

· 基础研究 ·

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

夏森林^{1,2} 徐杰丰^{1,3} 沈 鹏^{1,4} 高玉芝¹ 刘少云¹
王茉莉³ 李子龙³ 张 茂¹

摘要 **目的** 探讨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。**方法** 国产健康雄性白猪 21 头,采用随机数字表法分为假手术组(Sham 组, $n=5$)、创伤性心脏骤停复苏(TCA 组, $n=9$)和参附组(SFI 组, $n=7$)。Sham 组只经历气管插管及动静脉置管,不经历放血、复苏等过程。TCA 组匀速释放总血容量的 40%,然后经电刺激法室颤 5 min,心肺复苏 5 min 后常规液体复苏治疗。SFI 组在 TCA 组基础上于复苏后 5 min 进行参附注射液的干预。于放血前 10 min、复苏后 1、3、6、24 h 检测血清 TNF- α 、IL-6、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平。复苏后 24 h 经右侧耳缘静脉注射 10% 氯化钾液 20 mL 处死猪,迅速获取肾组织标本,应用原位末端标记法(TNUEL 法)检测细胞凋亡情况,免疫组织化学法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的蛋白表达水平。**结果** TCA 组中有 8 头猪复苏成功,SFI 组和 Sham 组中所有猪复苏成功。与 Sham 组比较,TCA 组血清 Cr 水平在复苏后 24 h、BUN 水平在复苏后 1、3、6、24 h 均明显增高(均 $P < 0.05$),TNF- α 、IL-6 水平在复苏后 3、6、24 h 明显增高(均 $P < 0.05$),复苏后 24 h 后肾组织细胞凋亡指数及 Caspase-3 表达增加(均 $P < 0.05$)。与 TCA 组比较,SFI 组 BUN 水平复苏后 3、6 h 明显降低(均 $P < 0.05$),TNF- α 、IL-6 水平在复苏后 3、6、24 h 明显降低(均 $P < 0.05$),肾组织细胞凋亡指数和 Caspase-3 蛋白表达有所降低,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 在猪 TCA 复苏模型中,早期应用参附注射液能够明显减轻复苏后肾损伤。其机制可能与抑制系统炎症反应、减轻细胞凋亡有关。

关键词 创伤性心脏骤停;心肺复苏;肾损伤;参附注射液;炎症反应;细胞凋亡

Protective Effects of Shenfu Injection on Kidney Injury after Traumatic Cardiac Arrest in Porcine Model XIA Sen-lin^{1,2}, XU Jie-feng^{1,3}, SHEN Peng^{1,4}, GAO Yu-zhi¹, LIU Shao-yun¹, WANG Mo-li³, LI Zi-long³, and ZHANG Mao¹ 1 Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Emergency Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310009); 2 Department of Emergency Medicine, Huzhou Central Hospital, Zhejiang (313000); 3 Department of Emergency Medicine, Yuyao People's Hospital, Zhejiang (315400); 4 Department of Intensive Care Medicine, First Hospital of Jiaxing, Zhejiang (314000)

ABSTRACT **Objective** To investigate protective effects of Shenfu Injection on kidney injury after traumatic cardiac arrest in a porcine model. **Methods** Totally 21 male domestic pigs were divided into three groups according to random digit table: Sham operation group(Sham group, $n=5$), traumatic cardiac arrest group(TCA group, $n=9$), and Shenfu Injection group(SFI group, $n=7$). The pigs in the Sham group only experienced tracheal intubation and surgical operation without the process of blood loss and resuscitation. In the TCA groups, 40% estimated blood volume removed at a constant speed, then the pigs were subjected to 5 min of untreated ventricular fibrillation and 5 min of cardiopulmonary resuscitation (CPR). Coincident with the start of CPR, conventional fluid resuscitation was initiated. SFI was intra-

基金项目:浙江省基础公益研究计划项目(No. LGF18H150003);浙江省医药卫生科技计划省部共建重点项目(No. 2018271879)

作者单位:1. 浙江大学医学院附属第二医院急诊医学科/浙江大学急救医学研究所(杭州 310009); 2. 浙江省湖州市中心医院急诊医学科(浙江 313000); 3. 浙江省余姚市人民医院急诊医学科(浙江 315400); 4. 浙江省嘉兴市第一医院重症医学科(浙江 314000)

通讯作者:张 茂, Tel: 0571-87784564, E-mail: z2jzk@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190925. 221

venously administered at 5 min after resuscitation additionally in the SFI group. The concentration of creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), tumor necrosis TNF- α and IL-6 in serum were measured at baseline and at 1, 3, 6 and 24 h after resuscitation. After the pigs sacrificed by 20 mL 10% potassium chloride intravenously via right marginal auricular vein at 24 h after resuscitation, the tissue of kidney was rapidly obtained for the determination of cell apoptosis by TUNEL and Caspase-3 expression by immunohistochemistry. Results Eight pigs in the TCA group and all pigs in both SFI and Sham group were successfully resuscitated. Compared with Sham group, the Cr level at 1 h and BUN level at 1, 3, 6 and 24 h in the TCA group were significantly increased (all $P < 0.05$), the TNF- α and IL-6 levels in TCA group were significantly increased at 3, 6 and 24 h after resuscitation (all $P < 0.05$); the kidney apoptosis index and expression of Caspase-3 were both increased in TCA group at 24 h after resuscitation (all $P < 0.05$). Compared with TCA group, the BUN level at 3, 6 h in the SFI group were significantly decreased (all $P < 0.05$); both the TNF- α and IL-6 levels in the SFI group were significantly decreased at 3, 6 and 24 h (all $P < 0.05$); both the kidney apoptosis index and expression of Caspase-3 in the SFI group were decreased, but the difference was not statistically significant (all $P > 0.05$). Conclusion In a porcine model of traumatic cardiac arrest and resuscitation, early application of SFI can significantly alleviate post-resuscitation kidney injury, which may be related to inhibition of systemic inflammatory response and cell apoptosis.

KEYWORDS traumatic cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; kidney injury; Shenfu Injection; inflammatory response; cell apoptosis

心脏骤停(cardiac arrest, CA)复苏成功后机体常常继发出急性肾损伤,发生率在 12%~28%,并成为仅次于复苏后心脑血管损伤影响预后的重要因素^[1]。如何早期防治复苏后的急性肾损伤,对提高心肺复苏患者的存活率及生活质量具有重要的临床意义。近年来越来越多的研究证实参附注射液能够对心脏骤停复苏后的脏器损伤提供保护作用^[2-4],而针对复苏后肾损伤的影响研究很少^[5,6]。本研究旨在通过建立创伤性心脏骤停(tramatic cardiac arrest, TCA)复苏猪模型,通过早期应用参附注射液观察其对复苏后肾损伤的影响及可能机制。

材料与方法

1 动物 国产健康雄性白猪 21 头,由上海甲干生物医学公司提供,月龄 3~4 个月,体重(33.1 $\pm$ 3.6)kg。动物合格证号 SCXK(沪)2015-0005。所有动物标准饲料喂养,实验前动物禁食 12 h,不禁水。本实验通过浙江大学医学院动物伦理委员会批准(批号: IACUC-P201702),动物处置方法符合动物伦理学标准。

2 药物及主要试剂 参附注射液(50 mL/瓶,雅安三九药业有限公司提供,批号:20043117),TUNEL 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司提供,批号:20170601),Caspase-3 抗体、TNF- α ELISA 试剂盒、IL-6 ELISA 试剂盒(均由上海美轩生物科技有效公司提

供,批号分别为 20170205、20170409、20170508)。

3 动物模型的制备 参照徐杰丰、GU W 等^[7-9]的方法,臀部肌肉注射氯胺酮 20 mg/kg 和咪达唑仑 0.2 mg/kg 诱导麻醉,经右侧耳缘静脉丙泊酚注射液负荷剂量 0.1 g 注射后,微泵 2.0~4.4 mg/(kg·h)维持镇静;芬太尼注射液 1 μ g/(kg·h)维持镇痛。经口气管插管连接呼吸机;呼吸机调节参数:潮气量 10 mL/kg,吸入氧浓度 21%,呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)3 cm H₂O,并调节呼吸频率维持呼吸末 CO₂分压(end-tidal carbon dioxide, ET-CO₂)在 35~45 mmHg。多参数监护仪进行实时监测。暴露右侧股动脉,置入 8F Fast-Cath 导管,用于失血;右侧股静脉置入 Arrow 单针双腔中心静脉导管,用于输血、输液;右侧颈外静脉置入诱颤电极,用于诱发室颤;空调控制室温 23~26 $^{\circ}$ C。外科手术完成后,利用血泵经右股动脉 20 min 内匀速释放 40%总血容量。经右室诱颤电极放电,当出现室颤波形并且平均动脉压降到 20 mmHg 以下视为诱颤成功,维持无治疗室颤 5 min,然后开始心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR):人工胸外按压和球囊辅助通气比例 30:2,保证按压深度 5~6 cm、频率 100~120 次/分,持续 5 min。按压开始即予液体复苏:1 h 匀速输入 60%总血容量的晶体液,然后 1 h 匀速回输 20%总血容量的自体血液。CPR 2.5 min 时,肾上腺素 20 μ g/kg 静脉注射, CPR

5 min 时,予除颤监护仪双向波 150 J 电除颤 1 次,电除颤后即刻观察监护仪 II 导联心电图波形及动脉血压,当出现规则的自主心律且平均动脉压 ≥ 60 mmHg 并持续维持 5 min 以上视为恢复自主循环(return of spontaneous circulation, ROSC)成功。ROSC 未恢复则继续 CPR 2 min、电除颤 1 次,重复此流程 ≤ 5 次;5 min 若还未 ROSC,则放弃按压,视为复苏失败;连续监测 6 h 后动物脱机、拔管,拔除各处导管,缝合伤口,送回猪笼并继续观察 18 h。

4 动物分组及干预方法 所有动物采用随机数字表法分为假手术组(Sham 组, $n=5$)、创伤性心脏骤停复苏组(TCA 组, $n=9$)和参附组(SFI 组, $n=7$)。其中 Sham 组只经历气管插管及动静脉置管,但不经历失血、室颤、CPR 等过程。TCA 组经历失血、室颤(ventricular fibrillation, VF)、CPR 及液体复苏(输血、输液)全过程。而 SFI 组在 TCA 组基础上于复苏后 5 min 静脉注射参附注射液 1.0 mL/kg,然后以 1 mL/kg 的总量静脉微泵维持 6 h,其用量用法与临床治疗严重感染成人患者剂量相近^[10-12]。

5 检测指标及方法

5.1 复苏前一般情况及复苏结果比较 记录 3 组动物在复苏前的体重、ETCO₂、心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)以及放血前所使用的丙泊酚的药物用量,观察 3 组动物的复苏结果。

5.2 血清肾功能指标 放血前 10 min、复苏后 1、3、6、24 h 采集血液标本采用全自动生化分析仪检测血清肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平。

5.3 血清炎症因子指标 放血前 10 min、复苏后 1、3、6、24 h 采集血液标本利用 ELISA 法检测 TNF- α 及 IL-6 的血清浓度。

5.4 细胞凋亡检测 复苏后 24 h 经右侧耳缘静脉静注 10% 氯化钾 20 mL,猪安乐死,迅速获取肾组织标本,用 TUNEL 法,将组织切片置于 200 倍光镜下随机选取 3 个视野,取平均值,计算棕黄色阳性细胞数占总细胞数的百分比,即凋亡指数(%) = 阳性细胞数/

总细胞数 $\times 100\%$;用免疫组织化学染色法,将切片在 200 倍光镜下随机选取 3 个视野,以胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,运用 Image Proplus 图像分析系统检测每个视野中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)阳性表达的累积光密度值(integral optical density, IOD),取平均值作为 Caspase-3 的表达水平。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料进行正态性检验,正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计量资料采用重复测量的方差分析,每个时间点的组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 Bonferroni。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组动物复苏前一般情况比较及复苏结果(表 1) TCA 组中的 9 头猪有 8 头复苏成功, SFI 组和 Sham 组中的所有猪均复苏成功。各组动物在复苏前体重、ETCO₂分压、HR、MAP 及放血前所使用的丙泊酚的药物用量组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 各组动物复苏前一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重(kg)	ETCO ₂ (mmHg)	HR(bpm)	MAP(mmHg)	丙泊酚(mg)
Sham	5	35.0 $\pm$ 1.6	40 $\pm$ 2	86 $\pm$ 12	117 $\pm$ 6	116 $\pm$ 3
TCA	8	32.4 $\pm$ 3.9	40 $\pm$ 3	91 $\pm$ 22	105 $\pm$ 13	104 $\pm$ 34
SFI	7	32.3 $\pm$ 2.3	40 $\pm$ 2	87 $\pm$ 15	104 $\pm$ 16	114 $\pm$ 2

2 各组复苏后 Cr、BUN 水平比较(表 2) 与 Sham 组比较, TCA 组复苏后 24 h 血清 Cr 水平及复苏后 1、3、6、24 h BUN 水平均明显增高(均 $P < 0.05$, $P < 0.01$);与 TCA 组比较, SFI 组复苏后 3、6 h BUN 水平明显降低(均 $P < 0.05$), Cr 水平在复苏后虽有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组血清 TNF- α 、IL-6 水平比较(表 3) 与 Sham 组比较, TCA 组 TNF- α 、IL-6 水平在复苏后 1、3、6、24 h 明显增高(均 $P < 0.01$);与 TCA 组比较, SFI 组 TNF- α 、IL-6 水平在复苏后 3、6、24 h 明显降低(均 $P < 0.05$)。

表 2 各组血清 Cr、BUN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cr(μ mol/L)					BUN(mmol/L)				
		BL	PR 1 h	PR 3 h	PR 6 h	PR 24 h	BL	PR 1 h	PR 3 h	PR 6 h	PR 24 h
Sham	5	74 $\pm$ 3	68 $\pm$ 4	69 $\pm$ 11	72 $\pm$ 11	68 $\pm$ 8	2.4 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.4
TCA	8	79 $\pm$ 7	108 $\pm$ 39	112 $\pm$ 41	116 $\pm$ 52	94 $\pm$ 12*	3.0 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 2.6*	5.8 $\pm$ 2.6*	6.5 $\pm$ 2.1**	5.8 $\pm$ 1.8**
SFI	7	79 $\pm$ 6	82 $\pm$ 12	84 $\pm$ 13	99 $\pm$ 43	88 $\pm$ 11	2.4 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.6 Δ	3.9 $\pm$ 1.0 Δ	4.4 $\pm$ 1.2

注: BL 为基线值; PR 为复苏后; 与 Sham 组同时点比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 TCA 组同时点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 下表同

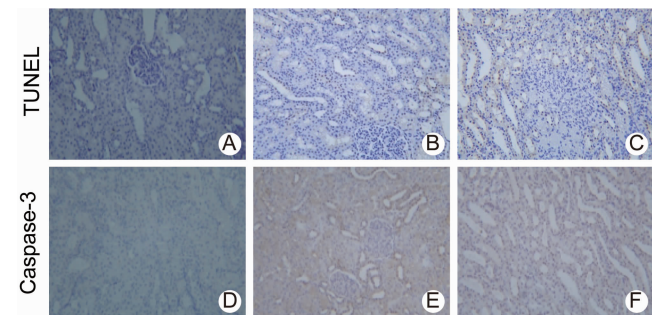
表 3 各组血清 TNF- α 、IL-6 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α					IL-6				
		BL	PR1 h	PR3 h	PR6 h	PR24 h	BL	PR1 h	PR3 h	PR6 h	PR24 h
Sham	5	320 $\pm$ 14	330 $\pm$ 9	322 $\pm$ 24	322 $\pm$ 16	329 $\pm$ 30	151 $\pm$ 11	158 $\pm$ 8	156 $\pm$ 10	154 $\pm$ 15	161 $\pm$ 21
TCA	8	344 $\pm$ 99	522 $\pm$ 88 **	699 $\pm$ 124 **	842 $\pm$ 95 **	1031 $\pm$ 39 **	164 $\pm$ 49	228 $\pm$ 40 **	338 $\pm$ 60 **	408 $\pm$ 46 **	416 $\pm$ 16 **
SFI	7	289 $\pm$ 64	456 $\pm$ 99	555 $\pm$ 65 Δ	595 $\pm$ 52 $\Delta\Delta$	509 $\pm$ 60 $\Delta\Delta$	137 $\pm$ 31	193 $\pm$ 47	267 $\pm$ 32 Δ	288 $\pm$ 25 Δ	198 $\pm$ 25 $\Delta\Delta$

4 各组复苏后 24 h 肾组织细胞凋亡程度比较(表 4,图 1) TCA 组复苏后 24 h 肾组织细胞凋亡指数较 Sham 组明显增高($P < 0.01$),Caspase-3 蛋白阳性表达亦明显增高($P < 0.01$);SFI 组肾组织细胞凋亡指数和 Caspase-3 蛋白阳性表达 IOD 值虽较 TCA 组均有所降低,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 4 各组复苏后 24 h 肾组织细胞凋亡程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	细胞凋亡指数(%)	Caspase-3 阳性 IOD 值
Sham	5	1.4 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 0.2
TCA	8	11.9 $\pm$ 4.3 **	4.5 $\pm$ 1.2 **
SFI	7	10.5 $\pm$ 2.8	3.3 $\pm$ 0.8



注:A、D 为 Sham 组;B、E 为 TCA 组;C、F 为 SFI 组

图 1 光镜下各组肾组织细胞凋亡情况(TUNEL, $\times 200$)和 Caspase-3 表达(SP, $\times 200$)

讨 论

创伤失血性休克后机体血容量急剧减少,组织灌注不足,细胞代谢紊乱伴器官继发性损伤。而随着心脏骤停、CPR 及复苏后自主循环的恢复,机体不可避免的出现氧化应激、炎性细胞浸润游走,细胞内钙超载、微循环血栓形成伴无复流、细胞凋亡等病理生理反应,易导致复苏后多脏器功能损伤。复苏后的肾损伤仅次于复苏后心、脑损伤,是导致心脏骤停复苏后综合征患者最终死亡的重要原因之一^[13]。参附注射液采方于参附汤,由红参、附片提取物组成,主要有效成分为人参皂苷及乌头类生物碱,具益气、回阳,固脱之功效,主治“手足逆冷,头晕喘促,面色苍白,大汗淋漓,脉微欲绝”等“阳气暴脱”的症候。本研究建立创伤失血性休克后心脏骤停

的猪复苏模型,结果发现参附注射液对 TCA 复苏后的急性肾损伤具有一定的保护作用。何宇红等^[5]在大鼠肠系膜上动脉夹闭制作的肠缺血再灌注所致肾损伤模型中,在缺血前 30 min 通过参附注射液预处理(10 mL/kg),在缺血 1 h、再灌注 6 h 发现 SFI 组的肾组织中血红素加氧酶-1 表达较生理盐水组明显升高,而诱生型一氧化氮合酶表达及血浆 Cr、BUN 水平均明显降低。进一步光镜下发现生理盐水组肾小管上皮及肾小球毛细血管内皮细胞肿胀明显加重,管腔变窄或闭合,肾小球及球后毛细血管内有破坏的红细胞及血红蛋白堆积,而 SFI 组的病理损伤明显减轻。提示参附注射液在肠缺血再灌注所致肾损伤中也具有保护作用,并与其抗氧化能力有关,与本研究结果较为一致。进一步分析可能与参附注射液的药理作用有关,其主要药理表现为强心、利尿以及血压的双向调节,我们推测参附注射液通过提高 TCA 复苏后的肾脏灌注水平,并且有效清除自由基和过氧化物,提高肾组织的抗缺氧及抗应激能力,从而减轻复苏后肾损伤,促进肾功能的恢复。炎症反应持续存在于心肺复苏期间,并且 IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症介质与复苏后多脏器功能衰竭综合征的危重程度密切相关^[14]。而 IL-6 作为一种多效性因子,是参与免疫调节和炎性反应的重要细胞因子。本研究选择 TNF- α 、IL-6 两种重要的促炎介质,结果发现 TCA 组心脏骤停复苏后,TNF- α 和 IL-6 水平迅速上升并持续至复苏后 24 h,提示在创伤性心脏骤停复苏后,机体存在严重的炎症反应,而参附组的 TNF- α 和 IL-6 水平较 TCA 组在复苏后明显降低,提示参附注射液能够明显减轻复苏后机体的系统炎症反应。庄育刚^[10]研究显示,在脓毒症患者中应用参附注射液能够明显抑制炎性因子 TNF- α 、IL-6 过量表达,防止多脏器功能衰竭综合征的发生与发展。Wu W 等^[15]在大鼠盲肠结扎穿孔所致的重症脓毒症模型中,应用参附注射液干预,并于 8 h 后处死,发现回肠组织结构、病理评分、黏膜上皮细胞凋亡指数及抗凋亡蛋白 Bcl-2 均有明显改善,血清 TNF- α 明显降低,且高剂量的参附注射液具有更强的保护效应,提示参附注射液改善肠损伤可能与抑制机体炎症反应、减轻细胞凋亡有关。Zhang Q 等^[16]在猪 CA/CPR 模型中,在经历 8 min 室颤、2 min CPR 后,应用参附

注射液干预,发现 SFI 组较肾上腺组和生理盐水组在复苏后的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 明显降低,而抗炎介质 IL-4 和 IL-10 明显增加,其补体 C3、C4 和 C5B-9 的值也明显降低,证明参附注射液能够减轻复苏后的机体系统炎症反应和免疫损伤。

心脏骤停复苏是全身缺血再灌注损伤的特殊形式,而凋亡是缺血再灌注损伤的重要机制之一,并受多基因严格调控,而凋亡标志性蛋白 Caspase-3 在启动凋亡程序中起关键作用。Caspase-3 蛋白活性认为能够一定程度地反应细胞凋亡程度^[17]。本研究结果显示参附注射液能够明显减轻 TCA 复苏后的细胞凋亡。参附注射液中的主要成分人参皂苷能够提高心肌收缩力,增加心排血量,并且能够减轻氧自由基损伤,抑制中性粒细胞黏附,减轻再灌注时的线粒体肿胀,从而改善复苏后的肾缺血再灌注损伤,表现为细胞凋亡减轻。Zhang MY 等^[4]在猪 CA/CPR 模型应用参附注射液,发现在复苏后 6 h 的肺脏细胞凋亡指数和 Caspase-3 蛋白较生理盐水组明显降低,抗凋亡蛋白 Bal-2、超氧化物歧化酶、Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶表达增加,证明参附注射液通过减轻肺脏的细胞凋亡、改善能量代谢和抗氧化能力来减轻复苏后的肺损伤。但参附注射液抑制细胞凋亡的具体路径尚不清楚,有待进一步深入的研究。综上所述,在猪创伤性心脏骤停复苏模型中,早期应用参附注射液能够明显改善复苏后的肾损伤。其机制可能与抑制系统炎症反应、减轻细胞凋亡有关。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, et al. Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(7): 1194-1199.
- [2] 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.
- [3] Yuan W, Wu JY, Wang GX, et al. Effect of Shen-Fu Injection pretreatment to myocardial metabolism during untreated ventricular fibrillation in a porcine model[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(22): 3076-82.
- [4] Zhang MY, Ji XF, Wang S, et al. Shen-fu Injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2012, 83(9): 1152-1158.
- [5] 何宇红, 陈畅, 夏中元. 参附注射液对大鼠肠缺血/再灌注期间肾保护作用机制的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, (2): 67-70, 64.
- [6] 邱泽亮, 刘建华, 张宁, 等. 参附注射液对严重脓毒症患者肝肾功能的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 155-157.
- [7] 徐杰丰, 叶森, 王茉莉, 等. 长时程猪室颤心脏骤停模型的建立与评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(10): 1135-1140.
- [8] Gu W, Zhang Q, Li CS. 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]. Chin J Integr Med, 2016, 22(9): 666-673.
- [9] 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: 523847.
- [10] 庄育刚. 参附注射液对脓毒症患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(2): 299-300.
- [11] 江荣林, 雷澍, 王灵聪, 等. 参附注射液对重度脓毒症患者组织氧代谢的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(7): 965-967.
- [12] Lv SJ, Lai DP, Wei X, et al. The protective effect of Shenfu injection against elderly severe pneumonia[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2017, 43(5): 711-715.
- [13] Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study [J]. Crit Care, 2005, 9(6): R700-709.
- [14] 刘忠民, 李南, 于贺, 等. 参麦注射液对家兔心脏骤停后综合征影响的实验研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(11): 664-668.
- [15] Wu W, Jiang RL, Wang LC, et al. Effect of Shenfu injection on intestinal mucosal barrier in a rat model of sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(9): 1237-1243.
- [16] Zhang Q, Li CS, 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]. Chin J Integr Med, 2016, 22(2): 101-109.
- [17] Niizuma K, Yoshioka H, Chen H, et al. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(1): 92-99.

(收稿: 2018-06-07 在线: 2019-12-24)

责任编辑: 白 霞