

# 从免疫紊乱角度探讨脓毒症与“阴阳交”的相关性

靳敏燕<sup>1</sup>, 胡渊龙<sup>1</sup>, 许一飞<sup>1</sup>, 侯超<sup>1</sup>, 刘影<sup>1</sup>, 阮栳坤<sup>1</sup>, 陈宪海<sup>2</sup>, 邱占军<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

**[摘要]** 脓毒症发病率和死亡率很高, 是临床的急危重症。免疫紊乱是其关键机制。近年来, 中医药在脓毒症免疫调节方面成为新兴的研究热点。基于免疫紊乱这一现代微观机制, 从病机认识、临床表现及传变脏腑三方面探讨了脓毒症与“阴阳交”的相关性, 认为可将脓毒症归属于中医“阴阳交”的疾病范畴, 并提出了“泻其热”“实其阴”的两大治疗原则, 从疾病传变、正气虚实、病理产物的堆积等方面综合考虑, 以清热解毒、益气养阴为主, 兼顾痰瘀等病理因素, 且全程需固护胃气, 慎用苦寒之品。

**[关键词]** 脓毒症; “阴阳交”; 免疫紊乱; 微观机制; 正邪交争

**[中图分类号]** R515.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0257-358X(2023)12-1250-06

**DOI:** 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.12.002

## Correlation between Sepsis and “Interaction of Yin and Yang” from the Perspective of Immune Disorder

JIN Minyan<sup>1</sup>, HU Yuanlong<sup>1</sup>, XU Yifei<sup>1</sup>, HOU Chao<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>1</sup>, RUAN Zhishen<sup>1</sup>, CHEN Xianhai<sup>2</sup>, QIU Zhanjun<sup>2</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

**Abstract** Sepsis is a critical emergency in clinic characterized by high morbidity and mortality rate. The major pathogenesis is immune disorder. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) applied for immunomodulation in sepsis has become an emerging hotspot. Based on the modern micro-mechanism of immune disorders, in this paper the correlation between sepsis and interaction of yin and yang in TCM were explored from three aspects: pathogenesis, clinical manifestations and transmission in viscera. Sepsis can be classified into the category of interaction of the yin and yang in TCM. Two major treatment principles, “purging heat” and “supplementing yin”, were proposed. Based on comprehensive assessment of disease

transmission, deficiency and excess of healthy qi, and accumulation of pathological products, clearing heat and detoxification, tonifying qi and nourishing yin are the major principle, assisted with treating other pathological factors such as phlegm and stasis. Throughout the treatment process, it is essential to protect stomach qi and the bitter and cold medicinals should be applied cautiously.

**[收稿日期]** 2023-02-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(编号: 82274320); 山东省自然科学基金项目(编号: ZR2020MH392)

**[作者简介]** 靳敏燕(1998—), 女, 山东聊城人, 2021 年硕士研究生, 研究方向: 中医药干预脓毒症脏器损伤的基础及临床研究。邮箱: jinminyanz @163.com。

**[通信作者]** 邱占军(1978—), 男, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事中医药干预脓毒症脏器损伤的基础及临床研究。邮箱: qiuzhj227@163.com。

**Keywords** sepsis; interaction of yin and yang; immune disorder; micro-mechanism; struggle between healthy qi and evil qi

脓毒症(sepsis)是由于宿主对感染的反应失调导致的危及生命的多器官功能障碍<sup>[1]</sup>。一项关于中国脓毒症的流行病学研究发现,脓毒症在重症加强护理病房(ICU)患者中的发病率20.6%,90 d死亡率35.5%,是临床急危重症<sup>[2]</sup>。越来越多的证据支持免疫紊乱在脓毒症中的核心作用<sup>[3]</sup>。临床实践表明单独采用现代医学的手段对于降低脓毒症患者的死亡率效果有限,以整体观念、辨证论治为特色的中医学治疗成为脓毒症免疫调节方面新兴的研究热点。目前,将中医理论与现代机制相结合是治疗脓毒症主要的研究方向。结合现代医学机制研究及中医典籍发现,中医学“阴阳交”与脓毒症的病理变化特点相契合,本文基于免疫紊乱这一现代微观机制,探讨阴阳交与脓毒症之间的相关性。

### 1 “阴阳交”的理论内涵

“阴阳交”见于《素问·评热病论》:“黄帝问曰:有病温者,汗出辄复热,而脉躁疾不为汗衰,狂言不能食,病名为何?岐伯对曰:病名阴阳交,交者,死也。”历代医家对“阴阳交”理论内涵有不同的认识<sup>[4]</sup>。王冰注云:“交,谓交合。阴阳之气不分别也”,认为“阴阳交”为外热邪气深入于里,阳热与阴精胶结不解,后世多种教材采用这种说法。章虚谷认为“阴阳交”的病机为正气衰竭,内外合邪而发病。有医家提出“阴阳交”是由阳热邪气亢盛导致阴液耗伤,而出现的一系列死证。如张介宾云:“汗者阴之液,身热脉躁者阳之邪……故曰阴阳交。”中医学常以“邪正斗争”“阴阳盛衰”来阐述疾病的发病机制及引起的病理变化,认为正胜邪退则病却,邪盛正虚则病进。笔者认为“阴阳交”的病机为阳热邪气侵入机体,阴精正气奋起抗邪,邪正交争剧烈,继而邪热亢盛,阴精正气耗竭,最终出现以汗出复热不能食、脉躁疾、狂言失志为临床表现的三种死候。正如杨上善所云:“阴阳交争,死之所由。”可见,“阴阳交”体现了由温热性疾病引起的危重症候,反映了在温热病发病过程中邪正斗争所产生的由实致虚、虚实夹杂的动态病理变化<sup>[5]</sup>。

### 2 免疫紊乱是脓毒症的关键机制

近年来,理解脓毒症的范式已逐渐从失控的

炎症反应转向存在于整个脓毒症发病过程中的免疫功能紊乱,包括免疫系统功能亢进和免疫抑制两个方面<sup>[6]</sup>。

在全身炎症反应的初始阶段,免疫细胞通过宿主模式识别受体识别外源性的病原体相关分子模式(PAMPs)或内源性的损伤相关分子模式(DAMPs),同时补体系统的激活使补体成分C3a和C5a被释放,大量的促炎性细胞因子和趋化因子产生,进一步激活免疫细胞,引起免疫系统强烈的应答反应,造成组织损伤及器官功能障碍<sup>[7]</sup>。其后,过度的炎症反应会影响到抗炎细胞因子,使其代偿性地增加,并对促炎性细胞因子的产生有一定的抑制作用,从而使免疫系统维持平衡。在脓毒症中,促炎和抗炎反应之间的平衡关系被扰乱,引起炎症级联瀑布效应,称为细胞因子风暴。

长期以来,脓毒症中过度的炎症反应和细胞因子风暴被认为是导致高死亡率的一个重要原因,并引入了治疗脓毒症细胞因子风暴的生物反应调节剂,然而其临床试验并未明显改善脓毒症相关的死亡率<sup>[8]</sup>。随后的研究发现,在脓毒症起始阶段即存在免疫抑制,包括了固有免疫和适应性免疫受损,其特点是释放抗炎细胞因子、免疫细胞凋亡、T细胞耗竭和免疫调节细胞的过度产生<sup>[9]</sup>。此外,人类白细胞DR抗原(HLA-DR)表达降低及免疫检查点分子,如程序性死亡受体1(PD-1)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)以及B和T淋巴细胞弱化因子(BTLA)的表达增加会进一步加重免疫抑制<sup>[10]</sup>。

目前的观点认为在脓毒症的初始阶段,由免疫系统功能亢进引起的细胞因子风暴占优势,患者病情迅速进展甚至发生早期死亡;而脓毒症晚期以免疫抑制及低炎症状态为主,患者发生继发性感染及持续性器官损伤的风险增加<sup>[11]</sup>。

### 3 免疫紊乱与“阴阳交”的病机联系

免疫紊乱包括初始阶段的免疫系统功能亢进导致的过度炎症反应及后期的免疫抑制,两者在病理机制及临床表现方面均有不同之处。“正气存内,邪不可干”,中医学将人体抗邪的能力称为正气,正气

在祛除病邪、调节自身阴阳平衡及协调脏腑经络、气血津液等方面发挥了重要作用,现代医家多认为中医学中正气对机体的作用在微观领域中与免疫防御、自稳与监视功能相似<sup>[12]</sup>。“阴阳交”以病机作为疾病名称,体现了在温热病过程中因正邪交争而导致的由实致虚、虚实夹杂的动态病理变化。结合现代免疫学研究,笔者认为其病机过程可由免疫功能紊乱来解释。在“阴阳交”的初始阶段,阳热邪气亢盛,此时体内正气充足,正气被激发以抗邪外出,正邪交争极其剧烈,其内在病理机制为机体的免疫系统被激活,引起强烈的免疫应答反应,促炎性细胞因子大量产生,机体以高热、汗出、脉燥疾、狂言等一系列实证表现为主;“壮火食气”,随着阳热邪气持续侵袭,阴精正气会有所损耗,机体的免疫功能逐渐下降,临床表现由实证逐渐转为虚实夹杂证;当阴精正气严重耗损时,机体的防御及协调能力下降,而此时邪气仍然留存,引起脏腑功能失调,微观机制表现为免疫系统功能抑制,患者此时以不能食等虚证表现为主,若患者此时得不到及时救治,则“其寿可立而倾也”。由此可见,免疫功能紊乱是“阴阳交”的微观机制,可用来解释“阴阳交”的病机。

#### 4 脓毒症与“阴阳交”的相关性

脓毒症是由于现代医学进展才被逐渐认识到的一种疾病,在中医典籍中并没有明确的病名描述。现代医家将脓毒症归属于中医学伤寒、热病、温病等范畴。笔者结合中医典籍及现代医学研究,从脓毒症免疫紊乱的机制入手,发现脓毒症与中医“阴阳交”的病理特性极具相似之处,认为可将其归属于“阴阳交”的范畴。下面从病机认识、临床表现及传变脏腑三方面探讨两者的相关性。

##### 4.1 病机认识

免疫紊乱是脓毒症的关键机制,也可用来阐释“阴阳交”的内在病机。免疫功能即正气在微观领域的体现,现代医家结合免疫紊乱的机制认为对脓毒症的中医学病机认识可从邪正交争入手。姜良铎教授认为脓毒症的核心病机为“正气虚于一时,邪气暴盛而突发”<sup>[13]</sup>。刘清泉<sup>[14]</sup>提出“正虚毒损、络脉瘀滞”,采用扶正解毒通络的治法,治疗脓毒症以达到分层扭转的治疗目的。王今达等<sup>[15]</sup>提出了毒热证、瘀血证、急性虚证及其对应的三种治法,后又认识到肠道功

能对脓毒症的重要影响,提出了腑气不通证及通里攻下法。另有学者提出大气下陷是脓毒症免疫抑制的关键病机<sup>[16]</sup>。各位医家虽然从不同角度论述脓毒症的病机,但始终以“正邪交争,正虚邪盛”为中心,认为脓毒症以正气亏虚为发病基础,邪热毒盛为致病条件。在脓毒症初期邪气入里化热,热邪炽盛,聚而为毒,热毒内蕴,消烁津液,搏血为瘀,此时机体正气充足,可以抗邪外出,体内炎症因子释放,引起全身过度炎症反应,针对此期的治疗应以清热解毒、活血化瘀为主;随着疾病进一步发展,正气渐衰,机体免疫功能开始降低,抗炎因子大量释放,出现代偿性抗炎反应综合征,此期在祛邪的基础上应加以扶正;在脓毒症极期,邪热毒火内陷,正气严重损耗,气血津液运行失常,热、毒、瘀等病理产物蓄积,脏腑功能失调,此时以持续性的免疫抑制状态为主,引发多器官功能障碍综合征,治疗上应以扶正固本为主,同时结合具体脏腑进行分型治疗。可见,脓毒症的发病是一个动态演变的过程,应根据疾病的不同阶段、病情轻重、病变脏腑进行辨证论治,其病机与“阴阳交”邪热亢盛,阴精正气竭绝而发病的机制相契合。

##### 4.2 临床表现

脓毒症会造成组织损伤及多器官功能障碍,具有发病迅速、病情危重、预后不良等特点,属于正邪交争最终正不胜邪所引起的温热性疾病,其症状表现与“阴阳交”的三死证十分相似。

###### 4.2.1 汗出复热,脉燥疾

“阳加于阴谓之汗”,对于外感热病来说,若正胜邪却,体内阴精正气充足,则病邪从汗而解,脉静身凉,疾病出现向愈之象。反之,若汗后身热,说明病邪内传,为热病之逆候。“阴阳交”“汗出复热,脉躁疾”表明温热病邪内传,阳热亢盛之邪消灼阴精正气,导致真阴垂绝,阳亢无制,鼓动血脉,扰乱气血运行,为热病之危候,如《灵枢经·热病》云:“热病已得汗,而脉尚躁盛者,此阴脉之极也,死。”

脓毒症时机体在炎症、免疫、凝血、代谢等多方面影响下通常会出现血流动力学紊乱。其中心动过速是脓毒症患者常见的临床表现,其机制可能是对心脏前负荷减少的代偿反应,以维持心输出量。研究表明,心率大于90次/分是脓毒症导致的多器官衰竭患者28d死亡率增加的独立危险因素<sup>[17]</sup>。此外,

在使用血管加压素的脓毒症休克患者中开展的一项研究表明,相对心动过缓与患者较低的死亡率有关<sup>[18]</sup>。因此,对于脓毒症患者而言,控制心率及对血流动力学稳态的管理至关重要,然而,由于患者病情的个体化,目前尚无明确规定液体复苏及血管加压药治疗的标准<sup>[1]</sup>。

#### 4.2.2 狂言

“阴阳交”的另一死证为“狂言”,《素问·评热病论》曰:“狂言者是失志,失志者死”,认为狂言为温热病邪亢盛所致的神志异常。《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官,神明出焉”,临床上神志异常多从心辨治。随着解剖学和生理学的发展,神志活动主要受大脑支配已成为共识。“狂言”其证不独在于心,更在于脑。首先,大脑是中枢神经系统中最重要的部分,负责认知、语言、运动、学习和记忆功能。其次,中医学关于“脑主神明”也早有论述,如《灵枢经·经脉》曰“人始生,先成精,精成而脑髓生”,《灵枢经·海论》云“脑为髓之海”,《素问·脉要精微论》云“头者,精明之府”。后世医家张锡纯认为,“头者,精明之府”是指“神明藏于其中”;陈无择认为“头者,诸阳之会……百神所聚”;王清任在《医林改错·脑髓说》中明确提出“脑主神明”。另外,“心主神明”理论虽由来已久,然而究其本质,乃为“心主血脉”<sup>[19]</sup>。《素问·汤液醪醴》认为“形弊血尽”会导致“神不使”,可见血是神的物质基础。研究发现,心脏泵血、内分泌等功能均与脑的功能密切相关,进而影响到精神活动,基于“心主神明”的临床实践也取得了较好的疗效。基于此,笔者认为神志活动主要由脑所主,同时受到“心主血脉”的影响。“阴阳交”三死证中的“狂言”乃为阳热亢盛之邪化火上炎,上扰脑窍,扰乱神明所致。同时阳热之邪还会逆传心包,耗伤心营,导致神无所倚,而出现神昏谵语等危象。

脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症的常见并发症<sup>[20]</sup>。老年人、新生儿和慢性病患者中脓毒症发生率超过70%<sup>[21]</sup>。SAE的临床特征是意识改变,从意识模糊到谵妄甚至昏迷,是重症监护患者的主要死亡原因之一<sup>[22]</sup>。目前的研究发现,SAE的病理机制主要包括神经炎症、血脑屏障受损、大脑灌注功能障碍、神经递质改变以及神经解剖结构变化和细胞死亡,其中中枢神经系统免疫细胞的过度激活是SAE的主

要原因,与脓毒症导致的外周免疫失调及多脏器功能障碍密切相关<sup>[23-24]</sup>。在脓毒症期间,由肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 等外周免疫细胞产生的炎症细胞因子通过受损的血脑屏障传递信号并激活小胶质细胞和星形胶质细胞,然后活化的小胶质细胞和星形胶质细胞会释放过量的炎症介质,改变氧化和亚硝化应激,增加神经递质水平,并进一步增强外周免疫细胞炎症因子的释放,从而形成了放大大脑炎症的恶性循环<sup>[25]</sup>。目前临床上对于SAE的谵妄表现尚无标准化的药物治疗方案。曾有研究表明, $\alpha$ 受体激动剂右美托咪定可增加脓毒症休克患者的无谵妄天数并降低28d死亡率<sup>[26]</sup>。然而,最近的一项大型研究表明,在危重患者中使用右美托咪定进行早期镇静治疗没有任何益处<sup>[27]</sup>。因此,目前临床上推荐应尽可能避免或停用镇静剂,然而对于谵妄患者的治疗并无有效替代手段。针对SAE的中医药研发或许能成为有希望的治疗方向。

#### 4.2.3 不能食

脾胃同居中焦,胃主受纳腐熟,脾主运化,二者纳运协调,在饮食物的摄纳、消化及水谷精微的吸收转输中起重要作用。其中胃为阳腑,赖阴液滋润,其性喜润恶燥,故受邪易成燥热之害,导致胃中津液耗伤。且胃下与大肠相连,胃热会下传于大肠,肠热则伤津,津伤则肠燥,肠燥则大便硬结,进而会影响胃的通降下行功能。“阴阳交”中“不能食”乃阳热亢盛之邪灼伤胃阴,导致胃燥阴伤,进而影响脾主运化功能,出现胃纳不振、腹满痞胀、大便秘结等症状。此外,“百病皆由脾胃衰而生”,脾胃为气血生化之源,若脾胃纳运功能受损,会直接影响到机体的营养来源,进一步耗伤正气,加重患者病情。因此在治疗过程中需固护胃气,滋养胃阴,慎用苦寒之品,尽量以甘寒之品代之,即使必用苦寒之类的药物,也应中病即止,防止苦寒败胃。

研究证实,62%的脓毒症危重患者会出现胃肠道问题,胃肠道症状与患者的不良结局相关<sup>[28]</sup>。急性胃肠道损伤(AGI)对脓毒症患者的病情具有非常重要的影响,其发生机制与肠黏膜屏障功能障碍密切相关<sup>[29]</sup>。肠黏膜屏障是由肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接蛋白、黏液层、免疫细胞及肠道菌群等共同构成,以维持肠道内环境的稳定<sup>[30]</sup>。脓毒症条件下,

机体发生免疫功能紊乱,肠上皮细胞间和黏膜固有层下的淋巴细胞等免疫细胞凋亡,导致免疫功能受损,机体免疫屏障难以抵御肠道内的致病菌,从而加重肠道菌群紊乱<sup>[31]</sup>。此外,当胃肠道防御功能和保护机制受损后,胃肠道中的细菌和内毒素会转移到淋巴和血液中,激活机体免疫功能,引起炎症反应扩大,进而加重患者的病情<sup>[32]</sup>。脓毒症急性胃肠功能障碍的专家临床共识根据病情严重程度从AGI的分级入手,提出了在临床上得到普遍认可的中西医结合治疗方案<sup>[33]</sup>。

### 4.3 传变脏腑

叶天士《温热论·外感温热篇》云:“温邪上受,首先犯肺”,描述了外感温热之邪的主要发病途径及易感部位。肺开窍于鼻,外合皮毛,主一身之表,具有宣发肃降的生理功能。外感温热之邪易从皮肤及口鼻而入,直接侵袭肺脏,影响肺的宣发肃降,进而影响到其他脏腑<sup>[34]</sup>。此外,《医学衷中参西录》中亦云:“肺为娇脏,且属金,最畏火刑”。因此,“阴阳交”发病时温热阳邪易先伤及肺脏,影响肺的宣发肃降功能,导致肺气壅滞、血络瘀阻,而后再传变至其他脏腑。

肺血管内皮屏障是由肺微血管内皮细胞组成的半选择性物理和免疫屏障,控制着液体和溶质的进出。在脓毒症引起的并发症和多器官功能障碍中,由于肺血管内皮细胞持续暴露于病原体和内毒素,炎症细胞因子会影响肺血管内皮细胞及凝血功能,使其大规模破坏、通透性增加,因此肺是最易受损的器官<sup>[35-36]</sup>。研究表明,大约40%的脓毒症患者会发生急性肺损伤,甚至导致急性呼吸窘迫综合征,表现为弥漫性肺部炎症和肺泡毛细血管破坏,最终导致肺泡积水和急性呼吸衰竭<sup>[37]</sup>。

## 5 小结

“有诸内者,必形诸外”,传统中医学对于人体、疾病的认识是基于整体观念的宏观辨证思想,而现代医学体现的是细胞、分子和基因层面的微观辨病体系。近年来,许多医家运用现代医学的微观机制来阐释中医学理论及方药运用,促进了中医学的宏观辨证与微观机制的有机结合,使中医药临床疗效优势得到了充分体现<sup>[38]</sup>。本文基于免疫紊乱这一现代微观机制,从病机认识、临床表现及传变脏腑三方面探讨了脓毒症与“阴阳交”的相关性,认为可将脓毒

症归属于“阴阳交”的疾病范畴,其病机为邪热亢盛,阴精正气竭绝而导致的临床危重症,反映了温热病过程中邪正斗争而引起的由实致虚、虚实夹杂的动态病理变化。对于脓毒症的中医药治疗,可根据《灵枢经·热病》“泻其热”“实其阴”两大治疗原则,从疾病传变、正气虚实、病理产物的堆积等方面综合考虑,以清热解毒、益气养阴为主,兼顾痰瘀等病理因素,且全程需固护胃气,慎用苦寒之品,以甘寒之品代之,以免折伤脾胃的生化之机。

### [参考文献]

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] XIE J F, WANG H L, KANG Y, et al. The epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] RUBIO I, OSUCHOWSKI M F, SHANKAR-HARI M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12): 422-436.
- [4] 党思捷, 吴文军, 苏悦, 等. “阴阳交”理论新解 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2112-2114.
- [5] 吴佳颖, 刘晓伟, 陈宪海. 从阴阳交理论探讨卒中相关性肺炎 [J]. 中医学报, 2021, 36(5): 945-947.
- [6] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK F L, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420.
- [7] JARCZAK D, KLUGE S, NIERHAUS A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 628302.
- [8] HORIGUCHI H, LOFTUS T J, HAWKINS R B, et al. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy [J]. Front Immunol, 2018, 9: 595.
- [9] VAN DER POLL T, SHANKAR-HARI M, WIERSINGA W J. The immunology of sepsis [J]. Immunity, 2021, 54(11): 2450-2464.
- [10] LIU D, HUANG S Y, SUN J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.
- [11] HOTCHKISS R S, MOLDAWER L L, OPAL S M, et al.

- Sepsis and septic shock[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2016,2:16045.
- [12] 王双,刘毅. 中医药对脓毒症免疫失衡的治疗研究进展[J]. *医学理论与实践*,2021,34(11):1839-1841.
- [13] 蔡阳平,王兰. 姜良铎教授从状态论治脓毒性休克[J]. *现代中医临床*,2017,24(4):14-16.
- [14] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. *北京中医药*,2007,26(4):198-200.
- [15] 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.
- [16] 黄威,温晓莹. 从大气下陷理论探析益气升阳举陷法在脓毒症休克中的应用[J]. *中国中医急症*,2018,27(11):2051-2054.
- [17] HOKE R S,MULLER-WERDAN U,LAUTENSCHLAGER C,et al. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction;a prospective, observational study[J]. *Clin Res Cardiol*,2012,101(2):139-147.
- [18] BEESLEY S J,WILSON E L,LANSPA M J,et al. Relative bradycardia in patients with septic shock requiring vasopressor therapy[J]. *Crit Care Med*,2017,45(2):225-233.
- [19] 王旭,贺娟. 《黄帝内经》“脑主神明”与“心主神明”关系探析[J]. *北京中医药大学学报*,2022,45(1):34-37.
- [20] GOFTON T E,YOUNG G B. Sepsis-associated encephalopathy[J]. *Nat Rev Neurol*,2012,8(10):557-566.
- [21] CATARINA A V,BRANCHINI G,BETTONI L,et al. Sepsis-associated encephalopathy:from pathophysiology to progress in experimental studies[J]. *Mol Neurobiol*,2021,58(6):2770-2779.
- [22] CHUNG H Y,WICKEL J,BRUNKHORST F M,et al. Sepsis-associated encephalopathy:from delirium to dementia?[J]. *J Clin Med*,2020,9(3):703.
- [23] GREENHALGH A D,DAVID S,BENNETT F C. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease[J]. *Nat Rev Neurosci*,2020,21(3):139-152.
- [24] LIU Y X,YU Y,LIU J P,et al. Neuroimmune regulation in Sepsis-associated encephalopathy:the interaction between the brain and peripheral immunity[J]. *Front Neurol*,2022,13:892480.
- [25] SHULYATNIKOVA T,VERKHRATSKY A. Astroglia in Sepsis associated encephalopathy[J]. *Neurochem Res*,2020,45(1):83-99.
- [26] PANDHARIPANDE P P,SANDERS R D,GIRARD T D,et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis:an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial[J]. *Crit Care*,2010,14(2):R38.
- [27] SHEHABI Y,HOWE B D,BELLOMO R,et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*,2019,380(26):2506-2517.
- [28] REINTAM BLASER A,MALBRAIN M L,STARKOPF J,et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems[J]. *Intensive Care Med*,2012,38(3):384-394.
- [29] KLINGENSMITH N J,COOPERSMITH C M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness[J]. *Crit Care Clin*,2016,32(2):203-212.
- [30] 连佳明,钱义明,钱风华,等. 针刺治疗脓毒症急性胃肠损伤的研究进展[J]. *中医药导报*,2021,27(7):148-151.
- [31] ANGUS D C,OPAL S. Immunosuppression and secondary infection in Sepsis:part,not all,of the story[J]. *JAMA*,2016,315(14):1457-1459.
- [32] FAY K T,FORD M L,COOPERSMITH C M. The intestinal microenvironment in sepsis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2017,1863(10 pt b):2574-2583.
- [33] 上海市中西医结合学会急救专业委员会,上海市中西医结合学会重症医学专业委员会,上海市医师协会急诊科医师分会,等. 脓毒症急性胃肠功能障碍中西医结合临床专家共识[J]. *中华危重病急救医学*,2022,34(2):113-120.
- [34] 张立艳,陈晓. 肺之“相使贵贱”内涵探析[J]. *中华中医药杂志*,2015,30(7):2265-2268.
- [35] GENGA K R,SHIMADA T,BOYD J H,et al. The understanding and management of organism toxicity in septic shock[J]. *J Innate Immun*,2018,10(5/6):502-514.
- [36] JARCZAK D,KLUGE S,NIERHAUS A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:628302.
- [37] THOMPSON B T,CHAMBERS R C,LIU K D. Acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*,2017,377(6):562-572.
- [38] 侯雅静,闫秋莹,张曼,等. 完善微观证治体系对发展现代中医辨证论治的影响[J]. *中华中医药杂志*,2019,34(12):5620-5623.