

脓毒症相关肝损伤中医药治疗思路

杨 薇¹ 刘清泉¹ 杨华升²

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 首都医科大学附属北京佑安医院,北京,100069)

摘要 脓毒症是严重感染或创伤后常见的并发症,可造成多器官功能障碍,肝损伤是脓毒症常见的并发症,并且在脓毒症向多器官功能障碍的发展过程中作为一个非常重要的环节。脓毒症相关肝损伤的发病率较高,对脓毒症的预后具有特异性的预警作用,可以作为独立的危险因素。脓毒症相关肝损伤的发病机制,主要是炎症因子释放导致的肝细胞功能障碍,包括肝细胞的坏死和凋亡、再生障碍、微循环障碍、能量代谢障碍等。肝脏 Kupffer 细胞在肝细胞损伤和肝功能障碍中具有重要的调控作用,肝星形细胞也参与了这一过程。脓毒症合并肝损伤主要表现为血清转氨酶和碱性磷酸酶的升高以及轻至中度高胆红素血症。脓毒症相关肝损伤属于中医学理论中热毒症的范畴,属于急黄。Kupffer 细胞在发病机制中的重要作用,应该属于三焦的范畴,因此,清利三焦应该作为本病的重要治法。

关键词 脓毒症;肝损伤;中医药

Treatment Thoughts of Traditional Chinese Medicine in Sepsis Related Liver Injury

Yang Wei¹, Liu Qingquan¹, Yang Huasheng²

(1 Beijing TCM Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Sepsis is a common complications after serious infection or trauma, sepsis can cause multiple organ dysfunction. Liver injury is a common complication of sepsis, and play a very important link in the process of the development of multiple organ dysfunction. Sepsis related liver injury have higher incidence, is a characteristic early warning indicators for the prognosis of sepsis, can be used as an independent risk factor. In the pathogenesis of sepsis related liver damage is mainly caused by inflammatory cytokines released hepatocellular dysfunction, including liver cell necrosis and apoptosis, regeneration barrier, microcirculation, energy metabolic disorders, etc. Liver Kupffer cells plays an important regulatory role in the liver cell injury and liver dysfunction, hepatic stellate cells also involved in this process. Sepsis combined liver injury mainly show elevated serum aminotransferase and alkaline phosphatase, and mild to moderate high blood bilirubin. Sepsis related liver injury belongs to the category of disease of toxic heat in TCM theory, belong to the emergency and violation of jaundice. Important role in the pathogenesis of Kupffer cells, belongs to the category of the sanjiao (triple energizer) disease. Therefore, clear the sanjiao (triple energizer) should be as an important treatment of the disease.

Key Words Sepsis; Liver injury; Traditional Chinese Medicine

中图分类号: R256.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.03.008

脓毒症(Sepsis)是严重感染、严重创(烧)伤、休克、外科手术后常见的并发症,脓毒症发生的根本原因在于机体过度释放细胞因子和炎性介质,导致炎症反应失控和免疫功能紊乱,并可发展成为多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)^[1]。肝脏是人体最大的实质器官,在代谢、合成、分泌、解毒、机体免疫防御等多方而起着不可替代的重要作用。因肝脏在脓症患者代谢和宿主防卫中起主要作用(如控制菌血症、调节细胞因子、合成急性期蛋白等),故肝脏对脓毒症启动多器官衰竭的过程中

承担主要角色。此外,肝脏亦是脓毒症发展过程中容易受损的器官之一,脓毒症早期即有肝脏损伤,对于有基础肝病的患者,甚至可诱发肝衰竭。30 多年的临床研究表明,中西医结合治疗脓毒症能显著降低病死率,中医药在治疗脓毒症中发挥了重要作用,将中医理论与现代科学方法相结合用于指导临床是防治脓毒症的优势途径^[2]。现结合现代医学的研究进展对脓毒症相关肝损伤的中医药治疗思路进行阐述。

1 脓毒症相关肝损伤的流行病学

目前关于脓毒症导致肝损伤尚无准确定义及诊断

标准,缺乏成人脓毒症相关肝损伤发生率的大样本前瞻性研究,已有的几项小样本回顾性研究调查的数据差异很大^[3]。刘一娜^[4]等回顾性分析了150例脓毒症患者的资料,其中49例(32.7%)于诊断脓毒症后的1~23 d发生肝功能异常。与无肝功能异常的脓毒症患者比较MODS发生率、病死率、住ICU时间、机械通气时间的差异均有统计学意义。肝功能异常的患者中,高胆红素者的肝功能恢复率最低,高胆红素、高转氨酶患者MODS发生率最高。表明脓毒症患者相关肝损伤发生率较高,合并肝功能异常的脓毒症患者预后差,MODS发生率高,以胆红素升高为表现的脓毒症患者肝功能恢复率低。

国内外多项研究表明,脓毒症时肝脏往往是炎症反应最为剧烈和最容易受损的器官之一,炎症因子释放可导致肝细胞功能障碍,从而导致胆汁代谢异常、胆汁淤积,临床生物化学检验时常见血清胆红素升高且以直接胆红素升高为主,可能伴有谷氨酸转氨酶轻度升高,谷氨酸转氨酶水平通常不超过正常上限的5~8倍。胆汁淤积导致高胆红素血症,能反映脓毒症的严重程度,持续存在且无法纠正的胆汁淤积导致病死率升高^[5]。脓毒症时严重肝功能障碍以淤胆、脂肪肝、肝细胞损伤、再生能力受损为特征^[5]。脓毒症患者多存在肝细胞对胆红素的摄取及加工减少、毛细胆管分泌异常,故而多以直接胆红素升高为肝功能障碍的主要表现形式^[6],这与我们熟悉的病毒性肝炎不同。研究发现以胆红素升高为主要表现的患者更易发生MODS,且肝功能异常不易恢复,这可能提示胆红素水平对于判断脓毒症肝功能异常比转氨酶更为重要。脓毒症患者合并肝功能异常发生率较高、发病时间早。合并肝功能异常的脓毒症患者预后差,MODS发生率、住ICU病死率、住ICU时间及机械通气时间均高于无肝功能异常的脓毒症患者。以胆红素升高为表现的脓毒症患者MODS发生率高,且发生肝功能异常后肝功能的恢复率明显低于仅有转氨酶升高者。胆红素升高可能提示脓毒症肝功能异常患者预后不佳。

研究结果证实肝功能障碍并不是晚发的器官功能不全,而是脓毒症患者早期即发生且频率极高。早期肝功能不全发生在12.3%的脓毒症患者中,同时对住院病死率有较强的预警作用^[7]。logistic回归分析显示早期肝功能障碍对于病死率可以作为一项独立而实际的预警因素,超过了传统的死亡预警因素,如循环、肾脏和中枢神经系统。因此,早期肝功能障碍可以作为危重患者的独立预后因素。

胆汁分泌功能受损被认为是脓毒症和SIRS时早

期肝功能不全的主要指标。最近的一项研究证实应用同样的定义(血清胆红素 $>2\text{ mg/dL}$),有31%的ICU患者会发生肝功能不全,并显示它对于严重体克,脓毒症,正压机械通气,以及重大外科手术具有独立的危险因素^[8]。同时证实急性危重患者的死亡风险与肝功能不全密切相关,超过了APACHEII评分。Marshall的多器官功能障碍评分和其他文献中的评分系统都把肝功能不全作为一项重要的病死率预测因素。总之,脓毒症患者早期肝功能障碍的发生率较高,对预后病死率的预警作用具有特异性,可以作为独立的危险因素,建立保护肝脏治疗策略,可望降低病死率。

2 脓毒症相关肝损伤的发病机制

国内外对脓毒症伴肝损伤的发生机制进行了较多的研究,但目前尚未完全阐明。曾红科等^[9]曾对脓毒症时肝功能不全的机制进行了较为系统的阐述,肝细胞损害可导致肝功能不全,但非实质细胞的异常在肝功能不全的发生发展中也具有重要意义,特别是Kupffer细胞具有十分重要的意义。

2.1 肝细胞坏死 肝细胞坏死是肝功能不全的一种常见的病理基础,在脓毒症动物模型及脓毒症死者尸检中均可见到明显的肝细胞坏死。近来的研究通过脓毒症动物模型观察到了肝细胞点状坏死、气球样变性、脂肪变性等病理改变^[10]。Hotchkiss^[11]等在20个ICU脓毒症死者尸检中发现,肝中心静脉旁可见局灶性肝细胞坏死,推测可能与该区域对缺血缺氧敏感有关。在脓毒症早期,肝功能不全的发生机制较为复杂,与内毒素直接攻击,通过细胞因子作用和氧化应激有关。脓毒症是一种炎症-抗炎反应综合征,某些过度表达的炎性介质可直接或间接造成肝组织的损伤,其中TNF是最为关键的细胞因子,激活的Kupffer细胞释放的TNF直接对肝细胞产生细胞毒作用,还可以诱生其他炎性介质如IL-6,IL-8,IL-1等产生生物放大效应。脓毒症中肝细胞局灶和点状坏死可能还与微循环紊乱所致的纤维蛋白血栓形成有关。脓毒症时细菌及其毒素直接作用与吞噬细胞,引起呼吸爆发,通过增加NADPH氧化酶,使自由基生成增多,直接造成肝组织损伤。

2.2 肝细胞凋亡 Haendeler等^[12]利用猪脓毒症休克模型观察了肝细胞凋亡的情况,假手术组凋亡率有轻度的升高,为对照组的 $(166 \pm 14)\%$,但脓毒症组升高更明显,达到 $(295 \pm 11)\%$ 。而且在脓毒症组肝细胞凝胶电泳时可检出DNA片段,出现细胞凋亡典型的“Ladder”带(梯状带)。各种不同的细胞凋亡诱导因素作用于肝细胞后可转化为细胞凋亡信号,并通过胞内

不同的信号传导途径,激活细胞死亡程序,导致细胞死亡。凋亡肝细胞丧失了正常结构和生理功能,本身就可引起肝功能障碍;其次,凋亡肝细胞还可发生继发性坏死而加重肝功能的急性损害。Slee 等^[13]通过 Bcl-2 转基因阻止脓毒症相关细胞凋亡,推测线粒体损伤是脓毒症时细胞凋亡的重要机制,Caspase-3 是最重要的凋亡蛋白效应酶。国内外研究发现氧化损伤是肝细胞凋亡的重要机制,与 TNF 等炎症因子密切相关。脓毒血症时引起呼吸爆发使自由基生成增多,通过多种途径加速细胞凋亡相关基因的表达诱导细胞凋亡。氧化应激还可通过线粒体体膜的损伤启动线粒体损伤机制。脓毒症时炎症因子失衡、微循环障碍、细胞缺血缺氧、能量代谢障碍、氧化应激是肝细胞凋亡的诱导因素,其中 TNF 是最重要的炎性介质,可通过多条传导通路启动细胞凋亡。

2.3 肝细胞再生障碍 成人肝细胞具有良好的增生潜力,在肝叶切除、肝移植及毒素损害后肝脏可以很快再生修复。动物实验表明,肝细胞增生能力与某些细胞因子刺激有关,IL-6 减少,TNF 增多可削弱肝细胞增生能力。脓毒症时炎症-抗炎介质失衡可能导致肝细胞增生能力减退。Yoram^[14]等认为,爆发性脓毒症导致肝细胞再生能力几乎丧失,这是其肝功能不全的主要原因。

2.4 肝细胞微循环障碍 肝细胞微循环障碍是脓毒症发生肝功能不全的又一原因。脓毒血症早期,即使在高循环状态下心输出量和肝内脏血流不减少甚至增多情况下,依然存在肝内脏血管床的局部灌注不足和肝功能下降,其具体机制尚未完全阐明。有研究结果显示内皮素-1(ET-1)是脓毒症时肝脏微循环障碍的重要原因之一。Baveja R^[15]通过盲肠结扎穿孔(CLP)鼠模型给予外源性 ET-1 观察到腹部脓毒血症肝微循环状态变化,CLP 组与假手术组相比可见明显的肝窦内皮细胞的收缩,窦内血流阻力升高。ET-1 对肝窦内皮细胞的主导作用是收缩,通过其受体 ET-A,ET-B 起作用,刺激 ET-A 起收缩作用,刺激 ET-B 可分别通过 ET-B2,ET-B1 产生收缩和舒张双重作用。而脓毒症时肝窦内皮细胞 ET-B2 占优势可能是窦内血流阻力升高的原因之一;同时微循环反应性的改变与舒血管物质和缩血管物质失衡有关。血小板集聚、中性粒细胞黏附亦是肝微血管血流阻塞的原因。静息状态下,白细胞及肝窦内皮细胞均仅表达少量黏附分子,脓毒症时白细胞在黏附分子 P-选择素和其配体介导下,沿肝窦内皮细胞滚动,肝窦内皮细胞和白细胞在 TNF,白介素等作用下进一步激活,肝窦内皮细

胞 P-选择素、VCAM-1 表达的增加使肝窦内皮细胞和白细胞在增多的黏附分子介导下牢固黏附。同时肝内微血管分流亦可能是引起肝微循环障碍的原因。脓毒症发展过程中,高循环状态后低动力状态的发生,肝脏器官水平灌注不足,加重了原有的微循环缺血缺氧。

2.5 肝细胞能量代谢障碍 脓毒症时单纯病理结构的改变似乎很难解释相对严重的肝功能障碍,尸检发现^[11]即使是并发严重肝功能不全导致患者死亡的情况下,肝组织学检查常常并无异常,或仅有极少量的肝细胞坏死或凋亡。临床研究显示,脓毒症的严重程度、合并器官功能障碍的发生和患者的预后与线粒体功能、细胞内 ATP 浓度密切相关。基于现有的研究 Singers^[16]提出:脓毒症早期导致的器官功能障碍主要是功能性的而非结构上的异常,实际上并没有发生严格意义上的器官功能衰竭,相反是一种潜在的保护机制。器官功能不全是由线粒体活性下降、氧化磷酸化水平降低和细胞代谢下降引起,可能与脓毒症时激素和炎症介质的改变有关。激素对线粒体功能的影响目前研究尚不多,已知线粒体膜上存在糖皮质激素受体和甲状腺素受体^[17],该两种激素可能对线粒体功能发挥调节作用。目前的研究多认为 NO 是致线粒体功能障碍的重要原因之一,TNF,LPS 刺激肝 Kupffer 细胞和淋巴细胞,内源性 NO 产生增多,NO 抑制呼吸链具有电子传递功能的酶复合体 I 和复合体 IV^[18],同时由于肝线粒体膜还原型谷胱甘肽减少对线粒体的保护作用减弱,影响细胞内氧化磷酸化和 ATP 的合成。

2.6 肝 Kupffer 细胞与肝功能障碍 肝脏是全身最大的网状内皮系统,肝脏 Kupffer 细胞具有强大的中和、灭活和清除毒素的作用,同时它还会产生一系列生物活性物质和各种细胞因子,其在脓毒症与肝细胞损害和肝功能障碍中具有重要的调控作用。脓毒症时吞噬细菌或菌体成分及在全身免疫系统激活下,Kupffer 细胞活化,对肝细胞产生损害作用,促进肝功能不全的发生,主要机制为:产生活性氧直接损害肝细胞;产生多种细胞因子,如 TNF- α 、IL-1,IL-6,IL-10 等,特别是 TNF 主要由 Kupffer 细胞产生,也是脓毒症时最早释放且起关键作用的介质,因此 TNF- α 主要由 Kupffer 细胞产生,也是脓毒症时最早释放且起关键作用的介质,因此 TNF- α 在肝脏中的含量较其他组织多,它可对其他细胞因子起生物放大作用、诱导肝细胞产生 NO,通过多种途径影响肝脏的结构和功能;释放组织因子,启动凝血途径,引起凝血,使肝微循环障碍,损害肝脏。最近 Keller 等^[19]利用去除 Kupffer 细胞动物模型发现它还通过促进环氧化酶-2(COX-2)表达而造

成肝细胞结构破坏和功能障碍。同时脓毒血症 Kupffer 细胞功能障碍可导致肠源性内毒素血症的发生,加重脓毒症和肝功能损害,形成恶性循环。

2.7 肝星形细胞与肝功能障碍 肝星形细胞,约占肝细胞总数的 5%,存在于肝脏的 Disse 间隙。主要储存和代谢维生素 A、合成分泌少量细胞外基质(ECM)、调节肝窦内径。当肝星形细胞受刺激过度激活,能合成除 V 型胶原外的几乎所有 ECM 成分,参与肝纤维化的形成。Sener 等^[20]在 CLP 鼠模型中观察到实验组动物肝内胶原含量明显高于对照组,说明肝纤维化可能是脓毒症致肝功能不全的一个原因。有研究表明脓毒症时 LPS 直接刺激肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞和肝星形细胞,使 ET-1 合成释放增多。ET-1 激活促有丝分裂蛋白酶实现对肝星形细胞的增殖效应。肝星形细胞在脓毒症急性期肝功能不全中所起作用目前尚无更多明确直接证据,有待进一步研究证实。

3 脓毒症相关肝损伤的临床表现

脓毒症合并肝损伤多表现为血清转氨酶和碱性磷酸酶升高、轻至中度高胆红素血症,伴或不伴低蛋白血症,以及凝血指标的异常,但是极少有进展为肝性脑病的。

3.1 蛋白质代谢障碍 脓毒症致肝实质细胞减少和能量代谢的障碍可能使蛋白合成减少,引起低蛋白血症,凝血因子和抗凝系统蛋白质合成减少。然而脓毒症体内研究则显示,肝脏对白蛋白和急性期反应蛋白的合成均增加^[21]。急性短程患者由于肝脏的强大代偿作用和白蛋白半衰期长达 17~21 d 等特点,血浆白蛋白水平并非急性肝损伤的敏感指标水平。

3.2 胆汁分泌排泄障碍 由于各种原因使肝细胞对胆红素的摄取、运载、脂化和排泄等任何一环功能障碍时均可产生黄疸。血清总胆红素 > 20.5 mmol/L 有临床意义。脓毒症增高的细胞因子如 TNF- α 、IL-1, IL-6 等是导致胆汁淤积的主要因素^[22]。体内实验证实:抗 TNF- α 抗体明显阻止内毒素血症所致的胆盐排泄减少,肝细胞在体外内毒素下培养也显示 TNF- α 与减少的 Na⁺-K⁺-ATP 酶依赖胆红素摄取呈时间-剂量依赖关系^[23]。另有研究认为,肝细胞膜上胆红素转运载体的表达减少和功能障碍亦是胆汁淤积的一个原因^[22]。

3.3 凝血功能障碍 脓毒症重要病理生理机制之一就是全身凝血系统活化,抗凝血因子消耗,纤溶系统受抑,内皮损伤和炎症反应。脓毒症肝功能不全,抗凝血酶(AT)HS 系统、蛋白 C(PC)系统在肝脏合成受阻,参与了脓毒症凝血功能障碍的发生。凝血酶原时间已常

规作为监测急性肝细胞功能障碍的有用指标。

3.4 肝脏清除功能障碍 肝脏的清除功能与其生物转化功能和微循环灌注有关。损害的肝细胞降低了肝脏的这种能力。Lee 等^[24]发现动物 CLP 后 24 h 可见明显细胞色素 P₄₅₀ 浓度下降,且与膜系统的脂质过氧化密切相关,提示膜脂质过氧化引起的细胞色素 P₄₅₀ 减少是脓毒症肝药物代谢障碍的原因之一。肝细胞损害、Kupffer 细胞功能抑制,亦导致肝解毒功能障碍。脓症患者肝脏清除功能障碍常可导致药物性肝损害的发生,而脓症患者临床治疗中又需要大量的药物,故临床治疗脓毒症时药物性肝损害的情况应该引起高度重视,并进一步深入研究。

4 脓毒症相关肝损伤的中医药治疗思路

中医学虽无脓毒症的概念,但脓毒症根据中医学理论,应该属于热毒症范畴,热毒炽盛,邪实正虚,预后不佳。结合现代研究,脓毒症合并肝损伤以黄疸为主要表现,应属于中医学黄疸中的“急黄”,《金匱要略》曰:“脾色必黄,瘀热以行”。隋·巢元方《诸病源候论》谓:“因为热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在倾刻,故云急黄也”。脓毒症相关肝损伤总体上属于黄疸范畴,故以湿热为主要病因,但又与病毒性肝炎等所致黄疸有所不同,本病的特点是热毒炽盛,进展较快,极易耗伤气阴,故中医治疗应该抓住本病热、毒、瘀三大特点,注重清热解毒、活血化瘀。Kupffer 细胞在本病的发生中具有重要的作用,而 Kupffer 细胞从中医学角度,应该属于三焦的范畴,因此,清利三焦应该作为重要的治法。同时,中医学认为,黄疸的发生病位在脾,脾胃为气血生化之源,健脾固本也应该是脓毒症虚证应该考虑的问题。脓毒症西医治疗原则是液体复苏,而大量液体的输注必然会对水液代谢造成一定的影响,而药物性肝损伤也可能加重脓毒症相关肝损伤,因此用药应该充分考虑到不良反应。同时,也进一步说明,本病的中医治疗应该考虑到三焦气化,使水湿之邪得以出路,这也正合乎中医利湿退黄的治疗方法。关于脓毒症相关肝损伤的中医病因病机及治法等问题,尚有待开展大样本的前瞻性研究进行验证,以上仅就现代医学的研究基础提出本病的初步治疗思路,尚有待深入研究。

参考文献

- [1] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.
- [2] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 194-198.
- [3] Nisha C, Arun J S. Sepsis-induced cholestasis [J]. Hepatology, 2007, 45

- (1):230-240.
- [4] 刘一娜, 马晓春. 脓毒症相关肝损伤 49 例临床分析[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(11): 916-918.
- [5] Clifford SD, Maurizio CE, Andrew O, et al. Sepsis-induced cholestasis, steatosis, hepatic injury, and impaired hepatocellular regeneration are enhanced in interleukin-6[J]. Crit Care Med, 2006, 34(10): 2613-2620.
- [6] 崔金玲, 任新生. 脓毒症发生早期肝功能障碍的临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2007, 12(4): 251-252.
- [7] Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, et al. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes[J]. Crit Care Med, 2001, 29(Suppl7): S42.
- [8] Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, et al. Jaundice in critical illness: Promoting factors of a concealed reality[J]. Intensive Care Med, 2006, 32: 267.
- [9] 曾红科, 江稳强. 脓毒症时肝功能不全[J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 11-15.
- [10] Muftuoglu MA, Aktakin A, Ozdemir NC. Liver injury in sepsis and abdominal compartment syndrome in rats[J]. Surg Today, 2006, 36(6): 519-521.
- [11] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD. Apoptotic cell death in patients with sepsis shock and multiple organ dysfunction[J]. Crit Care Med, 1999, 27: 1230-1251.
- [12] Haendeler J, Messmer UK, Brune B, et al. Endotoxic shock leads to apoptosis in vivo and reduces Bcl-2[J]. Shock, 1996, 6(6): 105-109.
- [13] Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Executioner caspase-3, -6 and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis[J]. Biol. Chem, 2001, 276: 7320-7326.
- [14] Yoram G, Weiss LB, Patrick KK, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rat[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280: G968-G973.
- [15] Baveja R, Kresge N, Ashburn JH, et al. Potentiated hepatic microcirculatory response to endothelin-1 during polymicrobial sepsis[J]. Shock, 2002, 18(5): 415-422.
- [16] Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated metabolic response to overwhelming systemic inflammation[J]. Lancet, 2001, 361: 515-518.
- [17] Scheller K, Seibel P, Sekeris CE. Glucocorticoid and thyroid hormone receptors in mitochondria of animal cells[J]. Int Rev Cytol, 2003, 222: 1-61.
- [18] Brealev D, Karyampudi S, Jacques TS, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001, 286: 8191-8197.
- [19] Keller SA, Paxian M, Lee SM, et al. Kupffer cell ablation attenuates cyclooxygenase-2 expression after trauma and sepsis[J]. J Surg Res, 2005, 124: 126-133.
- [20] Sener G, Arbak S, Kurtaran P, et al. Estrogen protects the liver and intestines against sepsis-induced injury in rats[J]. J Surg Res, 2005, 128(1): 70-78.
- [21] O'Leary MJ, Ferguson CN, Rennie MJ, et al. Sequential synthesis changes in vivo muscle and liver protein and plasma rat and tissue glutamine levels in sepsis in the rat[J]. Clin Sci, 2001, 101(3): 295-304.
- [22] Moseley RH. Sepsis and cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2004, 8: 183-191.
- [23] Whitins JF, Green RM, Rosenluth AB, et al. Tumor necrosis factor decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis[J]. Hepatology, 1995, 22(1): 1273-1278.
- [24] Lee SM, Park MJ, Cho TS, et al. Hepatic injury and lipid peroxidation during ischemia and reperfusion[J]. Shock, 2000, 13(4): 279-281.

(2014-02-17 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 290 页)

正虚邪伏的中医病机^[11], 具有通过调节感染引起的炎症反应和免疫紊乱达到增强临床抗耐药菌感染疗效的潜力与优势, 值得进一步研究。

参考文献

- [1] 曹彬. 多药耐药革兰阴性菌肺炎的抗感染治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 7(1): 3-5.
- [2] 孙景勇, 倪语星, 汪复, 等. 2007 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 192-195.
- [3] 许宏涛, 宣天芝, 陶凤荣, 等. 3 种非发酵革兰阴性杆菌 5 年的分离率及耐药趋势回顾[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(3): 219-221.
- [4] 蒋培余. 中药抑制逆转细菌耐药性的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(10): 53-55.
- [5] 刘莎, 符州. 黄芪的免疫调节作用及其临床应用[J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(4): 203-206.
- [6] 胡琴, 陆学东, 陈群. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(3): 358-360.
- [7] 夏金尧, 左国营, 王根春, 等. 滇产中草药体外抗产超广谱 β -内酰胺酶耐药大肠埃希菌的筛选研究[J]. 西南国防医药, 2009, 19(7): 664-666.
- [8] 肖洋, 黄红兰, 华芳. 五倍子对铜绿假单胞菌 R 质粒消除作用的实验研究[J]. 微生物学杂志, 2003, 23(2): 55-56.
- [9] 席清平, 唐荣银, 王秦芳, 等. 五倍子在人工口腔中抗菌斑生物膜作用的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2004, 14(3): 148-150.
- [10] 高洁, 刘清泉, 田金洲, 等. 芪归银方对耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药作用的影响[J]. 中医杂志, 2012, (16): 1408-1411.
- [11] 高洁, 刘清泉, 马群, 等. 从伏邪理论看耐药菌感染[J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 536-538.

(2014-02-17 收稿 责任编辑: 洪志强)