

# 高渗盐水治疗颅内高压的最新研究进展<sup>△</sup>

郑佳男<sup>1\*</sup>,程迎新<sup>2</sup>,曹培成<sup>2#</sup>,李爱军<sup>2</sup>(1. 潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊 261053; 2. 潍坊医学院第一附属医院人民医院脑科分院神经外科,山东 潍坊 261053)

中图分类号 R741 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)12-1533-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.024



**摘要** 颅内高压主要是由不同疾病引起的脑水肿所致,脑水肿的治疗重点是利用脱水剂从脑组织中抽出水进入血管内空间来降低颅内压,即渗透压疗法,临床上最常见的脱水剂为甘露醇和高渗盐水。研究表明,与甘露醇相比,高渗盐水在降低颅内高压方面可能具有更深远和持久的作用。因此,近年来高渗盐水被广泛应用于临床脑水肿的治疗,主要利用其改变渗透压,改善血液流变学、循环系统以及免疫调节机制。但对于高渗盐水使用剂量、频率、浓度和给药途径等方面存在不一致之处。故本研究对高渗盐水治疗颅内高压进行综述。

**关键词** 高渗盐水; 颅内压; 渗透作用机制; 免疫机制

## Latest Progress of Hypertonic Saline in the Treatment of Intracranial Hypertension<sup>△</sup>

ZHENG Jianan<sup>1</sup>, CHENG Yingxin<sup>2</sup>, CAO Peicheng<sup>2</sup>, LI Aijun<sup>2</sup> (1. College of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China; 2. Dept. of Neurosurgery, the First Affiliated People's Hospital of Weifang Medical College, Shandong Weifang 261053, China)

**ABSTRACT** Intracranial hypertension is mainly caused by brain edema induced by different diseases, the key points of the treatment of brain edema is to pump water from the brain tissue into the intravascular space to reduce intracranial pressure by dehydrating agents, that is osmotic pressure therapy, and the most common used dehydrating agents are mannitol and hypertonic saline. Researches suggest that hypertonic saline may have more profound and long-lasting effect in reducing intracranial hypertension compared with mannitol. Therefore, the hypertonic saline has been widely used in the treatment of clinical cerebral edema in recent years, mainly by its mechanism of altering osmolarity, improving blood rheology, circulatory system and immune regulatory. However, there are inconsistencies in the dose, frequency, concentration and administration route of hypertonic saline. This paper reviews the treatment of intracranial hypertension with hypertonic saline.

**KEYWORDS** Hypertonic saline; Intracranial pressure; Osmotic mechanism; Immune mechanism

《高渗盐水治疗脑水肿及颅内高压的专家共识》(2022年版)推荐高渗盐水(hypertonic saline, HS)和甘露醇作为一线降低颅内压药物,甘露醇脱水作用强,临床应用广泛,可以显著降低颅内压,但临床上甘露醇的应用有明显的不良反应,如肾功能损害、水钠代谢紊乱等。自1988年首次报告HS用于治疗对甘露醇无效的颅内高压患者以来,HS在临床上逐渐得到广泛应用<sup>[1]</sup>。近年来,大量文献报道,HS在治疗颅内压升高方面比甘露醇更有优势,效果更好,作用更持久,也无颅内压“反弹现象”,对肾功能无明显影响,对血容量不足的患者有提高血容量的作用,但临床应用的剂量、浓度、输注方式和时间不一,导致其临床推广受到限制。故本文从HS应用浓度、输注

方式、作用机制、临床应用和安全性等方面进行综述,希望能够指导HS在临床上的应用。

### 1 颅内压的病理生理

由于颅腔是一个密闭环境,颅腔里任何物质细微的变化也会影响到颅内压。Monro-Kellie假说认为,颅内任何1个成分(脑组织、血管内血液或脑脊液)的扩张或增加必须伴随着其他1个或2个成分的减少,否则颅内压就会增加<sup>[2]</sup>。脑灌注压(CPP)是评价脑内血流的指标,在大多数健康成年人中,大脑会自动调节脑灌注压在50~150 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)来维持正常的脑血流量(CBF)<sup>[3]</sup>。CBF的自动调节指大脑在面对CPP变化时保持相对恒定的血流和氧气供应的特性,CBF通常与脑代谢结合,以确保提供充足的营养和氧气以支持神经活动,如果代谢异常[快速动眼睡眠、癫痫发作和有害刺激(气管插管)],会使CBF增加,并导致颅内压升高<sup>[4]</sup>。

△ 基金项目:潍坊市科技发展计划项目(No. 2020YX055)

\* 硕士研究生。研究方向:神经外科学。E-mail: 17865651073@163.com

# 通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:神经外科颅脑创伤。E-mail: caopeicheng2021@163.com

## 2 颅内压升高的重要因素

在引起颅内高压的原因中,脑水肿是颅内压升高的重要原因。脑水肿分为血管源性、细胞毒性或间质性脑水肿,明确是何种类型的脑水肿是确定最有效治疗策略的关键第一步<sup>[5]</sup>。细胞毒性脑水肿是由脑实质内细胞膜破坏引起的,导致水从细胞外转移到细胞内,其最常见的原因则为缺血性脑卒中。间质性脑水肿是由脑脊液压力升高引起,导致脑脊液渗入脑室周围,有多种原因可导致间质性脑水肿。脑水肿的治疗策略在很大程度上取决于脑水肿的潜在病因和类型。

## 3 颅内高压的治疗

颅内高压的治疗方案每年会进行审查和修订,大多数基于颅内高压的治疗方案,除了外科处理,其他的一线治疗方法包括非侵入性操作,如呼吸机改变、镇静和镇痛,二线治疗包括使用渗透剂、过度通气和脑脊液转移,三线治疗包括诱导低温和手术减压等<sup>[6]</sup>。其中,渗透疗法是使用甘露醇或 HS 等药物,在血脑屏障上形成渗透梯度,从间质中吸取水进入血管空间,可以很好地减轻脑水肿。高渗疗法是急性颅内高压药物治疗的基石<sup>[7]</sup>。而 HS 是渗透疗法近年来研究的关键,故本文着重对近年来关于 HS 的文献进行整理和论述。

## 4 HS 的作用机制

### 4.1 HS 的渗透机制

HS 通过高渗作用恢复血管内皮细胞及红细胞形态与功能,增加毛细血管内径及 CBF,使血液黏滞度降低而增加血液流变性能,改善 CBF 和脑组织氧合作用,改善脑缺血缺氧<sup>[8]</sup>。HS 还能增加循环血容量,减少肺循环及外周循环的血管阻力而降低后负荷,因此可增加心输出量,改善 CPP。如果在创伤情况下,需要大量等渗液体进行复苏,可能导致颅内压增加<sup>[9]</sup>。在这种情况下,HS 的优势在于可以通过低容量复苏维持血压,从而避免潜在的医源性颅内压升高<sup>[10]</sup>。

### 4.2 HS 的非渗透机制

HS 的渗透机制在脑水肿和颅内压升高的治疗中得到了广泛的研究,除渗透效应外,还有少量关于其非渗透作用的信息。目前,HS 的非渗透机制得到了更多的关注。人们正在探索可能导致脑水肿的新的分子机制。Yin 等<sup>[11]</sup>发现,3%HS 渗透治疗可改善颅脑损伤后脑水肿,可以通过抑制脑水肿、促炎因子表达和细胞凋亡实现。研究结果表明,注射 7.5% HS 250 mL/h 可以降低  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -2 $\text{Cl}^-$  离子共转运体蛋白和水通道蛋白 4 的水平,降低白细胞介素 (IL) 1、IL-6 和肿瘤坏死因子水平,并减少炎症反应和脑水肿<sup>[12]</sup>。表明 HS 的非渗透机制对改善脑水肿具有一定的作用。

### 4.3 HS 的其他作用

HS 可对中性粒细胞、T 细胞、单核细胞及自然杀伤细胞等免疫细胞发挥免疫调节作用,并减少炎症因子的分泌<sup>[13]</sup>。对于 HS 在神经系统疾病和失血性休克的免疫调节机制仍在探讨中,其中基于分子细胞生物学研究,三磷酸腺苷的分泌发挥着不可或缺的作用<sup>[14]</sup>。HS 的免疫调节效应是多种免疫细胞和免疫调节通路的综合结果,其可能相互联系形成网络,三磷

酸腺苷是否在其中起着关键的连接作用还需进一步研究。除渗透力外,Wen 等<sup>[15]</sup>通过小鼠实验证明了 HS 在脑水肿治疗中通过 miR-200b/KLF4 调节小胶质细胞 M2 极化。另外,HS 似乎能够通过减少缺血性小胶质细胞中 IL-1 $\beta$  的表达,以及通过阻断星形胶质细胞中的 IL-1 $\beta$ /IL-1R1/磷酸化核转录因子信号传导途径来减少星形胶质细胞中血管内皮生长因子的产生<sup>[16]</sup>。在星形胶质细胞缺血性损伤中,由核转录因子介导的血管内皮生长因子上调的机制尚不清楚,目前大多数实验研究为体外细胞和动物实验,还需要大量的 HS 临床对照研究,以便对临床治疗相关疾病提供可行性依据,从而降低神经系统疾病死亡率,改善患者预后。

HS 还有调节神经递质的作用,颅脑损伤发生后,兴奋性氨基酸的大量释放会激活 N-甲基-D-天冬氨酸和  $\alpha$ -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异唑丙酸受体,前者会促进  $\text{Ca}^{2+}$  和单价阳离子进入细胞膜,后者促进  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{H}^+$  非选择性透过细胞膜,使细胞内  $\text{Na}^+$  水平迅速升高,谷氨酸大量释放到细胞外。HS 可恢复谷氨酸转运蛋白的效力,促使谷氨酸转移到细胞内;可使细胞外  $\text{Na}^+$  增加,对置换细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  起到积极的作用<sup>[17]</sup>。

## 5 HS 的临床研究

大量研究对 HS 治疗各种神经外科患者的颅内压升高进行了分析,分别为回顾性研究、前瞻性观察、前瞻性非随机和随机对照试验的组合。在临床上,大量颅内高压患者使用 HS 降低颅内压,较多颅内高压患者手术后使用 HS 降低颅内压持续 3 d 以上<sup>[18]</sup>。此外,Meta 分析结果表明,HS 连续输注为降低颅内压的有效方法,且比甘露醇效果更好<sup>[19]</sup>。颅内压和磷酸腺苷的直接降低证实了大剂量 HS 溶液是颅内高压的有效治疗方案。研究结果显示,3%HS 和甘露醇均可有效降低颅内压,但 3%HS 对颅内压具有更持续的作用,并可有效提高 CPP<sup>[20]</sup>。

Jagannatha 等<sup>[21]</sup>发现,与 20%甘露醇相比,接受 3%HS 治疗的颅脑损伤患者,HS 所具有的直接生理优势并未转化为颅内压/ CPP 控制或颅脑损伤患者死亡率的长期获益。《神经危重症患者脑水肿急性治疗指南》(2020 年)分析表明,在颅脑损伤后的颅内压升高中,HS 至少与甘露醇一样安全有效。

在有关 HS 和甘露醇的分析中,6 项随机对照试验中有 2 项支持使用 HS 连续输注;有 2 项研究探讨了 HS 对凝血功能和血小板计数的影响,分别为 7.2%HS、3%HS 与 20%甘露醇比较,结果表明,使用 HS 和甘露醇在目前剂量下不会显著影响血小板计数<sup>[22-23]</sup>。目前来看,对于 HS 的浓度、剂量等还有争议,但已经达成共识的是,当即将发生脑疝时,对高颅内压的最快速反应是使用 30~60 mL 23.4%氯化钠溶液的快速滴注,该方案已被证明可缓解脑疝所造成的症状,并能够显著降低颅内压<sup>[24]</sup>。如果血清钠水平迅速升高,则可能是脑桥中央髓鞘溶解,但是这种情况在临床上少见。Patil 等<sup>[25]</sup>用等渗和等容剂量的 3%HS、20%甘露醇、10%甘露醇加 10%甘油进行比较,发现当给予相似的渗透负荷时,上述三种渗透化合物在降低颅内压方面具有相似的效果,但 3%HS 似乎更有效,其次为

10%甘露醇加10%甘油组合和20%甘露醇;对重复静脉滴注10%HS与20%甘露醇治疗重症颅脑损伤患者进行比较时发现,重复静脉滴注10%HS与20%甘露醇对重症颅脑损伤患者脑出血的疗效显著且相似<sup>[26]</sup>。目前还有证据证明,HS在降低蛛网膜下腔出血颅内压方面与甘露醇一样有效<sup>[27]</sup>。但是,对于HS降低蛛网膜下腔出血后颅内高压的最佳浓度和剂量,还需要进一步研究明确。

## 6 HS的不良反应

HS的不良反应主要是由于酸中毒引起的高钾血症,需要仔细监测和治疗<sup>[28]</sup>。HS的其他潜在不良反应包括肾衰竭、脱水、心律不齐、溶血和充血性心力衰竭伴肺水肿,上述不良反应发生的概率小。通常血清钠水平应保持在160 mmol/L以下,但在难治性颅内高压的临床情况下,血清钠的浓度可保持在180 mmol/L以下,鉴于HS的潜在风险,可常规监测,防止并发症的发生<sup>[29]</sup>。在应用HS的过程中,如果钠水平迅速升高,可能会发生渗透性脱髓鞘综合征或脑桥中央髓鞘溶解,但在临床上较为少见。

## 7 展望

HS作为降低颅内压的药物,其优势显而易见,与甘露醇相比,其不良反应小,但需要进一步研究来确定HS的最佳给药浓度、剂量和模式,需要与相同剂量的甘露醇进行比较研究。还需要更多的研究来更好地定义和证实HS的多向性效应,如免疫调节等,及其对临床结果的影响。越来越多的研究应用HS治疗颅内高压,HS在未来有可能取代甘露醇作为降低颅内压的药物。HS的免疫作用可能会影响血脑屏障,改变患者的神经系统结局,在使用不同剂量、浓度时,对患者的神经系统结局可能会有质的改变。未来的研究应包括大型、多站点的研究,然后根据这些研究得出HS应用的最佳浓度和剂量<sup>[30]</sup>。还需要更多的研究来对比HS和甘露醇这两种脱水剂,但是可以想象,HS在临床上的应用应该会越来越广泛。

## 参考文献

[1] WORTHLEY L I, COOPER D J, JONES N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases [J]. *J Neurosurg*, 1988, 68(3): 478-481.

[2] LUNDBERG N. The saga of the Monro-Kellie doctrine [C]// *Intracranial pressure V: proceedings of the fifth international symposium on intracranial pressure*. Berlin: Springer Science & Business Media, 1983: 68-76.

[3] KOFKE W A, RAJAGOPALAN S, AYUBCHA D, et al. Defining a taxonomy of intracranial hypertension: is ICP more than just a number? [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2020, 32(2): 120-131.

[4] ARNAOUT M M, MARTINEZ-PEREZ R, MOSCOTE-SALAZAR L R, et al. Letter: blood pressure variability and optimal cerebral perfusion pressure—new therapeutic targets in traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(1): E83-E84.

[5] MARTINI R, ORFANAKIS A. Cerebral edema: pathophysiology and principles of management[M]//BRAMBRINK A M, KIRSCH

J R. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care: Strategies for Prevention, Early Detection, and Successful Management of Perioperative Complications*. Cham: Springer International Publishing, 2020: 25-30.

[6] STEVENS R D, SHOYKHET M, CADENA R. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation [J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23 Suppl 2(Suppl 2): S76-S82.

[7] SCHIZODIMOS T, SOULOUNTSI V, IASONIDOU C, et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit [J]. *J Anesth*, 2020, 34(5): 741-757.

[8] MA J, HONG G, HA E, et al. Hippocampal cerebral blood flow increased following low-pressure hyperbaric oxygenation in firefighters with mild traumatic brain injury and emotional distress [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(10): 4131-4138.

[9] 陆明雄, 秦国文. 高渗盐水应用于脑水肿的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(20): 104-105.

[10] BOONE M D, OREN-GRINBERG A, ROBINSON T M, et al. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: what have we learned? [J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 177.

[11] YIN J, ZHANG H X, CHEN H, et al. Hypertonic saline alleviates brain edema after traumatic brain injury via downregulation of aquaporin 4 in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1863-1870.

[12] JIANG Z Z, XU H M, WANG M L, et al. Effect of infusion speed of 7.5% hypertonic saline on brain edema in patients with craniocerebral injury: an experimental study [J]. *Gene*, 2018, 665: 201-207.

[13] 信茜, 李亚南, 张琦, 等. 高渗盐水对免疫细胞调节效应的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(8): 1146-1150.

[14] JIANG J K, HONG L J, LU Y Q. Effects of hypertonic saline and hydroxyethyl starch on myeloid-derived suppressor cells in hemorrhagic shock mice under secondary bacterial attack [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5417201.

[15] WEN M Y, YE J K, HAN Y L, et al. Hypertonic saline regulates microglial M2 polarization via miR-200b/KLF4 in cerebral edema treatment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(2): 345-353.

[16] WANG Q S, DING H G, CHEN S L, et al. Hypertonic saline mediates the NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling axis in microglia to alleviate ischemic blood-brain barrier permeability by downregulating astrocyte-derived VEGF in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(10): 1045-1057.

[17] 陈渊, 金杭煌, 金涌. 高渗盐水治疗颅脑外伤后脑水肿和颅内高压的研究进展 [J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(3): 574-576.

[18] FROESE L, DIAN J, BATSON C, et al. The impact of hypertonic saline on cerebrovascular reactivity and compensatory reserve in traumatic brain injury: an exploratory analysis [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(11): 2683-2693.

[19] GU J J, HUANG H P, HUANG Y J, et al. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain

injury: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Neurosurg Rev, 2019, 42(2): 499-509.

[20] SHI J M, TAN L H, YE J, et al. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: a systematic and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(35): e21655.

[21] JAGANNATHA A T, SRIGANESH K, DEVI B I, et al. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline[J]. J Clin Neurosci, 2016, 27: 68-73.

[22] YOZOVA I D, HOWARD J, HENKE D, et al. Comparison of the effects of 7.2% hypertonic saline and 20% mannitol on whole blood coagulation and platelet function in dogs with suspected intracranial hypertension—a pilot study[J]. BMC Vet Res, 2017, 13(1): 185.

[23] WANG H F, CAO H S, ZHANG X H, et al. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(10): 1404-1407.

[24] FINK M E. Osmotherapy for intracranial hypertension; mannitol versus hypertonic saline[J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(3): 640-654.

[25] PATIL H, GUPTA R. A comparative study of bolus dose of hypertonic saline, mannitol, and mannitol plus glycerol combination

in patients with severe traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2019, 125: e221-e228.

[26] KUMAR S A, DEVI B I, REDDY M, et al. Comparison of equiosmolar dose of hyperosmolar agents in reducing intracranial pressure—a randomized control study in pediatric traumatic brain injury[J]. Childs Nerv Syst, 2019, 35(6): 999-1005.

[27] PASARIKOVSKI C R, ALOTAIBI N M, AL-MUFTI F, et al. Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review [J]. World Neurosurg, 2017, 105: 1-6.

[28] 陈法, 伊西才. 托拉塞米联合 3% 高渗盐水治疗重症颅脑外伤致颅内高压的效果及安全性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(8): 40-43.

[29] ESKANDARI R, FILTZ M R, DAVIS G E, et al. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline [J]. J Neurosurg, 2013, 119(2): 338-346.

[30] CHEN H, SONG Z, DENNIS J A. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): CD010904.

(收稿日期:2021-09-14 修回日期:2022-02-07)

(上接第 1532 页)

[12] 杨佳, 付业佩, 杜宝香, 等. 细辛多糖对流感病毒 H1N1 型感染的保护作用及对炎症因子表达水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 412-419.

[13] VEERARAGHAVAN B, VIJAYAKUMAR S, PRAGASAM A K, et al. Antimicrobial susceptibility testing methods for *Acinetobacter* spp [J]. Methods Mol Biol, 2019, 1946: 23-37.

[14] 匡柏成, 张季, 王梦琴, 等. 甲基丁香酚的生物学活性及其作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1533-1536.

[15] CHOI S, JUNG M A, HWANG Y H, et al. Anti-allergic effects of *Asarum heterotropoides* on an ovalbumin-induced allergic rhinitis murine model[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111944.

[16] DHARMAGE S C, PERRET J L, CUSTOVIC A. Epidemiology of asthma in children and adults[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 246.

[17] HAN J M, KIM M H, CHOI L Y, et al. Exploring the potential effects and mechanisms of *Asarum sieboldii* radix essential oil for treatment of asthma[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 558.

[18] WANG Y K, YANG X N, ZHU X, et al. Role of metabolic activation in elemicin-induced cellular toxicity[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(29): 8243-8252.

[19] 张梦林, 林娜, 邓强, 等. 细辛脑的临床前毒性研究进展[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(2): 161-165.

[20] 袁斯远, 王潇慧, 孙江燕, 等.  $\alpha$ -细辛醚对耐药性癫痫模型大鼠脑组织中 P 糖蛋白与多药耐药基因表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3322-3325.

[21] SOBREIRA DANTAS NÓBREGA DE FIGUÊIREDO F R, MONTEIRO Á B, ALENCAR DE MENEZES I R, et al. Effects of the *Hyptis martiusii* Benth. leaf essential oil and 1, 8-cineole (eucalyptol) on the central nervous system of mice[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 133: 110802.

[22] 温瀑, 李玲玲, 牛源菲, 等. 细辛干预小鼠抑郁的初步研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 794-798.

[23] 张洁, 王强, 梁雨璐, 等. 丁香酚与甲基丁香酚的抗焦虑作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1259-1265.

[24] 王白燕, 张方方, 韩倩倩, 等.  $\alpha$ -细辛醚对食管癌 Eca-109 细胞线粒体凋亡通路的影响[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 27-30.

[25] 王冰冰, 齐文, 王莉莉, 等. 三种细辛挥发油的化学成分、镇痛作用及急性毒性实验的比较研究[J]. 中国药学(英文版), 2014, 23(7): 480-489.

[26] 于俏, 陈雨虹, 琚辉, 等. 细辛挥发油成分与 CYP1A2 酶的分子对接分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 202-207.

[27] LI Y M, HAN L T, HUANG C H, et al. New contributions to asarum powder on immunology related toxicity effects in lung[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 1054032.

[28] CHEN M, ZHUANG Y W, WU C E, et al.  $\beta$ -asarone suppresses HCT116 colon cancer cell proliferation and liver metastasis in part by activating the innate immune system[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 435.

[29] 李亚敏. 基于网络药理学和多组学的细辛肺毒性机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-08-31)