

参附注射液调节急危重症患者免疫功能的研究进展

冯铠滨¹, 邓海霞², 吴鑫宇¹, 江佳铃¹, 刘美婷¹, 万家乐¹, 田甜¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: 急危重症患者的免疫功能是决定患者是否能生存的重要影响因素之一, 对于维持机体各细胞组织器官的平衡起到不可或缺的作用, 而急危重症患者体内出现的过度免疫应激反应极易导致产生细胞因子风暴, 释放炎症因子及炎症介质, 导致组织器官的可逆或不可逆性损伤。故除了急危重症患者对症治疗基础上, 患者免疫功能恢复日渐成为我们的研究重点, 期许缓解相应程度的超免疫反应, 改善临床症状。而参附注射液对其有独特的治疗优势, 可通过多途径、多靶点对疾病进行干预, 从而提高机体免疫功能, 改善预后, 提高存活率。文章从免疫功能方面探讨参附注射液在急危重症患者机体免疫紊乱所发挥的作用方面进行综述, 为临床上使用参附注射液干预急危重症疾病的发生发展过程提供更多的理论依据。

关键词: 参附注射液; 急危重症; 免疫功能; 炎症反应; 心脏骤停; 脓毒症; 肺损伤; 恶性肿瘤

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024)10-0189-07

Research Progress of Shenfu Injection on Regulating Immune Function in Critical Illness Patients

FENG Kaibin¹, DENG Haixia², WU Xinyu¹, JIANG Jialing¹, LIU Meiting¹, WAN Jiale¹, TIAN Tian¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: The immune function of critical illness patients is one of the important factors that determine whether patients can survive, and plays an indispensable role in maintaining the balance of various cells, tissues and organs in the body. However, the excessive immune stress reaction in critical illness patients can easily lead to cytokine storms and release inflammatory factors and inflammatory mediators, resulting in reversible or irreversible damage to tissues and organs. Therefore, in addition to symptomatic treatment of acute and critical patients, the recovery of patients' immune function has increasingly become the focus of our research, hoping to alleviate the corresponding degree of hyperimmune response and improve clinical symptoms. Shenfu Injection has a unique therapeutic advantage, which can intervene the disease through multiple ways and multiple targets, so as to improve the immune function of the body, improve the prognosis and increase the survival rate. In this paper, we reviewed the effects of Shenfu Injection on immune disorders in patients with acute and severe diseases from the aspect of immune function, and provided more theoretical basis for clinical intervention of Shenfu Injection in the occurrence and development of acute and severe diseases.

Keywords: Shenfu Injection; critical illness; immune function; inflammatory reaction; cardiac arrest; sepsis; lung injury; cancer

急危重症患者因严重的烧创伤、感染等致病因素致使机体出现严重的应激反应, 随着体内神经-体液调节机制的激活, 细胞因子及炎症介质出现异常分泌, 如白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 被激发的炎性细胞超量释放介质引起更剧烈的炎症反应, 免疫系统被过度激活, 进而引发全身炎症反应综合征, 而炎症反应紊乱在危重

基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2021JJA141283)

作者简介: 冯铠滨(1998-), 女, 广西贵港人, 硕士在读, 研究方向: 内科疾病的中西医结合防治研究。

通讯作者: 邓海霞(1976-), 女, 广西南宁人, 教授, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 中西医结合危重症救治。E-mail: denghaixia118@163.com。

[44] 聂坚, 杨绍丽, 严园等. 严继林运用当归芍药散治疗杂病临证经验[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(1): 65-66.
[45] 苏浩武. 当归芍药散治疗湿瘀互结证慢性肾小球肾炎患者的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(5): 133-135.
[46] 张启明, 王义国, 张健雄, 等. 精气血津液的功能性质和生物学基础[J]. 环球中医药, 2021, 14(5): 841-847.
[47] 刘世茸, 李楠, 狄静, 等. 从络脉瘀阻探讨反复自然流产易栓症的病机及治疗思路[J]. 吉林中医药, 2022, 42(7): 758-761.
[48] 王慧. 当归芍药散加减治疗早期复发性流产血栓前状态的

临床效果[J]. 中外医疗, 2022, 41(5): 182-185.
[49] 林丽娜, 李淑萍, 袁杰. 当归芍药散加减治疗早期复发性流产血栓前状态临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 29-32.
[50] 王小梅, 关英霞, 马静等. 当归芍药散联合低分子肝素治疗复发性流产的效果研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(34): 164-167.
[51] 叶咏菊, 程慧芳, 江伟华, 等. 基于“久病入络”理论探讨当归芍药散对早期复发性流产孕酮干预疗效的影响[J]. 中华全科医学, 2020, 18(5): 794-796, 881.

症疾病发生发展中起着重要作用,过度的免疫反应不断的发生发展则诱发机体过度激活机体释放抗炎介质,使机体出现代偿性抗炎反应综合征,免疫功能进一步受到抑制,且与病情严重程度成正比,造成免疫系统紊乱,导致组织细胞损伤和器官功能障碍甚至衰竭^[1-5](见图1),而对于如何规避、治疗和提高临床疗效,解除患者原发疾病、继发感染、持续炎症反应、免疫系统紊乱是我们面临的几大难题。近年随着参附注射液在临床上受到更为广泛的使用,学者们对参附注射液在治疗各种急性病症的免疫功能方面的疗效也进行了广泛研究,旨在对于急危重症方面能取得更好疗效,干预疾病的发生发展,为危重症患者提高生存几率及生活质量。

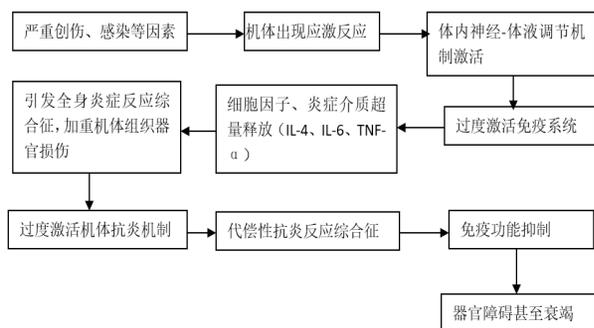


图1 急危重症机制

1 急危重症患者体内免疫功能的变化

急危重症患者的免疫系统异常影响患者的发病率和病死率,并且随着病情的发展呈动态变化,早期呈现免疫功能障碍,主要包括炎症反应的亢进,逐渐过渡至中后期时往往呈现继发性的感染或严重的感染得不到控制的免疫抑制^[6],此时潜伏于体内的病毒或致病菌可能被活化,导致促炎/抗炎机制交互。严重的全身性炎症还可促使机体产生免疫炎症因子而形成“瀑布式效应”,激活炎症细胞,释放促炎介质,使高水平的细胞因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)或肿瘤坏死因子等通过将中性粒细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和其他淋巴细胞集中到组织中引发适应性免疫反应,而处于炎症状态的中性粒细胞则影响其他免疫细胞,致使适应性免疫系统麻痹、中性粒细胞功能障碍,或许还会增加患者发生感染的易感性,导致器官损伤^[7];而机体在遭受严重的损伤因素后,免疫应答随着患者年龄、基础疾病的差异对其预后有不同的影响^[8]。大量研究显示,适应性免疫应答反应本是机体内预防抵抗疾病的防御机制,而急危重症患者经历了机体严重创伤后致使全身炎症过度反应,导致免疫系统过度应答或产生免疫抑制,体内炎症水平持续发展,不能达到有效控制,进一步导致细胞组织器官等处于炎症渗出浸润之中,导致多器官不可逆的损伤,严重影响急危重症患者预后。

2 参附注射液在急危重症对免疫功能调节的作用

参附注射液是国家中医药管理局批准的必备急救中药^[9],被《急性心肌梗死中医临床诊疗指南》《心肺复苏与中西医结合急救指南》《中国严重脓毒

症/脓毒性休克治疗指南》等多个国内指南和共识推荐用药。参附注射液由人参、附子经提取精制后得到的中药注射剂,源于传统中药汤剂参附汤,有匡扶正气、畅达阳气,益气固脱、温通心脉,推动气血运行,及时平复阴阳平衡等功效。参附注射液的临床应用范围广泛,对于多种急危重症的治疗效果显著,其有效成分主要是人参皂苷、乌头类生物碱,能够起到强心、利尿、改善微循环的作用。研究显示人参皂苷可以提高中枢神经兴奋度,进而增强患者机体免疫力,具有抗休克的重要作用;还能够降低心肌缺血、缺氧症状,及心肌再灌注损伤发生率。附子具有温肾健脾、补火助阳的临床效果,临床研究表明附子内乌头类生物碱可对人体的血压进行双向调节,同时具有一定的抗炎能力,可降低急危重症患者体内炎症因子水平,进而提升其预后效果^[10]。研究发现,参附注射液对于恶性肿瘤患者能够有效降低其化疗期间的不良反应发生几率,有效促进骨髓干细胞增殖,改善骨髓造血微循环、刺激正常的巨噬细胞增殖,促进血小板生成,有效提高患者治疗的耐受程度^[11]。也有研究显示,急危重症患者在常规治疗基础上加用参附注射液联合治疗,可以有效改善患者各项临床指标^[12]。现代医学也证实了参附注射液的临床应用效果。

在维持免疫系统平衡中,免疫细胞的凋亡起着决定性的作用;凋亡细胞对免疫系统有着潜在免疫抑制作用,而系统性的炎症反应可导致免疫细胞的凋亡过程^[13]。在全身炎症反应综合征中,TNF- α 是早期产生的促炎性细胞因子,可以通过激活细胞因子系统而诱发全身炎症反应;IL-6是一种迟发性细胞因子,这些因子可以导致炎症因子级联反应,不仅会造成自身细胞的损伤,而且会诱导其他炎症介质的产生,发生炎症级联反应,造成细胞的严重损伤。增加外周血中的CD₄⁺和CD₈⁺T细胞数量以及在单核细胞中上调HLA-DR表达,提高NK细胞及CD3⁺T淋巴细胞水平,增强细胞免疫^[14-15]。陈如杰等^[16]研究显示参附注射液可以改善血清炎症指标如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及细胞免疫功能指标如CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺值,降低感染性休克患者机体炎症反应及提高细胞的免疫功能。

司尚坤等^[17]研究显示,参附注射液的山柰酚、去甲基棱砂贝母碱、 β -谷甾醇、豆甾醇、蛇床子苷、次乌头碱、人参皂苷等成分可能作用于AKT1、IL1B、TNF、PTGS2、MAPK1、HSP90AA1、NFKBIA、ADRB2、NR3C1等靶点,通过调节神经-内分泌-免疫系统功能状态,抑制炎症反应、抗氧化应激反应以及减少细胞凋亡等机制对应激反应进行调控。参附注射液可以调节免疫紊乱,维持平衡,通过TNF- α 减少核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、IL-6的激活,减轻炎症反应,降低TNF- α 和IL-6的释放,达到对全身炎症反应综合征造成的细胞组织器官损伤起到有效保护作用^[18]。因此,参附注射液通过及时干预超免疫反应导致的炎症因子风暴,改善患者体内炎症反应指标及免疫因子水平,增强细胞免疫功能减少其损伤程度。

参附注射液可以发挥多器官保护作用,有效治疗心肺复苏后多器官功能障碍综合征^[19]。有研究表明参附注射液可以通过抑制促炎因子的表达,缓解再灌注损伤,从而减轻相关脏器细胞损伤程度,保护相关脏器功能并改善预后^[20]。参附注射液可以降低补体系统激活的过度免疫反应,补体是体内重要的免疫效应放大系统,广泛参与固有免疫和适应性免疫的效应机制,激活的补体所形成的活化产物局部调理吞噬、介导炎症、调节免疫应答等功能。参附注射液能够降低补体系统激活补体C3、补体C4和C5b-9标志物的浓度,降低促炎因子IL-6、IL-8和TNF- α 水平,升高抗炎因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),缓解炎症反应,改善心脏骤停综合征患者复苏后的免疫功能障碍表现,降低病死率^[21]。

GU W等^[22]研究显示参附注射液通过调节脾脏T淋巴细胞凋亡减轻复苏后免疫功能障碍,消除自由基、抑制脂质过氧化和增加抗炎作用以提高机体免疫力。亦有多项研究显示提高T淋巴细胞水平,促使CD₄⁺和NK细胞水平提高,达到调节免疫力功效,阻断炎症反应,减少炎症渗出,降低多器官功能障碍综合征的发生率^[23-25]。参附注射液中含有的活性成分通过抑制心源性休克大鼠模型中的NF- κ B通路的上调、抑制细胞外基质累积和减少炎症因子产生,缓解心肌损伤,保护心功能^[26]。柏本健等^[27]在一项动物实验中观察到参附注射液通过减少Ca²⁺内流,提高ATP水平,降低细胞损伤,抑制炎症因子,对心肌灌注再损伤具有保护作用。参附注射液可改善脑缺血大鼠血流灌注,缩小脑梗死体积,抑制机体氧化应激、炎症反应及细胞凋亡,一定程度避免因炎症因子累积导致细胞组织凋亡^[28]。参附注射液联合靶向药奥西替尼治疗晚期EGFR阳性非小细胞肺癌患者可以延长患者存活时间的同时,还能减轻靶向药和肿瘤对机体的消耗造成的免疫功能紊乱,通过提升CD₄⁺/CD₈⁺比值,降低外周血CD₈⁺,改善外周血T淋巴细胞水平,增强机体免疫功能,减轻患者临床症状并提高疗效及生活质量^[11]。一项对创伤性心脏骤停复苏后肾损伤的保护作用的动物实验中,夏森林等^[29]观察到参附注射液通过降低TNF- α 、IL-6、尿酸、尿素氮及肾组织细胞凋亡指数和Caspase-3蛋白表达,改善复苏后机体的系统炎症反应和免疫损伤,减轻复苏后肾脏损伤^[29]。参附注射液可以通过抑制炎症促炎因子表达,促进抗炎因子产生,维持抗炎因子与促炎因子平衡,调节补体系统激活以及改善血液中T细胞的表达等多种渠道维持机体内免疫系统平衡,减轻因急重症导致机体因感染或炎症反应持续存在导致的免疫系统崩溃而使得多器官处于免疫功能障碍的状况。

3 参附注射液调节心脏骤停后免疫功能,促进抗炎因子释放

心脏骤停(cardiac arrest, CA)是较为严重的急症之一,表现为全身组织、器官严重缺血缺氧,有效循环血容量减少,炎症因子释放,产生各种代谢产物;当心脏恢复自主跳动,体内自主循环恢复

(return of spontaneous circulation, ROSC),重新灌注于全身,经历一段时间的缺血缺氧的组织器官易发生再灌注损伤,同时内皮细胞被激活,大量的自由基和炎症细胞因子释放,造成组织弥漫性损伤,继而机体出现多器官功能紊乱或障碍甚至是衰竭,此为心脏骤停后综合征(PCAS)。心脏骤停后综合征已成为影响心脏骤停复苏后患者生存的主要因素,而心脏骤停患者的高病死率大部分与自主循环恢复、全身缺血-再灌注引发的级联损伤效应有关^[30]。全身缺血-再灌注通过免疫和凝血途径的异常激活,使组织型纤溶酶原激活物受到抑制,活性降低,促进微循环血栓形成,造成弥散性血管内凝血,导致全身多器官在自主循环恢复后处于短期充血但处于持续低灌注状态,引发多器官功能衰竭^[31-32]。

T淋巴细胞计数对于评估心脏骤停患者的免疫功能及其预后是良好指标,T细胞不仅是参与机体防御的重要参与者,可以判断患者的病情危重程度,与机体其他多种免疫细胞相互作用,同时可以介导调节机体免疫系统^[33]。在复苏早期,机体出现T淋巴细胞计数显著下降,其凋亡数量同步增加,提示着心脏复苏后机体免疫功能受损和生存率下降^[34]。薛燕等^[35]观察到参附注射液能增加脾指数,对特异性细胞免疫功能有正向作用。Foxp3转录因子是调节性T细胞的重要标志,参与其分化和功能,能通过抑制CD₄⁺和CD₈⁺T细胞的活化与增殖发挥免疫的负调节作用。GU W等^[36]研究中观察到心脏骤停能够诱导脾脏淋巴细胞大量凋亡,在使用参附注射液后,可以检测到恢复自主循环24h后的Foxp3水平显著降低,炎症因子IFN- γ 和抗炎因子IL-4的表达均显著增加,提示参附注射液通过抑制Foxp3的表达参与机体的免疫调节功能。

一项动物实验研究中可观察到小鼠经复苏后会诱发大脑内神经炎症,促炎细胞因子显著增加,并激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴),HPA轴激活是导致免疫抑制的关键因素,提示免疫器官中的免疫细胞大量丧失与脾脏淋巴细胞免疫功能下降成正比^[37]。侯晓敏等^[38]研究显示参附注射液可以减轻猪心肺复苏后早期存在的脑及全身炎症反应及脑水肿标志物增高,能减轻心肺复苏后脑及全身性炎症反应,抑制脑水肿标志物和改善神经。ZHANG Q等^[21]对于参附注射液对全脑缺血伴心脏骤停复苏应激的探讨中提到,参附注射液可拮抗心脏骤停后TNF- α 、IL-6、IL-8的释放,增加IL-4、IL-10在心脏骤停后早期全身炎症反应中的表达,减轻复苏后的免疫功能障碍,促进免疫功能的恢复。在参附注射液干预心肌缺血再灌注大鼠模型研究中,也可观察到参附可降低大鼠血清TNF- α 、IL-6、CRP含量,减轻炎症累积,同时参附注射液干预后,NF- κ B、TLR4拮抗剂、信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)及蛋白表达水平均下降,保护大鼠模型心肌功能^[39]。参附注射液可以通过免疫调节、抑制炎症反应、抗氧化应激,减轻心脏骤停后心肌功能障碍,改善因全身缺血再灌注引起的细胞因子风暴导致的全身免疫功能障碍。

4 参附注射液改善脓毒症患者的免疫功能

脓毒症是由各种创伤、感染所致使病原微生物

及其毒素等产物所引起的全身炎症反应综合征,除此之外重症患者常表现有组织器官灌注不足或循环障碍。机制表现为病灶中的病原微生物及其毒素产物等进入血液循环,引起固有免疫反应,异常激活宿主细胞和体液系统,细胞因子和内源性介质由此产生,出现外周血IL-4升高,炎症抑制因子IFN- γ 活性降低,免疫球蛋白增加,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞大量凝聚,导致Th1和Th2辅助细胞失衡,Th1介导的免疫反应减弱,Th2介导的免疫反应增强,然后作用于机体各组织器官系统,影响组织器官灌注障碍,导致组织细胞缺血缺氧、代谢紊乱甚至多器官功能障碍衰竭。

徐俊龙等^[40]研究发现严重脓毒症患者全身炎症反应和免疫抑制同时存在,参附注射液具有维持促炎/抗炎平衡,可以双向调节严重脓毒症免疫紊乱作用。赵锋利等^[41]研究使用参附注射液可以改善小鼠Th1/Th2及辅助性T淋巴细胞-17(T-helper 17, Th17)/调节性T细胞(Regulatory T cells, Tregs)平衡,减少T细胞凋亡,促使调节性T淋巴细胞通过分泌IL-10、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)抑制嗜酸性粒细胞活化,抑制炎症因子的分泌,甚至一定程度上阻断炎症级联反应减少免疫功能受到抑制程度,减少对心脏、肺、肾脏组织的浸润损伤,实现保护器官的作用。吴峥嵘等^[42]研究显示,参附注射液能够降低脾脏指数、脾脏细胞凋亡率、脾脏Notch1和Hes1蛋白表达、脾脏Th17淋巴细胞百分比及血清IL-17、TNF- α 水平,升高IL-10水平、脾脏Treg淋巴细胞百分比水平,通过Notch信号通路参与调节Th17/Treg免疫平衡,减少脾脏病理损伤,改善脓毒症引起的免疫抑制反应。金水芳等^[43]研究中观察到参附注射可以促进外周血T细胞CD₃⁺的表达,提高免疫功能。徐瑞华等^[44]观察参附注射液辅助治疗脓毒症患者的研究中显示,参附注射液辅助治疗组的临床治疗有效率高达82.35%,均有明显改善,其炎症指标白细胞计数、降钙素原和超敏C反应蛋白显著下降以及序贯器官衰竭评分以及急性生理学和慢性健康评分得到改善,免疫指标T淋巴细胞亚群(CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₁₄⁺/HLA-DR)中CD₁₄⁺/HLA-DR上升明显,提示参附注射液辅助治疗脓毒症可以改善炎症反应,调节免疫指标以及促炎/抗炎平衡。陶言言等^[45]在脓毒症基础治疗上加用参附注射液临床观察显示,加用参附注射液组中急性生理与慢性健康评分、序贯器官衰竭评分下降,参附注射液治疗组较常规治疗组炎症因子IL-6、TNF- α 明显降低,抗炎因子IL-10升高,CD₄⁺T淋巴细胞和CD₄⁺/CD₈⁺的比值明显升高,提示在常规治疗脓毒症基础上联合使用参附注射液能够调节免疫功能、改善炎症反应达到改善患者疗效以及生存几率。

结合多项研究^[10,16,46-49]数据显示,参附注射液具有增强细胞代谢功能,通过增加血乳酸清除率降低血清乳酸水平,清除自由基,降低IL-6、CRP、PCT、白细胞(leukocyte, white blood cell, WBC)等炎症指标,抑制TNF- α 等促炎症因子的活化及NF- κ B的活性,促进IL-10等抑炎症因子的表达,达到抑制炎症反应目的,改善机体血液灌注和微循环,保

护组织器官,增强机体免疫能力,提高患者生存率。

5 参附注射液对肺功能损伤患者的免疫功能的影响

5.1 参附注射液对新型冠状病毒感染及肺纤维化患者免疫功能的影响

研究发现,超免疫炎症是导致新型冠状病毒感染(Corona Virus Disease 2019, COVID-19),造成脏器损伤的重要原因,而抑制细胞因子持续浸润则是控制COVID-19引起脏器损伤的重要途径之一^[50-52]。在COVID-19全球范围流行期间,中医药在我国防治方面发挥了不可或缺的作用。研究发现,C反应蛋白、IL-6、血清乳酸脱氢酶、D-二聚体、TNF- α 等指标及淋巴细胞计数的减少将促进COVID-19患者肺纤维化^[53-56]。COVID-19病毒通过附着在细胞表面的血管紧张素转化酶(ACE2)受体侵入肺内皮细胞,进而过度激活NK细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞释放趋化因子和细胞因子,引起过度炎症反应导致细胞因子水平骤升,如IL-、干扰素(IFN)、TNF和集落刺激因子(CSF)此类主要细胞因子导致缺氧、肺泡水肿和血管渗漏,导致肺炎、肺衰竭、肺部瘢痕的形成及多脏器功能损伤或者死亡^[57-58]。具体表现在白细胞介素的大量释放如IL-6、IL-2、IL-10可能会导致极端细胞因子释放综合征,而COVID-19重症患者也因体内出现细胞因子风暴,在肺组织中发生超免疫反应和组织破坏,继发肺纤维化,大量激活的内皮细胞将导致毛细血管损伤和凝血功能障碍,甚至是继发DIC、心肌病等多系统疾病并发症^[59-60];而外周CD₄⁺和CD₈⁺T细胞数量减少及过度的活化、中性粒细胞浓度增高预示机体严重的免疫损伤,其特征是严重的全身感染^[61-63]。

一项探讨参附汤防治COVID-19的活性成分及靶点的网络药理学研究中,参附汤与COVID-19共同靶点23个,主要是CASP3、MAPK14、MAPK8、PPARG、ICAM1、RELA、CASP8、NOS3,这些靶点能够阻断SARS-CoV-2病毒蛋白合成,阻止SARS-CoV-2病毒侵入细胞,调节患者机体免疫及炎症反应,对COVID-19有潜在的防治作用^[64]。李玉明等^[65]网络药理学研究表明参附汤能够结合人体ACE2以及抑制SARS-CoV23CL水解酶活性,阻断病毒进入细胞和抑制其在细胞内复制;通过AGE-RAGE、IL-17、C型凝集素受体、HIF-1等信号通路减轻或抑制危重型新型冠状病毒肺炎细胞因子风暴,提升机体抗病毒能力,降低炎症因子表达,调节机体免疫功能。在一项动物实验中显示,TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)参与急性肺纤维化发生发展,参附注射液可以通过抑制NF- κ B、TNF- α 、IL-6减轻大鼠全身炎症综合征,降低caspase-3水平,表明参附注射液可以通过炎症、细胞凋亡等相关通路多靶点有效缓解肺纤维化,增强患者免疫功能^[66]。

虽没有足够的文章可以直接指出参附注射液对肺纤维化有明确的纠正作用,但是在肺炎或进一步发展成肺纤维化的一些炎症指标中不难发现,通过参附注射液可以降低体内相关炎症因子或细胞因子指标,降低体内炎症反应,改善免疫功能,在一定程度上缓解患者症状。

5.2 参附注射液对慢性阻塞性肺患者免疫功能的影响

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺, chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防 and 治疗的疾病,且呈持续性发展,与肺部的异常炎症反应有关,当临床症状加重时会产生大量的炎症因子加速病情发展。一项参附注射液治疗慢阻肺急性加重期合并慢性肺心脏病的临床疗效结果显示,慢阻肺患者肺组织T淋巴细胞的 CD_4^+ 、 CD_8^+ 亚群参与其免疫反应过程, CD_4^+ 为辅助性T淋巴细胞,能够反映机体免疫功能状态,并且降低机体细胞免疫功能抑制; CD_8^+ 是毒性T细胞,具有细胞毒作用,可以特异性杀伤靶细胞,对 CD_4^+ 具有抑制活性作用;参附注射液可以通过调节慢阻肺患者T淋巴细胞亚群的失衡,提升 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平,降低 CD_8^+ 水平,提升患者免疫功能,降低炎症因子水平,对于缓解急性发作期患者症状起到重要作用^[68]。金伟等^[69]临床研究显示参附注射液能够通过调节急性加重期慢阻肺患者的T淋巴细胞亚群的表达,改善患者细胞免疫功能和肺功能。张浩等^[70]研究显示参附注射液可以提升患者机体免疫,降低炎症因子表达,改善慢性阻塞性肺疾病阳虚水泛证患者心脏功能。冯冉冉等^[71]临床观察显示参附注射液可以增加免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)的表达,T淋巴细胞亚群 CD_4^+ 升高,降低 CD_8^+ 水平,增强慢阻肺患者的免疫功能。

5.3 参附注射液改善其他肺功能损伤患者的免疫功能

黄凤枚等^[72]应用无创通气联合参附注射液治疗重症哮喘合并呼吸衰竭患儿的临床观察显示,加用参附注射液基础上显示IgA、IgM及IgG水平升高、IL-17、C反应蛋白、降钙素原水平降低,二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)指标得到改善,表明在无创通气联合参附注射液治疗重症哮喘合并呼吸衰竭能够有效患者肺功能,调节免疫功能,减轻炎症反应。对于脓毒症肺损伤患者,刘子璇等^[73]在动物模型实验中对于参附注射液改善大鼠体内TNF- α 、基质金属蛋白酶-1、Syndecan-1分子蛋白、硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、氧分压水平和镜下肺组织水肿及炎细胞浸润,考虑参附注射液可能是通过降低体内炎症反应,使基质金属蛋白酶-1超量表达受到抑制,减少肺内皮细胞损伤,降低毛细血管通透性,减少炎性渗出浸润,改善肺内细胞氧合,保护并减轻肺组织损伤。

6 参附注射液对恶性肿瘤患者免疫功能的影响

人体的免疫状态与肿瘤发展密切相关,因而提高机体的免疫功能及免疫细胞活力是肿瘤防治的有效途径之一。陈土佳等^[74]网络药理学研究显示参附注射液通过关系较为密切的STAT3、PIK3CA、JUN、AKT1、PTPN11、ESR1、EGFR、EP300、MAPK1等蛋白分子,达到改善肿瘤患者机体免疫功能。多项研究显示^[11,75-76],对于中晚期非小细胞肺癌化疗患者,联合使用参附注射液能够提高 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 的百分比,降低化疗毒性,减轻化疗并发的骨髓抑制以及免疫抑制,改善机体造血功能和机

体液免疫、细胞免疫增强患者免疫功能,更有效发挥抗肿瘤作用。王济国^[77]对化疗后晚期乳腺癌患者使用参附注射液的临床疗效观察表明,参附注射液能够不同程度改善 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 以及NK细胞水平,提高患者机体免疫功能。张超等^[78]研究显示参附注射液对于乳腺癌根治术后放疗患者联合应用参附注射液可改善患者免疫功能,减轻放疗的白细胞毒性、血小板毒性、消化道反应及心脏毒性。

7 其他重症

参附注射液对于其他疾病的治疗亦有一定的积极影响。参附注射液对于急性白血病的免疫机制治疗研究分析显示,化疗是治疗急性白血病的常见治疗,但是使用参附注射液对化疗后机体出现的免疫抑制有积极影响,改善T淋巴细胞亚群、IL-6、TNF- α 的表达,并对造血干细胞和白血病细胞增殖分化具有一定的调控作用^[79]。对于百草枯中毒患者导致肾脏纤维化的动物模型中,中毒早期应用参附与尼达尼布药物联合干预,在病理切片可观察到肾小球毛细血管损伤、肾间质的炎性浸润有不同程度的减轻,对于肾脏有一定的保护作用^[80]。朱仕兵等^[81]临床观察表明参附注射剂联合多巴胺治疗感染性休克患者,起到改善细胞免疫功能、心肌酶以及细胞因子水平的作用。

外科手术后患者由于手术创伤、麻醉、出血和水电解质失衡以及感染等因素影响,机体内环境容易紊乱和诱发各种并发症,使患者机体抵抗力和免疫功能下降,李大为等^[82]研究中,使用参附注射液后IgG、IgA及IgM水平, CD_4^+ 、 CD_8^+ 细胞比例, CD_4^+/CD_8^+ 比值、SOD、MDA以及TNF- α 能够得到改善,机体免疫功能提升,细胞损害程度降低,减少手术对组织的损伤。曾宪国等^[15]对严重创伤患者使用参附注射液治疗的研究显示,使用参附注射液后使得NK细胞、 CD_4^+/CD_8^+ 、 CD_3^+ 水平有不同程度的改善,改善患者机体免疫功能和预后。雷李美等^[83]研究也显示参附注射液可以调节严重创伤患者的机体免疫功能作用并改善临床疗效。

8 展望

综上所述,参附注射液对于急危重症患者导致的免疫系统抑制或免疫麻痹能够有一定的改善,通过减轻炎症因子如TNF- α 、IL-6、IL-8等的持续释放,调控淋巴细胞亚群、免疫球蛋白以及补体的表达,干预疾病的信号靶点通路、神经信号通路及抗氧化应激、减少细胞凋亡等机制,改善急危重症患者的免疫抑制状态。

参附注射液对于急危重症有一定积极的影响,但是针对相应疾病的详细机制还有待研究,并且人体病症所表现的机体反应较于动物模型仍有不同程度的差异,对于评估动物模型的长期疗效还有待深入,因此还需要更多的动物实验或临床试验观察参附注射液在急危重症上的长期临床疗效。值得参考的是,通过观察各种疾病体内的炎症细胞因子和介质的参与状况及水平波动,加上对参附注射液不同的作用靶点针对相应的疾病和对不同细胞因子的调节作用,可以观察到参附注射液对疾病的疗效和对机体各细胞组织脏器的保护,而参附注射液

和参附汤之间是否会存在疗效差异亦是值得我们思考并付诸实验的。对于急危重症中每项炎症指标反应的相应的机体内环境,本文尚未充分叙述危重症患者多器官功能障碍的相应生物标志物及免疫细胞、介质在超免疫反应中扮演的角色,所以对于参附注射液治疗急危重症患者免疫功能障碍仍有待深入挖掘。◆

参考文献

[1] DARMON M, RANZANI O T, AZOULAY E. Focus on immunocompromised patients[J]. *Intensive Care Medicine*, 2017,43(9):1415-1417.

[2] MANNICK J A, RODRICK M L, LEDERER J A. The immunologic response to injury[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2001,193(3):237-244.

[3] 王磊,齐洪娜,张玮,等.参附注射液对严重脓毒症患者D-乳酸和炎性因子的影响[J].*临床急诊杂志*,2018,19(1):17-20.

[4] SURBATOVIC M, VOJVODIC D, KHAN W. Immune Response in Critically Ill Patients[J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 9524315.

[5] 陈意生,史景泉.多器官功能障碍综合征的病理基础[J].*创伤外科杂志*,2001,22(1):72-75.

[6] IWASAKI A, MEDZHITOV R. A new shield for a cytokine storm[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 861-862.

[7] LELIEFELD P H C, WESSELS C M, LEENEN L P H, et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation[J]. *Critical Care (London, England)*, 2016, 20: 73.

[8] 刘军.危重病免疫功能监测研究进展[J].*中华重症医学电子杂志(网络版)*,2019,5(1):56-63.

[9] 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.

[10] 徐珊珊,吴红宇,王博,等.参附注射液联合CBP治疗EICU患者脓毒症合并休克的临床观察[J].*中医药信息*,2019,36(3):114-117.

[11] 周静,彭春雷,范震宇,等.参附注射液联合奥西替尼治疗晚期EGFR阳性非小细胞肺癌患者疗效及对患者免疫功能的影响[J].*现代生物医学进展*,2022,22(10):1919-1922,1979.

[12] 曾招锋.参附注射液在急危重症中的临床应用研究[J].*中国现代药物应用*,2020,14(9):131-133.

[13] HOTCHKISS R S, CHANG K C, GRAYSON M H, et al. Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(11): 6724-6729.

[14] ZHANG N, LIU J, QIU Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2017, 35(1): 1-6.

[15] 曾宪国,陈黎新,陈自力,等.参附注射液对严重创伤患者免疫功能及病情预后的影响[J].*中国当代医药*,2018,25(10):154-156.

[16] 陈如杰,张明,潘利伟,等.参附注射液对感染性休克患者炎症反应及免疫功能影响的临床对照研究[J].*中华中医药学刊*,2015,33(10):2461-2464.

[17] 司尚坤,张栋斌,张维亮,等.参附注射液调控应激反应的作用机制:基于网络药理学方法和分子对接技术[J].*中华麻醉学杂志*,2022,42(9):35.

[18] 黄兰兵,杨欣建.参附注射液对全身炎症反应综合征的临床干预作用及机制研究[J].*深圳中西医结合杂志*,2014,24(7):7-9.

[19] 何亚萍,王君,王永鑫,等.静脉滴注参附注射液辅助治疗心肺复苏后多器官功能障碍综合征的临床疗效[J].*中国老年学杂志*,2019,39(10):2313-2316.

[20] 饶欣,闫寒,高增升,等.参附注射液对心脏骤停心肺复苏术后患者脏器功能保护作用研究[J].*临床误诊误治*,2020,33(4):34-39.

[21] ZHANG Q, LI C S, WANG S, et al. Effects of Chinese medicine shen-fu injection on the expression of inflammatory cytokines and complements during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2016, 22(2): 101-109.

[22] GU W, ZHANG Q, LI C S. Effects of Shen-Fu Injection on apoptosis of regulatory T lymphocytes in spleen during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2016, 22(9): 666-673.

[23] 何林恒.创伤指数在急性创伤住院患者病情评估中的应用研究[J].*中国当代医药*,2016,23(3):31-33.

[24] 宁易平,邱泽亮,牟莉,等.参附注射液对严重脓毒症患者T细胞亚群及天然杀伤细胞的影响[J].*中华中医药学刊*,2013,31(10):2270-2272.

[25] 刘慧琳,刘桂花,田兆兴.脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J].*中华危重病急救医学*,2014,26(3):148-152.

[26] 何志凌,招俊杰,谢雯雯.参附注射液对心源性休克动物模型心功能指标的影响及通过NF-κB通路的调控机制研究[J].*中华中医药学刊*,2021,39(9):248-252,274-275.

[27] 柏本健,田永仓,康小琴,等.参附注射液灌胃对MIR1模型大鼠Ca²⁺、KATP通道的影响[J].*临床医学研究与实践*,2018,3(26):5-6.

[28] 王礼,段春梅.基于TGF-β₁/Smad3信号通路探讨参附注射液对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2022,20(24):4488-4495.

[29] 夏森林,徐杰丰,沈鹏,等.参附注射液对猪创伤性心脏骤停复苏后肾损伤的保护作用研究[J].*中国中西医结合杂志*,2020,40(1):70-74.

[30] GIROTRA S, CHAN P S, BRADLEY S M. Post-resuscitation care following out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2015, 101(24): 1943-1949.

[31] WALKER A C, JOHNSON N J. Critical Care of the Post-Cardiac Arrest Patient[J]. *Cardiology Clinics*, 2018, 36(3): 419-428.

[32] WADA T, GANDO S, ONO Y, et al. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Thrombosis Journal*, 2016, 14: 43.

[33] 陈永斌,张敏珍,杨国辉.细胞免疫功能测定在危重症患者中的临床意义[J].*中华危重症医学杂志(电子版)*,2010,3(6):384-388.

[34] 王燕娟,张军利,顾伟.T淋巴细胞凋亡在心脏骤停患者免疫抑制和预后评估中的作用[J].*中国急救医学*,2019,39(2):101-105.

[35] 薛燕,白金叶,程桂芳.参附注射液对免疫功能的影响[J].*中药药理与临床*,2001,17(1):8-9.

[36] GU W, ZHANG Q, LI C S. Effects of Shen-Fu Injection (参附注射液) on apoptosis of regulatory T lymphocytes in spleen during post-resuscitation immune dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2016, 22(9): 666-673.

[37] ZHAO Q, SHEN Y, LI R, et al. Cardiac arrest and resuscitation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and results in severe immunosuppression[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2021, 41(5): 1091-1102.

[38] 侯晓敏,李春盛.参附注射液对复苏后炎症因子、脑组织分子生物标志物及线粒体功能的影响[C]//中华医学会急诊医学分会第十六次全国急诊医学学术年会论文集.北京:中华医学会,中华医学会急诊医学分会,2013:180.

[39] 陈烈,王智超,刘霖,等.参附注射液对心肌缺血再灌注大鼠血清炎症因子及TLR4、NF-κB的影响[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2022,20(24):4484-4487.

[40] 徐俊龙,张宁,朱红俊,等.参附注射液对严重脓毒症患者临床疗效及免疫功能的影响[J].*浙江医学*,2014,36(6):471-474.

- [41] 赵锋利, 洗绍祥, 罗苑苑, 等. 参附注射液对脓毒症小鼠免疫调节及炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16 (22): 21-25.
- [42] 吴峥嵘, 李澜, 郝素英. 参附注射液对脓毒症模型小鼠脾脏淋巴细胞 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 中医学报, 2021, 36 (12): 2648-2653.
- [43] 金水芳, 江荣林, 邢茜, 等. 参附注射液对脓毒症大鼠外周血 CD₃⁺ 和 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞的影响[C]//2013年浙江省重症医学学术年会论文汇编. 北京: 中华医学会, 中华医学会重症医学分会, 浙江省医学会, 2013: 549-550.
- [44] 徐瑞华, 张会珍, 张姚姚. 参附注射液辅助治疗脓毒症的效果及对患者血清 PCT、hs-CRP 及免疫指标的影响[J]. 海南医学, 2022, 33 (1): 377.
- [45] 陶言言, 肖恒, 王方莉, 等. 参附注射液对脓毒症患者炎症因子及疗效的影响[J]. 南通大学学报(医学版), 2022, 42 (3): 265-267.
- [46] 李鉴森. 参附注射液对脓毒性休克患者血乳酸水平及疗效影响的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [47] 王翔, 李建国, 李志峰, 等. 参附注射液联合糖皮质激素对脓毒症血患者 PCT、NT-proBNP 及炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (6): 954-957.
- [48] 李佳寅. 参附注射液治疗感染性休克的临床研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [49] 李杨, 苏丽丽. 参附注射液治疗脓毒症休克概况[J]. 亚太传统医药, 2017, 13 (5): 76-78.
- [50] KEAM S, MEGAWATI D, PATEL S K, et al. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. Reviews in Medical Virology, 2020, 30 (5): e2123.
- [51] DHAMA K, PATEL S K, PATHAK M, et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies[J]. Travel Medicine and Infectious Disease, 2020, 37: 101755.
- [52] RABAAN A A, AL-AHMED S H, MUHAMMAD J, et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm[J]. Vaccines, 2021, 9 (5): 436.
- [53] HUANG W, WU Q, CHEN Z, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19[J]. The Journal of Infection, 2021, 82 (2): e5-e7.
- [54] GENTILE F, AIMO A, FORFORI F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2020, 27 (13): 1442-1446.
- [55] GEORGE P M, WELLS A U, JENKINS R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy[J]. The Lancet. Respiratory Medicine, 2020, 8 (8): 807-815.
- [56] OJO A S, BALOGUN S A, WILLIAMS O T, et al. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies[J]. Pulmonary Medicine, 2020, 2020: 6175964.
- [57] REGHUNATHAN R, JAYAPAL M, HSU L Y, et al. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome[J]. BMC Immunology, 2005, 6 (1): 2.
- [58] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323 (11): 1061-1069.
- [59] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, GÖDEL P, SUBKLEWE M, et al. Cytokine release syndrome[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2018, 6 (1): 56.
- [60] PATHAN N, HEMINGWAY C A, ALIZADEH A A, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock[J]. The Lancet, 2004, 363 (9404): 203-209.
- [61] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020, 71 (15): 762-768.
- [62] ZHOU Y, FU B, ZHENG X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. National Science Review, 2020, 7 (6): 998-1002.
- [63] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (3): 203-208.
- [64] 王川, 李慧敏, 王琰, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨参附汤防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的活性成分及靶点[J]. 中药药理与临床, 2020, 36 (4): 23-29.
- [65] 李玉明, 童俊生, 李枝雅, 等. 基于网络药理学探讨参附汤治疗危重型新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2020, 26 (15): 1126-1132.
- [66] LIU P, YANG S, WANG Z, et al. Feasibility and Mechanism Analysis of Shenfu Injection in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 670146.
- [67] 千孟丹, 马宁怡, 王炎, 等. T 细胞亚群在肺纤维化过程中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20 (27): 39-42.
- [68] 张浩, 胡佩佩, 王智兰, 等. 参附注射液治疗慢性阻塞性肺疾病阳虚水泛证随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43 (1): 53-58.
- [69] 金伟, 宋洋, 罗晓琼, 等. 参附注射液对 AECOPD 患者细胞免疫功能影响的临床研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27 (7): 26-31.
- [70] 张浩, 胡佩佩, 王智兰, 等. 参附注射液治疗慢性阻塞性肺疾病阳虚水泛证随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43 (1): 53-58.
- [71] 冯冉冉, 孙海柏, 冯爽, 等. 参附注射液对慢性阻塞性肺疾病的临床观察及其对免疫功能的影响[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25 (5): 77.
- [72] 黄凤杖, 何春, 于晓莉, 等. 无创通气联合参附注射液治疗对重症哮喘合并呼吸衰竭患者肺功能、免疫功能及 PCT、IL-17 和 CRP 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2023, 20 (3): 315.
- [73] 刘子璇, 刘文丽, 郝浩, 等. 参附注射液对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. 中国中医急症, 2022, 31 (2): 218-221, 232.
- [74] 陈土佳, 周子原, 孟珺. 参附注射液改善肿瘤患者免疫功能作用机制的网络药理学研究[J]. 亚洲临床医学杂志, 2023, 5 (12): 1-4.
- [75] ADRIE C, ADIB-CONQUY M, LAURENT I, et al. Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a "Sepsis-Like" Syndrome[J]. Circulation, 2002, 106 (5): 562-568.
- [76] 姜孝新, 伍小平, 蒋艳. 参附注射液对中晚期非小细胞肺癌患者化疗后免疫功能的影响[J]. 苏州大学学报(医学版), 2011, 31 (5): 814-815, 830.
- [77] 王济国. 参附注射液对化疗后晚期乳腺癌患者免疫功能及生活质量的影响分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8 (22): 66-71.
- [78] 张超, 凌文佳, 张洪波. 参附注射液对乳腺癌根治术后放疗患者免疫功能及放疗毒副作用的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36 (6): 37-41.
- [79] 于红涛, 吴涛, 何锦照, 等. 化疗联合参附注射液对急性白血病患者 T 淋巴细胞亚群、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8 (34): 84-86.
- [80] 李海娜, 刘畅, 齐晓艳, 等. 尼达尼布联合参附注射液对大鼠百草枯中毒肾损伤的保护作用[J]. 中国急救医学, 2023, 43 (3): 225-229.
- [81] 朱仕兵, 陈志明, 王艳鹏, 等. 参附注射剂联合多巴胺治疗感染性休克患者的疗效及相关机制[J]. 中国临床药学杂志, 2018, 27 (2): 91-94.
- [82] 李大为, 徐磊, 王海青. 参附注射液对普外科术后患者机体免疫功能和血液流变学指标的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11 (12): 276-282.
- [83] 雷李美, 蓝翔, 考验. 参附注射液对严重创伤患者免疫功能调节的研究[J]. 中国基层医药, 2015, 22 (19): 2928-2931.