

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.017

复明片联合曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光眼患者 眼部血流动力学和房水 EPO、sCD44 的影响 *

乔淑琴¹ 王雪琼¹ 张晓兰² 关 静¹ 雍 昱¹

(1 兰州市第一人民医院眼科 甘肃 兰州 730050; 2 兰州市西固区人民医院眼科 甘肃 兰州 730060)

摘要 目的: 探讨复明片联合曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光眼 (POAG) 患者眼部血流动力学和房水促红细胞生成素 (EPO)、可溶性 CD44 (sCD44) 的影响。**方法:** 选择 2017 年 4 月~2020 年 11 月在本院接受治疗的 112 例 193 眼的 POAG 患者, 根据随机数字表法分为对照组 (n=56, 96 眼) 和研究组 (n=56, 97 眼), 对照组患者接受曲伏前列素滴眼液治疗, 研究组接受复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗, 对比两组疗效、眼部血流动力学和房水 EPO、sCD44, 视力、视野、眼压, 观察治疗期间不良反应发生状况。**结果:** 研究组的临床总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗 12 周后, 研究组平均光敏感度 (MS)、视力高于对照组, 24 h 眼压平均值小于对照组 ($P<0.05$)。治疗 12 周后, 研究组舒张末期流速 (EDV)、收缩期峰值流速 (PSV) 高于对照组, 血流阻力系数 (RI) 小于对照组 ($P<0.05$)。治疗 12 周后, 研究组房水 EPO、sCD44 水平低于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** 复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗 POAG 患者, 可促进患者视力、视野、眼压改善, 可能与调节眼部血流动力学和房水 EPO、sCD44 水平有关。

关键词: 复明片; 曲伏前列素滴眼液; 原发性开角型青光眼; 眼部血流动力学; EPO; sCD44

中图分类号: R775.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)10-1879-05

Effects of Fuming Tablets Combined with Travoprost Eye Drops on Ocular Hemodynamics, Aqueous EPO and sCD44 in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma*

QIAO Shu-qin¹, WANG Xue-qiong¹, ZHANG Xiao-lan², GUAN Jing¹, YONG Yu¹

(1. Department of Ophthalmology, Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

2. Department of Ophthalmology, Lanzhou Xigu District People's Hospital, Lanzhou, Gansu, 730060, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Fuming tablets combined with travoprost eye drops on ocular hemodynamics, aqueous erythropoietin (EPO) and soluble CD44 (sCD44) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). **Methods:** 112 cases (193 eyes) of POAG who were treated in our hospital from April 2017 to November 2020 were selected, according to the random number table method, they were divided into control group (n=56, 96 eyes) and study group (n=56, 97 eyes). Patients in the control group were treated with travoprost eye drops, and patients in the study group were treated with Fuming tablets combined with travoprost eye drops. The efficacy, ocular hemodynamics, aqueous EPO, sCD44, visual acuity, visual field and intraocular pressure of the two groups were compared, and the occurrence of adverse reactions during the treatment period were observed. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). 12 weeks after treatment, mean light sensitivity (MS) and visual acuity of the study group were higher than those of the control group, and the 24h mean intraocular pressure was lower than that of the control group ($P<0.05$). 12 weeks after treatment, the end diastolic velocity (EDV) and peak systolic velocity (PSV) of the study group were higher than those of the control group, and the blood flow resistance coefficient (RI) was lower than that of the control group ($P<0.05$). 12 weeks after treatment, EPO and sCD44 of the study group were lower than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Fuming tablets combined with travoprost eye drops can improve the visual acuity, visual field and intraocular pressure of patients with POAG, which may be related to the regulation of ocular hemodynamics and the levels of EPO and sCD44 in aqueous humor.

Key words: Fuming tablets; Travoprost eye drops; Primary open-angle glaucoma; Ocular hemodynamics; EPO; sCD44

Chinese Library Classification (CLC): R775.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1879-05

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目 (20JR5RA617)

作者简介: 乔淑琴 (1976-), 女, 硕士, 副主任医师, 从事青光眼方向的研究, E-mail: lzsydyqsq@163.com

(收稿日期: 2022-01-10 接受日期: 2022-01-31)

前言

青光眼是全球第二大致盲眼病,原发性开角型青光眼(POAG)是青光眼的一种,其特点是眼压虽然升高,但房角始终处于开放状态,发病隐匿,多数患者早期无自觉表现,常于晚期出现视功能损害时才发现^[1,2]。一般认为,该病的发生和发展与眼静脉压升高、眼部血流动力学异常等因素相关,而近年来的研究也发现房水中一些细胞因子变化如促红细胞生成素(EPO)^[3]、可溶性 CD44(sCD44)^[4]等在该病的发生中起着重要作用。现临床有关 POAG 的治疗尚无统一方案,多以曲伏前列素滴眼液等药物降眼压为主,但也有部分患者无法从中获益^[5]。复明片的主要功效为养阴生津、清肝明目、滋补肝肾,是眼科的常用中成药,以往用于青光眼治疗可获得较好的疗效^[6]。本次研究通过观察复明片联合曲伏前列素滴眼液对 POAG 患者眼部血流动力学和房水 EPO、sCD44 的影响,以期为临床用药提供一定科学支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究已经通过我院伦理学委员会批准。选择 2017 年 4 月~2020 年 11 月在本院接受治疗的 112 例 193 眼的 POAG 患者,患者均知情本次研究,且签署了同意书。纳入标准:(1) POAG 的诊断标准参考《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)》^[7];(2)均经过裂隙灯、前房角镜和眼底照相等检查确诊;(3)无眼部外伤史;(4)对本研究用药无禁忌症者。排除标准:(1)存在影响眼压的全身疾病和服药史;(2)眼压失控者;(3)伴严重高血压、心肝肾功能不全、糖尿病者;(4)高度近视者;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)既往进行过眼科手术;(7)合并角膜炎、结膜炎、葡萄膜炎等慢性眼部病变。根据随机数字表法分为对照组(n=56,96 眼,曲伏前列素滴眼液治疗)和研究组(n=56,97 眼,复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗),对照组女 21 例(30 眼),男 35 例(66 眼),年龄 38~67 岁,平均年龄(51.69±4.28)岁;体质量指数 21~29 kg/m²,平均体质量指数(25.67±1.15)kg/m²;病程 1~12 年,平均病程(6.43±1.18)年;单眼发病 16 例,双眼发病 40 例。研究组女 23 例(38 眼),男 33 例(59 眼),年龄 40~68 岁,平均年龄(51.06±3.91)岁;体质量指数 22~29 kg/m²,平均体质量指数(25.34±1.06)kg/m²;病程 2~12 年,平均病程(6.19±1.09)年;单眼发病 15 例,双眼发病 41 例。两组一般资料对比无差异(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

对照组睡前滴入曲伏前列素滴眼液(Alcon Cusi S.A. 进口

药品注册证号:H20130813,规格:2.5 mL:0.1 mg),1 滴,点眼,qn。研究组在对照组基础上接受复明片(西安碑林药业股份有限公司,国药准字 Z61021134,规格:每片重 0.3 g),1.5 g,p.o.,Tid。两组均连续治疗 12 周。用药期间嘱患者避免情绪波动、保持心情愉悦、保证睡眠时间、适度用眼等。

1.3 疗效判定依据

参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[8]制定疗效判定标准。治愈:治疗 12 周后,眼压及 24h 眼压波动均控制在正常范围内。好转:治疗 12 周后,眼压有所下降,但仍需加用药物,才可将眼压及 24h 眼压波动均控制在正常范围内。无效:未达到上述疗效标准者。总有效率=治愈率+好转率。

1.4 观察指标

(1)视野、视力、眼压:采用国际标准视力表获取两组患者治疗前、治疗 12 周后的患眼的最佳矫正视力。治疗前、治疗 12 周后,利用美国 Reicher 公司生产的 XPERT NTC.12450/INT 型非接触眼压计对两组患者患眼进行 24 h 眼压监测,从 10:00 开始至次日 10:00,每隔 2 h 测量 1 次,得出 24 h 眼压平均值。采用瑞士 Interzeag 公司生产的 Humphery 视野计中的 SITA-Fast 程序获取两组患者治疗前、治疗 12 周后的视野平均光敏感度(MS)。(2)眼部血流动力学:治疗前、治疗 12 周后运用美国惠普公司生产的 SONOS-1000 彩色超声诊断系统常规测定舒张末期流速(EDV)、收缩期峰值流速(PSV)、血流阻力系数(RI)值。检查时患者取平卧位,闭眼,探头置于上睑处,探头选用配套小器官探头 L12-5,检测时频率设置为 5~12 MHz。(3)EPO、sCD44:使用 1 mL 的一次性注射器于颞侧角巩膜缘穿刺入前房,采集 0.05~0.1 mL 的房水,置于 EP 管内,通过酶联免疫吸附试验(试剂盒采购自上海酶联生物科技有限公司)检测房水 EPO、sCD44 的水平。(4)不良反应:记录患者因用药而致的不良反应。

1.5 统计学方法

以 SPSS24.0 软件包处理数据。EPO、sCD44、眼部血流动力学等计量资料经检验均为正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间治疗前或者治疗 12 周后的对比采用成组 t 检验,同组内治疗前、治疗 12 周后的对比采用配对 t 检验。疗效、性别比例、不良反应等计数资料采用例数或率表示,行卡方检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的临床总有效率 94.85%(92/97) 高于对照组的 84.38%(81/96),差异有统计学意义(P<0.05),如表 1 所示。

表 1 两组疗效对比【例(%)】

Table 1 Comparison of curative effects between the two groups[n(%)]

Groups	Cure	Improve	Invalid	Total effective rate
Control group(n=96)	29(30.21)	52(54.17)	15(15.63)	81(84.38)
Study group(n=97)	38(39.18)	54(55.67)	5(5.15)	92(94.85)
χ^2				8.961
P				0.003

2.2 视野、视力、眼压比较

高于对照组 ($P<0.05$)。24 h 眼压平均值下降,且研究组小于对

治疗前,两组 MS、视力、24 h 眼压平均值比较差异未见统计
学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组 MS、视力升高,研究组

照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 视野、视力、眼压比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of visual field, visual acuity and intraocular pressure($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	MS(dB)	Visual acuity	24 h mean intraocular pressure(mmHg)
Control group(n=96)	Before treatment	17.08±1.96	0.23±0.07	21.64±1.86
	12 weeks after treatment	18.95±1.82	0.37±0.09	18.21±1.63
	t	-6.633	-11.649	13.157
	P	0.000	0.000	0.000
Study group(n=97)	Before treatment	16.19±1.56	0.24±0.08	21.29±1.71
	12 weeks after treatment	20.23±1.74 ^a	0.49±0.07 ^a	15.98±1.59 ^a
	t	-16.401	-22.311	21.574
	P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$.

2.3 眼部血流动力学对比

($P>0.05$)。治疗 12 周后,两组 EDV、PSV 升高,且研究组高于对

治疗前, 两组 EDV、PSV、RI 比较差异未见统计学意义 照组 ($P<0.05$)。RI 下降,且研究组低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 眼部血流动力学对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of ocular hemodynamics($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	EDV(cm/s)	PSV(cm/s)	RI
Control group(n=56)	Before treatment	2.38±0.47	8.28±1.20	0.69±0.08
	12 weeks after treatment	3.14±0.52	10.14±1.15	0.62±0.07
	t	-10.286	-10.617	6.247
	P	0.000	0.000	0.000
Study group(n=56)	Before treatment	2.32±0.39	8.34±1.38	0.69±0.09
	12 weeks after treatment	3.95±0.46 ^a	12.84±1.22 ^a	0.55±0.06 ^a
	t	-6.353	-23.177	12.279
	P	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$.

2.4 EPO、sCD44 对比

周后,两组 EPO、sCD44 下降 ($P<0.05$)。治疗 12 周后,研究组

治疗前,两组 EPO、sCD44 比较无差异 ($P>0.05$)。治疗 12 EPO、sCD44 低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 EPO、sCD44 对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of EPO and sCD44($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	EPO(mU/mL)	sCD44(ng/mL)
Control group(n=56)	Before treatment	13.98±1.55	24.56±2.08
	12 weeks after treatment	8.21±1.04	18.53±2.15
	t	23.133	15.084
	P	0.000	0.000
Study group(n=56)	Before treatment	14.31±1.95	24.23±2.84
	12 weeks after treatment	6.37±1.12 ^a	13.69±1.77 ^a
	t	26.422	23.570
	P	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

对照组出现眼部不适、头晕、眼部充血不良反应各 1 例,不良反应发生率为 5.36%(3/56)。研究组出现眼部充血 1 例,头晕、眼部不适各 2 例,不良反应发生率为 8.93%(5/56)。不良反应严重者予以停药处理,症状轻微者未予以特殊处理,均可自行缓解。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.538$, $P=0.463$)。

3 讨论

POAG 的发病机制不明确,目前较为认可的有缺血学说、机械力学说两种学说,其中机械力学说认为高眼压是 POAG 发病的主要原因之一,眼压升高,压力可通过筛孔作用于视神经纤维,致使视神经细胞轴浆运输障碍,细胞正常代谢受损,细胞发生凋亡,从而影响机体的视功能^[9-11]。因此,起初临床治疗一直将降低眼压当做治疗 POAG 的基础和关键。但后来的研究发现,部分眼压得到控制的患者依然会出现视功能持续受损情况^[12]。此时,就有学者提出缺血学说,此类学说认为视神经视网膜缺血性改变是导致 POAG 发病的主要原因^[13]。国内外已有不少研究证实^[14,15],POAG 患者的眼部血流动力学状况明显较普通人群更差,导致血液灌注不足。除此之外,现有的研究还发现^[16],POAG 患者的存在着明显的视神经缺血缺氧情况,表现为 EPO、sCD44 等缺血缺氧指标高表达。因此,在 POAG 的治疗中,除了需要降低眼压外,改善眼部血流动力学和视神经缺血缺氧也显得极为重要。

曲伏前列素滴眼液属于选择性前列腺素 F 受体激动剂,经眼吸收后,通过角膜水解酶,可转化成酸性物质,通过增强葡萄膜巩膜通路房水外流来发挥降低眼压的作用^[17,18]。但近年来不少研究显示^[19,20],在曲伏前列素滴眼液的基础上辅助其他药物治疗,具有更好的改善眼压作用。复明片是由木贼、石决明、车前子、羚羊角、决明子、枸杞、蒺藜、人参等药材经现代制药工艺精制而成的中成药^[21]。药理研究结果显示复明片具有增强可溶性蛋白功能、促进眼前节营养代谢及血运循环、恢复晶状体囊生理屏障效应并改善其通透性、调节晶状体蛋白质代谢、改善眼内微循环、保护视网膜神经节细胞等多元化的药理作用^[22]。本次研究结果显示,研究组的视野、视力、眼压改善均优于对照组,且疗效也高于对照组。说明复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗 POAG 患者具有较好的临床应用价值。研究结果还发现,复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗可有效改善眼部血流动力学。可能与复明片中多种药材的药理作用有关,包括:枸杞中的枸杞多糖可以影响细胞膜电位和线粒体活性氧,发挥促进血液循环的作用^[23]。人参中的人参皂苷可以改善视网膜缺氧性血管病变,抑制角膜新生血管的生长^[24]。石决明可活血止血,调节血压,扩张血管,降低外周阻力,改善微循环^[25]。EPO 是低氧诱导因子识别的首位目标,相关报道显示^[26],在眼内压升高的情况下,眼局部组织可发生缺血、缺氧,导致 EPO 被激活而大量表达。sCD44 具有促小梁细胞粘附、增殖等作用,既往研究表明^[27],sCD44 在 POAG 患者房水中大量表达,且其表达升高可增加视野损伤程度。本次研究结果显示,复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗可有效调节房水 EPO、sCD44 水平,推测是因为血流动力学改善,眼部微循环恢复,加上眼压的有效控制,使得

眼部缺血缺氧状况有所缓解,EPO、sCD44 水平可明显降低^[28,29];也可能与复明片可舒张血管,减少眼部动脉阻力,促使房水排出有关,进而有效调节 EPO、sCD44 水平^[30]。而两组不良反应发生率组间对比无统计学差异,也提示复明片联合曲伏前列素滴眼液治疗较为安全可靠,具有一定的临床应用价值。

综上所述,曲伏前列素滴眼液联合复明片治疗 POAG 患者,可有效降低眼压,改善视功能,且未见明显不良反应增加,安全有效,可能与调节眼部血流动力学和房水 EPO、sCD44 水平有关。此外,POAG 的治疗是一个长期的过程,有关远期疗效和安全性还有待进一步的大样本量、多中心报道加以研究。

参考文献(References)

- [1] Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(3): e277-e284
- [2] Sihota R, Angmo D, Ramaswamy D, et al. Simplifying "target" intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(4): 495-505
- [3] 许多, 阳建政, 刘廷, 等. 血管新生性青光眼患者房水中 EPO、VEGF 的表达研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(1): 78-81, 86
- [4] 陈燕萍, 吴瑜瑜. sCD44 分子与原发开角型青光眼 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(5): 429-431
- [5] Denis P. Travoprost/timolol fixed combination in the management of open-angle glaucoma: a clinical review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(3): 463-471
- [6] 李进, 黄翠. 复明片联合马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗开角型青光眼 [J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(10): 1775-1778
- [7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(5): 382-383
- [8] 中国人民解放军总后勤部卫生部, 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 570
- [9] Sakurada Y, Mabuchi F, Kashiwagi K. Genetics of primary open-angle glaucoma and its endophenotypes [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 256(1): 31-47
- [10] Wey S, Amanullah S, Spaeth GL, et al. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of systemic disease? [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(4): 665-673
- [11] Phu J, Agar A, Wang H, et al. Management of open-angle glaucoma by primary eye-care practitioners: toward a personalised medicine approach [J]. *Clin Exp Optom*, 2021, 104(3): 367-384
- [12] Trivli A, Zervou MI, Goulielmos GN, et al. Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1103-1110
- [13] Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, et al. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(1): 259-271
- [14] 张坤. 青光眼患者血流变、A β 、 β -EP、Hcy 及眼部血流动力学指标的变化观察 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(5): 822-824
- [15] Jasty U, Harris A, Siesky B, et al. Optic disc haemorrhage and primary open-angle glaucoma: a clinical review [J]. *Br J Ophthalmol*,

- 2020, 104(11): 1488-1491
- [16] 刘爽, 孔凡宏, 施歌. 尼莫地平联合拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼的疗效及对房水 EPO ET-1 sCD44 的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(1): 25-29
- [17] 卞洪俊, 王秀明, 盛峰, 等. 曲伏前列素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压、眼部血流动力学及不良反应的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(6): 70-73
- [18] Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 129-140
- [19] 陈光胜, 王冬梅, 阳昇, 等. 拉坦前列素、曲伏前列素及贝美前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼降眼压效果比较[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 445-446
- [20] 王颖, 牛辉, 李军, 等. 曲伏前列素滴眼液联合复方丹参片对老年青光眼患者房水屏障功能及 MMP2 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6326-6328, 6352
- [21] 胡海涛, 高文红, 王红, 等. 复明片在糖尿病视网膜病变患者视网膜光凝术后的应用效果分析[J]. 四川医学, 2020, 41(3): 285-289
- [22] 蔡金玲, 郭玉兰, 刘磊. 复明片联合长春胺治疗青光眼的价值评估[J]. 河北医药, 2019, 41(12): 1801-1804
- [23] 欧晨, 宋厚盼, 杨毅敬, 等. 基于网络药理学探讨枸杞子治疗视网膜色素变性的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1192-1197
- [24] 王一鸣, 王兴录. 人参多糖提取分离及药理作用研究进展[J]. 东北农业科学, 2021, 46(2): 103-107, 119
- [25] 姜威, 李晶峰, 高久堂, 等. 石决明的化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药, 2015, 35(3): 272-274
- [26] 张郦芳, 郭蕊, 刘永丽, 等. 闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与 EPO 和 ET-1 的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(3): 422-425
- [27] 梁宗宝, 吴瑜瑜, 郭茂生. 可溶性 CD44 分子对原发性开角型青光眼患者小梁网细胞凋亡的影响[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(6): 750-755
- [28] 李蓓, 郑燕林, 刘文舟. 中药复明片治疗原发性开角型青光眼视功能损害的疗效研究[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(1): 269-273
- [29] 陈博宇, 刘迎庆, 安慧琴. 复明片联合 EX-Press 引流器植入术治疗新生血管性青光眼疗效及对房水和血清中 VEGF、EPO、IL-6 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3320-3323
- [30] 张迎书. 中药复明片对不同证型原发性开角型青光眼的视神经损伤的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 256-257

(上接第 1878 页)

- [23] O'donnell D E, Milne K M, James M D, et al. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1): 41-60
- [24] Wang J, Chai J, Sun L, et al. The sputum microbiome associated with different sub-types of AECOPD in a Chinese cohort [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 610
- [25] Shi L, Zhu B, Xu M, et al. Selection of AECOPD-specific immunomodulatory biomarkers by integrating genomics and proteomics with clinical informatics [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(2): 109-123
- [26] Deng L, Yan J, Xu H, et al. Prediction of exacerbation frequency of AECOPD based on next-generation sequencing and its relationship with imbalance of lung and gut microbiota: a protocol of a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e047202
- [27] Rong B, Fu T, Rong C, et al. Association between serum CCL-18 and IL-23 concentrations and disease progression of chronic obstructive pulmonary diseases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17756
- [28] Prins H J, Duijkers R, Van Der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5): 789-792
- [29] Rzadkiewicz M, Nasiłowski J. Psychosocial Interventions for Patients with Severe COPD-An Up-to-Date Literature Review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 224-229
- [30] Farmer A J, Woldhuis R R. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence-associated secretory phenotype proteins [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021, 76(5): 508-511
- [31] Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, et al. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 1113-1119