

血小板源性微粒在口腔鳞癌中的表达及临床意义

刘英苗 胡腾龙 李保蓉 于 洋

摘要 **目的** 检测口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinomas, OSCC)患者外周血中血小板源性微粒(platelet-derived microparticles, PMPs)的含量并探究其在 OSCC 患者中的临床意义。**方法** 选取 OSCC 患者及健康人为研究对象。通过扫描电子显微镜观察 OSCC 患者血浆中的 PMPs 的表达及用流式细胞仪检测 OSCC 患者血浆中 PMPs 的含量。通过凝血功能实验检测 OSCC 患者 PMPs 的促凝活性。**结果** 扫描电子显微镜下观察显示,OSCC 患者血浆中血小板激活,并产生 PMPs,同时 OSCC 患者血浆中的 PMPs 水平明显高于健康对照者。PMPs 在 OSCC 患者中的含量与肿瘤最大径、肿瘤 TNM 分期和颈淋巴结转移有关。OSCC 患者外周血中 PMPs 与凝血相关指标进行 Spearman 相关性分析,结果表明,纤维蛋白原与 PMPs 水平呈正相关。**结论** OSCC 患者血浆中 PMPs 水平和促凝活性随着肿瘤最大径及肿瘤 TNM 分期的增加而升高,在淋巴结转移的患者中更高,提示 PMPs 可能作为 OSCC 进展和转移的一个新的指标。本研究为揭示 OSCC 凝血紊乱的机制和治疗提供了理论依据和潜在治疗靶点。

关键词 口腔鳞状细胞癌 血小板源性微粒 凝血功能试验 促凝活性

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.018

Expression and Clinical Significance of Platelet-derived Microparticles in Oral Squamous Cell Carcinoma. LIU Yingmiao, HU Tenglong, LI Baorong, et al. Shunyi Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China

Abstract **Objective** To measure the level of platelet-derived microparticles (PMPs) in peripheral blood of oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients and to investigate their clinical significance in OSCC patients. **Methods** OSCC patients and healthy subjects were enrolled in the study. The expression of PMPs in OSCC patients' plasma was observed by scanning electron microscope, and the level of PMPs in OSCC patients' plasma was detected by flow cytometry. The procoagulant activity of PMPs was determined by coagulation function test in OSCC patients. **Results** Electron microscopy could be observed platelet activation and shedding MPs. The plasma levels of PMPs in OSCC patients were significantly higher than in healthy controls. The levels of PMPs in OSCC patients was correlated with the maximum diameter of tumor, TNM stage and cervical lymph node metastasis. The Spearman correlation analysis was performed on PMPs and coagulation related indexes in peripheral blood of OSCC patients, and the results showed that fibrinogen was positively correlated with PMPs levels. **Conclusion** The plasma PMPs level and procoagulant activity of OSCC patients elevated with the increase of tumor maximum diameter and TNM stage, especially in patients with lymph node metastasis, suggesting that PMPs may be a new indicator of OSCC progression and metastasis. This study provided a new theoretical basis and potential therapeutic targets for revealing the mechanism and treatment of OSCC coagulation disorder.

Key words Oral squamous cell carcinoma; Platelet-derived microparticles; Coagulation function test; Procoagulant activity

口腔癌是导致死亡最常见的癌症之一,其中超过 90% 的口腔恶性肿瘤是口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinomas, OSCC),尽管诊断和治疗有所提高,但是 5 年生存率仍为 50% 左右^[1,2]。众所周知,癌症和血栓是相互影响的,几乎所有类型的癌症与凝血的激活有关,但原因不详。据文献记载,肿瘤患者比没有肿瘤的患者静脉血栓(venous thromboem-

bolism, VTE)的发生率高,为其 4~7 倍,然而在晚期癌症患者中 VTE 的发生率更高^[3,4]。微粒(microparticles, MPs)是细胞激活后释放出来的直径为 0.1~1.0 μm 的膜泡^[5]。MPs 在血栓与止血、炎症反应、免疫反应、细胞增殖及肿瘤进展等过程中发挥重要作用^[6]。近年来有研究表明,循环 MPs 数量的变化和 OSCC 进展以及炎症程度相关。也有研究表明,OSCC 患者血浆中血小板源性微粒(platelet-derived MPs, PMPs)升高,然而关于其与肿瘤最大径、肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度、颈部转移的淋巴结是否相关还不是很清楚^[7]。本研究主要探讨 OSCC 患者血浆中 PMPs 的水平与肿瘤最大径、肿瘤 TNM 分期、肿瘤分

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7224363)

作者单位:101300 北京中医医院顺义医院口腔科(刘英苗);
150001 哈尔滨医科大学附属第一医院口腔颌面外科(胡腾龙、李保蓉、于洋)

通信作者:胡腾龙,电子信箱:flylong_26@sina.com

化程度、颈部转移的淋巴结是否有关,并进一步探讨与凝血的关系,以期对 OSCC 患者的治疗提供新思路。

材料与方法

1. 材料:(1)临床材料:选取 2016 年 10 月~2018 年 10 月在哈尔滨医科大学附属口腔医院住院的 OSCC 患者 63 例(OSCC 组),其中男性 36 例,女性 27 例,患者中位年龄为 54 (40,75) 岁。笔者医院体检的健康人 26 例(正常对照组),其中男性 14 例,女性 12 例,中位年龄为 51 (19,61) 岁。纳入标准:手术后病理确诊、未经过放化疗的患者。排除标准:①近 3 个月内接受过抗凝和抗血小板治疗的患者;②高血压、糖尿病、妊娠、患急性和慢性疾病、其他肿瘤患者和全身性疾病患者。本研究通过哈尔滨医科大学附属第一医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:HMUIRB20160026),所有研究对象均知情同意,并签署知情同意书。(2)主要仪器和材料:流式细胞仪(FACSArial,美国 BD 公司),Eppendorf 移液枪(德国 Eppendorf 公司),megamix 标准微球试剂盒(法国 BioCytex 公司),含 beads 的 Truecount 的绝对计数管(美国 BD 公司),凝血酶定标品(thrombin Calibrator,荷兰 BV 公司),Fluck 试剂盒、荧光读数仪、低速离心机(美国 BD 公司),MPs 反应剂(荷兰 BV 公司),乳黏素(Alexa Fluor 488)、Alexa Fluor 488-CD41a(美国 BD 公司)。

2. 方法:(1)MPs 悬液制备:取各组(正常对照组、OSCC 组)静脉血 5ml。上述标本 $200 \times g$ 离心 13min,获得富血小板血浆,继续 $1500 \times g$ 离心 20min,取上 2/3 即获得乏血小板血浆, $13000 \times g$ 离心 2min,取上层 2/3 获得无血小板血浆;取无血小板血浆 $250 \mu\text{l}$, $20000 \times g$ 离心 45min,弃掉上层 $225 \mu\text{l}$ (动作缓慢),余 $25 \mu\text{l}$ 即 MPs,用 Tyrode's buffer 洗 1 次,加 $225 \mu\text{l}$ Tyrode's buffer,即得到 MPs 悬液。(2)扫描电镜实验:在玻璃盖玻片上准备血小板。标本置于 2% 戊二醛磷酸缓冲液(pH 值约为 7.2)中,将其固定并置于 4°C 冰箱中过夜。第 2 天冲洗用 0.15% 的同一缓冲溶液,再用不同浓度的乙醇分别进行脱水,每次约 15min。将上述制备的样品置于临界点干燥器中,使之进行干燥,样品表面喷涂 10nm 厚的铂层。所有图片用 S-3400N 扫描电镜观察。(3)流式细胞仪检测 PMPs:用 Alexa Fluor 488 乳黏素检测 MPs,乳黏素显示阳性时为 MPs^[8]。用 CD41a-Alexa Fluor 488⁺ 标记为 PMPs。(4)凝血酶生成试验(thrombin

generation test, TGT):测定不同分组的 OSCC 患者血浆凝血酶生成。操作步骤:①采用 96 孔板进行实验;②将患者血浆加入到相应的 96 孔板中;③再分别将凝血标准品和 MPs 反应剂加入到相应的孔中;④将孔板放到荧光读数仪中,再于 37°C 下培养 10min;⑤按要求进行摇晃并在机器下检测凝血酶的生成。

3. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。OSCC 患者 PMPs 水平与不同凝血指标之间采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 扫描电镜观察 OSCC 患者血浆中 PMPs:扫描电镜下观察结果显示,OSCC 患者中血小板激活,血小板释放 PMPs 为密度低的圆球形,边界清楚,直径为 100~1000nm,而正常对照组中未见血小板激活及 PMPs 释放,详见图 1。

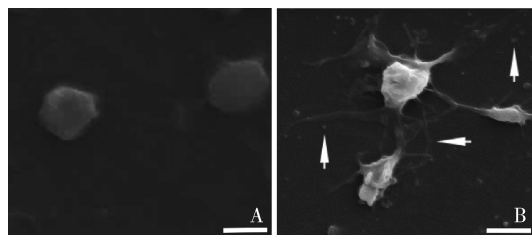


图 1 两组血浆中血小板激活及 PMPs 释放($\times 200$)

A. 正常对照组;B. OSCC 组。箭头所示为 PMPs,呈密度低的圆球形,边界清楚,直径为 100~1000nm

2. OSCC 组和正常对照组 PMPs 的水平:肿瘤最大径 $\geq 4\text{cm}$ 的 OSCC 患者血浆中 PMPs 水平($1748.97 \pm 464.53/\mu\text{l}$)高于肿瘤最大径 $< 4\text{cm}$ 的 OSCC 患者($1249.36 \pm 482.52/\mu\text{l}$)和正常对照组($1040.15 \pm 272.26/\mu\text{l}$, $F = 16.87$, $P < 0.05$)。TNM 分期 III/IV 期的 OSCC 患者血浆中 PMPs 水平($1894.44 \pm 401.42/\mu\text{l}$)明显高于 I/II 期的 OSCC 患者($1092.41 \pm 261.03/\mu\text{l}$)和正常对照组($1040.15 \pm 272.26/\mu\text{l}$, $F = 25.33$, $P < 0.05$),而有淋巴结转移的 OSCC 患者血浆中 PMPs 水平($1945.66 \pm 375.58/\mu\text{l}$)高于无淋巴结转移的 OSCC 患者($1211.29 \pm 386.51/\mu\text{l}$)和正常对照组($F = 22.93$, $P < 0.05$)。高、中、低分化的 OSCC 患者血浆中 PMPs 水平分别为 $1491.94 \pm 488.40/\mu\text{l}$ 、 $1572.31 \pm 578.97/\mu\text{l}$ 、 $1567.33 \pm 484.94/\mu\text{l}$,均高于正

常对照组 ($F = 7.221, P < 0.05$), 然而, 3 组之间血浆中 PMPs 水平比较, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05, 图 2)。

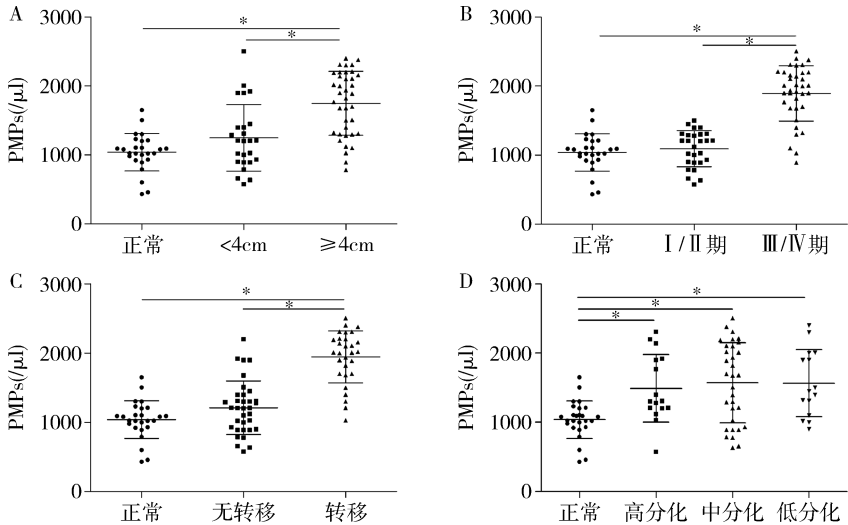


图 2 不同分组中 PMPs 水平的比较

A. 肿瘤最大径组 PMPs 水平; B. 肿瘤 TNM 分期组 PMPs 水平; C. 有淋巴结转移组 PMPs 水平; D. 肿瘤分化程度组 PMPs 水平。* $P < 0.05$

3. PMPs 增加 OSCC 患者促凝活性: 检测凝血酶的生成主要包括延迟时间、凝血酶生成峰值、达峰时间和凝血酶生成潜力 (endogenous thrombin potential, ETP)。不同 OSCC 组与正常对照组中凝血酶的生成详见表 1。肿瘤最大径 $\geq 4\text{cm}$ 的 OSCC 患者凝血酶生成峰值显著高于正常对照组, 差异有统计学意义 ($t = 3.421, P < 0.05$), 而两组间其余凝血酶的生成参数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TNM 分期 III/IV 期的 OSCC 患者凝血酶生成峰值显著高于正常对照组, 差异有统计学意义 ($t = 6.714, P < 0.05$), 而两组间其余凝血酶的生成参数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常对照组比较, 有淋巴结转移的

OSCC 患者凝血酶生成峰值水平显著升高 ($t = 4.852, P < 0.05$), 而两组间其余凝血酶的生成参数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高、中、低分化的 OSCC 患者与正常对照组各参数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 且高、中、低分化 OSCC 患者 3 组间各参数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者外周血 PMPs 与活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 进行 Spearman 相关性分析, 结果表明, FIB 与 PMPs 水平呈正相关 ($P < 0.05$, 图 3)。

表 1 不同 OSCC 组患者与正常对照组凝血酶生成检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	延迟时间 (min)	峰值 (nmol/L)	达峰时间 (min)	ETP [nmol/(L · min)]
对照组	26	11.38 ± 4.68	212.75 ± 83.28	14.67 ± 4.28	1183.32 ± 401.92
肿瘤最大径 <4cm	25	10.82 ± 4.67	217.21 ± 78.32	14.31 ± 3.96	1235.16 ± 431.27
肿瘤最大径 ≥4cm	38	10.76 ± 4.51	261.51 ± 82.47 *	14.82 ± 4.79	1221.36 ± 424.62
I/II 期	27	10.47 ± 4.76	221.34 ± 90.78	14.09 ± 4.89	1267.29 ± 462.39
III/IV 期	36	10.38 ± 3.81	278.47 ± 98.13 *	13.92 ± 4.23	1275.16 ± 429.58
有淋巴结转移	29	10.19 ± 3.97	269.37 ± 93.93 *	13.89 ± 4.18	1281.98 ± 462.87
无淋巴结转移	34	11.02 ± 4.19	221.89 ± 79.28	14.21 ± 3.57	1269.37 ± 481.18
高分化	16	10.73 ± 4.02	226.23 ± 89.21	14.31 ± 4.08	1209.86 ± 410.92
中分化	32	10.92 ± 4.82	238.67 ± 92.91	14.14 ± 4.24	1238.68 ± 421.87
低分化	15	10.35 ± 4.08	247.82 ± 90.18	14.01 ± 4.19	1231.39 ± 419.23

与对照组比较, * $P < 0.05$

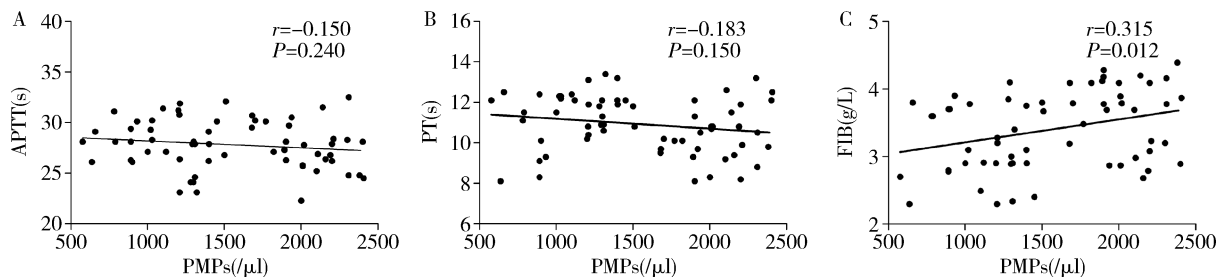


图3 测定 OSCC 患者 PMPs 水平与不同凝血指标的相关性

A. PMPs 水平与 APTT 的相关性; B. PMPs 水平与 PT 的相关性; C. PMPs 水平与 FIB 的相关性

讨 论

OSCC 是一种炎症相关的疾病,而 MPs 是炎症反应的产物,但同时也能促进炎症反应^[9]。PMPs 水平在 OSCC 患者血浆中是升高的,并且在 TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期生成最多,表明 PMPs 可能参与 OSCC 的疾病进展。越来越多的学者研究 PMPs 在癌症中的作用。既往研究表明,晚期乳腺癌患者的 PMPs 水平升高,同时还有研究表明,皮肤的恶性黑色素瘤在Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ期 PMPs 水平升高,与本研究结果一致^[10,11]。PMPs 的释放与炎症疾病、肿瘤及免疫性疾病有关,许多炎症性细胞因子可导致 PMPs 的释放,而单核细胞又可分泌多种促炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、细胞黏附分子等)^[12]。有研究表明,PMPs 能诱导体内其他的细胞如成纤维细胞分泌各种促炎性细胞因子如白细胞介素-6、白细胞介素-8^[13]。且血小板可通过其体内的选择素与促凝物质结合生成血小板-纤维蛋白原复合物,从而加剧疾病的炎症程度并促进疾病进展。

PMPs 参与许多过程,包括炎症、衰亡、细胞增殖、肿瘤进展、凝血激活等。目前 PMPs 研究最多的是关于其凝血激活作用,而 PMPs 具有促凝作用,其促凝活性通常与两种物质有关^[14]。带负电荷的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)发挥较大作用。它在促凝过程中,与其中的阳性基团结合,继而参与整个凝血过程。磷脂酰丝氨酸在 PMPs 中的研究已有很多,然而在 OSCC 患者中研究很少,需要进一步阐明。第2种物质是组织因子。它是启动凝血的外源性途径的主要物质,它主要与Ⅶa 形成复合物,从而激活整个外源性途径。目前关于组织因子来源的 PMPs 在癌症患者中已有很多研究。而在本研究中发现 TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期的 OSCC 患者凝血酶生成峰值明显高于正常对照组,差异有统计学意义,表明 PMPs 在 TNM 分期晚期的 OSCC 患者血浆中升高,并参与肿瘤的促

凝血过程。肿瘤最大径 ≥ 4 cm 的 OSCC 患者比正常对照组凝血酶生成峰值水平高,与正常对照组比较,有淋巴结转移的 OSCC 患者凝血酶生成峰值水平显著升高,表明 OSCC 促凝活性可能参与肿瘤进展,对肿瘤生长具有促进作用,而 OSCC 的高凝机制还有待于进一步研究。

MPs 同时可以调节血管的再生^[15]。已有研究证明,OSCC 患者血浆中循环 MPs 可以促进血管内皮生成^[16]。而 PMPs 是肿瘤患者外周血中检测的最多的 MPs,因此 PMPs 在促进肿瘤内皮再生中发挥巨大作用。Gaetani 等^[17]研究表明,PMPs 可以通过多种机制共同刺激体外培养的人脐静脉内皮细胞增殖、凋亡和迁移等。

研究表明,肿瘤瘤体的直径可以影响患者的预后,并且随着肿瘤的增大,其颈部淋巴结的转移升高,与本研究结果一致^[18]。有报道认为,肿瘤患者淋巴结转移应被视为重要的预后指标,然而本研究中淋巴结转移对于患者预后的影响至关重要^[19]。本研究结果 OSCC 患者血浆中 PMPs 水平在有淋巴结转移组中高,并且与正常对照组比较,有淋巴结转移组的凝血酶生成峰值水平更高。此外,在肿瘤最大径 ≥ 4 cm 组比肿瘤最大径 < 4 cm 组和正常对照组血浆中 PMPs 水平和凝血酶生成峰值水平高,将患者外周血 PMPs 与凝血相关指标进行相关性分析表明 FIB 与 PMPs 水平相关,表明 PMPs 增加 OSCC 患者促凝活性,参与 OSCC 患者的进展,促进肿瘤细胞异常增殖,引起肿瘤生长。临床上常用 TNM 分期来判断颈部淋巴结转移,而本研究结果表明,TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期 OSCC 患者血浆中的 PMPs 水平明显高于Ⅰ/Ⅱ期,表明Ⅲ/Ⅳ期 OSCC 患者颈淋巴结转移较多见。而在本研究中高、中、低分化的 OSCC 患者之间 PMPs 水平差异无统计学意义。表明肿瘤的恶性程度不能依据病理分期,因为病理分级目前尚无统一标准。然而之前

也有研究表明,分化程度低的患者中颈部淋巴结转移者较常见^[20]。既往研究与本研究结果一致。因此,肿瘤分化程度与肿瘤进展及转移的关系有待于进一步研究。

综上所述,本研究验证了 PMPs 在 OSCC 患者血浆中的水平升高,并增加了 OSCC 的促凝活性,并随着肿瘤最大径及肿瘤 TNM 分期的增加而升高,在淋巴结转移患者中更高。提示 PMPs 参与 OSCC 的发生、发展,并且有可能为 OSCC 的早期诊断以及早期治疗提供依据,然而关于 PMPs 促进 OSCC 发生、发展的机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral cancer screening: past, present, and future[J]. J Dent Res, 2021, 100(12): 1313–1320
 - Michikawa C, Izumo T, Sumino J, *et al.* Small size of metastatic lymph nodes with extracapsular spread greatly impacts treatment outcomes in oral squamous cell carcinoma patients[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018, 47(7): 830–835
 - Christensen DH, Veres K, Ording AG, *et al.* Risk of cancer in patients with thyroid disease and venous thromboembolism[J]. Clin Epidemiol, 2018, 10: 907–915
 - Zhao JV, Schooling CM. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(4): 267–268
 - Catani MV, Savini I, Tullio V, *et al.* The “Janus Face” of platelets in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 788–798
 - Jansen F, Zietzer A, Stumpf T, *et al.* Endothelial microparticle – promoted inhibition of vascular remodeling is abrogated under hyperglycaemic conditions[J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 112: 91–94
 - Ren JG, Man QW, Zhang W, *et al.* Elevated level of circulating platelet – derived microparticles in oral cancer[J]. J Dent Res, 2016, 95(1): 87–93
 - Zhang C, Yang Z, Zhou P, *et al.* Phosphatidylserine – exposing tumor – derived microparticles exacerbate coagulation and cancer cell transendothelial migration in triple – negative breast cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(13): 6445–6460
 - Negovan A, Iancu M, Tripon F, *et al.* Cytokine TGF – β 1, TNF – α , IFN – γ and IL – 6 gene polymorphisms and localization of premalignant gastric lesions in immunohistochemically H. pylori – negative patients[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(12): 2743–2751
 - Rousseau A, Van Dreden P, Khaterchi A, *et al.* Procoagulant microparticles derived from cancer cells have determinant role in the hypercoagulable state associated with cancer[J]. Int J Oncol, 2017, 51(6): 1793–1800
 - Moreau J, Pelletier F, Büchle S, *et al.* Increased levels of circulating platelet – derived microparticles are associated with metastatic cutaneous melanoma[J]. Exp Dermatol, 2017, 26(10): 961–963
 - Kürten CHL, Kulkarni A, Cillo AR, *et al.* Investigating immune and non – immune cell interactions in head and neck tumors by single – cell RNA sequencing[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 733–738
 - Feng C, Chen Q, Fan M, *et al.* Platelet – derived microparticles promote phagocytosis of oxidized low – density lipoprotein by macrophages, potentially enhancing foam cell formation[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 477–490
 - Tököcs – Füzesi M, Ruzsics I, Rideg O, *et al.* Role of microparticles derived from monocytes, endothelial cells and platelets in the exacerbation of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3749–3757
 - Vinholt PJ. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(12): 1808–1817
 - Ren JG, Zhang W, Liu B, *et al.* Clinical significance and roles in angiogenesis of circulating microparticles in oral cancer[J]. J Dent Res, 2016, 95(8): 860–867
 - Gaetani E, Del Zompo F, Marcantoni M, *et al.* Microparticles produced by activated platelets carry a potent and functionally active angiogenic signal in subjects with Crohn’s disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2921–2932
 - Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and staging of oral cancer[J]. Dent Clin North Am, 2018, 62(1): 47–58
 - Ghantous Y, Bahouth Z, Abu El – Naaj I. Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. Arch Oral Biol, 2018, 95: 141–148
 - Wang J, Tan Y, Shen Y, *et al.* Oncological safety of submental island flap for reconstruction of pathologically node – negative and node – positive T1 – 2 oral squamous cell carcinoma – related defects: a retrospective study and comparison of outcomes[J]. Oral Oncol, 2020, 102: 104–115
- (收稿日期: 2019 – 03 – 07)
(修回日期: 2022 – 08 – 10)
- (接第 164 页)
- Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, *et al.* Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(10): 1781–1790
 - Meng L. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(6): 845–861
 - 黄梦朦, 濮玲菲, 边琳娣, 等. 学龄前儿童围术期认知功能和行为改变的麻醉相关因素分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 101–104
 - Pokhylo V, Kovalova O, Cherniavska Y, *et al.* Development of arterial hypotension in premature infants with early onset bacterial infections: tools of clinical predication[J]. Wiad Lek, 2019, 72(5 cz 2): 1068–1073
- (收稿日期: 2022 – 07 – 17)
(修回日期: 2022 – 07 – 26)