

引用:陈济川,陈会君.参附注射液治疗心脏骤停后心肌功能障碍的作用机制研究进展[J].中医导报,2023,29(6):165-169.

参附注射液治疗心脏骤停后心肌功能障碍的作用机制研究进展*

陈济川¹, 陈会君²

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150000;

2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150000)

[摘要] 心脏骤停后心肌功能障碍被认为是心脏骤停患者自主循环恢复后猝死的主要原因。参附注射液因其多靶点、多途径的治疗优势被广泛应用于临床治疗。参附注射液可通过调节免疫系统、炎症反应、线粒体功能、氧化应激、血流动力学、凝血/抗凝系统、细胞自噬与凋亡等多种途径对心脏骤停后心肌功能障碍发挥治疗作用。

[关键词] 心脏骤停;心肌功能障碍;参附注射液;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)06-0165-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.06.032

Research Progress on the Mechanism of Shenfu Injection(参附注射液) in the Treatment of Post-Cardiac Arrest Myocardial Dysfunction

CHEN Jichuan¹, CHEN Huijun²

(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150000, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150000, China)

[Abstract] Myocardial dysfunction after cardiac arrest is considered to be the main cause of sudden death after the recovery of spontaneous circulation in patients with cardiac arrest. Shenfu Injection has been widely used in clinical treatment because of its multi target and multi-channel therapeutic advantages. Shenfu Injection can play a therapeutic role in myocardial dysfunction after cardiac arrest by regulating immune system, inflammatory response, mitochondrial function, oxidative stress, hemodynamics, coagulation/ anticoagulation system, autophagy and apoptosis.

[Keywords] cardiac arrest; myocardial dysfunction; Shenfu Injection; review

心脏骤停(cardiac arrest, CA)是导致患者死亡、残疾的主要原因之一,发生院外心脏骤停的患者出院存活率低于1%^[1]。在心肺复苏技术渐趋完善的背景下,这一结果仍不乐观,导致心脏骤停患者早期死亡的重要原因因为心脏骤停后心肌功能障碍(post-arrest myocardial dysfunction, PAMD)。PAMD一般发生在心肺复苏成功后,其产生的原因是心脏骤停后剧烈的全心缺氧缺血、恢复自主循环后心肌缺血-再灌注及复苏过程中电击等辅助复苏方法的二次损伤。这些因素往往与可能存在的原发性心脏疾病产生叠加效应,使心功能不全在心

脏活动恢复后立即达到最大程度,在较为严重的情况下,可能影响已恢复的自主循环稳定性,导致室颤甚至猝死的复发^[2]。目前西医治疗以集束化治疗为主,针对PAMD往往采用血管收缩剂或强心药物,然而多数会产生药物不良反应。没有证据能表明在心脏骤停后应用血管活性药物的优越性^[3],因此积极寻求有效的辅助疗法是极其必要的。

参附注射液(Shenfu Injection, SFI)是由红参和附子加工制成的中药制剂,其主要活性成分为人参皂苷与生物碱^[4]。现代药理研究表明,SFI具有免疫调节、抑制炎症反应、改善线粒

*基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(LH2021H087);2020青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发〔2020〕7号);黑龙江中医药大学优秀青年学术带头人支持计划(2018RCD23)

通信作者:陈会君, E-mail: chen1452748490@sina.com

体功能、抗氧化应激、调节血流动力学、抗凝血系统过度激活等作用^[5-7],作为辅助疗法治疗PAMD的疗效确切。既往的研究多集中于对SFI的临床疗效的探究,对于其治疗PAMD的作用机制缺少系统性的整理。本文查阅了近年来发表的相关文献,就SFI治疗PAMD的作用机制进行系统回顾及梳理,旨在为进一步临床治疗提供依据。

1 免疫系统相关调节

1.1 调控Th1细胞/Th2细胞失衡导致的免疫抑制 Th1/Th2是Th0细胞的两种分化形式,Th1主要分泌炎症因子,Th2主要分泌抗炎因子。在恢复自主循环后,血液再灌注诱发了大量炎症因子的释放。在多种因素的诱导下,T细胞分化向Th2偏移,产生高滴度的IgE等抗体,从而引发一系列病理变化,并使机体免疫功能处于持续抑制状态,提高机体感染的发生率。这一失衡状态受细胞因子IFN- γ 与IL-4的调控^[8]。研究表明,SFI具有调节IFN- γ /IL-4平衡的作用,这一作用可能与SFI通过调控GATA-3及T-bet蛋白表达的功能相关。GATA-3为细胞谱系特异性因子,是Th2细胞的特异性转录因子,能抑制IFN- γ 的表达,促使Th1亚群抑制和Th2亚群激活。而T-bet是一种新型转录因子,其主要作用是抑制GATA-3表达,进而阻止Th1细胞向Th2细胞分化。这种GATA-3与T-bet蛋白表达互相平衡的状态,可以从上游环节调控Th1/Th2的失衡状态,进而纠正机体免疫失衡状态^[9]。同时现代药理学研究表明^[10],SFI中有效成分20(S/R)-人参皂苷Rg3能作用于LDCs表面的CD40和TIM-4,促使T细胞向Th1分化。

1.2 减轻中性粒细胞高黏附状态 缺血-再灌注损伤导致了补体系统在心肌组织的激活。由于补体级联的过度激活,以及细胞膜透化,那些可以防止补体攻击的膜保护蛋白损伤,补体在机体内的平衡被打破。在这一过程中,促炎性毒素C3a、C4a、C5a和C5b-9被释放,使多形核白细胞(PWN)趋化和黏附,同时提高了黏附分子P-选择素和细胞间黏附分子-1的表达^[11]。中性粒细胞的黏附状态加重了微循环障碍,与微血栓的形成共同导致“无复流”现象的出现,进而使血管通透性增加及局部冠状动脉血流减少。同时C5b-9攻击内皮细胞和组织细胞,造成内皮功能障碍,并从已被激活的中性粒细胞中释放活性氧和细胞因子,进一步破坏内皮功能^[12]。ZHANG Q等^[13]发现,SFI可通过降低C3、C4的活性,抑制C5b-9的产生,调节补体系统及细胞因子的分泌水平,减轻心肺复苏后动物模型的免疫功能损伤。

2 抑制炎症反应

自主循环恢复后全身缺血再灌注触发了快速的炎症反应,并释放大量炎症因子,使血管调节功能受损。SFI可通过调控Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B通路减轻炎症反应。TLR4是主要的脂多糖(LPS)受体,在机体感染情况下,LPS大量释放,与单核细胞或巨噬细胞膜上的受体CD14结合,进而与受体TLR4结合,将信号传递到细胞中。当TLR4被激活时,它与NF- κ B产生协同作用^[14],而NF- κ B的过度激活可能导致炎症反应迅速发展至不可控。其活化标志是P65、P50蛋白核转位,从而启动下游炎症因子转录。作为炎症反应的早期启动因子,TNF- α 可以诱导 β -肾上腺素能信号传导缺陷,导致儿茶酚胺不耐受,也可损伤皮质醇功能,导致血流动力学的不稳定。TNF- α 含

有NF- κ B的结合位点。TNF- α 与NF- κ B可以互相增强表达,从而引发级联反应。这种炎症反应综合征与脓毒症相似,可与免疫麻痹相互加强^[15]。研究表明,SFI可以通过降低促炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8水平,提高抗感染因子IL-10水平来调整炎症反应^[13]。同时SFI可以通过减弱P65、P50 mRNA及蛋白的表达,抑制P65的核转位,进而抑制NF- κ B因子的转录。这种针对炎症反应的多靶点机制可以更好地减轻NF- κ B因子与TNF- α 之间的炎症级联反应,阻碍这种正反馈机制的发生,减轻临床症状^[16]。

3 改善线粒体功能与机体抗氧化能力

3.1 改善线粒体功能 心脏骤停带来剧烈的缺血缺氧状态,导致线粒体厌氧代谢与钠钾泵功能障碍。一方面Na⁺-K⁺ATP酶与Ca²⁺ATP酶的活性降低,降低了心肌组织ATP的含量;另一方面离子泵功能障碍使得Na⁺、H⁺、Ca²⁺在细胞内积累,造成细胞高渗状态,进而导致细胞水肿。SFI可以通过其含有的大量糖分、多种氨基酸、有机酸和无机金属元素直接供给机体缺失的营养物质,减轻因心脏骤停而造成的底物缺失^[17]。此外,SFI可以改善机体的缺血缺氧状态,减少厌氧代谢的发生,同时通过提高Na⁺-K⁺ATP酶与Ca²⁺ATP酶的活性,提高ATP的合成,改善离子交换泵功能,纠正离子平衡紊乱^[18]。除了通过改善离子泵功能纠正离子平衡紊乱,SFI还可以通过乌头碱影响离子通道电流的作用,从而促进快钠通路激活,纠正机体内的离子高渗状态。近年来也有研究对人参皂苷Rd调控Ca²⁺膜内外交换的机制进行实验,发现其可以抑制受体操纵性Ca²⁺内流作用,而对电压依赖性Ca²⁺内流无影响。这种机制可以减少Ca²⁺的积累,纠正细胞高渗状态^[19]。此外李芳赫等^[20]通过对益气活血药调控AMPK/PCG-1 α 途径改善线粒体功能的研究发现,人参等益气活血类中药可以增加心肌NRF-1 α 、p-AMPK、PGC-1 α 、Tfam等线粒体生物合成蛋白的表达,进而改善线粒体超微结构,减轻膜电位的持续丢失。SFI中的成分之一人参皂苷Rg1可以通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (PGC-1 α)来改善能量代谢。其作用机制为增加PGC-1 α 的表达,使其与雌激素相关受体结合,调控丙酮酸脱氢酶,完成对葡萄糖氧化的调节。同时PGC-1 α 也可以活化过氧化物酶体增殖物激活型受体 α (PPAR α),减少脂肪酸代谢相关基因的表达,改善心肌肥厚^[21]。

3.2 抗氧化应激 在心脏骤停后心肌功能障碍的病理机制中,氧化应激占据重要地位。氧化应激包括多种氧化系统的激活及抗氧化系统的失活,可以导致一氧化氮(NO)的生成减少,活性氧(ROS)的产生增加与降解速率的降低。这种NO与ROS的失衡状态会促进内皮功能障碍,进而导致血管内皮重塑,血小板聚集,血管舒张功能丧失,以及炎症反应产生^[22]。而心脏骤停后大量ROS的产生与线粒体功能丧失有关,现代研究发现这一过程主要是胱天蛋白酶(caspase)介导的细胞凋亡途径产生的作用。Caspase介导了线粒体功能丧失过程中膜电位的快速丢失和ROS的产生。线粒体外膜渗透性增高,细胞色素C释放,诱导caspase激活以破坏配合物I和II的耗氧过程,使得膜电位持续损失,ROS产生^[23]。研究显示,SFI可以通过介导PI3K/Akt/eNOS信号通路,提高Akt的活性,进而提高eNOS水平。eNOS是NO的来源。NO可迅速提高Bcl-2蛋白的表达,阻

断线粒体释放细胞色素C和抑制Caspase-3的过度活化,抑制ROS的大量产生,从而保护心肌细胞^[24]。与此同时,SFI可以激活抗氧化系统,通过调控Nrf2/HO-1信号通路,增加抗氧化应激蛋白Nrf2及其下游因子HO-1、NQO1和超氧化物歧化酶(SOD)的表达,增强其清除氧自由基能力,抑制氧化应激^[25]。SFI也可以通过抑制黄嘌呤氧化酶(XO)介入氧化应激系统。有研究^[26]发现SFI能降低黄嘌呤氧化酶(XO)的含量,间接证明了SFI对XO的影响。

4 血流动力学

4.1 潜在的“血管加压剂” SFI中有效成分人参皂苷具有正性肌力作用,可加快心肌纤维的缩短速度,诱导心肌收缩。同时SFI有效成分之一去甲乌头碱具有兴奋 β 受体的作用,可以提高心肌细胞内环磷酸苷的水平或抑制cAMP降解。这一机制增大了心肌细胞的搏动幅度,通过升压、提高心输出量、诱导心肌收缩等改善血流动力学,从而减轻心脏缺血缺氧状态^[27]。同时研究发现,平均动脉压(MAP)的恢复与复苏后患者的中早期生存率相关^[28]。而多项研究表明,SFI可能是一种潜在的血管加压剂^[29-30]。SFI改善心肌收缩力也可能与心脏SR-ATP酶(SERCA2a)的激活相关,SERCA2a在心肌松弛中起着重要作用。它隔离了细胞质内的 Ca^{2+} ,通过主动转运到由SR膜分隔的细胞内存储中,再通过将存储的 Ca^{2+} 依次释放到细胞质中以诱导心肌收缩。既往的研究发现SFI具有提高SERCA表达的作用,可改善 Ca^{2+} 超载,提高心肌收缩力^[31]。

4.2 减轻儿茶酚胺相关的心脏毒性 在严重的低血容量影响下,交感神经系统被激活,循环儿茶酚胺含量增高,参与血压和心输出量调节的稳态机制清空了内脏液体储存。而在内脏液体储存枯竭的情况下,大剂量的儿茶酚胺仍可升高内脏和其他血管床的动脉阻力来增加循环血压。这种机制对于维持组织灌注产生了正面影响^[32],然而它也会产生严重的缺血性损伤而导致心肌功能障碍。肾上腺素是临床常用的血管加压素,对于CA后患者的复苏有着积极作用。然而现代研究表明,应用肾上腺素会加重复苏后器官功能障碍^[33]。SFI的应用可以减少外源性肾上腺素的使用,同时SFI的多受体的激动作用也减轻了儿茶酚胺过量导致的心脏毒性作用。心肌 β -AR信号通路也被证明在SFI干预心脏骤停后复苏模型中起到了改善血流动力学的作用,心肌 β -AR信号介导了儿茶酚胺对心肌收缩力的调节。由于心脏骤停复苏后的剧烈神经体液反应,儿茶酚胺的含量迅速升高,同时其与 β -AR相结合,激活腺苷酸环化酶(AC),提高cAMP的浓度,使得蛋白激酶A(PKA)磷酸化,进而抑制 Ca^{2+} -ATP酶。GUO Z J等^[34]研究表明肾上腺素组 β -AR表达远低于盐水组,提示儿茶酚胺过量抑制了 β -AR的表达;参附组 β -AR表达高于盐水组,提示SFI可能通过提高心肌 β -AR表达来诱导心肌收缩力增高。

5 抗凝相关的系统调节

在恢复自主循环后,血浆的组织因子(TF)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)水平显著升高,抗凝相关的生理抗凝剂活性迅速降低。这提示凝血功能的极端激活与抗凝系统的损害,以及凝血/抗凝功能的失衡,导致了微循环血栓形成,同时激活了中性粒细胞与血小板的积累。这些因素可能累加导致“无复流”现象的出现^[34]。部分动物实验发现内皮损伤是凝血激活的重要机制之一。YIN Q等^[35]通过对复苏后猪模型凝血

相关因子的检测发现,SFI处理组中t-PA、PAI-1、TFPI的水平显著低于肾上腺素组。这3种因子都是由内皮细胞受损后分泌的,提示SFI的抗凝血作用与内皮细胞的保护功能相关。同时纤溶机制也在凝血系统中起到重要作用,增强纤维蛋白溶解可以部分抑制凝血功能的过度激活,然而消耗性凝血病变继发纤维蛋白溶解,类似弥散性血管内凝血,指向心脏骤停的不良预后。同样的研究通过检测动物模型中纤溶相关因子t-PA、PAI-1的浓度,认为SFI具有部分抑制纤维蛋白溶解的能力。同时乳酸酸中毒也可以导致凝血异常。研究^[36]表明SFI能提高组织内乳酸清除率,减轻乳酸酸中毒的程度,在改善代谢的同时,可间接改善凝血功能异常状态。

6 细胞自噬与凋亡相关调节

在心肌缺血发生时,细胞可通过自噬作用补充细胞内能量代谢,维持蛋白质质量和细胞稳态,然而自噬的过度激活提高了细胞死亡率,造成心肌功能障碍。研究发现,SFI可通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制细胞自噬。此外,SFI可提高LC3 II/I,上调Beclin1及p62蛋白表达,并可通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制自噬系统的激活^[37]。LC3是一种标记蛋白,LC3 II与LC3 I之间的平衡反映了细胞自噬水平。Beclin1是再灌注期间关键的自噬蛋白,可调节自噬体在细胞内的形成与加工。其可被Bcl-2蛋白抑制,使细胞自噬与凋亡相连接^[38]。细胞凋亡是细胞程序性死亡的过程。实验研究发现,SFI可调控Caspase-3经典凋亡通路,上调Bcl-2蛋白表达,下调Bax、Caspase-3表达,抑制细胞凋亡^[39]。这种细胞自噬与凋亡相连接的机制在心肌缺血再灌注中被发现,动物实验证明了SFI可能是一种细胞自噬与凋亡的多向调节剂。

7 讨论与展望

中医学无“心脏骤停”这一病名,根据其临床特点及后期表现本病可归入“卒死”“客忤死”“厥脱”等范畴。对于“卒死”的病机,中医学多认为本病病机以心脏阳气暴脱为主,气机严重逆乱,阴阳离绝。葛洪认为“差后犹宜更为治,以消其余势,不尔,亟终为患,令有时辄发。”^[40]认识到了患者发生“卒死”后,由于心阳未复,元气大伤,病邪余势仍在,形成正虚邪恋之态,极易再次发生猝死,强调在患者复苏后继续辨证论治的重要性。参附注射液是参附汤煎剂静脉给药的典型形式。参附汤首见于《圣济总录》,主要由人参、附子组成。两药相须,大温大补。附子得人参,顷刻温补命门之阳,增强回阳救逆之功;人参得附子,即时恢复周身元气,具有益气回阳固脱之功,主治元气大亏、阳气暴脱。

在心脏骤停发生时,极端的缺血缺氧状态导致心肌低氧、低灌注,线粒体功能损伤,造成离子紊乱与乳酸堆积。在复苏后,再灌注状态使心肌炎症反应激活、儿茶酚胺毒性加强。炎症反应可作为PAMD的早期反应,可启动其他损伤机制,如加强氧化应激反应。在高ROS状态下激活细胞自噬,又可诱导血管内皮功能损伤,介导免疫麻痹与凝血功能失衡,并可使得血管通透性增加,心肌组织进一步释放炎症因子和可溶性受体,以正反馈机制触发炎症级联反应。这些损伤机制互为因果,互相影响,形成特殊的病理机制网络,对心肌造成重叠性损伤及多重打击,故单一作用的干预措施并不能满足PAMD的治疗需要。SFI可以通过免疫调节、抑制炎症反应、改善线粒体功能、抗氧化应激、调节血流动力学、抗凝血系统过度激活、

抑制细胞自噬与凋亡等减轻心脏骤停后心肌功能障碍,同时也涉及了NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR、AMPK/PCG-1 α 、Nrf2/HO-1、 β -AR、caspase-3等信号通路的作用。SFI多器官、多靶点的治疗优势使其可有效抑制PAMD多损伤机制的多重打击及级联反应,推动了其作为辅助疗法加入集束化治疗方案。

现代医家对于PAMD的中医理论发掘较少。这一定程度上脱离了传统的中医理论基础框架,未能形成中西医结合的理论体系。有关SFI治疗心脏骤停后心肌功能障碍的临床前研究较多,然而大多数关于机制的研究成果未能转化为临床应用,同时SFI多途径、多靶点、整体性的特点决定了其作用途径的广泛性,不会简单局限于参与信号通路的某一个环节或某一表型。其治疗心脏骤停后心肌功能障碍复杂且具有交叉性的机制也为未来的研究提出了挑战。希冀在未来的研究对参附注射液治疗心脏骤停后心肌功能障碍的机制进行进一步阐述,并通过动物实验Meta分析的形式促进临床转化,更好地指导临床应用。

参考文献

- [1] FENG X F, HAI J J, MA Y, et al. Sudden cardiac death in mainland China: A systematic analysis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(11): e006684.
- [2] JENTZER J C, CHONDE M D, DEZFULIAN C. Myocardial dysfunction and shock after cardiac arrest[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 314796.
- [3] 马青变,王军红,陈玉娇,等.成人心脏骤停后综合征诊断和治疗中国急诊专家共识[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(7): 578-587.
- [4] 张艳海,李玲,张大伟,等.柱切换液相色谱法快速定量检测参附注射液中乌头碱类生物碱和人参皂苷[J]. *分析测试学报*, 2022, 41(7): 1022-1029.
- [5] 熊艳玲,陈雨,徐国良,等.参附注射液抗休克的物质基础及作用机制研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(2): 294-297.
- [6] 南富耀,马林沁,吴彩军,等.参附注射液治疗脓毒性休克与心脏骤停后综合征的基础与临床[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(8): 920-923.
- [7] 李艳,陈雨,杨柳,等.参附注射液治疗心脑血管疾病相关物质基础及作用机制研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(4): 499-503.
- [8] 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.
- [9] 顾伟,李春盛,殷文朋,等.参附注射液对心肺复苏后心肌功能障碍猪转录因子T-bet和GATA-3表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(3): 190-196.
- [10] 刘迎,陈妍心,吴谦,等.20(S/R)-人参皂苷Rg3的制备及调节Th1/Th2免疫失衡活性[J]. *高等学校化学学报*, 2018, 39(11): 2419-2424.
- [11] HU Z G, ZHOU Y, LIN C J, et al. Emerging recognition of the complement system in hepatic ischemia/reperfusion injury, liver regeneration and recovery (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 223.

- [12] 魏秀丽,黄恺,吕薇.血清补体C3、C4、C5b-9水平与急性冠状动脉综合征患者心肌损伤的相关性[J]. *中国综合临床*, 2018, 34(6): 540-544.
- [13] ZHANG Q, LI C S, WANG S, et al. Effects of Chinese Medicine Shen-Fu Injection (参附注射液) on the expression of inflammatory cytokines and complements during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(2): 101-109.
- [14] GU W, HOU X M, LI C S. Effects of Shenfu injection (参附注射液) on inflammatory response during post-resuscitation myocardial dysfunction after cardiac arrest in swine[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(6): 417-423.
- [15] JOU C, SHAH R, FIGUEROA A, et al. The role of inflammatory cytokines in cardiac arrest[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(3): 219-224.
- [16] ZHAO L Y, JIN L L, LUO Y Y, et al. Shenfu injection attenuates cardiac dysfunction and inhibits apoptosis in septic mice[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 597.
- [17] Large-scale qualitative and quantitative characterization of components in Shenfu injection by integrating hydrophilic interaction chromatography, reversed phase liquid chromatography, and tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1407: 106-118.
- [18] JI X F, YANG L, ZHANG M Y, et al. Shen-fu injection attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. *Shock*, 2011, 35(5): 530-536.
- [19] 赵汴霞,宛蕾.人参皂苷Rd对人脐静脉内皮细胞凋亡保护的作用研究[J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2022, 34(4): 399-405.
- [20] 李芳赫,郭书文,胡京红,等.益气活血药水提物与水提醇沉物对H9c2心肌细胞缺氧损伤的药效比较研究[J]. *中医药导报*, 2018, 24(3): 29-32, 41.
- [21] 邬丹丹,张素萍,杨育红,等.人参皂苷Rg1对异丙肾上腺素致乳鼠心肌细胞肥大及过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子1 α 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(6): 29-32.
- [22] WU L Q, XIONG X X, WU X M, et al. Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 28.
- [23] LIANG Y, LI C S, YUAN W, et al. Protective effect of Shenfu on gut epithelium in a porcine model of hemorrhagic shock[J]. *J Invest Med*, 2021, 69(7): 1360-1366.
- [24] WANG Y Y, LI Y Y, LI L, et al. Protective effects of Shenfu injection against myocardial ischemia-reperfusion injury via activation of eNOS in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(9): 1406-1413.
- [25] 贾思.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨参附注射液改善心肺复苏后大鼠心肌细胞氧化应激损伤的研究[D]. *南宁:广西中医药大学*, 2021.
- [26] 李立为,王智超,刘明蓉,等.参附注射液防治大鼠心搏骤

- 停心肺复苏后心功能不全的机制[J].中国老年学杂志, 2017, 37(22):5558-5559.
- [27] 夏森林.参附注射液对猪创伤性心脏骤停复苏后多脏器功能损伤的保护作用[D].杭州:浙江大学, 2018.
- [28] 李震中,冯立群,马青变,等.《2020中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读三:药物治疗[J].中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15(6):356-360.
- [29] ZHAO S, TANG Z R, CUI H, et al. Effect of Shenfu injection on Porcine renal function after cardiopulmonary resuscitation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:3789268.
- [30] WU J Y, LI C S, YUAN W. Effects of Shenfu injection on macrocirculation and microcirculation during cardiopulmonary resuscitation[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 180:97-103.
- [31] GUO Z J, WU C J, LI C S. Shen-Fu Injection (参附注射液) alleviates post-resuscitation myocardial dysfunction by up-regulating expression of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(7):503-509.
- [32] CETIN-ATALAY R, MELITON A Y, WU D, et al. Intermittent hypoxia-induced activation of endothelial cells is mediated via sympathetic activation-dependent catecholamine release[J]. Front Physiol, 2021, 12:701995.
- [33] DONNER D G, BLOOM J E, SHIHATA W A, et al. A randomised preclinical trial of adrenaline use during cardiac arrest in mice[J]. Resusc Plus, 2022, 11:100292.
- [34] 王娟,杨艳敏,谭慧琼.心脏骤停复苏后凝血-纤溶改变的研究进展[J].中华急诊医学杂志, 2021, 30(11):1402-1406.
- [35] 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.
- [36] ZHANG D, LI C S, GUO Z J, et al. Comparison of Shenfu Injection (参附注射液) and epinephrine on catecholamine levels in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(5):370-376.
- [37] 贾合磊,卢长青,王娟,等.参附注射液通过调控自噬减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用研究[J].中国免疫学杂志, 2019, 35(18):2213-2220.
- [38] MA S, WANG Y B, CHEN Y D, et al. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(2):S0925-S4439.
- [39] 苏天生,罗继红,卢静,等.参附注射液对家兔心肺复苏后心肌细胞凋亡基因caspase-3的影响[J].中国现代医生, 2016, 54(36):18-20.
- [40] 葛洪.肘后备急方[M].天津:天津科学技术出版社, 2000: 4-7.

(收稿日期:2022-08-26 编辑:罗英姣)

(上接第141页)2017, 12(7):1487-1490, 1494.

- [20] 张斌龙,常静玲,韩奕,等.基于脑功能网络分析技术下:“益髓醒神”针刺治疗不同部位卒中后失语的案例分析[J].环球中医药, 2019, 12(6):929-932.
- [21] 李晓琳.“益髓醒神”针刺治疗卒中后失语的脑微观结构与功能网络MRI研究[D].北京:北京中医药大学, 2021.
- [22] 黄幸.基于“益髓醒神”法针刺治疗脑卒中后失语的脑电网络研究[D].北京:北京中医药大学, 2018.
- [23] 刘兢,刘渝册,马志辉,等.针刺不同腧穴组方联合Schuell语言训练治疗缺血性脑卒中后失语症的平行对照研究[J].针灸临床杂志, 2018, 34(3):19-21.
- [24] 王丽荣,吕艳丽,刘兢,等.不同手法针刺通里穴治疗缺血性脑卒中后运动性失语症的临床观察[J].广州中医药大学学报, 2021, 38(6):1162-1167.
- [25] 杨艳君,马志辉,刘兢,等.针刺八脉交会穴联合Schuell语言训练治疗缺血性脑卒中后失语症临床研究[J].山东中医杂志, 2019, 38(4):339-342.
- [26] 侯宝国,张志兰,孙金华,等.“四冲穴”阴中隐阳刺法联合益肾化痰汤治疗脑卒中后失语的疗效分析[J].检验医学与临床, 2017, 14(6):828-830.
- [27] 侯宝国,张志兰,孙金华,等.针刺结合化痰解语汤治疗缺血性脑卒中后失语症的临床疗效[J].检验医学与临床, 2017, 14(11):1545-1546, 1549.
- [28] 张志兰,侯宝国,孙金华,等.化痰解语汤联合针刺对缺血性脑卒中后失语症患者神经功能、语言功能及生活质量的影响[J].环球中医药, 2017, 10(8):972-974.
- [29] 彭拥军,吕鹤群,乔玉,等.电针结合不同频率重复经颅磁刺激治疗脑卒中后运动性失语临床研究[J].辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10):1-4.
- [30] 尹昱,侯慧玉,任素霞,等.针刺结合言语训练对运动性失语的静息态功能核磁共振研究[J].中国误诊学杂志, 2021, 16(5):401-402.
- [31] 马岩璠.石学敏院士学术思想探析[J].中国针灸, 2001, 21(7):421-424.
- [32] 思聪,安军明,安琪.安军明运用针刺治疗中风后失语症[J].河南中医, 2019, 39(12):1828-1831.
- [33] 任媛媛,杨柳,张小霜.方氏头针结合醒脑开窍针法治疗中风后运动性失语临床研究[J].陕西中医, 2022, 43(1):118-120.
- [34] 张润子,杨改琴.针药并举治疗中风后失语[J].中医学报, 2020, 35(4):757-760.
- [35] 宋兆瑛,刘俊双,刘兢,等.头针联合电针治疗缺血性脑卒中后失语症临床研究[J].中国中医药信息杂志, 2018, 25(7):21-24.
- [36] 刘兢,刘渝册,马志辉,等.针刺不同腧穴组方联合Schuell语言训练治疗缺血性脑卒中后失语症的平行对照研究[J].针灸临床杂志, 2018, 34(3):19-21.

(收稿日期:2022-07-24 编辑:罗英姣)