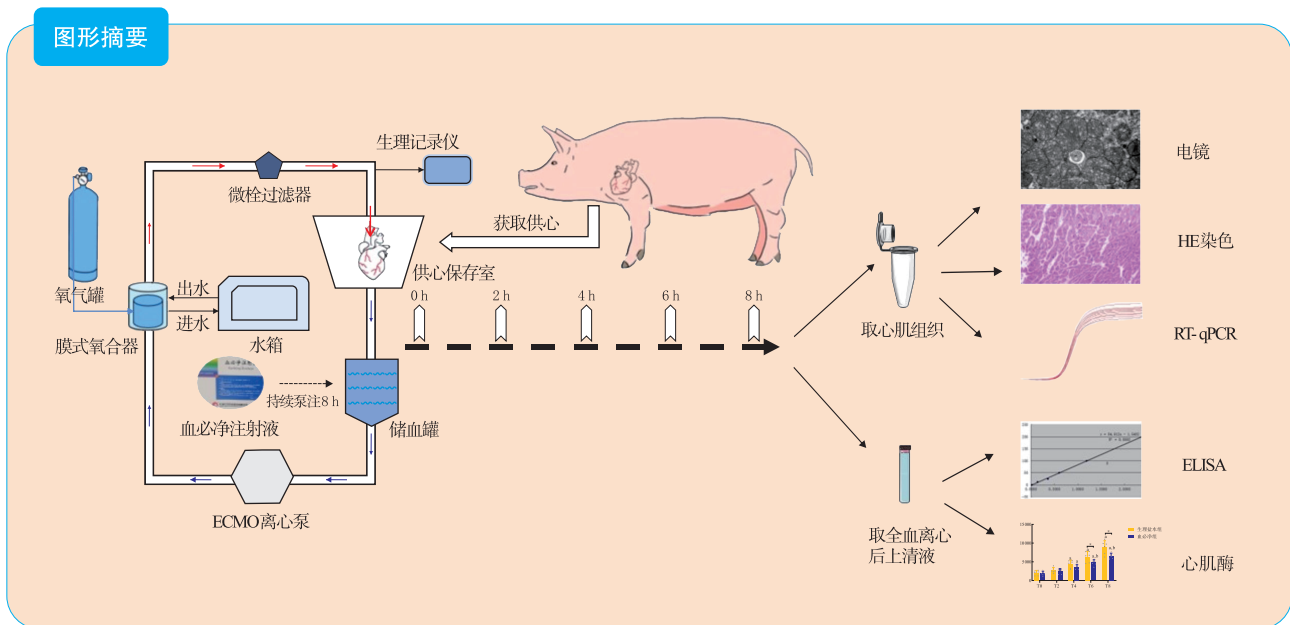


· 论著 ·

血必净注射液减轻 ECMO 保存的离体空跳猪心脏的炎症反应

王春华 岳晓 武伟 覃冠斌 罗兰 黄强信 银世杰



【摘要】 目的 探讨血必净注射液对体外膜肺氧合保存离体空跳猪心过程中炎症反应的调节作用。

方法 12头健康广西巴马小型猪随机分为血必净组 ($n=6$) 和生理盐水组 ($n=6$)。血必净组模型建立后，经膜式氧合器，微量泵泵注血必净注射液 5 mL/h；生理盐水组则以等量的 0.9% 氯化钠注射液进行泵注，两组均持续泵入 8 h。记录两组猪心脏的复跳时间以及 8 h 后灌注压、心率、灌注流量。观察保存 8 h 后停搏的心脏左心室壁心肌组织的病理学及超微结构改变。检测两组在模型建立初 (T0)、2 h (T2)、4 h (T4)、6 h (T6)、8 h (T8) 时血清中心肌损伤标志物及炎症因子水平。检测 T0、T2、T4、T6、T8 时刻心肌组织中 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 信使 RNA (mRNA) 的表达。

结果 两组心脏复跳时间及保存 8 h 后的灌注压、心率、灌注流量比较差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。与生理盐水组比较，血必净组 T4 时乳酸脱氢酶 (LDH)，T6、T8 时肌酸激酶 (CK)、LDH、 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 水平均较低，T4、T6、T8 时肿瘤坏死因子 (TNF)- α ，T0、T2、T4、T6、T8 时白细胞介

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024090

基金项目: 国家自然科学基金 (81960799)；广西中医药大学 B 类“高层次人才培养创新团队”项目 (2022B007)

作者单位: 530000 南宁, 广西中医药大学 (王春华、岳晓)；广西中医药大学第一附属医院东葛院区麻醉科 (武伟、覃冠斌、罗兰、银世杰)，胸心血管外科 (黄强信)

作者简介: 王春华 (ORCID 0009-0009-8059-6863)，硕士研究生，研究方向为麻醉与围手术期重要器官保护，Email: wangchunhua1117@163.com

通信作者: 银世杰 (ORCID 0009-0009-6555-5000)，主任医师，研究方向为心胸血管外科麻醉和体外循环，Email: yinshijie0317@163.com

素(IL)-6、IL-18、IL-1 β 水平均较低, T2、T4、T6时NLRP3、Caspase-1, T8时Caspase-1、ASC的mRNA相对表达量较低(均为 $P<0.05$)。苏木素-伊红染色及透射电镜结果显示血必净组心肌组织损伤程度较生理盐水组轻。**结论** 血必净注射液能有效减轻ECMO保存离体空跳猪心过程中的炎症反应, 具有一定的心肌保护作用。

【关键词】 血必净注射液; 体外膜肺氧合; 心脏移植; 离体空跳心脏; 供心保存; 炎症反应; 炎症小体; 心肌酶

【中图分类号】 R617, R654.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-7445(2024)05-0013-08

Xuebijing injection alleviates inflammatory response in isolated empty beating pig hearts preserved by ECMO Wang Chunhua*, Yue Xiao, Wu Wei, Qin Guanbin, Luo Lan, Huang Qiangxin, Yin Shijie. *Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

Corresponding author: Yin Shijie, Email: yinshijie0317@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the regulatory effect of Xuebijing injection on inflammatory reaction during the preservation of isolated empty beating pig hearts with extracorporeal membrane oxygenation. **Methods** Twelve healthy Guangxi Bama miniature pigs were randomly divided into the Xuebijing group ($n=6$) and normal saline group ($n=6$). After the models were established in the Xuebijing group, Xuebijing injection was given at a dose of 5 mL/h through micropump in membrane oxygenator. In the normal saline group, an equivalent amount of 0.9% sodium chloride injection was pumped. Continuous pumping was performed for 8 h in both groups. The time of cardiac resuscitation and perfusion pressure, heart rate, perfusion flow rate after 8 h preservation were recorded in two groups. Pathological and ultrastructural changes of myocardial tissues in the left ventricular wall of hearts with cardiac arrest were observed after 8 h preservation. Serum levels of myocardial injury markers and inflammatory cytokines were detected in two groups at the beginning (T0), 2 h (T2), 4 h (T4), 6 h (T6) and 8 h (T8) after model establishment, respectively. The expression levels of NOD-like receptor protein 3(NLRP3), cysteinyl aspartate specific proteinase-1(Caspase-1), apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD(ASC) messenger RNA (mRNA) in myocardial tissues were measured at T0, T2, T4, T6 and T8, respectively. **Results** There were no significant differences in the time of cardiac resuscitation and perfusion pressure, heart rate, perfusion flow rate after 8 h preservation between two groups (all $P>0.05$). Compared with the normal saline group, the levels of lactate dehydrogenase (LDH) at T4, creatine kinase (CK), LDH and α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH) at T6 and T8, tumor necrosis factor (TNF)- α at T4, T6 and T8, and interleukin (IL)-6, IL-18 and IL-1 β at T0, T2, T4, T6 and T8 were lower, and the mRNA relative expression levels of NLRP3 and Caspase-1 at T2, T4 and T6, and Caspase-1 and ASC at T8 were lower in the Xuebijing group, respectively (all $P<0.05$). Hematoxylin-eosin staining and transmission electron microscopy showed that the degree of myocardial injury in the Xuebijing group was slighter than that in the normal saline group. **Conclusions** Xuebijing injection may effectively mitigate inflammatory response and exert certain myocardial protection effect during the ECMO preservation of isolated empty beating pig hearts.

【Key words】 Xuebijing injection; Extracorporeal membrane oxygenation; Heart transplantation; Isolated empty beating heart; Donor heart preservation; Inflammation; Inflammasome; Myocardial enzyme

对于终末期及严重先天性心脏病患者, 心脏移植手术是挽救生命和提高生活质量唯一有效的治疗手段, 供心保存技术是心脏移植发展的决定性因素之一^[1-2]。连续灌注不停搏保存供心相较于传统静态冷保存技术可使离体心脏处于比较接近生理的条件, 更大程度减轻心肌缺血-再灌注、高钾及降温复温对心肌的损伤, 降低移植功能延迟恢复和原发性移植失功的发生率, 是较为理想的供心保存方式^[3-4]。体外循环是连续灌注需要使用的一种技术, 体外膜肺氧

合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为体外循环的延伸和扩展, 与体外循环同样面临炎症反应、微循环障碍、血细胞破坏等问题^[5]。使用ECMO保存离体供心过程中, 由于血液与人工管道和膜肺等异物直接接触可激活炎症因子, 释放更多炎症介质, 形成“瀑布”效应, 造成炎症失控的情况, 因此合理应用抗炎药物抑制炎症反应至关重要^[6-7]。

中成药制剂血必净注射液是按照我国现代危重病抢救中医药创始人王今达教授的“菌毒并治”“四证

四法”辨证治疗原则,结合王清任的血府逐瘀汤研制而成。其有效成分提取自红花、赤芍、川芎、丹参、当归,具有下调促炎因子减轻炎症反应、菌毒并治、保护血管内皮、减轻组织损伤、提高机体特异性免疫功能、减轻心脏损伤等功效^[8-9]。本研究通过建立 ECMO 保存的离体空跳猪心模型,评估血必净注射液对供心保存中炎症因子的影响,探讨血必净注射液对减轻离体猪心炎症反应的作用机制,以期离体供心的保存提供参考。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 25~30 kg 健康成年广西巴马小型猪 12 头,购自广西大学实验动物中心(实验动物生产许可证:SCXK 桂 2018—0003)。本研究动物实验过程及实验后处置经过广西中医药大学动物伦理委员会的批准(编号:DW20190305-047)。

1.1.2 实验药品及主要试剂 血必净注射液购自天津红日药业股份有限公司。Trizol 试剂购自美国赛默飞世尔公司。猪白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-18、IL-1 β 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)逆转录试剂、PCR 扩增试剂购自莫纳(苏州)生物科技有限公司。

1.1.3 主要仪器 包括 ECMO 机(德国迈柯唯公司,型号:CARDIOHELP-i),全自动生化分析仪 C16000(美国雅培公司),透射电子显微镜 HT7800(日本日立公司),PCR 循环仪、高速冷冻离心机(德国艾本德公司),1510 酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司),480 II 实时荧光定量 PCR 仪(瑞士罗氏公司)。

1.2 分组与模型建立

1.2.1 动物分组 随机将 12 头广西巴马小型猪分成血必净组和生理盐水组,每组 6 头。

1.2.2 模型建立 术前 12 h 禁食,4 h 禁饮。各种药品及器械准备完毕后,首先臀部肌肉注射咪达唑仑 5 mg,待基础麻醉生效后,开放耳缘静脉通道,依次静脉推注丙泊酚 2.5 mg/kg、咪达唑仑 0.10~0.15 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg、罗库溴铵 0.5 mg/kg。经成人大号喉镜暴露声门后,沿着气流方向将气管导

管插入气管后,与连接氧气袋的呼吸球囊连接,潮气量为 10 mL/kg。吸气/呼气比为 1:2。麻醉维持:采用静脉泵入右美托咪定 1~2 μ g/(kg·h),丙泊酚 4~12 mg/(kg·h),瑞芬太尼 8~12 μ g/(kg·h)。

实验猪在全麻下,经胸骨正中切口进入胸腔,向上完全剪开胸骨,全身肝素化后,游离心脏、主动脉弓降部,上下腔静脉,在升主动脉靠近无名动脉处插入灌注针并固定,连接采血管采血 600 mL。切断右上肺静脉、上下腔静脉。排空心脏后阻断主动脉,并灌注心肌保护液使心脏停跳,剪断其余动静脉取出完整心脏并放入冰 0.9% 氯化钠溶液中。待转移至体外膜肺机旁,立即用 0.9% 氯化钠溶液冲洗心脏中残存的停跳液,随后在 10 min 内与 ECMO 连接并进行血液灌注,来完成心脏复跳这一过程。自行组装的灌注装置与心脏相连后,开始进行连续灌注氧合温血液,水箱温度调至 35 $^{\circ}$ C,氧气流量 0.05 L/min、氧浓度 40% 对灌注回路中的血液进行氧合,灌注压力控制在 40~60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。用采血袋采取经白细胞过滤器去除白细胞和血小板的肝素化全血,滤过后的全血在预充过程中输入到离体心脏灌注装置中与其余预充药物和胶体混合,进行氧合变温。灌注液中添加甲泼尼龙、氨甲环酸、抗生素、葡萄糖酸钙等使其成为氧合血灌注液。心脏复跳开始计时,使用膜式氧合器微量泵持续灌注 8 h,血必净组在灌注过程中以 5 mL/h 的速度连续泵注血必净注射液,生理盐水组则泵注等量的 0.9% 氯化钠溶液。

1.3 研究内容及方法

1.3.1 复跳时间及一般情况 记录两组猪心复跳时间及模型建立后 8 h 时的灌注压、心率以及灌注流量。

1.3.2 心肌损伤指标检查 在建立离体空跳灌注模型开始时(T₀)、2 h(T₂)、4 h(T₄)、6 h(T₆)、8 h(T₈)各取血 5 mL,离心后取上清液,2 h 内检测 α -羟丁酸脱氢酶(α -hydroxybutyrate dehydrogenase, α -HBDH)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平。

1.3.3 炎症因子检测 T₀、T₂、T₄、T₆、T₈各取血 5 mL,离心后吸取上层血清 2 mL,保存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中备用,按照 ELISA 试剂盒说明书,检测 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-1 β 水平。

1.3.4 炎症小体信使 RNA 检测 T₀、T₂、T₄、T₆、T₈各取一定量心肌组织,加入 Trizol 后研磨组织,提取心肌组织总 RNA,参照逆转录试剂盒说明书步

骤合成互补 DNA (complementary DNA, cDNA), 随后进行 PCR 扩增, 检测 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase)-1、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 表达, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析, 基因引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

| 基因 | 序列 |
|-----------|-------------------------------|
| NLRP3 | 上游 5'-GGCTTCTGGGACACCTTTCT-3' |
| | 下游 5'-CAGGGCATAGGTCCACACAA-3' |
| Caspase-1 | 上游 5'-CCCCAGACATAGCCCAAAGG-3' |
| | 下游 5'-CAAGGCGTGTGCGAATTGAT-3' |
| ASC | 上游 5'-CAGCCCTCATCTCAAGGGTC-3' |
| | 下游 5'-CCTGGTACTGCTCTTCCGTC-3' |
| GAPDH | 上游 5'-CCTCCCCGTTGACAGAC-3' |
| | 下游 5'-GCGGCCAAATCCGTTCA-3' |

1.3.5 心肌超微结构检查 取第 8 小时后心脏左心室壁内膜下一小块组织, 放入电镜固定液 4 ℃ 固定 2~4 h, 漂洗后 1% 锇酸室温 (20 ℃) 固定 2 h, 再次漂洗脱水后用 812 包埋剂渗透、包埋, 最后在切片机上切片后染色, 透射电子显微镜观察心肌细胞的超微结构。

1.3.6 心肌组织病理学检查 取第 8 小时后心肌组织, 采用 4% 多聚甲醛保存并固定 24 h, 脱水、石蜡包埋、切片后进行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 光学显微镜下观察心肌组织形态变化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。满足正态分布和方差齐的计量资料采用均数±标准差表示, 重复测量资料用重复测量方差分析, 当交互效应有意义时, 采用独立样本 *t* 检验比较组间单独效应, 单组重

复测量方差分析比较时间单独效应, 组内多重比较采用 LSD-*t* 检验。不符合正态分布或方差不齐的计量资料采用中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 重复测量资料用广义估计方程, 当交互效应有意义时, 采用秩和检验分析单独效应, 组间单独效应采用比较 Mann-Whitney *U* 检验, 组内比较采用 Friedman 检验, 组内多重比较用独立样本 Kruskal-Wallis 检验。多重比较采用 Bonferroni 法校正。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 复跳时间及一般情况

两组心脏复跳时间及模型建立后 8 h 时灌注压、心率、灌注流量比较差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$, 表 2)。

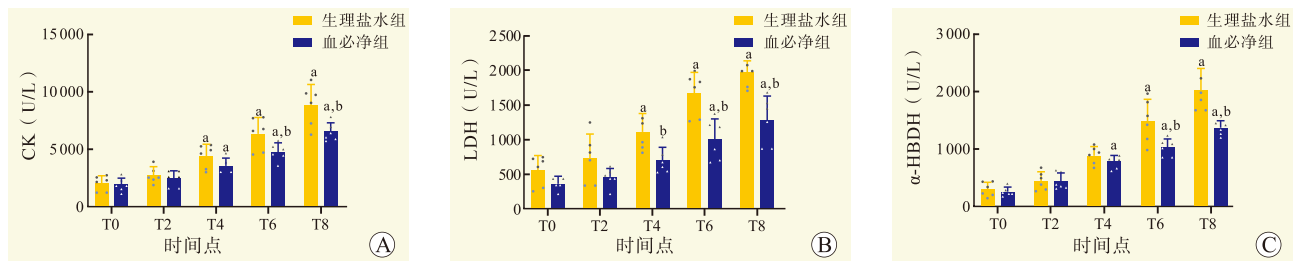
表 2 两组离体猪心脏复跳时间及一般情况

Table 2 The time of cardiac resuscitation and general situation of isolated pig hearts in two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 复跳时间 (s) | 灌注压 (mmHg) | 心率 (次/分) | 灌注流量 (L/min) |
|------------|----------|----------|------------|----------|--------------|
| 生理盐水组 | 6 | 74±36 | 55.8±3.9 | 67±9 | 0.19±0.06 |
| 血必净组 | 6 | 76±23 | 54.5±2.4 | 78±17 | 0.16±0.02 |
| <i>t</i> 值 | | 0.14 | 0.72 | 1.52 | 0.86 |
| <i>P</i> 值 | | 0.89 | 0.49 | 0.16 | 0.41 |

2.2 两组心肌损伤指标比较

两组不同时间点血清 CK、LDH、 α -HBDH 的水平变化存在交互效应 ($P<0.05$)。生理盐水组 T4 时 CK、LDH 及 T6、T8 时 CK、LDH、 α -HBDH 水平均高于 T0 时; 血必净组 T4 时 CK、 α -HBDH 以及 T6、T8 时 CK、LDH、 α -HBDH 水平均高于 T0 时 (均为 $P<0.05$)。血必净组 T4 时 LDH 以及 T6、T8 时 CK、LDH、 α -HBDH 水平均低于同时刻生理盐水组 (均为 $P<0.05$, 图 1)。



注: 与同组 T0 比较, ^a $P<0.05$; 与同时刻生理盐水组比较, ^b $P<0.05$ 。

图 1 两组心肌损伤标志物表达水平比较

Figure 1 Comparison of expression levels of myocardial injury markers between two groups

2.3 两组炎症因子比较

两组不同时间点 TNF- α 、IL-6、IL-18 的水平变化存在交互效应 ($P<0.05$)。血必净组 T4、T6、T8 时 TNF- α 水平, T0、T2、T4、T6、T8 时 IL-6、IL-18、IL-1 β 水平均低于生理盐水组 (均为 $P<0.05$, 图 2)。

2.4 两组心肌组织炎症小体 mRNA 表达

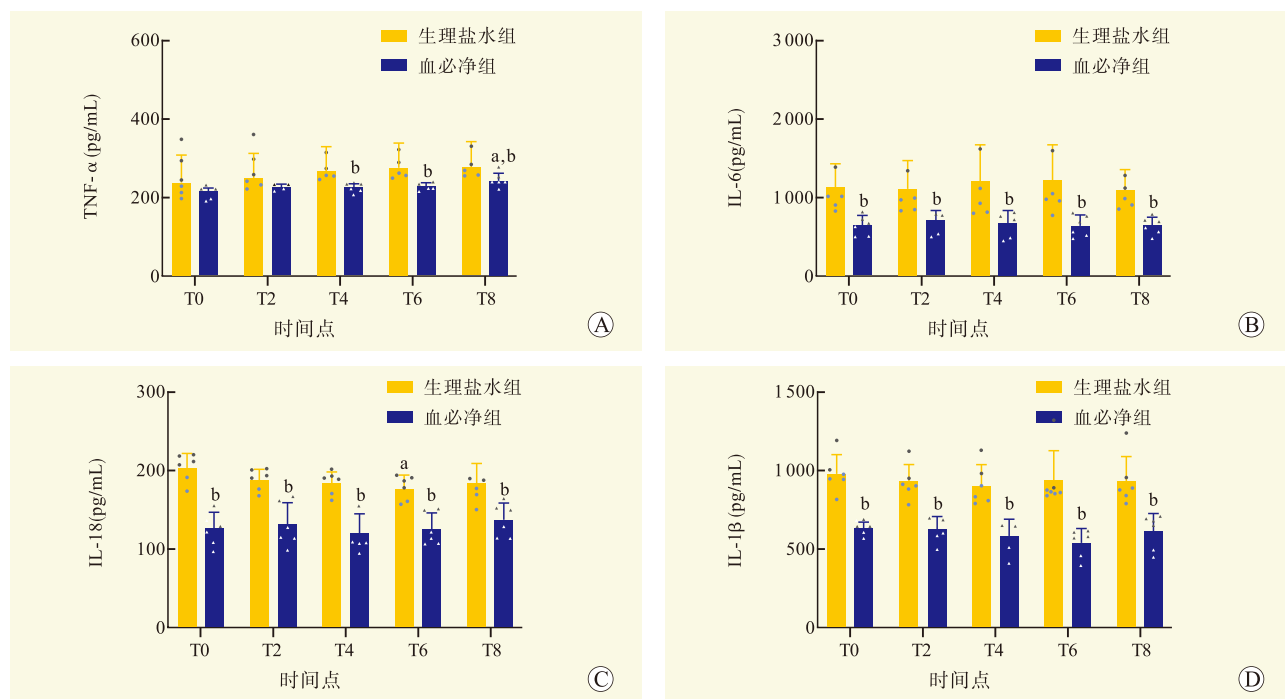
两组模型建立后心肌组织中 NLRP3、Caspase-1、ASC 的 mRNA 相对表达量与不同时间的变化均存在交互效应 ($P<0.05$)。与生理盐水组相比, 血必净组 T2、T4、T6 时 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 相对表达量较低, T8 时 Caspase-1、ASC 的 mRNA

相对表达量较低 (均为 $P<0.05$, 图 3)。

2.5 两组心肌组织病理改变及超微结构改变

HE 染色结果显示, 血必净组细胞边缘清晰, 肌纤维排列有序, 细胞核大小正常, 生理盐水组心肌纤维断裂, 少量炎细胞浸润 (图 4A)。

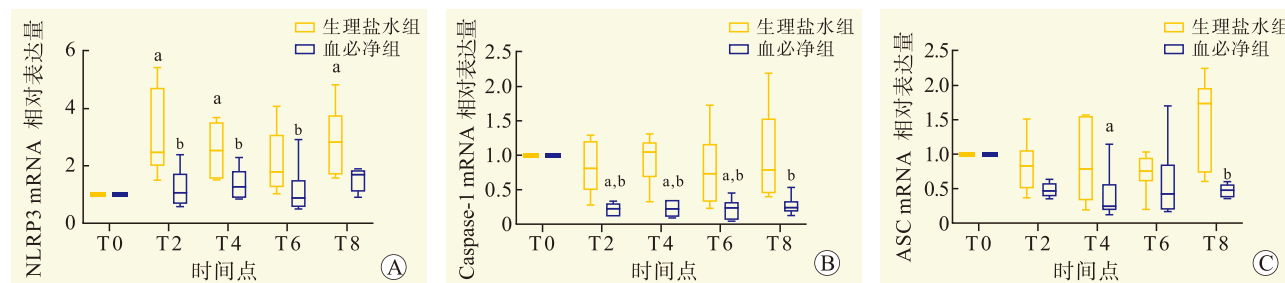
电镜结果显示, 生理盐水组细胞损伤程度相对严重, 肌纤维大面积退化, 线粒体中度肿胀, 膜破损、基质外溢或灶性变, 血必净组细胞损伤程度相对次之, 肌纤维部分断裂、粗细不均, 线粒体肿胀程度相对次之, 膜完整, 嵴排列紊乱、断裂, 基质电子密度均匀 (图 4B)。



注: 与同组 T0 比较, ^a $P<0.05$; 与同时刻生理盐水组比较, ^b $P<0.05$ 。

图 2 两组炎症因子水平比较

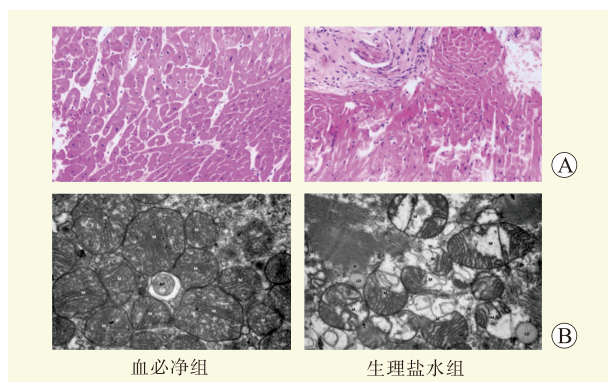
Figure 2 Comparison of inflammatory factors levels between two groups



注: 与同组 T0 比较, ^a $P<0.05$; 与同时刻生理盐水组比较, ^b $P<0.05$ 。

图 3 两组心肌组织中炎症小体 mRNA 表达水平比较

Figure 3 Comparison of mRNA expression levels of inflammasome in myocardial tissue between two groups



注：A 图为 HE 染色（ $\times 200$ ）；B 图为轴铅双染色（ $\times 20000$ ）。

图 4 两组心肌组织病理改变及超微结构改变

Figure 4 Pathological changes and ultrastructural changes of myocardial tissue in the two groups

3 讨论

随着供心供需之间的差距不断增大，等待名单上的病死率居高不下，使用边缘供者的呼声也越来越高，而这对于供心保存技术提出了更高的要求^[10-13]。国内外多项研究已经表明连续灌注保存离体心脏技术用温热、含氧、营养丰富、去除白细胞和血小板的供体血液持续灌注不停跳心脏，在心肌功能保护、氧代谢及微循环灌注等方面均远优于单纯低温保存^[14-16]。冷缺血时间的延长是原发性移植物功能障碍的独立危险因素，而连续灌注可缩短冷缺血时间，减少冷保存造成的细胞肿胀、细胞外水肿和细胞酸中毒，延长器官的保存时间，提高边缘供者的利用率^[17-18]。使用 ECMO 保存心脏还可通过监测心脏搏动频率和节律、监测主动脉压、冠状动脉血流和乳酸趋势等来评估移植物功能，以确定供心是否适合移植^[19-20]。连续灌注依赖于体外循环，而微循环障碍、炎症反应始终是限制体外循环应用的关键因素。ECMO 与体外循环相似，都属于非生理性的灌注过程，因供心保存过程中主动脉钳夹、血液长期与人工管道和人工膜肺接触等操作均会激活体内的非特异性免疫，引发炎症反应，最终造成心肌损伤^[21-24]。因此减轻炎症对于维持移植物功能和提高心脏移植成功率至关重要^[25]。

炎症小体是一个巨大的细胞内信号传导平台，在炎症小体复合物中，NLRP3 是用途最广、临床意义最大的炎症小体，在心血管内皮细胞和心肌细胞中表达，在人体的先天免疫系统中也起着至关重要的作用，ASC 募集 pro-Caspase-1，促进 Caspase-1 成熟和 IL-1 β 、IL-18 释放^[26-27]。IL-6、TNF- α 均是重要的炎症因子，

可激活 B 细胞和 T 细胞，诱导自然杀伤细胞，促进单核细胞吞噬，这些细胞因子随后触发细胞凋亡，导致炎症反应级联增加^[28-29]。现代药理学研究表明，血必净在抗血栓形成、调节免疫、扩张冠状动脉及抗氧化方面具有重要作用，可增加冠状动脉流量、提高心肌收缩能力，调节动脉血氧分压及心肌耗氧量^[30-31]。另外，其有效活性成分丹参素、原儿茶醛、川芎嗪、阿魏酸、红花黄色素等也具有改善局部血液循环，降低内毒素水平、对抗单核巨噬细胞系统释放内源性炎症递质等功效，发挥抑炎反应、抗氧化应激和减轻心脏损伤等作用^[32-33]。已有研究表明血必净可抑制脓毒症患者血清中的 IL-6、TNF- α 等的释放，降低急性肺炎患者血清促炎因子水平，在抑制 NLRP3 炎症小体及其下游炎症通路的激活、有效控制内源性致热源、提高机体免疫力等方面发挥重要作用^[34-38]。

CK、LDH、 α -HBDH 均为检测心肌损伤的主要指标^[39]。本研究结果表明，CK、LDH、 α -HBDH 水平随灌注时间延长增高，与生理盐水组相比，血必净注射液可降低血清中 CK、LDH、 α -HBDH 水平，抑制信号通路中 NLRP3、Caspase-1、ASC mRNA 表达，下调血清 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-1 β 水平。电镜结果显示生理盐水组细胞损伤程度相对严重，而血必净组细胞损伤程度较轻，可能因为血必净注射液抑制了 NLRP3 相关信号通路的激活，减少炎症细胞释放炎症因子，从而减轻心肌细胞的损伤，降低心肌损伤标志物水平，改善心功能。

综上所述，血必净注射液可通过抑制心肌细胞中 NLRP3 炎症小体及相关信号通路，减少 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 表达，下调心肌损伤标志物 CK、LDH、 α -HBDH 水平，减轻心肌组织损伤，对 ECMO 保存的离体空跳心脏发挥保护作用。后续将进一步增加实验动物的样本量，并在此基础上研究不同浓度血必净对离体心脏的心肌保护作用，进一步完善该实验的设计和分组，以期为后续的基础研究及临床研究提供实验基础和思路。

参考文献:

- [1] MARTINI L, MANDOLI GE, PASTORE MC, et al. Heart transplantation and biomarkers: a review about their usefulness in clinical practice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1336011. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1336011.
- [2] SPONGA S, VENDRAMIN I, BORTOLOTTI U, et al. Ex vivo donor heart preservation in heart transplantation[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(12): 4836. DOI: 10.1111/jocs.15978.
- [3] NIELSEN WH, GUSTAFSSON F, OLSEN PS, et al.

- Short-term outcomes after heart transplantation using donor hearts preserved with ex vivo perfusion[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2023, 57(1): 2267804. DOI: 10.1080/14017431.2023.2267804.
- [4] ANDRIJAUSKAITE K, VERAZA RJ, LOPEZ RP, et al. Novel portable hypothermic machine perfusion preservation device enhances cardiac viability of donated human hearts[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1376101. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1376101.
- [5] LIU M, LI X, ZHOU R. Severe coagulopathy and inflammation occurred after resection of giant right ventricular intimal sarcoma with cardiopulmonary bypass: a case report[J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 43. DOI: 10.1186/s12871-024-02416-w.
- [6] LICHTER Y, GAL OZ A, CARMU U, et al. Kinetics of C-reactive protein during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Int J Artif Organs*, 2024, 47(1): 41-48. DOI: 10.1177/03913988231213511.
- [7] YAO YE, KANG H, CHENG Y, et al. Inflammatory progression in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Curr Mol Med*, 2024, 24(7): 844-855. DOI: 10.2174/1566524023666230619102723.
- [8] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(11): 641-643. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603. 2005.11.001.
- CAO SH, WANG JD, LI YP. From “bacterial-toxin treated simultaneously” to “four syndromes and four methods” --improvement and integration of the syndrome-differentiating thinking for treating multiple organ dysfunction syndrome with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. *Chin Crit Care Med*, 2005, 17(11): 641-643. DOI: 10.3760/j.issn: 1003-0603. 2005.11.001.
- [9] 张子洁, 刘海健, 彭生. 血必净对心肌细胞缺血再灌注损伤保护作用研究进展[J]. *陕西中医*, 2024, 45(1): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2024.01.033.
- ZHANG ZJ, LIU HJ, PENG S. Research progress on protective effect of Xuebijing on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2024, 45(1): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2024.01.033.
- [10] ARNOLD M, DO P, DAVIDSON SM, et al. Metabolic considerations in direct procurement and perfusion protocols with DCD heart transplantation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4153. DOI: 10.3390/ijms25084153.
- [11] MOAYEDIFAR R, SHUDO Y, KAWABORI M, et al. Recipient outcomes with extended criteria donors using advanced heart preservation: an analysis of the GUARDIAN-heart registry[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(4): 673-680. DOI: 10.1016/j.healun.2023.12.013.
- [12] JOSHI Y, VILLANUEVA J, GAO L, et al. Donation after circulatory death: a new frontier[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(12): 1973-1981. DOI: 10.1007/s11886-022-01798-y.
- [13] REICHAERT B, COOPER DKC, LÄNGIN M, et al. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18): 3499-3516. DOI: 10.1093/cvr/cvac180.
- [14] LECHIANCOLE A, SPONGA S, BENEDETTI G, et al. Graft preservation in heart transplantation: current approaches[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1253579. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1253579.
- [15] MOESLUND N, ERTUGRUL IA, HU MA, et al. Ex-situ oxygenated hypothermic machine perfusion in donation after circulatory death heart transplantation following either direct procurement or in situ normothermic regional perfusion[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(6): 730-740. DOI: 10.1016/j.healun.2023.01.014.
- [16] VAN SUYLEN V, VANDENDRIESSCHE K, NEYRINCK A, et al. Oxygenated machine perfusion at room temperature as an alternative for static cold storage in porcine donor hearts[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(2): 246-258. DOI: 10.1111/aor.14085.
- [17] KOUNATIDIS D, BROZOU V, ANAGNOSTOPOULOS D, et al. Donor heart preservation: current knowledge and the new era of machine perfusion[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16693. DOI: 10.3390/ijms242316693.
- [18] QIN G, JERNRYD V, SJÖBERG T, et al. Machine perfusion for human heart preservation: a systematic review[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10258. DOI: 10.3389/ti.2022.10258.
- [19] RAJAB TK, JAGGERS J, CAMPBELL DN. Heart transplantation following donation after cardiac death: History, current techniques, and future[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(4): 1335-1340. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.085.
- [20] SCHRODER JN, PATEL CB, DEVORE AD, et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2121-2131. DOI: 10.1056/NEJMoa2212438.
- [21] 马啸龙, 陈博, 刘成, 等. 体外膜肺氧合中血栓炎症反应及管路生物相容性的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(6): 444-448. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.06.10.
- MA XL, CHEN B, LIU C, et al. Research progress of thromboinflammatory reaction and pipeline biocompatibility in extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2023, 41(6): 444-448. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2023.06.10.
- [22] MILLAR JE, FANNING JP, MCDONALD CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 387. DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4.
- [23] 陈明祥, 李福平. 吸附装置在体外循环中的应用[J]. *中国体外循环杂志*, 2022, 20(3): 179-183. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.11.
- CHEN MX, LI FP. Application of inflammatory factor adsorption device in cardiopulmonary bypass[J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2022, 20(3): 179-183. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.03.11.
- [24] 汪子钰, 刘斌. 右美托咪定在体外循环中的心肌保护作用研究进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2023, 21(3): 183-188. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.03.11.
- WANG ZY, LIU B. Research progress in myocardial protection of dexmedetomidine during cardiopulmonary bypass[J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2023, 21(3): 183-188. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2023.03.11.
- [25] UGHETTO A, ROUBILLE F, MOLINA A, et al. Heart graft preservation technics and limits: an update and perspectives[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1248606. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1248606.
- [26] HUANG D, CHEN M, WANG Z, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates inflammatory lung injury after cardiopulmonary bypass by suppressing NLRP3 inflammasome activation in rats[J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 895-903. DOI: 10.1007/

- s10753-018-0944-y.
- [27] CARMO HRP, BONILHA I, BARRETO J, et al. High-density lipoproteins at the interface between the NLRP3 inflammasome and myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1290. DOI: 10.3390/ijms25021290.
- [28] QIAN D, ZHANG YN. Influence of Xuebijing injection combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in treating hepatitis B-induced liver cirrhosis complicated by spontaneous bacterial peritonitis: TNF- α , IL-18, IL-6, and hepatic function[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2907-2914.
- [29] ZHAN F, DONG Y, ZHOU L, et al. Minocycline alleviates LPS-induced cognitive dysfunction in mice by inhibiting the NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. *Aging*, 2024, 16(3): 2989-3006. DOI: 10.18632/aging.205528.
- [30] 曹丽萍. 血必净调控 GSK-3 β 通路对脓毒症肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- [31] 杨秀红, 胡述立, 范学朋. 血必净注射液对脓毒性休克患者心功能的保护作用及机制探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(4): 752-755. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.04.027.
- YANG XH, HU SL, FAN XP. Protective effect and mechanism of xuebijing injection on cardiac function in patients with septic shock[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(4): 752-755. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.04.027.
- [32] 原景, 杜韩, 万梅绪, 等. 丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(11): 2322-2332. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.005.
- YUAN J, DU H, WAN MX, et al. Research progress on anti-inflammatory pharmacological action of components of *Salvia miltiorrhiza* and its preparations[J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(11): 2322-2332. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.005.
- [33] 梁群, 关迪新, 车思桦. 血必净注射液治疗脓毒症的研究进展[J]. *天津中医药*, 2019, 36(7): 641-644. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.07.05.
- LIANG Q, GUAN DX, CHE SH. Research progress of Xuebijing Injection in the treatment of sepsis[J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2019, 36(7): 641-644. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.07.05.
- [34] 温慧莉, 颜诗帆, 袁李礼, 等. 血必净注射液改善早期脓毒症代谢紊乱的机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18): 2679-2683. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.020.
- WEN HL, YAN SF, YUAN LL, et al. Mechanism of Xuebijing injection exerted to improve the metabolic disturbance induced by early sepsis based on the metabolomics approach[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(18): 2679-2683. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.020.
- [35] 尉飞, 王湘雨, 刘志勇. 血必净通过 miR-155/JAK2/STAT1 信号通路对肺炎克雷伯菌所致重症肺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(18): 2335-2341. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.18.009.
- YU F, WANG XY, LIU ZY. Effect of Xuebijing on lung tissue damage induced by *Klebsiella pneumoniae* in rats with severe pneumonia through miR-155/JAK2/STAT1 signaling pathway[J]. *J Pract Med*, 2023, 39(18): 2335-2341. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.18.009.
- [36] 何晨晗, 师莹莹, 郑天元, 等. 血必净注射液联合利奈唑胺治疗重症肺炎有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4615-4622. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.022.
- HE CH, SHI YY, ZHENG TY, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of Xuebijing Injection combined with linezolid in treatment of severe pneumonia[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(14): 4615-4622. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.022.
- [37] BI CF, LIU J, HAO SW, et al. Xuebijing injection protects against sepsis-induced myocardial injury by regulating apoptosis and autophagy via mediation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats[J]. *Aging*, 2023, 15(10): 4374-4390. DOI: 10.18632/aging.204740.
- [38] SUN W, ZHAO Y, LIAO L, et al. Effectiveness and safety of Xuebijing injection for patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta analysis[J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2023, 43(4): 631-639. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.20230517.002.
- [39] 韩圣瑾, 杨翠, 周正武, 等. 心肌酶在创伤相关疾病中的临床意义研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(29): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.29.028.
- HAN SJ, YANG C, ZHOU ZW, et al. Research progress on clinical significance of myocardial enzymes in trauma-related diseases[J]. *Shandong Med J*, 2021, 61(29): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.29.028.

(收稿日期: 2024-04-12)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)