

血必净注射液静脉和口服给药防治脓毒症药效特点研究

颜嘉怡¹, 张 静¹, 王 彬¹, 董天皞², 付佳凤¹, 李艳伟¹, 董 凯², 张 晗¹, 张艳军¹, 庄朋伟¹, 尹清晟^{1*}, 郭 虹^{1*}

1. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

摘 要: 目的 比较血必净注射液(XBJ) iv和ig给药防治脓毒症的药效特点, 为XBJ口服创新中药研发提供参考。方法 采用盲肠结扎穿孔(CLP)法制备大鼠脓毒症模型, ip脂多糖(LPS)法制备小鼠脓毒症模型, 分别于造模后0、12、24、36、48、60 h利用iv和ig 2种方式给予XBJ (4 mL·kg⁻¹), 比较2种给药方式对脓毒症模型动物死亡率的影响; 通过肺湿质量/干质量、肺组织炎症因子——肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平测定, 比较2种给药方式对LPS诱导脓毒症急性肺损伤(ALI)的影响; 通过HE染色、FITC透过实验考察2种给药方式对LPS诱导脓毒症小鼠肠屏障功能的影响。结果 与模型组比较, XBJ iv和ig给药均可降低脓毒症实验动物死亡率, 在CLP大鼠模型中, iv给药效果优于ig给药, 而在LPS小鼠模型中, ig给药效果优于iv给药。与模型组比较, XBJ ig组和XBJ iv组小鼠的肺湿质量/干质量显著降低($P < 0.05$); XBJ iv组肺组织中TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低($P < 0.01, 0.001$), XBJ ig组肺组织中TNF- α 水平显著降低($P < 0.001$); LPS造模后6、12 h, XBJ ig组小鼠血清FITC浓度显著降低($P < 0.05, 0.01$), XBJ iv组小鼠血清FITC浓度无明显变化; XBJ ig较XBJ iv具有更优改善脓毒症小鼠回肠病理改变的作用。结论 XBJ iv和ig给药均对脓毒症有明确的治疗作用, iv给药具有保护脓毒症ALI的药效特点, 而ig给药具有改善脓毒症肠屏障功能障碍的药效特点。

关键词: 血必净注射液; 脓毒症; 药效特点; 急性肺损伤; 肠屏障功能

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 11-2360-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.010

Study on pharmacodynamic characteristics of Xuebijing Injection for prevention and treatment of sepsis by intravenous and oral administration

YAN Jiayi¹, ZHANG Jing¹, WANG Bin¹, DONG Tianhao², FU Jiafeng¹, LI Yanwei¹, DONG Kai², ZHANG Han¹, ZHANG Yanjun¹, ZHUANG Pengwei¹, YIN Qingsheng¹, GUO Hong¹

1. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 301700, China

Abstract: Objective To compare the efficacy difference and characteristics of intravenous and oral administration of Xuebijing Injection (XBJ) in the prevention and treatment of sepsis, so as to provide data reference for the development of oral innovative traditional Chinese medicine of XBJ. **Methods** A rat sepsis model was prepared using cecal ligation and perforation (CLP) method, and a mouse sepsis model was prepared using ip lipopolysaccharide (LPS) method. XBJ (4 mL·kg⁻¹) was administered iv and ig at 0, 12, 24, 36, 48, and 60 h after modeling. The effects of the two administration methods on the mortality rate of sepsis model animals were compared. Through lung wet mass/dry mass, lung tissue inflammatory factor - tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) level determination, comparing the effects of two administration methods on LPS induced sepsis induced acute lung injury (ALI). The effects of two administration methods on intestinal barrier function in LPS induced sepsis mice were investigated through HE staining and FITC experiments. **Results** Compared with the model group, both iv and ig administration can reduce the mortality rate of sepsis experimental animals. In the CLP rat model, iv administration has a better effect than ig administration, while in the LPS mouse model, ig administration has a better effect than iv administration. Compared with the model group, the lung wet mass/

收稿日期: 2023-06-14

第一作者: 颜嘉怡, 女, 本科生。E-mail: yanjiay1@163.com

*共同通信作者: 尹清晟, 男, 助理研究员。E-mail: carriesable@163.com

郭 虹, 女, 副研究员。E-mail: cacti1983@163.com

dry mass of XBJ ig group and XBJ iv group mice were significantly reduced ($P < 0.05$). TNF- α and IL-1 β levels in lung tissue of XBJ iv group significant decrease ($P < 0.01, 0.001$), The level of TNF- α in lung tissue of XBJ ig group significantly decreased ($P < 0.001$). At 6 and 12 hours after LPS modeling, the serum FITC concentration of XBJ ig group mice significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), while there was no significant change in the serum FITC concentration of XBJ iv group. XBJ ig has a better effect on improving the pathological changes of the ileum in sepsis mice compared to XBJ iv. **Conclusions** Both intravenous administration and oral administration of XBJ have clear therapeutic effects on sepsis. Intravenous administration has the efficacy characteristics of protecting acute lung injury in sepsis, while oral administration has the efficacy characteristics of improving intestinal barrier dysfunction in sepsis.

Key words: Xuebijing Injection; sepsis; efficacy characteristics; acute lung injury; intestinal barrier function

脓毒症是临床上常见的危及生命的全身性重症感染性疾病,主要是由于宿主对感染的反应失调而导致的器官功能障碍综合征。急性肺损伤(ALI)是脓毒症最常见的并发症,也是导致患者死亡的主要原因^[1]。肠道功能在脓毒症的发生发展中起着至关重要的作用,肠道菌群紊乱、肠屏障功能障碍会进一步加重脓毒症进程,引起多器官障碍^[2]。血必净注射液(XBJ)是以王清任血府逐瘀汤组方为基础研制的中药复方注射剂,适用于脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍综合征(MODS)^[3-4],具有明确抑制炎症因子风暴、弥散性血管内凝血的药理活性^[5-7],在脓毒症进展各阶段均有明确的临床效果。然而静脉给药在脓毒症轻症、稳定期及恢复期往往存在使用不方便、依从性差等问题,不利于临床治疗,口服给药方式具有作用缓和、安全性高、服用方便等优势,可为脓毒症轻症、稳定期及恢复期提供适时用药方案。

鉴于此,本研究分别利用盲肠结扎穿孔(CLP)和脂多糖(LPS)诱导的脓毒症动物模型,考察XBJ iv和ig两种途径的药效差异,并围绕脓毒症ALI和肠屏障功能障碍关键病理环节发现不同给药途径防治脓毒症的药效特点,为基于XBJ的口服创新中药研发奠定基础。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级SD雄性大鼠116只,体质量280~320 g; SPF级ICR雄性小鼠182只,体质量32~35 g,购于北京维通利华生物科技有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0008。动物饲养于天津中医药大学动物中心,动物饲养温度为 $(24 \pm 2)^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 $(35 \pm 5)\%$,昼夜交替节律为每次12 h,自由进食水。动物实验所有操作均由天津中医药大学实验动物伦理委员会批准,动物伦理审查编号为TCM-LAEC2021086。

1.2 主要试剂

XBJ(批号2007021),天津红日药业股份有限公司;异氟烷,深圳市瑞沃德生命科技有限公司;LPS(O111:B4,L2630)、FITC(CAS:60842-46-8),美国SIGMA公司;大肠杆菌培养母液(O111:B4),北大生物;麦康凯琼脂培养基、胰酪大豆胨液体培养基(TSB),青岛高科技工业园海博生物技术有限公司;伊红染色液(G1100),北京索莱宝科技有限公司;小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) ELISA试剂盒,武汉华美生物工程有限公司。

1.3 主要仪器

瑞沃德R500通用型小动物麻醉机,深圳市瑞沃德生命科技有限公司;病理切片扫描仪,天津上佳伟业科技有限公司;酶标仪,infinite 200Pro;病理切片机(RM2016),上海徠卡仪器有限公司。

2 方法

2.1 造模、分组及给药

2.1.1 大鼠CLP模型 SD大鼠适应性饲养1周,按体质量随机分为假手术组、模型组、XBJ ig组、XBJ iv组,每组29只。除假手术组外,其他组大鼠行CLP手术^[8],术后立即按XBJ $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量(剂量根据预试验设计)对XBJ ig组、XBJ iv组大鼠进行ig、阴茎背iv给药,对假手术组、模型组进行0.9%氯化钠溶液ig、阴茎背iv注射。该时间点记为0 h,后12、24、36、48、60 h按同样方式分别进行给药。

2.1.2 LPS诱导小鼠脓毒症模型 ICR小鼠适应性饲养1周,按体质量随机分为对照组、模型组、XBJ ig组、XBJ iv组,每组29只。除对照组外,其他组小鼠ip LPS($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[9],0.5 h后按XBJ $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量(剂量根据预试验设计)分别对XBJ ig组、XBJ iv组ig、阴茎背iv给药,对对照组、模型组进行0.9%氯化钠溶液ig、阴茎背iv,该时间点记为0 h,后12、24、36、48、60 h按同样方式分别进行给药。

2.2 死亡率评价

造模后连续观察各组动物状态,每12小时观察并记录实验动物死亡情况,直到不再有死亡情况出现为止。

2.3 肺湿质量/干质量

取“2.1.2”项各组动物(每组3只)处死,小心分离取出左侧肺组织,吸除左肺表面血液及水分,对其进行称质量,该质量记为湿质量。用铝箔将左肺包裹并放入60℃恒温鼓风干燥箱中烘干48h,取出称质量,该质量记为干质量,通过肺湿质量与干质量比值评估肺水肿的程度。

2.4 ELISA法检测肺组织中炎症因子水平

取“2.1.2”项各组动物每组8只,按照小鼠TNF- α 、IL-1 β ELISA试剂盒说明书检测肺组织中炎症因子水平,分析不同给药途径对脓毒症小鼠肺损伤的影响。

2.5 HE染色

取“2.1.2”项各组动物每组8只,剪取近盲端1.5~3.0cm回肠组织,采用4%多聚甲醛固定后进行HE染色,晾干后的病理切片用病理切片扫描仪进行扫描,观察每组病理切片主要病理特征严重程度的趋势,根据趋势分析回肠病理情况。

2.6 肠通透性测定

小鼠造模、分组及给药方法同“2.1.2”项,各组小鼠ig给予FITC溶液(40 mg·mL⁻¹,每只200 μ L),1h后摘眼球取血,室温静置离心后取上清液,将分离好的血清样本按1:3用0.9%氯化钠溶液稀释,加入到96孔板中,酶标仪485 nm测其A值,将A值代入回归方程(通过测定不同浓度FITC的A值绘制),计算样本浓度。

2.7 数据统计

采用SPSS 20.0统计学软件对实验数据进行分

析,计量资料多组间比较用单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA),计数资料用 χ^2 检验,生存曲线用log-rank test进行统计分析。

3 结果

3.1 XBJ 2种给药途径对脓毒症模型死亡率的影响

3.1.1 CLP模型 结果如图1所示,与假手术组相比,模型组死亡率显著升高($P<0.01$);与模型组相比,XBJ ig组与XBJ iv组均可降低CLP脓毒症大鼠死亡率,其中iv给药略优于ig给药。

3.1.2 LPS诱导模型 结果如图2所示,与对照组相比,模型组的死亡率显著升高($P<0.01$);与模型组相比,XBJ ig组与XBJ iv组死亡率均有所下降,且XBJ ig组优于XBJ iv组。

3.2 XBJ 2种给药途径对LPS诱导脓毒症小鼠模型ALI的影响

3.2.1 肺湿质量/干质量 结果如图3所示,与对照组相比,模型组肺湿质量/干质量显著增加($P<0.01$);与模型组相比,XBJ ig组和XBJ iv组小鼠的肺湿质量/干质量显著降低($P<0.05$),提示XBJ 2种给药途径均有改善脓毒症小鼠肺水肿的作用。

3.2.2 肺组织炎症因子 结果如图4所示,与对照组相比,模型组TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01);与模型组相比,XBJ iv组肺组织中TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低($P<0.01$ 、 0.001),XBJ ig组肺组织中TNF- α 水平显著降低($P<0.001$),但IL-1 β 水平无明显变化,提示XBJ 2种给药途径均可改善LPS诱导脓毒症小鼠肺炎,且iv给药优于ig给药。

3.3 XBJ 2种给药途径对LPS诱导脓毒症小鼠肠屏障功能的影响

3.3.1 XBJ 2种给药途径对脓毒症模型小鼠回肠病理的影响 HE染色结果如图5所示,对照组小鼠回

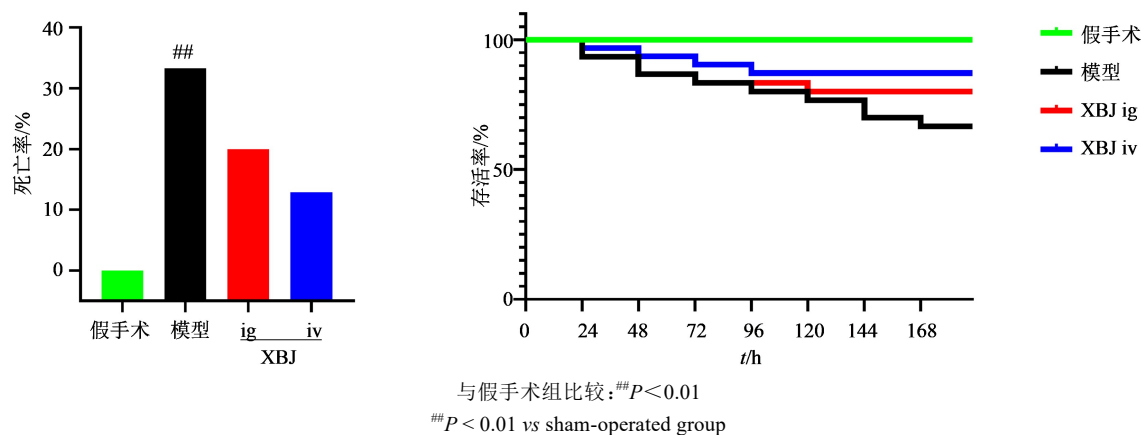
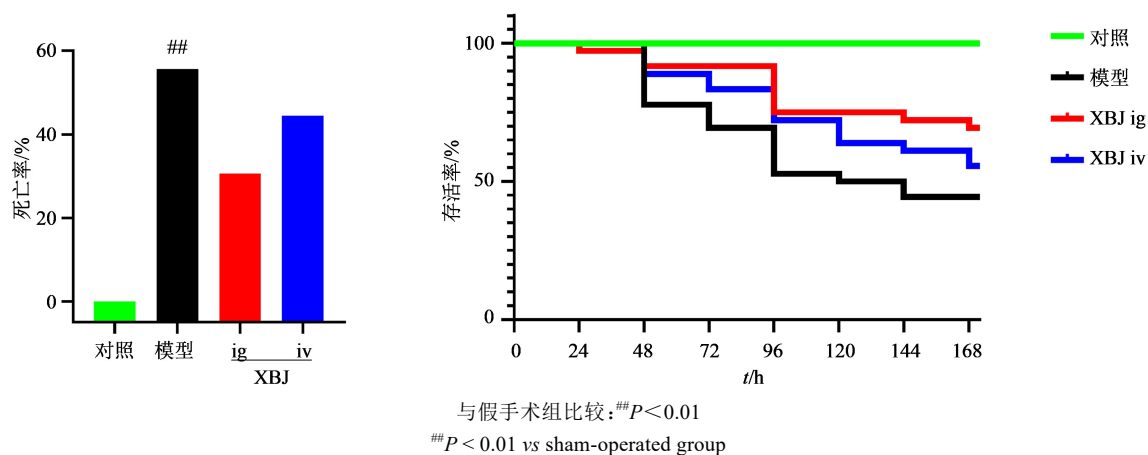
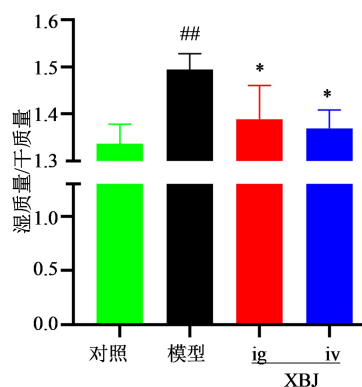
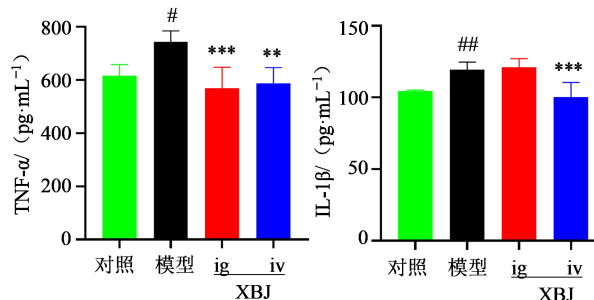
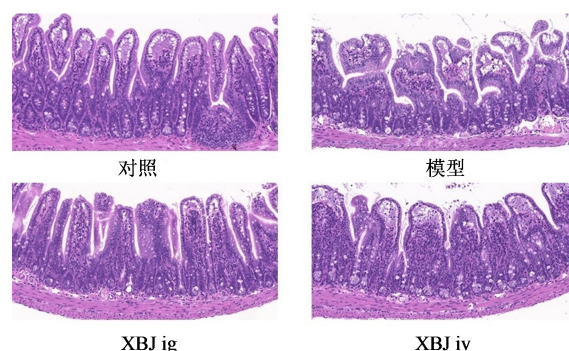


图1 XBJ 2种给药途径对CLP脓毒症大鼠死亡率的影响($n=29$)

Fig. 1 Effect of two administration routes of XBJ on mortality of CLP sepsis rats ($n=29$)

图2 XBJ 2种给药途径对LPS脓毒症大鼠死亡率的影响($n=29$)Fig. 2 Effect of two administration routes of XBJ on mortality of LPS sepsis mice ($n=29$)图3 XBJ不同给药途径对脓毒症小鼠肺湿质量/干质量的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 3 Effects of two administration routes of XBJ on lung wet/dry weight of sepsis mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)图4 XBJ 2种给药途径对脓毒症小鼠肺组织炎症因子的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)Fig. 4 Effects of two administration routes of XBJ on lung inflammatory factors in sepsis mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

肠组织结构完整清晰,绒毛排列整齐,无炎症细胞浸润;与对照组相比,模型组小鼠的肠绒毛断裂、缩

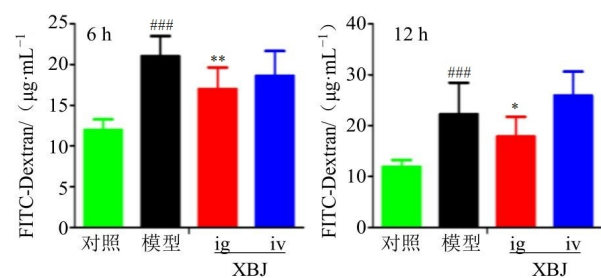
图5 XBJ不同给药途径对脓毒症模型小鼠回肠病理的影响($\times 200$)Fig. 5 Effect of two administration routes of XBJ on ileum pathology of sepsis model mice ($\times 200$)

短、钝化,且伴随大量炎症细胞浸润。与模型组相比,XBJ ig组与XBJ iv组的肠绒毛断裂较轻、炎症细胞浸润减少,其中XBJ ig组较XBJ iv组肠绒毛和黏膜层上皮细胞排列更为整齐,绒毛长度更长,杯状细胞更多,提示XBJ ig具有更优改善脓毒症小鼠回肠病理改变的作用。

3.3.2 XBJ 2种给药途径对脓毒症模型小鼠肠通透性的影响 FITC透过实验结果如图6所示,与对照组相比,LPS造模后6、12 h,模型组小鼠血清FITC浓度显著升高($P < 0.001$);与模型组相比,LPS造模后6 h,XBJ ig组小鼠血清FITC浓度显著降低($P < 0.01$),XBJ iv组小鼠血清FITC浓度无明显变化;LPS造模后12 h,XBJ ig组小鼠血清FITC浓度显著降低($P < 0.05$),XBJ iv组的血清FITC浓度无变化,提示XBJig给药具有明显改善脓毒症小鼠肠屏障功能的作用。

4 讨论

Spsis 3.0在前两版的基础上深化了对脓毒症



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
 ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

图6 XBJ不同给药途径对脓毒症模型小鼠肠通透性的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.6 Effects of two administration routes of XBJ on intestinal permeability of sepsis mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

病理过程的认识,进一步明确了早发现、早治疗、及时保护脏器功能及降低死亡率的核心要求。针对脓毒症病理进展机制进行早期干预可有效阻止脓毒症进展,减少重症及多器官功能衰竭死亡的发生,并且在危重患者稳定期及恢复期进行有效干预,还可以纠正持续的免疫紊乱,减少病情反复及恶化,然而目前缺少适时干预策略及药物。XBJ是基于传统古方“血府逐瘀汤”研制而来的,由红花、赤芍、川芎、当归、丹参五味中药组成的中药复方制剂,是当下对脓毒症及其多器官功能障碍临床疗效确切的复方制剂^[10-11],可有效降低危重症的发生率和死亡率,在临床上广泛用于脓毒症和新冠肺炎的救治^[12]。然而静脉给药在脓毒症轻症、稳定期及恢复期往往存在使用不方便、依从性差等问题,不利于临床治疗,口服给药可为脓毒症轻症、稳定期及恢复期提供适时有用药方案。因此本研究拟比较XBJ iv和ig两种给药途径防治脓毒症的药效差异,并围绕脓毒症ALI和肠屏障功能障碍关键病理环节,阐明XBJ不同给药途径的药效特点,为基于XBJ口服制剂的开发提供数据支撑。通过建立不同因素诱导的脓毒症动物模型,发现XBJ iv和ig给药对CLP脓毒症大鼠和LPS诱导的脓毒症小鼠模型均有治疗效果,不同给药途径间的比较显示,XBJ iv给药在降低CLP脓毒症大鼠死亡率方面效果更优,而ig给药对降低LPS诱导的脓毒症小鼠死亡率效果更佳,其原因可能是CLP诱导的脓毒症模型程度更为严重,而LPS诱导的脓毒症模型相对较为缓和,同时也说明XBJ iv对改善重症脓毒症效果较好,而XBJ ig给药对轻症脓毒症疗效更佳。在药物治疗剂量选择方面,本研究所用的大鼠 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为XBJ临床等效剂量的1/2,小鼠 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为XBJ临床等效剂量的1/3。主要原因为预试验阶段,研究将大鼠

实验中XBJ设置了高、中、低3个剂量,分别为2、1、1/2倍临床等效剂量,实验结果显示由于剂量太高所致的给药体积太大,在高、中剂量下XBJ不同给药途径均未显示出降低脓毒症动物死亡率的作用,而低剂量XBJ无论是ig还是iv均呈现了较优药效作用。

鉴于ALI和肠屏障功能障碍是脓毒症关键病理环节,研究接着考察了XBJ iv和ig给药对脓毒症小鼠ALI和肠屏障功能的保护作用,以期明确XBJ不同给药途径的药效特点。ALI是脓毒症常见并发症,是肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿导致的急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭,严重时可直接转变为急性呼吸窘迫综合征,是脓症患者死亡的主要原因^[13]。本实验采用肺水肿程度(干湿质量比值)以及肺组织中炎症因子(TNF- α 和IL-1 β)表达情况评价了XBJ对脓毒症小鼠ALI的保护作用,结果发现XBJ iv和ig给药均可降低脓毒症小鼠肺水肿,在抑制肺组织中炎症因子表达方面,XBJ iv给药体现出了更优抑制脓毒症小鼠肺组织中TNF- α 和IL-1 β 表达的作用,表明XBJ iv给药有保护脓毒症ALI的药效特点。肠屏障功能在脓毒症的发生发展过程中扮演了重要角色。非病理情况下,肠道屏障可有效阻断病原体进入内环境,维持内环境稳态。脓毒症时,肠道屏障被破坏,肠道内菌群及内毒素发生移位,内环境稳态被破坏,加重脓毒症的进程,并引起多器官功能障碍甚至死亡^[14]。保护肠屏障、降低肠通透性在脓毒症的防治中具有重要临床意义。本研究采用回肠HE染色及FITC透过实验考察了XBJ iv和ig给药对脓毒症小鼠肠屏障功能的保护作用,结果显示XBJ ig给药改善了脓毒症小鼠的回肠病理,且显著降低了脓毒症小鼠血清中FITC浓度,表明XBJ ig给药具有保护脓毒症小鼠肠屏障功能的药效特点。

本研究结果提示XBJ iv和ig给药均可降低脓毒症实验动物的死亡率,iv给药具有保护脓毒症ALI的药效特点,而ig给药具有改善脓毒症肠屏障功能的药效特点,为XBJ的临床定位及口服制剂研发提供了实验依据。尽管如此,XBJ不同给药途径防治脓毒症所表现药效特点的机制仍需进一步探讨,后续可通过药动学及作用机制研究为XBJ口服创新中药研发提供更详细实验参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘春慧, 梁群. 脓毒症急性肺损伤模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 113-120.
Liu C H, Liang Q. Research progress on acute lung injury model of sepsis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 113-120.
- [2] 李艳伟, 王彬, 苗雨露, 等. 肠屏障功能障碍在脓毒症中的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(7): 799-803.
Li Y W, Wang B, Miao Y L, et al. Research progress of intestinal barrier dysfunction in sepsis [J]. J Pract Med, 2022, 38(7): 799-803.
- [3] 梁群, 关迪新, 车思桦. 血必净注射液治疗脓毒症的研究进展 [J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 641-644.
Liang Q, Guan D X, Che S H. Research progress of Xuebijing Injection in the treatment of sepsis [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2019, 36(7): 641-644.
- [4] Jiaa K, Lia Y, Liub T, et al. New insights for infection mechanism and potential targets of COVID-19: Three Chinese patent medicines and three Chinese medicine formulas as promising therapeutic approaches [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2022.06.014>.
- [5] 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.
Ma J Q, Song Z J. Research progress of Xuebijing injection in the treatment of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2009, 8(1): 84-87.
- [6] 李陆军, 马蓉, 曹越. 血必净注射液治疗脓毒症的药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(8): 1548-1553.
Li L J, Ma R, Cao Y. Research progress on pharmacological mechanism of Xuebijing Injection in treatment of sepsis [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(8): 1548-1553.
- [7] 李帅, 鹿兴, 徐磊. 血必净注射液治疗ICU脓毒症患者的临床观察 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3656-3660.
Li S, Lu X, Xu L. Clinical observation of Xuebijing Injection in treatment of ICU patients with sepsis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3656-3660.
- [8] Ling J, Yu S, Xiong F, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting excessive mitophagy [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2775-2786.
- [9] Wang H, Yang Y, Zhang X, et al. Liensinine attenuates inflammation and oxidative stress in spleen tissue in an LPS-induced mouse sepsis model [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(2): 185-190.
- [10] Xiao S H, Luo L A, Liu X H, et al. Curative efficacy and safety of traditional Chinese medicine Xuebijing Injections combined with ulinastatin for treating sepsis in the Chinese population [J]. Medicine, 2018, 97(23): e10971.
- [11] 于乃浩, 褚玉茹, 阚建英, 等. 血必净注射液联合重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1684-1687.
Yu N h, Chu Y r, Kan J y, et al. Clinical study on Xuebijing Injection combined with recombinant human thrombopoietin in treatment of sepsis associated thrombocytopenia [J]. Drugs Clin, 2020, 35(8): 1684-1687.
- [12] 段茹, 孙达, 贺晴, 等. 探索血必净注射液调节细胞因子在治疗新冠肺炎中的作用 [J]. 中国处方药, 2021, 19(1): 9-13.
Duan R, Sun D, He Q, et al. Explore the effects of Xuebijing Injection on novel coronavirus pneumonia through the regulation of cytokines [J]. J China Prescr Drug, 2021, 19(1): 9-13.
- [13] 刘雨默, 潘郭海容, 梁群. 脓毒症ALI发病机制研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 868-871, 876.
Liu Y M, Pan G, Liang Q. Research progress on the pathogenesis of acute lung injury in sepsis [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2022, 21(8): 868-871, 876.
- [14] Adelman M W, Woodworth M H, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278.

[责任编辑 兰新新]