

亚低温对 ARDS 患者 PaCO_2 和炎症细胞因子的影响

李玉堂 杨少东 范海鹏 许佳俊 陈文桐 林 辉 闫 红

摘 要 **目的** 探讨轻度亚低温对中重度急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者动脉血二氧化碳分压 (arterial carbon dioxide partial pressure, PaCO_2) 和外周血、支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 炎症细胞因子的影响。**方法** 36 例中重度 ARDS 患者,按照随机数字表法分为亚低温组 and 对照组。两组患者均给予常规治疗[处理原发病,小潮气量通气,俯卧位,镇静肌肉松弛(以下简称肌松)及支持对症治疗等]。亚低温组在常规治疗 24h 后给予轻度亚低温干预,维持核心温度(肛温) 34°C , 对照组维持核心温度(肛温) 37.5°C 。比较两组患者干预前和干预后 6h、24h、48h 的 PaCO_2 , 外周血和 BALF 中炎症细胞因子水平[白细胞介素(interleukin, IL) - 1β 、IL - 6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF) - α] 的变化。**结果** 组内比较,亚低温组 PaCO_2 、IL - 1β 、IL - 6、TNF - α 较干预前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间比较,亚低温组 PaCO_2 、IL - 1β 、IL - 6、TNF - α 较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中重度 ARDS 患者应用轻度亚低温治疗,降低了 PaCO_2 ,减轻全身和肺的炎症反应。

关键词 急性呼吸窘迫综合征 轻度亚低温 动脉血二氧化碳分压 炎症细胞因子

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.026

Effects of Mild Hypothermia on PaCO_2 and Inflammatory Factors in Patients with ARDS. LI Yutang, YANG Shaodong, FAN Haipeng, et al. Department of Emergency, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian 362000, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of mild hypothermia on arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO_2) and inflammatory factors in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Thirty - six patients with moderate to severe ARDS were randomly divided into the hypothermia group and the control group. The patients in both groups were given conventional treatment (including the treatment of primary disease, low tidal volume ventilation, prone position, sedation and paralysis and supportive symptomatic treatment, etc). The patients in the hypothermia group were given mild hypothermia intervention 24h after conventional treatment, and the core temperature (anal temperature) was maintained at 34°C , while the patients in the control group was maintained at 37.5°C . The changes of PaCO_2 , levels of inflammatory factors in peripheral blood and BALF [interleukin - 1 (IL - 1β), interleukin - 6 (IL - 6), tumor necrosis factor - α (TNF - α)] before and 6h, 24h, 48h after intervention were compared between the two groups. **Results** Compared within the group, PaCO_2 , IL - 1β , IL - 6 and TNF - α in the hypothermia group were lower than those before intervention, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared between groups, PaCO_2 , IL - 1β , IL - 6 and TNF - α in the hypothermia group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Mild hypothermia therapy can decrease the level of PaCO_2 and alleviated systemic and pulmonary inflammation reaction in patients with moderate to severe ARDS.

Key words Acute respiratory distress syndrome; Mild hypothermia; Partial pressure of carbon dioxide; Inflammatory factor

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 当前仍是一个严重的健康问题,发生率和病死率均高,重度的 ARDS 的病死率可高达 40% 以上^[1]。小潮气量通气作为 ARDS 肺保护性通气策略的重要组成部分,改变了临床救治思路,是治

疗也是预防 ARDS 发生的关键措施,可降低 ARDS 患者病死率^[2]。但小潮气量会导致肺泡通气量下降,当呼吸频率的增加无力代偿肺泡通气量下降时,高碳酸血症不可避免。33% 重症 ARDS 患者即使在 6ml/kg (预测体重 predicted body weight, PBW) 小潮气量通气时肺泡仍会过度膨胀致使肺部炎症反应显著升高^[3]。而过度失调的炎症反应是 ARDS 发生、发展的重要因素之一^[4]。有研究显示,轻度亚低温治疗能维持机体耐受 4ml/kg PBW 的超小潮气量通气^[5]。同时,亚低温能降低机体炎症反应水平,简单且低廉,

基金项目:福建省泉州市科技计划项目(2018Z141)

作者单位:362000 福建医科大学附属泉州第一医院急诊科(李玉堂、杨少东、范海鹏、许佳俊、陈文桐、闫红);362000 泉州,中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院重症医学科(林辉)

通信作者:闫红,电子信箱:yanhong1964@163.com

已初步应用于新型冠状病毒感染的治疗中并获益^[6-8]。对于肺部感染导致的中重度 ARDS 患者,亚低温能否减轻全身、肺部炎性反应和高碳酸血症,目前临床研究较少。本研究在综合性治疗(小潮气量通气、早期镇静肌松、俯卧位)基础上,观察轻度亚低温对中重度 ARDS 患者高碳酸血症和炎性细胞因子的影响,现报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:(1)入选标准:诊断符合 2011 年柏林会议制定的 ARDS 标准^[9]。年龄 18 ~ 70 岁,肺部感染导致中重度 ARDS (100mmHg ≤ PaO₂/FiO₂ ≤ 150mmHg, FiO₂ > 0.6, PEEP > 5cmH₂O)、诊断 ARDS < 1 天,有创机械通气且无明显凝血功能异常者。经笔者医院医学伦理学委员会批准[伦理审批号:中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院:医伦(2017)第 33 号;福建医科大学附属泉州第一医院:泉一伦(2018)215 号],患者家属均签署知情同意书。随机选取 2017 年 3 月 ~ 2021 年 8 月中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院和笔者医院确诊的中重度 ARDS 患者 48 例。排除标准:肿瘤,烧伤,心血管相关疾病,大剂量升压药维持血压[> 0.5μg/(kg · min);去甲肾上腺素]。亚低温组出现严重心律失常 1 例,大剂量升压药使用 2 例,家属放弃治疗 2 例,对照组出现大剂量升压药使用 3 例,家属放弃治疗 4 例,均排除,最终入选 36 例。

2. 治疗方法:患者入科后经验性抗感染治疗,气管插管呼吸机辅助呼吸,长时俯卧位治疗(持续时间 > 12h/d),早期镇静肌松(咪达唑仑 + 瑞芬太尼,必要时顺阿曲库胺)、营养支持及对症治疗。治疗 24h 后,对照组采用医用控温仪(ZLJ - 2000I 型,长春市安泰电子产品有限责任公司)维持肛温 37.5℃。亚低温组采用相同控温仪进行全身降温,2h 将患者的核心温度(肛温)降至 34℃。亚低温治疗 48h 后,开始复温,并逐步减少镇静肌松药剂量,使体温每 4h 回升 1℃,12h 时达到 36.5 ~ 37.5℃。

3. 机械通气参数:均采用容量控制通气(volume control ventilation, VCV)模式,小潮气量通气策略:潮气量(tidal volume, TV) 6ml/kg,预测体重(predicted body weight, PBW)的计算方法^[2]:男性:PBW(kg) = 50 + 0.91 × [身高(cm) - 152.4];女性:PBW(kg) = 45.5 + 0.91 × [身高(cm) - 152.4]。呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)初次设定 12cmH₂O,后续根据 P - V 曲线低位拐点之上 1 ~

2cmH₂O 调整,保持平台压 < 30cmH₂O,逐步提高呼吸频率至最高达 35 次/分,根据血气分析调整呼吸机参数,维持 pH 值 > 7.15,调节吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO₂)水平维持脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) 95% 左右。

4. 观察指标及方法:记录两组患者性别、年龄、干预前(T₀)的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(acute physiology and chronic health evaluation system II, APACHE II)评分、动脉血二氧化碳分压(arterial carbon dioxide partial pressure, PaCO₂)和炎性细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL) - 1β、IL - 6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF) - α]等基线资料。干预前(T₀)和干预后 6h(T₁)、24h(T₂)、48h(T₃)监测以下指标:血清中 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 水平,抽静脉血 5ml 置于非抗凝试管中,3500r/min 转速置于离心机离心 10min,取血清部分放于 - 70℃ 冰箱保存待测;支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 水平,各时间节点患者仰卧后行床旁行纤维支气管镜检查,通过镜活检口注入 0.9% 氯化钠溶液 20ml,约 5s 后左右支气管吸引回收 BALF,要求回收率 > 50%,3500r/min 转速置于离心机离心 10min,收集上清液 1ml,放于 - 70℃ 冰箱保存待测。采用双抗体夹心间接酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测两组患者的 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 水平;所用试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司,所有操作均严格按照检测试剂盒说明书进行。

5. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析和 *t* 检验;计数资料以例数(百分数)[*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:按照随机数字表法将患者分为对照组及亚低温组,各 18 例。两组患者性别、年龄及 T₀ 时的 APACHE II 评分、PaCO₂ 比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),两组资料具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男性	女性	年龄(岁)	APACHE II (分)	PaCO ₂ (mmHg)
对照组	18	10	8	53.6 ± 8.6	18.5 ± 3.1	58.8 ± 6.0
亚低温组	18	11	7	52.7 ± 9.1	18.8 ± 3.5	60.6 ± 7.7
χ^2/t		0.114		0.064	0.260	0.145
<i>P</i>		0.735		0.596	0.281	0.155

2. PaCO₂ 和血乳酸 (lactic acid, Lac) 变化: 治疗前, 两组患者 PaCO₂ 和血 Lac 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 亚低温组 PaCO₂ 和血 Lac 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 两组患者 PaCO ₂ 和血 Lac 比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	PaCO ₂ (mmHg)	血 Lac (mmol/L)
对照组			
18			
T ₀		58.8 ± 6.0	4.8 ± 0.8
T ₁		53.8 ± 6.2	4.5 ± 0.7
T ₂		57.2 ± 7.1	4.1 ± 0.6
T ₃		60.4 ± 9.2	3.5 ± 0.5
亚低温组			
18			
T ₀		60.6 ± 7.7	4.9 ± 0.9
T ₁		53.2 ± 5.4	3.9 ± 0.6
T ₂		48.2 ± 6.8 ^{*#}	2.6 ± 0.4 ^{*#}
T ₃		45.2 ± 7.1 ^{*#}	1.8 ± 0.2 ^{*#}

与同组 T₀ 比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较, [#] $P < 0.05$

3. 轻度亚低温对外周血炎性细胞因子 (IL - 1β、IL - 6、TNF - α) 浓度的影响: 相较治疗前, 亚低温组外周血 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相较于对照组, 亚低温组外周血 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 两组患者外周血炎性细胞因子的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)			
组别	IL - 1β	IL - 6	TNF - α
对照组 (<i>n</i> = 18)			
T ₀	182.3 ± 20.2	164.6 ± 18.5	68.8 ± 7.8
T ₁	174.4 ± 17.6	172.8 ± 20.4	76.6 ± 9.8
T ₂	190.4 ± 19.3	160.4 ± 17.4	70.4 ± 8.6
T ₃	188.4 ± 16.8	170.6 ± 18.8	72.6 ± 9.5
亚低温组 (<i>n</i> = 18)			
T ₀	192.3 ± 20.6	155.3 ± 16.6	74.5 ± 9.9
T ₁	150.2 ± 16.4	130.2 ± 14.8	70.1 ± 8.6
T ₂	126.6 ± 14.1 ^{*#}	120.3 ± 13.1 ^{*#}	58.6 ± 6.7 ^{*#}
T ₃	110.7 ± 15.2 ^{*#}	90.6 ± 10.5 ^{*#}	45.8 ± 5.8 ^{*#}

与同组 T₀ 比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较, [#] $P < 0.05$

4. 轻度亚低温对 BALF 炎性细胞因子 (IL - 1β、IL - 6、TNF - α) 的影响: 相较治疗前, 亚低温组 BALF IL - 1β、IL - 6、TNF - α 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相较于对照组, 亚低温组 BALF IL - 1β、IL - 6、TNF - α 浓度降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 两组患者 BALF 炎性细胞因子的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)			
组别	IL - 1β	IL - 6	TNF - α
对照组			
T ₀	148.3 ± 16.1	128.6 ± 14.5	58.8 ± 7.8
T ₁	164.4 ± 15.8	142.8 ± 16.2	67.6 ± 8.4
T ₂	156.3 ± 16.5	136.6 ± 11.2	62.1 ± 7.6
T ₃	140.6 ± 15.4	132.6 ± 10.8	59.6 ± 6.5
亚低温组			
T ₀	160.8 ± 20.6	135.3 ± 15.6	65.5 ± 7.8
T ₁	155.3 ± 16.3	130.2 ± 14.8	60.2 ± 6.6
T ₂	102.6 ± 13.2 ^{*#}	110.3 ± 12.1 ^{*#}	41.6 ± 5.7 ^{*#}
T ₃	92.6 ± 9.4 ^{*#}	84.6 ± 10.5 ^{*#}	35.8 ± 4.4 ^{*#}

与同组 T₀ 比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组同一时间点比较, [#] $P < 0.05$

讨 论

ARDS 是由多种病因引起的肺内过度性, 失控性炎性反应, 当促炎与抗炎反应失衡, 大量的炎性细胞因子损害机体组织和细胞, 失调的炎性反应是 ARDS 发生、发展的基础^[10, 11]。治疗上, 机械通气是 ARDS 救治的“中流砥柱”, 小潮气量通气, 限制了吸气末肺泡的过度膨胀, 提高了患者生存率^[2]。但部分重度 ARDS 患者, 由于塌陷肺泡多, 可复张的肺泡明显减少, 尽管已应用 6ml/kg PBW 的小潮气量通气, 仍出现潮汐性肺泡过度膨胀, 导致肺部炎性反应加重, 病情加剧, 因此需要更低的潮气量。但潮气量降低常不可避免的导致高碳酸血症, 当 PaCO₂ 迅速上升超过 60mmHg 时会发生头痛, PaCO₂ 超过 70mmHg 时, 会发生意识丧失和抽搐。同时, 严重酸中毒也会造成远隔器官损伤 (如心功能不全、肾衰竭、肝/肠缺血等)。因此如何在保证小潮气量通气策略的同时, 尽量减轻高碳酸血症, 减轻炎性反应, 是临床医生的一个痛点。体外二氧化碳清除 (extracorporeal CO₂ removal, EC-CO₂R) 是一个方法, 也得到了部分研究的支持^[12]。但受限于费用、技术、并发症等因素, 难以广泛推广。亚低温作为让肺休息的新方法, 初步研究发现, 可降低机体代谢状态, 降低 PaCO₂^[5, 13]。也有研究显示亚低温减轻炎性反应^[14]。且亚低温作为脑保护方法已广泛应用于重症颅脑损伤患者, 显示其安全性、有效性和易操作性^[15]。因此对于中重度 ARDS 患者, 亚低温治疗效果值得期待。

本研究选择临床最常见的病因肺部感染导致的中重度 ARDS 患者作为研究对象, 在积极治疗原发病, 小潮气量通气, 高 PEEP, 俯卧位, 镇静肌松等综合治疗基础上, 予轻度亚低温治疗, 结果显示, 亚低温组

PaCO₂ 较干预前降低,也较对照组降低,与既往研究一致^[5, 13]。可能的机制之一是亚低温降低 ARDS 患者新陈代谢,机体氧耗减少,CO₂ 生成量减少,高碳酸血症减轻。理论上让更低的潮气量成为可能,肺应力降低,非重力依赖区的肺泡过度膨胀减轻,肺部及全身炎症反应减轻。从而减少中重度 ARDS 患者进展恶化进而对 ECCO₂R 的需求。可能的机制之二是亚低温直接抑制机体炎症反应,本研究显示亚低温组外周血 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度较干预前降低,BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度较干预前降低。亚低温组血 Lac 较干预前降低,也较对照组降低。过度的炎症反应受抑制,肺泡渗出减少,部分塌陷的肺泡复张,相同的潮气量下,肺应力减轻,间接的抑制局部及全身炎症反应,肺损伤减轻,微循环改善,血 Lac 降低,从而尽量避免影响远隔脏器导致 MODS 危及生命。

本研究选择的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均为巨噬细胞释放的促炎性细胞因子,参与炎症反应失控过程。IL-1 β 刺激集落刺激因子等细胞因子的产生,参与免疫应答;IL-6 是急性期反应蛋白合成和炎症细胞积聚的主要因素,为炎症介质释放的第二高潮中的主要因子,能促进炎症细胞因子的进一步释放。TNF- α 即是损伤组织细胞的效应因子,也是导致炎症介质级联放大的始发因子^[11]。过度的免疫反应触发细胞因子风暴,损害多个靶器官,研究显示也是肆虐全球的新型冠状病毒感染预后不良的危险因素^[16-18]。血浆置换清除炎症细胞因子也应用于新型冠状病毒感染的治疗中^[19]。

临床上轻度亚低温(33~34℃)是比较推荐的干预温度^[15]。本研究选用核心温度(肛温)34℃作为目标温度,临床应用较安全,未发现明显不良反应。理论上讲,温度越低,可能对中重度 ARDS 患者高碳酸血症和炎症细胞因子水平的影响更大,获益更大,但也可能导致不良反应增加,例如循环不稳定(低血压)、心律失常(心动过缓、室性期前收缩甚至心室颤动)、凝血功能障碍(低凝和出血倾向)等^[15]。维持更低的温度的临床收益与风险有待于后续进一步研究。

综上所述,对于肺部感染导致的中重度 ARDS 患者,在综合治疗(处理原发病,小潮气量通气、高 PEEP、镇静肌松、俯卧位)基础上,采用轻度亚低温干预,能缓解高碳酸血症,降低外周血和 BALF 炎症细胞因子,降低血 Lac,为中重度 ARDS 的治疗提供了

一种新思路。本研究病例数较少,尚需进一步开展大样本量随机对照研究。

参考文献

- 杨毅. 急性呼吸窘迫综合征救治: 需要遵循的十大原则[J]. 中华重症医学电子杂志, 2015, 1 (1): 33-38
- Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342 (18): 1301-1308
- Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, *et al.* Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (2): 160-166
- 孙丽, 徐刚. 重症肺炎并发 ARDS 老年患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、HMGB1 水平及其与预后的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25 (8): 1180-1183
- Duan M, Berra L, Kumar A, *et al.* Use of hypothermia to allow low-tidal-volume ventilation in a patient with ARDS[J]. Respir Care, 2011, 56 (12): 1956-1958
- Dos Reis Ururahy R, Park M. Cheap and simple, could it get even cooler? Mild hypothermia and COVID-19[J]. J Crit Care, 2021, 63 (3): 264-268
- Cruces P, Cores C, Casanova D, *et al.* Successful use of mild therapeutic hypothermia as compassionate treatment for severe refractory hypoxemia in COVID-19[J]. J Crit Care, 2021, 63 (3): 260-263
- Luc JGY, Meyer SR, Murtha WJ, *et al.* Therapeutic hypothermia as an adjunct to extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress and refractory hypoxemia[J]. Perfusion, 2019, 34 (5): 422-424
- Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533
- 唐甜. 炎症反应在脓毒症 ARDS 发病机制中的作用[J]. 重庆医学, 2017, 46 (15): 2146-2149
- 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (7): 651-655
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, *et al.* Lower tidal volume strategy (approximately 3ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (5): 847-856
- Yu PJ, Cassiere H, Bocchieri K, *et al.* Hypermetabolism in critically ill patients with COVID-19 and the effects of hypothermia: a case series[J]. Metabol Open, 2020, 7 (1): 1-3
- 申美荣, 黄振飞, 张威, 等. 乌司他丁注射液+亚低温对急性 ARDS 大鼠炎症介质肺功能的影响[J]. 基层医学论坛, 2021, 22 (25): 3131-3133
- 韩宏光. 亚低温脑保护中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 4 (32): 385-391

(转第 56 页)

调控蛋白 Wnt1 和 β -catenin 的表达水平,同时降低 GSK-3 β 的表达水平,表明 LBP 可能是通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路达从而到治疗 PU 大鼠创面的作用。

参考文献

- Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(4): 881-890
- Minteer DM, Simon P, Taylor DP, *et al.* Pressure ulcer monitoring platform - A prospective, human subject clinical study to validate patient repositioning monitoring device to prevent pressure ulcers[J]. Adv Wound Care: New Rochelle, 2020, 9(1): 28-33
- Demarré L, Van Lancker A, Van Hecke A, *et al.* The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review[J]. Int J Nurs Stud, 2015, 52(11): 1754-1774
- 李春, 田瑞敏, 李瑜, 等. 龟板提取物调控毛囊干细胞 Wnt/BMP 信号通路促进大鼠压疮修复[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(1): 87-93
- 徐洪莲, 郝建玲. 2014 版压疮预防和治疗临床实践指南的更新及解读[J]. 上海护理, 2018, 18(6): 5-8
- 赵喆, 马宝通. 中药外用治疗儿童骨折外固定后Ⅲ期压疮的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(6): 877-880
- Lu T, Zhao WE, Zhang F, *et al.* Lycium barbarum polysaccharides attenuate rat anti-Thy-1 glomerulonephritis through mediating pyruvate dehydrogenase[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 109020
- Lin S, Al-Wraikat M, Niu L, *et al.* Degradation enhances the anti-coagulant and antiplatelet activities of polysaccharides from Lycium barbarum L. leaves[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 133: 674-682
- 张一芳, 冯怡, 徐德生, 等. 枸杞多糖抗溃疡活性部位筛选研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 209-211
- 赵奇. 枸杞多糖激活 Wnt/ β -catenin 信号通路减轻高血糖加重脑缺血再灌注损伤的初步研究[D]. 西宁: 宁夏医科大学, 2019
- 王雨, 苗永霸, 王银, 等. 枸杞多糖含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导过程及 Wnt 信号通路的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(5): 525-529
- 高翔, 洪利凯, 沈薇, 等. 基于 PI₃K/Akt 信号轴探究三石生新膏对大鼠压疮面愈合的影响[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1299-1304
- 于泽洋, 李天博, 王江宁. 金鸡毛草提取物经 Wnt/ β -catenin 信号通路促进大鼠Ⅲ期压疮溃疡愈合的作用研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(4): 612-616
- Kottner J. The clinical relevance of nonblanchable erythema in pressure ulcer prevention[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(2): 262-263
- 王莹, 代彦丽, 朴金龙, 等. 炎性因子、生长因子以及凋亡因子在压疮慢性难愈合性创面中的表达及作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(2): 181-184, 188
- 郑焱江, 高俊, 李嘉豪, 等. 生肌散对大鼠Ⅲ期压疮创面的保护作用[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2145-2148
- 黄芳, 杨晶金, 王雪玲, 等. VEGF 和 bFGF 在大鼠压疮模型中的表达及其意义[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(8): 1504-1506
- 王华军, 戴世学, 卢铨, 等. 不同受压时间窗及干预方式对压疮大鼠模型皮肤损伤及缺血再灌注的影响[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(12): 1688-1694
- 肖洪玲, 龙子江, 陈明, 等. 压疮灵对压疮模型大鼠局部病理改变和血清 SOD、MDA、EGF 和 IL-6 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(1): 23-27
- Veltri A, Lang C, Lien WH. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells[J]. Stem Cells, 2018, 36(1): 22-35
- 赵亚男, 刘明, 魏建梁, 等. Wnt/ β -catenin 通路及 NF- κ B 通路互相调控在创面愈合中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(7): 1339-1344
- Raslan AA, Yoon JK. R-spondins: multi-mode WNT signaling regulators in adult stem cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 106: 26-34
- Ku AT, Miao Q, Nguyen H. Monitoring Wnt/ β -catenin signaling in skin[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1481: 127-140
- 吕晓玉, 王中京. 糖尿病足创面中 Wnt/ β -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1161-1163, 1170
- 仇莲胤, 阙华发, 屈可伸, 等. 黄芪提取液对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/ β -Catenin 信号通路调控表皮干细胞增殖分化的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 2522-2530
- 雷霆, 孙东旭, 周军, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的三七/白及胶海绵促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面愈合的作用机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 483-487

(收稿日期: 2022-04-13)

(修回日期: 2022-04-19)

(接第 133 页)

- Yang XH, Sun RH, Zhao MY, *et al.* Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19[J]. Chronic Dis Transl Med, 2020, 6(2): 106-114
- 马广宇, 刘通, 蔡稳, 等. 新型冠状病毒肺炎早期 ARDS 危险因素的研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(11): 137-140
- 吕丽辉, 杨玉波, 付言杰, 等. 血清 CC-16 水平用于 ARDS 患者预后的临床价值研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(7): 140-

145

- Hashemian SM, Shafigh N, Afzal G, *et al.* Plasmapheresis reduces cytokine and immune cell levels in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. Pulmonology, 2021, 27(6): 486-492

(收稿日期: 2022-04-10)

(修回日期: 2022-04-12)