

不同剂量参附注射液对缺氧缺血性脑损伤保护的研究进展*

刘小飞¹ 邓海霞^{2△} 蔡欣¹ 何廷廷¹ 陈祖民¹ 龚玉芳¹ 肖桂兰¹ 李怡璇¹ 卿海逸¹
(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530022; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530022)

中图分类号: R743 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2023)03-0540-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.03.043

【摘要】 参附注射液能够提高脑细胞耐缺氧和抗应激能力,减轻炎症反应、减轻脑组织缺血再灌注后再损伤,对大脑具有保护作用。近年参附注射液成了研究的一大热点,许多相关研究表明参附注射液对缺血缺氧后造成的脑神经损伤有着保护作用,且不同剂量参附注射液对神经的作用效果也有不同。本文将从参附注射液在新生儿缺氧缺血性脑损伤、失血性休克脑损伤、急性脑梗死、血管性痴呆、心脏骤停后对脑保护等方面的研究进行综述,为药物能更好地运用于临床提供依据。

【关键词】 脑损伤 缺血再灌注 参附注射液 氧化应激 炎症反应 综述

参附注射液源于宋代严用和《济生方》中的参附汤,由红参、黑附片组成。人参大补元气、复脉固脱,附子回阳救逆、补火助阳,两药相配起回阳、益气、固脱之奇效,主治元气大亏、阳气暴脱等危急重症。现代药理学发现人参主要有效成分为人参皂苷,黑附片主要成分为去甲乌头碱,两药相合而成的参附注射液能直接清除自由基和过氧化物,减轻炎症反应、减少细胞凋亡,提高组织细胞的耐缺氧和抗应激能力,改善微循环,减轻脑缺血时的组织损伤和再灌注损伤,有利于神经功能的恢复和改善,具有脑保护作用^[1]。

缺氧缺血性脑损伤常见于新生儿脑病、失血性休克(HS)、急性脑梗死(ACI)、血管性痴呆(VD)以及心脏骤停或心肺复苏后造成的脑神经损伤;损伤机制涉及神经细胞凋亡、神经毒性、细胞自噬、炎症因子增加、细胞钙离子超载以及细胞能量代谢障碍等。近些年来相关机制的研究越来越深入,中医药的干预治疗效果也越来越明显,参附注射液作为一种急救药物,在其中运用较为广泛。对此,本文将从不同剂量参附注射液在缺氧缺血性脑损伤中的研究进展进行概述,为药物的临床运用提供更多的依据。

1 参附注射液在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的作用

新生儿HIE是因窒息引起的脑组织缺氧缺血病变,以中枢神经系统异常为主要症状,部分患儿留有不同程度的神经系统后遗症,如脑瘫、癫痫等^[2-3]。HIE发病机制复杂,是一种多因素、多环节参与的病理生理过程,目前治疗有高压氧疗、亚低温疗法、音乐疗法、西医药物疗法等^[4]。中医学历史悠久,在临床实践中针对HIE导致的新生儿缺氧缺血性脑损伤(HIBD)通过针刺及推拿相关穴位能够有效起到保护脑神经功能的作用^[5]。此外,中药在HIBD的治疗中也效果显著。药理学表明参附注射液具有多靶点效应,对脑和心缺血再灌注有着良好的保护作用^[6]。

目前针对参附注射液治疗HIE/HIBD的研究较多,在临床研究方面,以1 mL/(kg·d)参附注射液连续7 d配合常规治疗,发现特异性烯醇化酶(NSE)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)水平明显低于对照组,对HIE具有保护作用^[7]。在动物实验方面,Li等^[8]发现对HIBD老鼠使用10 mL/(kg·d)参附注射液7 d后,可以通过升高B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和降低Bax基因的表达式来促进神经元的存活,防止凋亡,对大脑起着保护作用。在10 mL/(kg·d)参附注射液剂量干预下,于乔等^[9]观察大鼠大脑皮质不规则趋化因子(CX3CL1)的表达,发现连续3 d使用参附注射液可以通过降低CX3CL1,减轻过度炎症反应,减轻脑组织损伤。在与于乔使用相同剂量及时间下,有实验通过研究相关蛋白的高低、大脑神经元凋亡的情况也发现参附注射液对大脑具有保护作

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(地区科学基金项目)(81860789); 广西自然科学基金项目(面上项目)(2022GXNSFAA035450); 2020年广西中医药重点学科建设单位-中医急诊学(区直)(GZXK-Z-20-47); 广西壮族自治区医疗卫生重点培育学科单位(自治区级)-急诊医学; 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSY2022021)
△通信作者(电子邮箱: denghaixia118@163.com)

用^[10-16]。陈群娥等^[17]在对照组的基础上以10 mL/(kg·d)的参附注射液剂量连续使用6 d,发现参附注射液可以通过降低大鼠脑组织中半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)蛋白和信使RNA(mRNA)的表达水平来起到保护HIBD大鼠的作用。在其他剂量方面,孔定^[18]通过制备HIBD模型,观察组注射20 mL/(kg·d)剂量的参附注射液,观察不同时间段大鼠脑组织中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子信使RNA(VEGFA-mRNA)表达变化,发现参附注射液可以调节HIF-1 α /VEGFA通路,减轻神经元坏死,达到对脑的保护作用。

参附注射液对新生儿HIBD在减轻神经细胞凋亡、减轻炎症反应上有明显作用,虽不同的研究者对参附的剂量及使用时间有所不同,但基本是以10 mL/(kg·d)的剂量来使用,少数按20 mL/(kg·d)来使用。

2 参附注射液在HS脑损伤中保护作用

HS是一种严重的病理生理状态,病情程度仅次于心脏骤停,在许多急症中均可发生,死亡率高^[19]。当HS发生时,急性血容量减少导致组织灌注不足和周围血管收缩引起交感神经代偿,但之后又随着输血和液体复苏引起全身灌注恢复,氧自由基释放又再次导致再灌注损伤^[20]。而且缺血和再灌注损伤引起的炎症系统被激活后也可以导致血管内皮损伤,并引起脑微循环紊乱和脑水肿^[21]。脑作为高级中枢的指令发挥者,当发生HS时,脑的保护则尤为重要。

在动物研究方面,Jun等^[22]使用3 mL/kg参附注射液,通过观察脑炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、皮质组织内皮型一氧化氮合酶(eNOS)以及水通道蛋白-4(AQP-4)蛋白表达水平,得出参附注射液能改善失血性休克容量复苏后的脑微循环,减轻HS后脑微血管内皮损伤和脑水肿的结论。对此,李青霞等^[23]的临床研究也证实了这点,HS患者术后使用参附注射液配合西医常规治疗能提高临床疗效,改善微循环。

另一方面,由于大量失血导致持续的低血压状态,加重脑循环障碍和脑神经缺氧缺血性损害^[24],所以颅脑损伤后出现脑氧供需不平衡,表现为供氧量减少,耗氧量增加。为改善脑情况,有研究运用参附注射液联合其他药物治疗脑损伤。程济玲^[25]在常规治疗的基础上对HS患者使用参附注射液,首先将10 mL参附注射液与20 mL 10%葡萄糖注射液混合静脉推注,再将20 mL参附注射液加入30 mL 10%葡萄糖注射液中,以电子输注泵进行静脉泵入,持续泵入12 h,发现患者的脑氧代谢和血流灌注的情况明显改善,脑部的动静脉血氧含量差和颈静脉球血氧饱和度明显优于对照组,说明参附注射液联合甘露醇和高渗氯化钠羟乙基淀粉40注射液可迅速纠正休克,明显降低颅内压,改善脑氧代谢和血流灌注,抑制炎症反应,有利于神经功能恢复,改善预后。目前由于HS脑保护方面的相关研究不多,就目前

查阅文献可知参附注射液为较低剂量运用,其他剂量对脑保护的影响有待进一步深入研究。

3 参附注射液对ACI的治疗作用

ACI是急性血管病变中比较常见、病死率高、发作急骤的一种,好发于老年人群^[26],目前常采用静脉溶栓治疗,但由于对治疗窗口具有较高的要求,仍有部分患者疗效欠佳,预后不良^[27]。相关研究发现参附注射液对脑的缺血再灌注损伤具有保护作用,可以通过调控RNgr的表达减轻脑血管损伤改善脑微循环,促进神经修复作用,对脑损伤起到保护作用^[28-29]。陈静等^[30]发现用10、20、40 mg/(kg·d)的参附注射液对脑梗模型大鼠使用4周可以减低炎症反应,减轻氧化应激。在相似的实验中以5、10、20 mg/(kg·d)的参附注射液对大鼠进行7 d预处理,发现大鼠脑梗死面积较对照组有明显减少,且20 mg/(kg·d)参附注射液减轻大脑神经损伤效果更佳^[31]。在临床中,对16~50 mL剂量范围的参附注射液稀释,以每日1次连续2周静滴,可有效降低IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平,发挥保护神经功能的作用^[32-34]。从炎症反应、氧化应激以及脑梗死面积的降低来分析,不同剂量的参附注射液都对ACI具有较好的疗效。

4 参附注射液对VD的影响

VD是由于脑血管损伤后出现的以大脑认知、记忆功能受损为主要症状的临床综合征,其主要是由多种脑血管异常,如低灌注、缺氧、缺血、休克等引起的一种不可逆状态,是痴呆的第二大病因^[35]。其发病机制尚未完全明确,普遍认为与中枢胆碱能缺乏或障碍、氧化应激与炎症反应以及海马相关蛋白及因子改变等相关^[36-38]。近年许多学者通过实验探究参附注射液对VD后认知功能的改善作用。

王敏等^[39]向VD大鼠腹腔注射4 mL/(kg·d)的参附注射液,每天1次,连续14 d后发现较对照组大鼠的学习和记忆明显有所提高,脑组织中的超氧化物歧化酶(SOD)活性升高和丙二醛水平(MDA)明显减低,提示参附注射液可以通过提高抗氧化能力起到对脑的保护作用。有研究^[40]在相同的剂量和使用时间上通过实验得出相同的结论,同时还发现参附注射液可以上调Bcl-2和下调Bax、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等相关的凋亡基因表达,通过抗凋亡的形式对脑组织起到保护作用^[41]。李乃选等^[42]连续30 d每日1次向VD模型大鼠腹腔内注射10 mL/kg的参附注射液,发现参附注射液可以减轻海马区神经细胞的凋亡,减轻海马CA1区锥体细胞水肿,改善突触完整性,显著提高大鼠的学习和记忆能力,对损伤的脑组织具有保护作用。邵亚兰^[43]分别以5、10、20 mL/kg的参附注射液,按每天1次,连续14 d注射VD大鼠,发现与对照组相比,参附

注射液可以较明显地抑制5-脂氧化酶(5-LO)及其代谢产物生成,减轻炎症反应,同时在神经毒性损害方面,不同剂量的参附注射液可以不同程度降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和神经型一氧化氮合酶(nNOS)的表达,减轻神经毒性,且以中剂量10 mL/kg降低效果更为明显。

参附注射液对VD具有较好的治疗作用,且参附注射液对脑损伤的保护作用还呈现一定的剂量依赖性,剂量在10 mL/kg作用效果更佳。

5 参附注射液在心脏骤停后对脑的保护

心脏骤停后对脑的保护治疗是患者心肺复苏(CPR)成功并良好预后的关键措施之一^[44],参附注射液作为一种具有改善心脏骤停后脑功能的药物,在临床上和实验研究中的使用越来越多,使用的相关剂量和时间也有所差异。

5.1 动物实验研究 夏森林^[45]通过实验研究在创伤性心脏骤停猪模型复苏后5 min,以1.0 mL/kg参附注射液持续注射6 h,发现神经元特异性烯醇酶(NES)、S100B水平以及脑细胞凋亡指数在复苏后明显降低,说明参附注射液可以通过减轻脑细胞凋亡对脑起保护作用。邓海霞等^[46]在常规西医治疗组的基础上,以2.1 mL/kg的参附注射液向心脏骤停后的CRP大鼠注射,每日2次,连续使用1周,分别在不同的时间节点使用神经系统损害程度评分表(NSS)给大鼠评分,同时测量阻碍神经功能再生的蛋白NgR的含量,发现参附注射液可以减低NgR蛋白量,促进脑组织神经轴突再生。

在心脏骤停后脑发生一系列损害,包括炎症损害、能量代谢异常、脑水肿等。YIN等^[47]发现对CPR恢复自主循环后(ROSC)的猪注射1 mL/kg的参附注射液可以较好地改善葡萄糖、丙酮酸、乳酸水平,从而保护脑组织。也有相关研究表明使用1 mL/kg的参附注射液可以降低TNF- α 、IL-6、脑水肿指标AQP4及基质金属蛋白酶9(MMP9)水平,减轻炎症和水肿,发挥脑保护作用^[48]。

在人体能量代谢中线粒体至关重要。有研究表明使用1 mL/kg参附注射液可以较明显提高线粒体跨膜点位(MMP),减低线粒体通透性过渡孔(MPTP),改善线粒体损伤;同时在镜下发现参附注射液组猪脑超微结构只有轻度损伤,说明参附注射液可以改善脑线粒体损伤从而保护脑组织^[49]。在ZHANG等^[50]的研究中,猪ROSC后15 min以0.2 mL/min速度泵入参附注射液6 h,发现参附注射液可以稳定MMP,通过改善线粒体功能来减轻神经功能障碍,保护脑神经。

5.2 临床相关研究 有相关研究表明参附注射液联合常规治疗能够保护心肺复苏后患者的重要脏器,对

心脏骤停患者恢复自发循环也是安全有效的^[51-53]。相关的研究主要集中在炎症反应、脑氧代谢、神经功能等方面。邓海霞等^[54]通过回顾性临床研究发现,在常规治疗的基础上分别予20、40、60 mL的参附注射液,发现参附注射液可以提高心肺复苏的成功率并且在格拉斯哥昏迷评分法(GCS)方面呈剂量效应关系,高剂量效果优于低剂量,且能减轻缺血再灌注,对多器官功能有着改善作用。张良等^[55]研究心脏骤停综合征患者,发现在对照组的基础上第1天以60 mL/次参附注射液剂量,每2小时推注1次,连续使用4次,第2天剂量使用100 mL/次,时间间隔8 h,连续使用3 d的方式能够起到抗细胞凋亡、抗氧化作用,与亚低温的抗氧化作用相互促进、减少细胞死亡,有效改善患者的神经功能,提高治疗的有效率和患者的生存率。饶欣等^[56]临床研究发现,第1天在常规治疗基础上以20 mL参附注射液剂量,每隔15 min注射1次,共5次,次日按50 mL每日1次静滴,连续3~7 d,能有效提高氧化指数,减低炎症因子TNF- α 和C反应蛋白。也有相关研究在患者ROSC后先使用100 mL参附注射液剂量静滴,然后每隔12 h静滴50 mL参附注射液,发现患者NES、S-100B、颈静脉血氧饱和度含量降低、动静脉血氧含量差、脑氧摄取率、SOD、一氧化氮、GCS积分均高于对照组且死亡率减低,治疗有效率提高,说明参附可以改善脑氧代谢、改善复苏后患者神经功能,保护血脑屏障发挥脑保护作用^[57-60]。

神经元凋亡减少、线粒体损伤减轻、脑水肿改善等相关症状和指标表明参附注射液对心脏骤停后脑组织具有保护作用,且具有剂量效应,高剂量作用效果更为明显。

6 结 语

综上所述,我们通过查阅大量文献,梳理了不同剂量参附注射液在动物实验与临床研究中的运用,发现参附注射液使用剂量主要在1~20 mL/kg或5~40 mg/kg,临床使用参附注射液的剂量在20~100 mL安全剂量范围内。其中常用的动物参附注射液的剂量为1、4、5、10 mL/kg,临床常用参附注射液的剂量为50、60、100 mL。同时发现炎症反应、氧化应激、脑氧代谢以及细胞凋亡在脑缺血缺氧后处于加强状态,是加重脑损伤的一个重要病理过程。但不同剂量的参附注射液可以通过减低Ca²⁺超载、降低IL-6、AQP4、MMP9、S100B、NgR等改善葡萄糖和乳酸水平相关指标,减轻病理过程中的炎症反应,减轻氧化应激,降低脑氧代谢以及细胞凋亡,改善大脑缺血缺氧后的病理状态,对损伤后的大脑起着保护作用。目前由于对参附注射液最佳剂量使用范围尚不明确,以及实验动物体质量各异,所以实验使用的剂量存在着不一致。参附注射液作为一种较

为理想的急救药物,若能在最佳剂量范围上有所明确,对临床治疗将有着不可估量的作用,这也是我们需要努力探究的方向。

参 考 文 献

- [1] 史伟,张良登,宋玉明,等. 参附注射液在脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(S1): 109-111.
- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 699-704.
- [3] 韩玉昆,杨于嘉,邵肖梅,等. 新生儿缺氧缺血性脑病[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 337-340.
- [4] 叶泽忠. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗新进展[J]. 包头医学, 2013, 37(2): 76-78.
- [5] 张立. 经络穴位抚触护理新生儿随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(7): 161-162.
- [6] ZHENG SD, WU HJ, YU SP, et al. Shenfu injection suppresses inflammation by targeting haptoglobin and pentraxin 3 in rats with chronic ischemic heart failure [J]. Chin J Integr Med, 2013, 15(6): 677-683.
- [7] 杨丽娟,袁玉芳,吴珍,等. 参附注射液对中重度新生儿缺氧缺血性脑病临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23): 5069-5071.
- [8] YANG LJ, WANG J, TIAN ZF, et al. Shenfu injection attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain damage in rat [J]. Neurol Sci, 2013, 34(9): 1571-1574.
- [9] 于乔,王瑞妍,王军,等. 不规则趋化因子在缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织中的表达及参附注射液干预作用的研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(15): 2425-2428.
- [10] 刘文强,王军,杨倩倩,等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑皮层IRE1 α 表达及神经元凋亡的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(6): 671-676.
- [11] 潘红,王军,曹修丽,等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠 eIF2 α (p)、ATF4的影响[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(34): 5429-5432.
- [12] 徐艳,王军. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠凋亡诱导因子表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(7): 767-769, 772.
- [13] 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.
- [14] 张芳芳,王军,刘芳,等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠大脑皮质分子伴侣介导的自噬激活的干预作用[J]. 儿科学杂志, 2014, 20(6): 1-4.
- [15] 刘文强,王军,徐艳,等. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑保护机制研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(3): 200-205.
- [16] 刘芳,张芳芳,王军,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠大脑皮层TRPM2的表达变化及参附注射液的干预作用[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(12): 1918-1921.
- [17] 陈群娥,王军,徐艳. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠半胱氨酸蛋白酶-1的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(5): 723-725.
- [18] 孔定. 参附注射液对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠HIF-1 α 和VEGF-A表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2021.
- [19] CANNON JW. Hemorrhagic shock [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(4): 370-379.
- [20] PAN P, SU L, LIU D, et al. Microcirculation-guided protection strategy in hemodynamic therapy [J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2020, 75(2): 243-253.
- [21] ASANO N, HISHIYAMA S, ISHIYAMA T, et al. Effects of beta1-adrenergic receptor blockade on the cerebral microcirculation in the normal state and during global brain ischemia/reperfusion injury in rabbits [J]. BMC Pharmacology & Toxicology, 2020, 21(1): 13.
- [22] WU J, LI Z, YUAN W, et al. Shenfu injection improves cerebral microcirculation and reduces brain injury in a porcine model of hemorrhagic shock [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 78(2): 175-185.
- [23] 李青霞,牛少雄. 参附注射液配合西医治疗失血性休克患者术后的临床疗效及对微循环的影响[J]. 甘肃医药, 2019, 38(2): 147-148, 152.
- [24] 李铮. 高渗盐复合液与甘露醇治疗急性颅内高压伴失血性休克的对比研究[J]. 现代实用医学, 2017, 29(10): 1331-1333.
- [25] 程济玲. 参附注射液联合甘露醇、HSH40对急性颅内高压合并失血性休克患者脑氧代谢、脑血流动力学、炎症反应及预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(22): 2416-2420, 2424.
- [26] 苏微微,饶世俊,潘丹,等. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗老年急性脑梗死的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(6): 1033-1036.
- [27] XUE QZ, MENG AG, WANG T, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): 1023-1027.
- [28] 陈亚君,乔雯. 参附注射液对急性心肌梗死患者心功能的影响[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(12): 64-66.
- [29] 蓝洲,陀鹏,赵旋,等. 参附注射液对大鼠急性心肌梗死IR损伤的心肌保护机制研究[J]. 蛇志, 2021, 33(4): 394-397.
- [30] 陈静,冷静. 参附注射液预处理改善大鼠急性脑梗死后氧化应激的实验研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(5): 761-763.
- [31] 李爱华,李倩,白桂春,等. 参附注射液预处理对大鼠急性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1818-1820.
- [32] 严志聪. 参附注射液对老年脑梗死患者血清IL-6及TNF- α 的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(3): 43-44.
- [33] 刘冬,张盛,唐平易. 参附注射液与依达拉奉注射液联合治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(10): 1360-1362.
- [34] 彭景拾. 脑苷肌肽注射液联合参附注射液治疗老年急性脑梗死效果及安全性[J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(23): 3742-3744.

- [35] 周绅,喻志源,骆翔. 血管性痴呆的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建,2020,15(12):729-731.
- [36] KIM JH, JUNG AH, JEONG D, et al. Selectivity of neuromodulatory projections from the basal forebrain and locus ceruleus to primary sensory cortices[J]. J Neurosci, 2016, 36(19): 5314-5327.
- [37] 施蕊,翁稚颖,王红艳,等. 血管性痴呆的分子机制及相关药物的研究进展[J]. 中国实用医药, 2017, 12(35): 191-194.
- [38] 吴玉芬,周哲屹,顿玲露,等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区自噬相关蛋白LC3及Beclin-1的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7): 1547-1550.
- [39] 王敏,梁辉,王桂华,等. 参附注射液对血管性痴呆大鼠认知功能的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(12): 1324-1325.
- [40] 朱丹,王文君,孙兴华. 参附注射液对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及其海马区SOD活性、MDA含量的影响[J]. 中国伤残医学, 2016, 24(7): 33-34.
- [41] 朱丹,王文君,孙兴华. 参附注射液对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及神经细胞凋亡的影响[J]. 中医临床研究, 2016, 8(7): 10-11.
- [42] 李乃选,刘红霞,潘虹,等. 参附注射液对血管性痴呆大鼠空间学习记忆功能和海马组织病理学改变的作用[J]. 滨州医学院学报, 2019, 42(6): 401-406.
- [43] 邵亚兰. 参附注射液治疗血管性痴呆的作用及分子机制的实验研究[D]. 南昌:南昌大学, 2019.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 邓海霞,陀鹏,吴瑞华,等. 参附注射液对大鼠心肺复苏后脑神经功能的保护研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 178-181.
- [47] YIN Q, WU CJ, 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.
- [48] 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.
- [49] GU W, HOU X, ZHOU H, et al. Protective effect of shen-fu injection on neuronal mitochondrial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 523847.
- [50] ZHANG Y, LI CS, WU CJ, et al. Neuroprotective effect of Shenfu Injection following cardiac arrest in pig correlates with improved mitochondrial function and cerebral glucose uptake[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(11): 835-843.
- [51] ZHANG Q, LI C, SHAO F, et al. Efficacy and safety of combination therapy of Shenfu injection and postresuscitation bundle in patients with return of spontaneous circulation after in-hospital cardiac arrest: a randomized, assessor-blinded, controlled trial[J]. Crit Care Med, 2017, 45: 1587-1595.
- [52] YE J, ZHU Z, LIANG Q, et al. Efficacy and safety of Shenfu injection for patients with return of spontaneous circulation after sudden cardiac arrest: Protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(38): e12500.
- [53] 黄君龄,孟婧,袁颖,等. 参附注射液对心肺复苏多脏器功能保护的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(7): 791-795.
- [54] 邓海霞,陀鹏,贾思,等. 参附注射液在心脏骤停患者治疗中的回顾性临床研究[J]. 大众科技, 2019, 21(7): 65-67, 70.
- [55] 张良,张涛,李康. 早期亚低温联合参附注射液治疗心脏骤停后综合征的疗效及预后[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(13): 16-17.
- [56] 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.
- [57] 费敏,张美齐,郑悦亮,等. 参附注射液对心脏骤停患者脑复苏后血清NSE和S-100B蛋白水平及预后的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(3): 384-386, 400.
- [58] 王君,何亚萍,安朋朋,等. 参附注射液联合亚低温治疗心脏骤停患者的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(17): 71-75.
- [59] 费敏,郑悦亮,周晟昂. 参附注射液对心脏骤停后脑复苏患者的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(15): 24-25.
- [60] 陈兴华,邓海霞,颜宁钟. 参附注射液对心脏骤停后早期脑复苏患者血清S-100B蛋白和NSE水平及预后的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2036-2039.

(收稿日期 2022-08-07)

(上接第 527 页)

- [30] 喻鹏铭,何成奇,魏全,等. 重症监护室中早期重症康复方案初探[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(2): 223-226.
- [31] 张卉. 神经肌肉电刺激联合早期活动对机械通气患者ICU获得性衰弱的影响[D]. 长春:长春中医药大学, 2020.
- [32] 张虹,朱凤喜. ICU获得性肌无力患者应用功能性电刺激对康复训练的效果影响[J]. 中国医学创新, 2018, 15(36): 56-59.
- [33] 李木清. 特色专科建设对中医院发展的影响[J]. 中医药管理杂志, 2017, 25(22): 97-99.

(收稿日期 2022-10-06)