

脓毒症急性肾损伤的发病机制和中医治疗

狄浩然^{1,2} 卢幼然² 吴彦青² 张磊^{1,2} 邵飞² 吕小琴² 郭玉红^{2,3,4} 刘清泉^{2,3,4}

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 3 北京中医医院顺义医院,北京,101300; 4 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010)

摘要 脓毒症是指因感染引起的全身炎症反应,随着病情的加重可发展为严重脓毒症、脓毒症休克、多脏器功能不全等。脓毒症急性肾损伤十分常见,脓毒症急性肾损伤的发生存在多种复杂的机制。目前针对脓毒症急性肾损伤尚未取得理想疗效,积极寻找中西医结合治疗脓毒症肾损伤的方法尤为迫切。中药以单体和复方治疗脓毒症均取得一定进展,有待进一步结合现代医学共同应对脓毒症急性肾损伤的挑战。

关键词 脓毒症;急性肾损伤;中医药;炎症反应;中西医结合;治疗进展;中药单体;中药复方

Advances in the Pathogenesis of Acute Kidney Injury in Sepsis and the Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment

Di Haoran^{1,2}, Lu Youran², Wu Yanqing², Zhang Lei^{1,2}, Shao Fei², Lyu Xiaoqin², Guo Yuhong^{2,3,4}, Liu Qingquan^{2,3,4}

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 3 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Hospital, Beijing 101300, China; 4 Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing 100010, China)

Abstract Sepsis resulted from a host's systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to infection, with the deterioration of the disease it will develop into severe sepsis, septic shock, multiple organ dysfunction and other serious consequences. Sepsis acute renal injury is familiar, and the occurrence of acute renal injury sepsis exists a variety of complex mechanisms. Nowadays, acute renal injury for sepsis has not achieved effective treatment yet, and the actively looking for Chinese and western medicine treatment of sepsis kidney injury method is particularly urgent. Chinese medicine single and compound treatment of sepsis have made some progress, to be further combined with modern medicine to deal with challenge of acute renal injury sepsis.

Key Words Sepsis; Acute kidney injury; Traditional Chinese medicine; Inflammation; Combination of Chinese traditional and western medicine; Treatment progress; Chinese medicine single; Chinese herbal compound

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.061

脓毒症(Sepsis)是感染引起的失调的宿主反应而导致危及生命的器官功能障碍疾病^[1]。脓毒症是目前导致临床危重患者死亡的最主要疾病之一。相关研究表明,近20年来脓毒症发病率已由8.27/万人上升至24.04/万人,严重脓毒症的患病率平均每年增加13.0%~13.3%。脓毒症的全球死亡率高达28%,其病死率正以5.6%的速度逐年上升,已成为危害人类健康的主要因素。在美国严重脓毒症的死亡率更是高达30%~50%^[2-4]。我国研究显示,2004年12月至2015年11月10家外科ICU主要患者严重脓毒症的发生率为8.68%^[5]。脓毒症的病理生理机制非常复杂,危重患者往往发生多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS),其中肾脏是最常受累的器官之一^[6]。

急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI),既往被称为急性肾衰竭(Acute Renal Failure, ARF),是指肾功能突然下降,但病程在3个月以内一组临床综合征^[7]。脓毒症是引起AKI最常见的原因,称为脓毒症急性肾损伤(Sepsis-induced AKI or Septic, AKI),国外一项研究对1753例脓症患者进行统计,发现脓症患者AKI的发生率为47.5%,脓毒症AKI住院病死率明显高于非脓毒症性AKI(70.2%比51.8%, $P < 0.001$)^[8]。脓毒症是AKI发生的最主要原因,30%~50%的脓症患者发生AKI,且脓毒症AKI约占所有病因引起AKI的50%^[9-10]。AKI的发生与感染的严重程度呈正比,在感染性休克患者中患病率高达51%^[8,11]。脓毒症AKI患者具有更紧急的入院情况、更多的并发症和更高的危险评分,

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划专项(ZYLX201611);北京市属医院科研培育计划项目(PZ2016001)

作者简介:狄浩然(1992.12—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合急危重症医学,E-mail:784062133@qq.com

通信作者:郭玉红(1976.03—),女,硕士研究生,副主任医师,副教授,研究方向:中西医结合诊治危重病,E-mail:docgyh@163.com

是患者死亡的独立危险因素之一,ICU 内需血液透析治疗的脓毒症 AKI 患者的生存率仅为 13.8%^[9-10,12-17]。严重脓症患者并发 AKI 的概率更高且患者的预后更差。因此,积极保护肾脏能有效降低脓毒症患者的发病率及死亡率。抗生素作为脓毒症治疗的关键药物,在过去的几十年中有了长足发展,但仍无法改变脓毒症的高致死率^[18]。究其原因,目前的治疗方法虽能为机体提供相应的支持,并有效控制感染,但并不能有效控制由感染启动的 AKI。

尽管的致死率居高不下,但其机制目前尚不完全清楚。由于难以及时且连续地对脓症患者进行肾穿刺活检术,从而阻碍了我们对脓毒症 AKI 的发生、发展及肾脏病理生理机制的了解^[12,19]。目前研究表明,脓毒症 AKI 的发病与多因素相关,包括了脓毒症时血流动力学改变造成肾缺血再灌注损伤,肾脏细胞凋亡、内毒素或内毒素样物质诱发的复杂的炎症反应,IL-18、NO 等炎症因子的产生,和免疫网络反应、内皮功能紊乱、坏死细胞致肾小管阻塞,以及凝血功能障碍而致肾小血管微血栓广泛形成等^[20-25]。而相关研究表明,Cys C、NGAL、KIM-1、IL-18、Netrin-1 可以作为检测 AKI 早期的、敏感的特异性指标,有助于 AKI 的早期诊断^[26-30]。

1 脓毒症 AKI 发病机制及生物标志物

1.1 脓毒症 AKI 发病机制 AKI 是一种由多种机制参与的复杂的病理生理过程,目前学者们公认缺血再灌注损伤是其发病机制之一。主要通过以下致病机制参与 AKI 的发生^[31-33]。

1.1.1 肾血流动力学改变 肾血管内皮细胞损伤时,血管通透性增加,血管收缩活性物质表达上调,血管扩张活性物质表达下调,导致肾脏血管舒缩功能障碍,肾脏缺血灌注不足,最终致肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)下降,肾功能损伤。

1.1.2 肾小管损伤 肾小管上皮细胞刷状缘脱落,极性丧失和骨架完整性破坏,上皮细胞坏死和凋亡,坏死的细胞脱落堵塞肾小管,导致小管液返漏,GFR 下降,而同时代偿细胞去分化、迁移和增殖,最终修复小管损伤。

1.1.3 肾血管内皮细胞损伤 内皮损伤时,粘附分子表达上调,致单核细胞、中性粒细胞与内皮细胞粘附,并通过损伤的内皮细胞游离至肾间质,分泌炎症因子(IL-18, TNF- α , ICAM-1 等)和单核细胞趋化因子(MCP-1)等,导致肾间质炎症细胞浸润,启动炎症级联反应,最终损伤肾小管,而炎症反应又可通过呼

吸爆发机制引起细胞凋亡,从而加重肾脏损伤。

1.2 脓毒症 AKI 生物标志物 脓毒症 AKI 生物标志物的研究一直是临床讨论的热点。对于当前临床医师而言,脓毒症 AKI 的早期预测、早期诊断尤为重要。但是传统的肾损伤指标(如 SCr、尿量)具有明显滞后性且受到诸多因素影响。因此,研究者逐渐投入到新型肾损伤标志物的研究中。近年来陆续报道了一些可以早期预测、诊断 AKI 的生物标志物,其中 Cys C、KIM-1、NGAL、IL-18、Netrin-1 等是最为常见的几种。

1.2.1 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C) 又称胱抑素 C,可经肾小球自由滤过,且不被肾小管排泄,在近曲小管被重吸收并降解。因其基本不受年龄、性别、肌肉体积、饮食等因素影响,故测定值较为稳定、可靠。有研究指出,危重病患者血清 Cys C 比血肌酐(SCr)改变提前 1~3 d,能更精确、迅速地反映肾损伤^[34]。王春波等^[35]研究发现,血清 Cys C 在 AKIN I 期患者诊断中的灵敏度较高(85%),明显高于 SCr 的灵敏度(70%),但在 AKI II、III 期的差异无统计学意义,可以认为 Cys C 在早期诊断重症患者出现 AKI 的敏感性上提供证据。

1.2.2 尿肾损伤分子-1(KIM-1) 近年来尿肾损伤分子-1(Kidney Injury Molecule-1, KIM-1)作为早期 AKI 生物标志物受到关注,Liangos 等^[36]研究显示,发生 AKI 患者的尿 KIM-1 在心脏术后 2 h 即开始升高,它预测 AKI 的灵敏度为 92%、特异度为 58%,是较好的标志物。KIM-1 可能作为一种无创、迅速、灵敏、特异和准确的标志物检测早期 AKI。还有研究指出脓毒症 AKI 患者尿 KIM-1 的表达较正常人或脓毒症非 AKI 患者显著增加,其增加幅度与 AKI 的严重程度呈正相关,尿 KIM-1 可以作为检测脓毒症 AKI 的敏感指标^[28]。相关实验研究证明,尿 KIM-1 的检测是早期诊断 AKI 的敏感指标,尿 KIM-1 与多数临床传统使用的生物学指标比较在 AKI 的诊断中表现出更高的灵敏度和特异度^[37-38]。

1.2.3 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL) NGAL 是一种在人体组织中低表达的多肽,在肾缺血或肾毒性损害时表达显著上调,高表达于受损的肾小管,在肾损伤 3 h 后即可于尿液中检测出来,故可作为 AKI 早期敏感且特异的指标。国外学者观察了 196 例体外循环术后患儿,其中 99 例患儿术后出现 AKI,其尿 NGAL 水平在术后 2 h 升高至基础值的 15 倍,4~6 h 后达 25 倍,而 SCr 在术后 1~3 d 才出现升高,指出尿 NGAL 水平不仅诊断早

期 AKI 的灵敏度和特异度较高,而且还与 AKI 的严重程度及预后有着密切联系^[39]。

1.2.4 白细胞介素-18(IL-18) IL-18 是近年来新发现的重要促炎因子之一。在 AKI 患者尿液中过表达,而在其他肾脏疾病患者尿中很难观察到明显变化。脓毒症患者的血 IL-18 升高明显。国外相关一项研究观察了 ICU 内发生的 138 例 AKI 患者,结果表明 IL-18 较 SCr 提前 1~2 d 升高,更早期、敏感地反映肾损伤变化^[26]。Liang 等^[40]的研究也指出,尿 IL-18 水平有助于诊断 AKI。

1.2.5 神经轴突导向因子(netrin-1) 神经轴突导向因子(netrin-1)是与层粘连蛋白相关的分泌蛋白,通过与免疫球蛋白样跨膜受体结合,而发挥多种生物学功能。Wang 等^[41]研究表明肾组织不仅是 netrin-1 高表达的脏器之一,而且当肾脏受到损伤时,netrin-1 以保护性因子的方式存在。Reeves 等^[30]和 Ramesh 等^[33]指出,尿 netrin-1 可作为早期 AKI 的预测和诊断指标。

AKI 发生后,会促进和加重其他脏器的损伤,导致多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS),增加死亡率。但对于脓毒症 AKI 的发病机制,目前研究尚未明确,导致脓毒症 AKI 死亡率居高不下,已成为危重病医学的突出难题。因此,我们应寻找更为有效的治疗方案保护肾脏功能,使患者的肾损伤因子的有所改变,从而降低脓毒症 AKI 的死亡率。

2 脓毒症急性肾损伤的中医治疗进展

2.1 脓毒症的中医病因病机 古代中医典籍中虽无脓毒症的病名,但是历代医籍中不乏对脓毒症证候特点及诊治的描述,本病应归属于中医伤寒、温病的范畴^[42]。而中医古籍中“脓毒症急性肾损伤”的病名更是不曾出现,但根据 AKI 以尿量逐渐减少甚则无尿(或见恶心呕吐、水肿等)为主的临床表现,多数当代医家认为与中医的“关格”“水肿”“癃闭”相类似。早在 20 世纪 70 年代,以王今达教授为代表的中西医结合学者,通过大量临床研究,提出了对严重感染,应采用“细菌—毒素—炎性因子”并治的学说,总结为脓毒症治疗的“三证三法”,即毒热证和清热解毒法、瘀血证和活血化瘀法、急性虚证和扶正固本法,使脓毒症的病死率在一定程度上有所降低,显示了中西医结合在治疗脓毒症中的领先地位^[43]。刘清泉教授通过大量临床观察,总结前人经验,提出脓毒症的病机为“正虚毒损,瘀滞络脉”,是因“正气虚于一时,邪气暴盛而突发”而发病^[44]。从

诸位医家对脓毒症病因病机认识中可以看出,脓毒症内因与外因并存,正气亏虚是发病的内因,又复因毒、热、瘀等外因,最终导致气血阻滞,脏腑功能失调。

2.2 脓毒症急性肾损伤的中医治疗进展

2.2.1 中药单体成份治疗脓毒症急性肾损伤的研究 目前中药单体成分治疗脓毒症急性肾损伤,主要选取具有清热解毒、活血化瘀、利尿消肿功效的中药,进行主要成份的研究。

川芎嗪可以减轻机体过度的炎症反应,改善组织器官的微循环,阻止 AKI 的进展,对脓毒症所致的 AKI 有预防和治疗作用^[45]。杨梅等^[46]发现灯盏花素对脓毒症大鼠 AKI 有明显的保护作用,其机制可能与改善肾脏微循环及提高抗氧化酶活性、减少氧化产物生成有关。吴孟娇等^[47]通过建立小鼠盲肠结扎穿孔法(CLP)脓毒症模型研究,发现虎杖苷对脓毒症诱导的 AKI 有明显的保护作用,该作用机制可能与其抑制促炎因子 IL-6 释放及肾脏 iNOS 表达有关。郑佳佳等^[48]实验发现积雪草苷可以降低脓毒性小鼠死亡率,且剂量依赖性地减轻肾脏组织损伤,可降低血清 BUN、Cr、IL-6 水平及肾脏中 iNOS 蛋白水平。佟苏东等^[49]发现苦碟子通过抗氧化应激,对大鼠肾脏可起到保护作用,表现为增强 SOD 活力、减少 MDA 形成。益母草碱能够显著抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等炎性因子,使肾脏病理学损伤减轻,从而改善肾功能,起到保护脓毒症肾损伤的作用^[50]。

2.2.2 中药复方治疗脓毒症急性肾损伤的研究

中药复方治疗脓毒症急性肾损伤常用 4 类:清热解毒方、活血化瘀方、通腑攻下方、益气扶正方。

清热解毒方常用代表方为清瘟败毒饮、清热救阴汤等。清热解毒方具有清热解毒和通里攻下的双重作用机制,能够抵抗内毒素的致炎作用,降低脂多糖结合蛋白和单核细胞趋化因子-1 水平,减轻脓毒症引起的主要脏器损害,从而降低脓毒症大鼠的死亡率^[51]。清瘟败毒饮中西医结合治疗脓症患者可改善其循环灌注功能,保护肾功能,增加单位时间尿量,降低血乳酸水平,并对 PAR 有改善作用,进一步提高患者的临床疗效,显示清瘟败毒饮对脓毒症具有“多环节伙”“多靶点”的“集束化”治疗作用^[52]。清热救阴汤能够降低细菌内毒素及炎性因子的释放,全身炎症反应综合征(SIRS),抑制过度的炎症反应,从而减轻肾脏的炎症反应,进而有效地保护肾脏功能,改善患者的预后^[53]。

活血化瘀方能改善微循环,阻断异常的凝血功能,明显改善脓毒症 AKI 的预后。活血化瘀方常用的有血必净、疏血通等。血必净是赤芍、川芎、丹参、红花、当归等活血化瘀药提取物,是王今达教授在“菌、毒、炎”并治理论指导下研制的活血化瘀重要代表药。张继翱等为探讨血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症反应因子的影响,采用随机对照试验,发现血必净注射液可以有有效的保护脓毒症所致 AKI 患者的肾功能,并可改善患者病情及预后。其主要机制可能与血必净注射液能够同时下调促炎因子与抗炎因子水平,维持机体促炎-抗炎反应处于平衡状态,减轻炎症反应递质导致的损伤有关^[54]。疏血通注射液可以降低 BUN、SCr,使患者尿量明显增加,表明疏血通在改善脏器微循环灌注和全身血流动力学状态后,使肾脏灌注明显改善,从而使肾功能好转,降低 28 d 致死率^[55]。

通腑攻下方可以促进肠蠕动,以促使内毒素尽快从肠道排出,从而在一定程度上减轻脓毒症急性肾损伤患者的肾脏炎症反应。主要包括急肾宁保留灌肠、肾康注射液。张静^[56]通过设立对照组,观察急肾宁保留灌肠治疗脓毒症合并 AKI 的临床疗效,发现急肾宁保留灌肠配合西医常规治疗在恢复尿量及改善肾功能方面明显优于单纯的西医观察组。张敏等^[57]指出,肾康注射液能够通过抑制肾组织炎症反应、减轻氧化应激,减轻脓毒症大鼠 AKI。

益气扶正方可通过推动血液运行,改善脓毒症的血瘀状态,从而改善脓毒症所致 AKI 患者的肾功能。相关研究表明,参麦注射液联合中药大黄制剂,可改善脓毒症合并 AKI 患者的免疫功能指标,表现为 CD4⁺T 及 NK 细胞比例上升,CD8⁺T 细胞比例下降,IgA,IgU,IgM 水平升高;还能够明显降低血清 IL-6,IL-10 及 TNF- α 水平,作为减轻炎症反应的辅助治疗;并可在一定程度上降低脓毒症大鼠肌酐及胱抑素 C 水平,从而对脓症患者肾脏功能起保护作用,预防 AKI 的发生^[57-60]。健脾益肾理气中药鼻饲及蒙托石散保留灌肠能有效降低血清尿素氮、肌酐水平,降低尿蛋白,改善微循环,提升血红蛋白,有效改善及保护 AKI 患者的肾功能,延缓肾衰竭的进展,降低病死率。

中医药在感染性疾病中调节机体炎症反应免疫和清除内毒素等方面的作用已经得到广泛证实。我们应该充分利用中医药,进一步寻找和发现其他对脓毒症 AKI 临床防治有效的药物或者复方。不同中药在治疗脓毒症时,其对机体所产生的作用是不同

的,或调节免疫,或改善微循环,或抗炎抑菌等,这为今后研究中医药治疗脓毒症 AKI 提供了参考和依据,为开发新的防治脓毒症 AKI 中药复合制剂提供了新思路。所以,未来宜中西医充分结合,应用现代医学对病原体的特异性治疗,也使中医药因人施治、辨证论治的潜能得以发挥。

参考文献

- [1] Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [3] Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States [J]. Crit Care Med, 2013, 41(5): 1167-1174.
- [4] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [5] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China [J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2538-2546.
- [6] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3365-3370.
- [7] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204-212.
- [8] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3): 431-439.
- [9] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation [J]. Crit Care, 2008, 12(2): R47.
- [10] Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE [J]. Crit Care Med, 2007, 35(8): 1837-1843; quiz 1852.
- [11] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal problems in the critically ill cancer patient [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(6): 635-646.
- [12] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818.
- [13] Hoste EA, De Corte W. Epidemiology of AKI in the ICU [J]. Acta Clin Belg, 2007, 62 Suppl 2: 314-317.
- [14] Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(4): 1292-1298.

- [15] Medve L, Antek C, Paloczi B, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study[J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 43.
- [16] Parmar A, Langenberg C, Wan L, et al. Epidemiology of septic acute kidney injury[J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(12): 1169-1178.
- [17] Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241: 6-11.
- [18] Chang DW, Huynh R, Sandoval E, et al. Volume of fluids administered during resuscitation for severe sepsis and septic shock and the development of the acute respiratory distress syndrome [J]. *J Crit Care*, 2014, 29(6): 1011-1015.
- [19] Matejovic M, Chvojka J, Radej J, et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174: 78-88.
- [20] Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(2): 159-169.
- [21] Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4 Suppl): S198-203.
- [22] Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 1996-2002.
- [23] Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R38.
- [24] Pathak E, Mayeux PR. In vitro model of sepsis-induced renal epithelial reactive nitrogen species generation[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 115(2): 475-481.
- [25] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 3046-3052.
- [26] 王军宇, 李春盛. 血清胱抑素 C 与急性肾损伤[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(8): 892-893.
- [27] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J]. *Lancet*, 2005, 365(9466): 1231-1238.
- [28] 刘永峰, 邵义明, 姚华国, 等. 脓毒症患者肾损伤程度与肾损伤分子-1 表达水平的相关性研究[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(6): 507-509.
- [29] Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(9): 1145-1152.
- [30] Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): F731-738.
- [31] Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(1): 41-50.
- [32] Grenz A, Dalton JH, Bauerle JD, et al. Partial netrin-1 deficiency aggravates acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e14812.
- [33] Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: a novel universal biomarker of human kidney injury[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(5): 1519-1522.
- [34] Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3): 405-414.
- [35] 王春波, 韩彦辉, 李海霞. 血清胱抑素 C 在 ICU 危重患者急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. *临床急诊杂志*, 2013, 14(4): 159-161.
- [36] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(6): 423-431.
- [37] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 237-244.
- [38] Vaidya VS, Bonventre JV. Mechanistic biomarkers for cytotoxic acute kidney injury[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(5): 697-713.
- [39] Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3): 665-673.
- [40] Liang XL, Liu SX, Chen YH, et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study [J]. *Biomarkers*, 2010, 15(4): 332-339.
- [41] Wang W, Reeves WB, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): F739-747.
- [42] 刘清泉, 张伟, 姜良铎. 脓毒伤络、阻络病机与脓毒症[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(17): 199-200.
- [43] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11): 643-644.
- [44] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. *北京中医*, 2007, 26(4): 198-200.
- [45] 刘海华. 川芎嗪对脓毒症致急性肾损伤保护作用的实验研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [46] 杨梅, 张岩, 林锡芳, 等. 灯盏花素抑制脓毒症急性肾损伤的机制研究[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(11): 849-853.
- [47] 吴孟娇, 李晓会, 郑佳佳, 等. 虎杖苷对脓毒症致急性肾损伤小鼠的保护作用[J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2033-2036.
- [48] 郑佳佳, 张丽娜, 吴孟娇, 等. 积雪草苷对小鼠脓毒症致急性肾损伤的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(11): 1482-1485.
- [49] 佟苏东, 史国辉, 卢海源. 苦碟子对脓毒症急性肾损伤大鼠氧化应激反应的影响作用[J]. *陕西中医*, 2013, 34(5): 618-620.
- [50] 徐达良. 益母草碱对脓毒症小鼠肾损伤的保护作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [51] 刘洪斌, 吴成中, 李东华, 等. 清热解毒方对脓毒症大鼠的治疗作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2008, 14(6): 580-584.
- [52] 冷建春, 刘燕琴, 张晓云, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症患者血乳酸和胱抑素 C 影响的临床观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(03): 383-385, 394.

- 和 IL-6 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(11): 1399-1400.
- [39] 王震宇. 灯盏花素注射液治疗缺血性脑卒中 33 例[J]. 中医研究, 2000, 13(3): 32-33.
- [40] 李继英, 芦春宁. 丹参注射液对脑梗死患者 SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 江苏中医, 2001, 22(4): 14.
- [41] 闫瑞萍, 李宝栋, 王志勇. 不同剂量川芎嗪治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 73-74.
- [42] 李洪波, 任君, 吴星宇, 等. 银杏达莫注射液结合常规疗法治疗急性期缺血性卒中[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(4): 30-31.
- [43] 刘峻崎. 三种中药有效成分调控中风后星形胶质细胞的作用及其机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [44] 程启友. 脉络宁注射液治疗脑梗死临床分析[J]. 中国医学工程, 2012, 20(9): 174.
- [45] 吴婷, 张军, 周玲, 等. HPLC 同时测定脉络宁注射液中 8 种主要成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 101-105.
- [46] 张军, 陈玫, 居文政, 等. 脉络宁注射液中肉桂酸血药浓度的 LC-MS-MS 测定及人体药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1887-1891.
- [47] 杨蕊平. 脉络宁联用依达拉奉治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(8): 1012.
- [48] 肖灵辉, 骆俊. 脉络宁治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(5): 340-341.
- [49] 庞晓斌, 谢欣梅, 王保全, 等. 脉络宁对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性的影响研究[J]. 中成药, 2014, 36(7): 1346-1350.
- [50] 庞晓斌, 谢欣梅, 王海燕, 等. 脉络宁对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 721-725.
- [51] Wan D, Zhu HF, Luo Y, et al. Changes in synapse quantity and growth associated protein 43 expression in the motor cortex of focal cerebral ischemic rats following catalpol treatment[J]. Neural Regen Res, 2011, 6(18): 1380-1385.
- [52] Zhu HF, Wan D, Luo Y, et al. Catalpol increases brain angiogenesis and up-regulates VEGF and EPO in the rat after permanent middle cerebral artery occlusion[J]. Int J Biol Sci, 2010, 6(5): 443-453.
- [53] 谭灵莉, 崔丹丹, 祝慧凤, 等. 梓醇对脑缺血后神经血管单元构筑的影响[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1): 44-48.
- [54] 张明慧. 地黄饮子加减方对脑缺血再灌注模型大鼠细胞凋亡机制的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017: 33-35.
- [55] 雷亚玲, 刘擎, 罗翌. 中医药靶向神经血管单元治疗急性缺血性脑卒中的临床思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1276-1280.
- [56] Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2015, 26(4): 599-610.
- [57] 夏文广, 郑婵娟, 张璇, 等. “滋水涵木”针刺对局灶性脑缺血再灌注大鼠血管内皮生长因子、突触素表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(1): 14-18, 47.

(2018-04-08 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2083 页)

- [53] 钟鑫鑫. 清热救阴汤对脓毒症患者细胞因子及肾功能的影响研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [54] 张继翔, 李家瑞, 乔佑杰, 等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 天津中医药, 2016, (1): 13-17.
- [55] 董旭, 郭洁, 樊艳华, 等. 疏血通注射液对脓毒症休克患者肾功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(3): 262-264, 268.
- [56] 张静. 急肾宁保留灌肠治疗脓毒症合并急性肾损伤的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010: 1-49.
- [57] 张敏, 彭翔, 严斌, 等. 肾康注射液对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2015, 36(1): 110-113, 150.
- [58] 何聪, 王显雷, 王志刚, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(19): 1759-1761.
- [59] 何聪, 王显雷, 申丽旻, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症急性肾损伤患者炎症递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, (25): 2808-2809.
- [60] 申丽旻, 何聪, 王显雷, 等. 参麦注射液联合中药大黄制剂预防脓毒症大鼠急性肾损伤的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(13): 80-81.

(2017-07-20 收稿 责任编辑: 杨觉雄)