得不到有效救治,将会进一步引起病情恶化,进而导致死亡,病死率高达40%^[4]。

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)是以经典古方生脉散为基础,由红参、麦冬、五味子3味中药组方,应用现代化提取工艺制成的中药冻干粉针剂^[5-6]。临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛和慢性心功能不全等多种心血管系统疾病。同时,临床研究表明^[7-9],YQFM对血压也有一定的调节作用,可以改善多种休克患者的血压水平;相关药理研究也表明,YQFM对于心力衰竭合并低血压大鼠的血压也有一定的升压作用^[10]。YQFM的升压作用可能与增强心肌收缩力、增加心输出量、扩张冠状动脉、增加心肌供血、改善自身微循环、提高机体耐缺氧能力和抗应激能力、减轻心肌细胞膜的脂质过氧化程度有关,因此起到稳定血压的功效^[11]。YQFM是否对失血性休克的血压水平有影响,以及是否通过影响血压水平改善失血性休克心肌功能和缺血缺氧状态,目前未见报道。

本研究建立失血性休克大鼠模型,探讨YQFM

的药效作用,观察其对失血性休克大鼠血压及心肌功能相关标志物水平的影响,为其在临床上协助用于低血压调节提供参考。

1 材料

1.1 药品和主要试剂

YQFM(天津天士力之骄药业有限公司,批号20201219,规格:每瓶装0.65 g,相当于红参0.5 g、五味子0.75 g和麦冬1.5 g);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司);异氟烷(友诚生物科技有限公司);盐酸肾上腺素注射液(宁波第二激素厂,批号210301,规格:1 mL:1 mg);大鼠超氧化物歧化酶(SOD)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)ELISA检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。

1.2 实验动物

SPF级SD雄性大鼠80只,8周龄,体质量为210~230 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。饲养环境为SPF级,温度 $(23 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ 、湿度30%~40%,12 h/12 h明暗循环光照控制,饲养期间自由食用SPF级动物维持饲料和水。动物实验严格按照天津天士力集团动物伦理委员会标准执行,伦理批号为TSLZJ2022001。

1.3 主要仪器

小动物麻醉剂(上海赞德医疗器械有限公司);

天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);医用冷光源(北京市科仪电光仪器厂);八通道无创血压仪(美国KENT公司);高速冷冻离心机(赛默飞世尔科技中国有限公司);多功能酶标仪(瑞士TECAN公司);手术器械(均经过乙醇消毒)。

2 方法

2.1 动物模型构建^[12-14]

实验前12 h给予大鼠禁食、不禁水,称体质量,大鼠采用异氟烷通过小动物麻醉机进行诱导麻醉,采取仰卧位固定住大鼠四肢及头部。于右腿根部进行剃毛、消毒、切口,将肌肉、动脉等进行钝性分离,找到右侧股动脉,切口、放血,监测血压变化。待平均动脉压(MAP)降低至30~40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)并且能够维持20 min左右,即视为造模成功,即刻开始结扎止血。假手术组与模型组大鼠的处理操作相同,但是不给予右侧股动脉切口放血,只进行右腿根部的切口。造模过程中,动物死亡率为8%。

2.2 动物分组与给药

将造模成功且存活的大鼠随机分为模型组,肾上腺素($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸肾上腺素注射液)组,YQFM低、高剂量(232.2 、 $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为临床等效剂量)组,联合给药(肾上腺素 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ +YQFM $464.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,每组10只,造模成功后即开始尾iv给予对应的药物,给药体积为 $5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,假手术组和模型组大鼠分别尾iv给予相同体积的0.9%氯化钠注射液。

2.3 大鼠存活情况观察

各组大鼠完成给药后,每10分钟观察1次大鼠的存活状态,观察至给药3 h后,记录大鼠的存活时间。

2.4 大鼠尾部收缩压检测

多通道血压仪与电脑主机相连,加热板接通电源,打开加热板,调节加热时间及加热功率,根据大鼠的体质量,选择大鼠合适的固定器,将大鼠套入其中,打开软件,待大鼠稳定且鼠尾根部温度达到30~35℃后,进行收缩压检测,每次检测15个轮回。造模前检测收缩压,记为基础血压;造模后检测20 min,将数值记为造模值;给药后,检测3 h后的收缩压,记为给药治疗后的血压,数据保存为Excel的形式。

2.5 血清生化指标检测

血压检测完成后,对大鼠进行解剖,腹主动脉取血5~6 mL,静置30 min,放入高速低温离心机中

$3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,吸取上层血清,按照ELISA试剂盒说明书检测CK-MB、LDH、ALT、AST、SOD水平。

2.6 统计学分析

数据均采用SPSS 21.0软件进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料组间比较均采用单因素方差(one-way ANOVA)分析。动物的存活时间组间比较采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。

3 结果

3.1 对失血性休克大鼠存活时间的影响

各组大鼠存活时间见表1。观察失血性休克大鼠在3 h内的生存情况,假手术组及各给药组在3 h内全部存活,模型组死亡3只,存活率为70%,生存时间为 $(166.00 \pm 23.66) \text{ min}$,比假手术组及给药组存活时间短,但差异无统计学意义。

表1 各组大鼠的存活时间比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Comparison of survival time of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	存活时间/min
假手术	—	180 ± 0
模型	—	166.00 ± 23.66
肾上腺素	0.01	180 ± 0
YQFM	232.2	180 ± 0
	464.3	180 ± 0
肾上腺素+YQFM	$0.01 + 464.3$	180 ± 0

3.2 对失血性休克大鼠血压的影响

如表2所示,各组大鼠的基础血压无显著性差异,除假手术组外,模型组和各给药组大鼠经过右侧股动脉放血后,收缩压显著降低,与假手术组比较差异显著($P < 0.001$)。

与模型组比较,经过尾iv给予肾上腺素或YQFM低、高剂量以及联合给药后,收缩压均显著升高($P < 0.001$),YQFM高剂量组升压效果优于低剂量组,联合给药组升压效果最好,优于肾上腺素单用。结果表明YQFM对于失血性休克所造成的血压降低具有一定的改善效果,与肾上腺素联用的效果最佳。

3.3 对失血性休克大鼠血清中CK-MB、LDH、ALT、AST、SOD水平的影响

如表3所示,与假手术组相比,模型组CK-MB、LDH、ALT、AST的水平显著升高($P < 0.001$),SOD水平显著降低($P < 0.001$)。与模型组相比,肾上腺素组血清CK-MB、LDH、ALT、AST水平均显著下

表2 各组大鼠的基础血压、造模后血压及给药后的血压水平($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Basic blood pressure, blood pressure after modeling and blood pressure after treatment of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	收缩压/mm Hg		
		造模前	造模后	给药3 h后
假手术	—	94.33±2.73	92.67±7.50	91.00±3.58
模型	—	94.83±3.54	36.50±2.43***	36.83±2.23***
肾上腺素	0.01	93.83±2.79	34.50±2.74	70.67±2.58###
YQFM	232.2	90.00±5.18	35.67±2.73	51.67±4.68###
	464.3	89.83±3.60	36.50±2.26	62.83±2.23###
肾上腺素+YQFM	0.01+464.3	93.33±4.55	34.17±3.13	80.50±1.97###

与假手术组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:### $P < 0.001$ (1 mm Hg=0.133 kPa)*** $P < 0.001$ vs sham-operated group; ### $P < 0.001$ vs model group (1 mm Hg = 0.133 kPa)表3 各组大鼠血清CK-MB、LDH、SOD、ALT、AST水平($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Serum levels of CK-MB, LDH, SOD, ALT, and AST of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	CK-MB/(ng·mL ⁻¹)	LDH/(ng·mL ⁻¹)	SOD/(ng·mL ⁻¹)	ALT/(ng·mL ⁻¹)	AST/(ng·mL ⁻¹)
假手术	—	16.82±3.78	11.13±2.17	1.51±0.25	4.94±1.04	4.89±0.72
模型	—	36.44±6.95***	19.31±2.15***	0.88±0.23***	9.30±1.18***	9.31±1.10***
肾上腺素	0.01	26.47±7.91###	13.85±2.67###	1.23±0.28	5.95±1.08###	6.35±1.31###
YQFM	232.2	31.04±5.87	16.85±1.53#	0.99±0.25	7.68±0.81#	7.78±1.09#
	464.3	28.81±3.86#	15.80±2.30#	1.17±0.18#	6.85±0.96#	7.67±0.95#
肾上腺素+YQFM	0.01+464.3	20.23±5.46###	13.42±2.17###	1.33±0.24###	5.23±1.17###	5.74±1.14###

与假手术组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ *** $P < 0.001$ vs sham-operated group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group

降($P < 0.01$);YQFM低剂量组LDH、ALT、AST水平显著降低($P < 0.05$);YQFM高剂量组血清CK-MB、LDH、ALT、AST水平显著降低($P < 0.05$ 、0.01),SOD水平显著升高($P < 0.05$);联合给药组血清CK-MB、LDH、ALT、AST的水平均显著下降($P < 0.01$ 、0.001),SOD水平显著升高($P < 0.01$),对血清生化指标的改善作用最好,优于肾上腺素单用。

4 讨论

失血性休克在临床上是一种常见的急危重症,常见于外伤引起的出血、食管静脉曲张破裂、消化性溃疡出血、产科疾病、围手术期出血、动脉瘤破裂所引起的出血等^[15]。失血后是否发生休克主要取决于失血的量和失血的速度。若快速出血量达到甚至超过机体的30%,就会出现一系列的代偿不足表现,导致有效的循环血量急剧减少,组织得不到有效充分的灌注,进而出现缺血缺氧状况,发生机体功能及代谢障碍^[4]。若未得到及时有效的救治,会进一步危及到患者的生命,病死率极高。

全身血液的循环主要依靠的是心脏自身的泵血功能,其正常的收缩舒张及血压等功能因素是保

证心脏正常工作的条件。当机体自身失血在一定范围内,心脏还能维持在代偿状态,保证其功能的正常运行。本实验制备失血性休克大鼠模型,当大鼠达到造模标准后,由于快速失去了大量的血,大鼠心脏就会出现失代偿的变化,心肌细胞就会缺血缺氧,进而引起心脏功能及其相关生化指标的变化。心肌酶的变化可以在一定程度上反应心肌的损伤程度。CK-MB常见于心肌细胞中,是一种心肌损伤的常见标志物,对于心肌疾病的诊断具有一定的特异性和针对性^[13];LDH主要存在于心肌、骨骼肌中,较少存在正常的血清中,但是由于各种原因导致的心肌细胞缺血缺氧,会使心肌细胞中的LDH大量释放入血,使血清中的水平显著增加^[16];ALT主要存在于肝脏中,AST在心肌细胞中大量存在,当发生心肌损伤或者心肌梗死后,会导致肝细胞及心肌细胞中的ALT及AST同时大量释放进入血液,对于诊断急性心肌缺血及心肌梗死具有一定的指导意义^[17]。在发生失血性休克的同时,机体也会同时发生氧化应激的损伤,进而进一步加剧休克的程度。SOD能够在一定程度上反映机体内氧自由基

水平和机体对氧自由基的清除能力^[18]。

本实验通过构建失血性休克大鼠模型,探讨YQFM药效作用,结果表明,大鼠经股动脉放血、MAP降低至30~40 mm Hg时,进入急性缺血缺氧状态,血清中CK-MB、LDH、AST、ALT水平急剧升高,表明心肌细胞存在一定程度的损伤,SOD水平明显下降,表明大鼠机体出现了氧化应激损伤。失血性休克大鼠模型构建成功后,给予相应的药物治疗后,YQFM可升高失血性休克大鼠的血压,改善血清生化指标,且与肾上腺素联用后效果更加显著,这也是血液透析等危急重症治疗时,医生多选择在常规治疗基础上增加可以改善心功能和心肌缺血等中药注射剂的原因之一。

本研究结果表明YQFM对于失血性休克大鼠的收缩压降低有显著的改善作用,同时改善相关的血清生化指标水平,且与肾上腺素联用具有协同增效的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴颖. 参附注射液在严重失血性休克相关急性肺损伤中保护作用及机制的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
Wu Y. Protective effects and mechanism of shenfu injection on acute lung injury in severe hemorrhagic shock [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021.
- [2] 赵天补, 田昌俊. 乌司他丁通过SIRT1、PGC-1 α 调节氧化应激对失血性休克大鼠脑损伤的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 692-696.
Zhao T B, Tian C J. Ulinastatin regulates oxidative stress through SIRT1 and PGC-1 α to protect brain injury in rats with hemorrhagic shock [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(6): 692-696.
- [3] 何霜霜, 朱 娉, 周赫男, 等. 周细胞对失血性休克大鼠血管通透性的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1882-1889.
He S S, Zhu Y, Zhou H N, et al. Protective effect of pericytes against vascular leakage in rats with hemorrhagic shock [J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(19): 1882-1889.
- [4] 金丽雯. 高分子替白蛋白结合肾上腺素治疗失血性休克 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2021.
Jin L W. Treatment of hemorrhagic shock with hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride combined with epinephrine [D]. Guiyang: Guizhou University, 2021.
- [5] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
Ju A C, Luo R Z, Qin X P, et al. Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 354-364.
- [6] 张 磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5741-5750.
- [7] 彭丽华, 刘永新, 朱振兴, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合多巴胺/多巴酚丁胺治疗心源性休克临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1606-1609.
Peng L H, Liu Y X, Zhu Z X, et al. Clinical study on Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with dopamine/dobutamine in treatment of cardiogenic shock [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1606-1609.
- [8] 程 钦. 注射用益气复脉(冻干)联合多巴胺治疗小儿感染性休克的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(11): 1-3.
Cheng Q. Clinical observation of Yiqi Fumai (freeze-dried) combined with dopamine in the treatment of pediatric septic shock [J]. Electron J Clin Med Lit, 2020, 7(11): 1-3.
- [9] 张 颖, 索海进. 注射用益气复脉(冻干)联合去甲肾上腺素治疗感染性休克的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2414-2418.
Zhang Y, Suo H J. Clinical observation of Yiqi Fumai (freeze-dried) for Injection combined with noradrenaline in treatment of septic shock [J]. Drugs Clin, 2018, 33(9): 2414-2418.
- [10] 吴丽婷, 张家丰, 万梅绪, 等. 注射用益气复脉(冻干)对心衰合并药物性低血压大鼠的作用研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1515-1521.
Wu L T, Zhang J F, Wan M X, et al. Therapeutic effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection for rats with heart failure and drug-induced hypotension [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1515-1521.
- [11] 张燕欣, 万梅绪, 李 智, 等. 生脉类制剂调节血压作用的药理与临床研究概述 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1480-1488.
Zhang Y X, Wan M X, Li Z, et al. Research outlines on pharmacological and clinical studies in blood pressure regulation of Shengmai preparation [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1480-1488.
- [12] 邹俊驹, 陆雅婷, 吴佳敏, 等. 附子理中汤对失血性低血压大鼠血压、心率及相关氧化应激因子的影响 [J]. 中

- 国中医急症, 2018, 27(2): 194-197.
- Zou J J, Lu Y T, Wu J M, et al. Effect of Fuzi lizhong decoction on blood pressure, heart rate and related oxidative stress factors in rats with hemorrhagic hypotension [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2018, 27(2): 194-197.
- [13] 邹俊驹, 陆雅婷, 欧阳建军, 等. 附子理中汤对失血性低血压大鼠心率及心肌酶的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(9): 161-164.
- Zou J J, Lu Y T, Ouyang J J, et al. Effect of Fuzi Lizhong Decoction on heart rate and myocardial enzyme in rats with hemorrhagic hypotension [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2018, 34(9): 161-164.
- [14] 刘琳, 王砚明, 赵惠民, 等. 新型大鼠严重失血性休克模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 65-70, 102.
- Liu L, Wang Y M, Zhao H M, et al. Establishment of a new model of severe hemorrhagic shock in rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 65-70, 102
- [15] Hunt B J. Bleeding and coagulopathies in critical care [J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2153.
- [16] 刘琳. 新型大鼠失血性休克模型的建立及休克性肝炎发生机制初探 [D]. 保定: 河北农业大学, 2020.
- Liu L. Establishment of A novel hemorrhagic shock model in rats and the pathogenesis of shock liver [D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2020.
- [17] 金铭, 蔡珍珍, 王宁宁, 等. 心肌损伤标志物对急性心梗患者的诊断价值分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(12): 1024-1027.
- Jin M, Cai Z Z, Wang N N, et al. Analysis of the diagnostic value of myocardial injury markers for patients with acute myocardial infarction [J]. J Qiqihar Med Univ, 2021, 42(12): 1024-1027.
- [18] 王丽, 张焕丽, 王华伟, 等. 脂氧素A4对颅脑损伤伴失血性休克心肌损伤保护作用的实验研究 [J]. 实用医药杂志, 2014, 31(9): 813-814, 818.
- Wang L, Zhang H L, WANG W H, et al. Protective effects of Lipoxin A4 on myocardial injury in rats with traumatic brain injury associated with hemorrhagic shock [J]. Pract J Med Pharm, 2014, 31(9): 813-814, 818.

[责任编辑 兰新新]