

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.027

杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液对肝肾阴虚型干眼症患者眼表功能和泪液 MMP-2、MMP-9 水平的影响*

彭银艳¹ 李江玲¹ 姚莹¹ 刘迪¹ 王超群^{2Δ}

(1 湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)眼科 湖南 株洲 410007;

2 湖南中医药大学第一附属医院眼科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的: 观察杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗肝肾阴虚型干眼症的疗效及对眼表功能和泪液基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的影响。**方法:** 病例来源于2018年6月~2021年3月期间就诊于湖南省直中医医院眼科门诊的干眼症患者,共98例。采用随机数字表法分为对照组和实验组,两组均49例。对照组给予玻璃酸钠滴眼液治疗,实验组在对照组基础上接受杞菊地黄汤治疗,两组均治疗4周。对比两组疗效、中医证候积分、眼表功能和泪液 MMP-2、MMP-9 水平变化,观察两组治疗期间不良反应发生率。**结果:** 实验组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。实验组治疗4周后眼部干涩不爽、畏光、双目频眨、口干少津、白眼泛红、舌红、苔薄、脉细证候积分均低于对照组($P<0.05$)。实验组治疗4周后角膜荧光素染色(FL)评分低于对照组,泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌试验(SIT)水平高于对照组($P<0.05$)。实验组治疗4周后泪液 MMP-2、MMP-9 水平低于对照组($P<0.05$)。两组间不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** 杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗肝肾阴虚型干眼症,可促进患者症状缓解,改善眼表功能,降低泪液 MMP-2、MMP-9 水平,安全可靠。

关键词: 杞菊地黄汤;玻璃酸钠滴眼液;肝肾阴虚型;干眼症;眼表功能;MMP-2;MMP-9

中图分类号: R777.2;R242 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)12-2333-04

Effects of Qiju Dihuang Decoction Combined with Sodium Hyaluronate Eye Drops on Ocular Surface Function and Tear MMP-2 and MMP-9 Levels in Patients with Dry Eye of Liver and Kidney Yin Deficiency Type*

PENG Yin-yan¹, LI Jiang-ling¹, YAO Ying¹, LIU Di¹, WANG Chao-qun^{2Δ}

(1 Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine (Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhuzhou, Hunan, 410007, China; 2 Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the efficacy of Qiju Dihuang Decoction Combined with sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye with liver and kidney yin deficiency and its effects on ocular surface function and tear matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels. **Methods:** A total of 98 patients with dry eye who were treated in the Outpatient Department of Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2018 to March 2021 were selected. They were divided into control group and experimental group randomly, 49 cases in both groups. The control group was treated with sodium hyaluronate eye drops, and the experimental group was treated with Qiju Dihuang Decoction on the basis of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. The curative effect, TCM syndrome score, ocular surface function and tear MMP-2 and MMP-9 levels of the two groups were compared, and the incidence of adverse reactions during treatment was observed. **Results:** The total clinical effective rate of the experimental group was higher than that of the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the syndrome scores of dry eyes, photophobia, frequent blinking of eyes, dry mouth, redness of white eyes, red tongue, thin fur and fine pulse in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the tear film rupture time (BUT) and tear secretion test (SIT) levels in the experimental group were higher than those in the control group, and the score of corneal conjunctival fluorescein staining (FL) was lower than that in the control group ($P<0.05$). 4 weeks after treatment, the levels of MMP-2 and MMP-9 in tears in the experimental group were lower than those in 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:** Qiju Dihuang Decoction Combined with sodium hyaluronate eye drops can promote the relief of symptoms, improve eye surface function and reduce the levels of MMP-2 and MMP-9 in tears.

Key words: Qiju Dihuang Decoction; Sodium hyaluronate eye drops; Liver and kidney Yin deficiency type; Dry eye; Ocular surface

* 基金项目:湖南省医药卫生科研计划项目(B2013-068)

作者简介:彭银艳(1988-),女,硕士,主治医师,从事中医眼表与眼底方向的研究,E-mail: peng334933970@163.com

Δ 通讯作者:王超群(1988-),女,硕士,主治医师,从事眼科疾病中西医结合治疗方向的研究,E-mail: 363427505@qq.com

(收稿日期:2021-10-27 接受日期:2021-11-23)

function; MMP-2; MMP-9

Chinese Library Classification(CLC): R777.2; R242 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2333-04

前言

干眼症临床症状表现为眼部干涩和异物感,并伴有痛灼热感、痒感、眼皮紧绷沉重等不适感,长此以往将引起角结膜病变,导致视力下降^[1-2]。玻璃酸钠滴眼液属于人工泪液的一种,具有缓解干眼症症状的作用^[3]。但此类药物在眼内停留时间较短,且对潜在的病因无根治效果^[4]。中医治疗干眼症历史悠久,中医将干眼症归属于“神水将枯”范畴,并认为其发病与肝肾两脏关系尤为密切,故治疗主张补益肝肾、滋阴养血^[5]。杞菊地黄汤由枸杞子、熟地黄、菊花等药物组成,具有滋阴补肾、养肝明目的作用^[6]。本研究通过观察杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗肝肾阴虚型干眼症的治疗效果,以期为此类患者临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于2018年6月~2021年3月期间就诊于湖南省直中医医院眼科门诊的干眼症患者,共98例。纳入标准:(1)参考西医诊断标准^[7]诊断为干眼症;(2)参考中医诊断标准^[8]诊断为肝肾阴虚型干眼症;(3)对本次研究用药无禁忌症者;(4)均为双眼发病;(5)病情严重程度为轻、中度;(6)均签署书面治疗同意书。排除标准:(1)治疗前一月内有人工泪液、抗生素等药物治疗史;(2)合并肝肾功能严重损害者;(3)合并其他眼部疾病者;(4)合并精神疾病、智力低下、老年痴呆者;(5)妊娠或哺乳期妇女。研究经本院医学伦理委员会批准。以随机数字表法将患者分为对照组和实验组,两组均49例。对照组女、男例数分别为32例、17例,病情严重程度:中度23例,轻度26例;病程4个月~4年,平均病程(2.16±0.37)年;年龄35~62岁,平均年龄(43.67±4.28)岁。实验组女、男例数分别为30例、19例,病情严重程度:中度21例,轻度28例;病程4个月~5年,平均病程(2.23±0.42)年;年龄34~63岁,平均年龄(43.26±3.95)岁。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

(1)参考《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[7],症状为异物感、干涩感、畏光、眼痛、眼红及易疲劳等。符合以下2项或以上检查结果结合症状即可确诊:5s<泪膜破裂时间(BUT)<10s, 5 mm/5 min<泪液分泌试验(SIT)<10 mm/5 min,角膜荧光素染色(FL)评分≥1分。(2)参考《中医病症诊断疗效标准》^[8],辨证分型为肝肾阴虚型,主证:双目频眨、眼部干涩不爽、舌红、苔薄、头晕耳鸣、腰膝酸软、不寐多梦、脉细。次证:白眼泛红、口干少津、畏光、眼痛。具有三项或以上的主证,加上一项或以上的次证即可判为该证型。

1.3 治疗方案

对照组患者接受玻璃酸钠滴眼液(上海信谊金朱药业有限公司,国药准字H20053160,规格:5 mL: 5 mg)治疗,用法:滴眼,1滴/次,5~6次/d,可根据症状适当增减。实验组在接受玻

璃酸钠滴眼液治疗的同时接受杞菊地黄汤治疗,汤方成分包括:熟地黄15 g,山茱萸肉12 g,山药12 g,丹皮10 g,泽泻10 g,茯苓10 g,枸杞10 g,菊花10 g。药材均来源我院中药房,并由我院中药房煎药室代煎,制成150 mL/袋,早晚各温服一袋。

两组患者均治疗4周。

1.4 疗效标准

参考《中医病症诊断疗效标准》^[8]制定疗效判定标准。SIT>10 mm/5 min,双目频眨、眼部干涩不爽、白眼泛红等临床症状消失为治愈。泪液分泌量有所增加,上述症状减轻为好转。临床症状无好转或加重,泪液分泌量未增加为无效。总有效率=(好转例数+治愈例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标

(1)中医证候积分^[8]:治疗前、治疗4周后评价患者眼部干涩不爽、畏光、双目频眨、口干少津、白眼泛红、舌红、苔薄、脉细证候积分,评分0~3分,得分越高,表示症状越严重。(2)眼表功能:治疗前、治疗4周后测定两组患者的BUT、SIT水平及FL评分。其中SIT:标准滤纸一端反折5 mm,另一端自然下垂,置于睑结膜囊中外1/3处,5 min后取出滤纸,测量浸湿长度得出SIT。BUT:结膜囊内滴入荧光素钠溶液,眨眼数次,通过裂隙灯测定BUT。FL评分:结膜囊内滴入荧光素钠溶液,眨眼数次,对角膜4个象限染色进行评估,按照无、轻、中、重度染色评分0~3分。(3)泪液细胞因子:治疗前、治疗4周后取圆形定量分析滤纸吸附患者泪液8 μL,选取深圳欣博盛生物科技有限公司试剂盒,采用酶联免疫吸附法检测泪液基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。(4)安全性:记录两组治疗期间不良反应。

1.6 统计学方法

以SPSS20.0分析数据。FL评分、中医证候积分、BUT等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,予以t检验。病情严重程度、性别、疗效等计数资料以例数及率表示,经 χ^2 检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

实验组总有效率91.84%(45/49)高于对照组的63.27%(31/49),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 中医证候积分变化

两组治疗前眼部干涩不爽、畏光、双目频眨、口干少津、白眼泛红、舌红、苔薄、脉细证候积分对比无差异($P>0.05$)。治疗4周后两组上述证候积分均下降,且实验组低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 眼表功能指标变化

两组治疗前BUT、SIT水平及FL评分组间对比无统计学差异($P>0.05$)。治疗4周后两组FL评分均降低,BUT、SIT水平均升高,且实验组FL评分低于对照组,BUT、SIT水平高于对照组($P<0.05$),见表3。

表 1 疗效比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of curative effects [n(%)]

Groups	Cure	Better	Invalid	Total effective rate
Control group(n=49)	10(20.41)	21(42.86)	18(36.73)	31(63.27)
Experience group(n=49)	16(32.65)	29(59.18)	4(8.16)	45(91.84)
χ^2				11.488
<i>P</i>				0.001

表 2 中医证候积分变化(分, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of TCM syndrome scores(score, $\bar{x} \pm s$)

Indexes	Control group(n=49)		Experience group(n=49)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Dry eyes	2.21±0.18	1.79±0.16 ^a	2.23±0.14	1.36±0.15 ^{ab}
Binocular blinking	2.14±0.19	1.62±0.14 ^a	2.17±0.13	1.41±0.18 ^{ab}
Photophobia	2.06±0.17	1.58±0.17 ^a	2.09±0.15	1.21±0.11 ^{ab}
White eye redness	1.98±0.16	1.48±0.19 ^a	1.94±0.18	1.14±0.16 ^{ab}
Dry mouth and less fluid	1.94±0.18	1.52±0.13 ^a	1.97±0.16	1.03±0.11 ^{ab}
Red tongue	1.86±0.15	1.46±0.15 ^a	1.82±0.17	1.09±0.15 ^{ab}
Thin moss	1.83±0.14	1.43±0.12 ^a	1.87±0.16	1.17±0.13 ^{ab}
Fine pulse	1.79±0.15	1.32±0.15 ^a	1.84±0.17	1.08±0.17 ^{ab}

Note: ^a compared with that before treatment and control group, the difference is statistically significant.

表 3 眼表功能指标变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of ocular surface function indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	BUT(s)		SIT(mm/5 min)		FL(socre)	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group (n=49)	7.46±1.28	10.41±1.34 ^a	6.39±1.08	9.24±1.16 ^a	2.15±0.18	1.58±0.17 ^a
Experience group (n=49)	7.52±1.34	13.15±1.28 ^a	6.45±1.24	13.38±1.22 ^a	2.19±0.17	1.08±0.14 ^a
<i>t</i>	-0.227	-10.350	-0.255	-17.215	-1.131	15.893
<i>P</i>	0.821	0.000	0.799	0.000	0.261	0.000

Note: ^a compared with that before treatment, the difference is statistically significant.

2.4 泪液 MMP-2、MMP-9 水平变化

两组治疗前泪液 MMP-2、MMP-9 水平组间对比无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗 4 周后上述指标均降低,且实验组低于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.5 不良反应发生率对比

治疗期间对照组未见不良反应发生,实验组出现 1 例结膜充血,经对症处理后症状消失,两组不良反应发生率(0.00% vs 2.04%)无差异($\chi^2=1.010$, $P=0.315$)。

表 4 泪液 MMP-2、MMP-9 水平变化(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of tear MMP-2 and MMP-9 levels(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	MMP-2		MMP-9	
	Before treatment	4 weeks after treatment	Before treatment	4 weeks after treatment
Control group(n=49)	28.06±4.29	20.27±3.75 ^a	58.98±3.69	39.07±4.83 ^a
Experience group(n=49)	28.14±5.11	13.92±2.83 ^a	58.73±4.45	28.26±3.52 ^a
<i>t</i>	-0.084	9.461	0.303	12.661
<i>P</i>	0.933	0.000	0.763	0.000

Note: ^a compared with that before treatment, the difference is statistically significant.

3 讨论

干眼症已成为全球性的流行性疾病,且女性干眼症的发病率要高于同龄男性^[9]。引起干眼症的因素较多,局部和全身疾病均可引起眼干,常见的病因则有以下几点:先天性或获得性的泪液减少,黏液缺少,泪液膜扩散损害;结膜异常和眼球突出也可引起眼干;此外,抗组胺、抗抑郁药物也可引起干眼症^[10-12]。而有关干眼症的发病机制,更多的学者认为其与泪膜稳定性破坏有关^[13,14]。健康稳定的泪膜是维持眼表上皮正常结构与功能的基础,当泪膜稳定性受到破坏时,可促进泪腺和眼表上皮细胞的凋亡异常增加,引起免疫病理反应,导致炎症反应激活,最终引发干眼症^[15,16]。玻璃酸钠滴眼液是治疗干眼症的常用药物,能够使角膜保持湿润、维持眼表环境、缓解眼干涩^[17]。但是因该药物中还含有其他添加成分,长时间应用也会对眼表本身造成损伤,引起病情反复,疗效不稳定^[18]。

传统中医认为干眼症患者中肝肾阴虚型较为常见,肝开窍于目,主泪液,若肝失调和,致使泪液分泌不足;肾主藏精、水,可有效调节体内水液的代谢和分布,若肾精不足,日久可致目失津液濡润^[19]。而肝肾同源,肾为水之下源,肝为水之上源,两者病变会相互影响,不能发挥其生理功能,进而产生干眼症^[20]。故临床治疗当以养阴生津、滋养肝肾为主。杞菊地黄汤出自《麻疹全书》,方中包括熟地黄、山茱萸肉、山药、丹皮、泽泻、茯苓、枸杞、菊花等中药材,方中泽泻、丹皮泻肝肾虚火,熟地黄、山茱萸肉滋养肾阴、敛精气,枸杞、菊花滋阴明目,山药、茯苓健脾化源^[21,22]。上述诸药合用,共奏润目生津、清热明目、滋补肝肾之功。

本次研究结果显示,实验组治疗4周后各项证候积分低于对照组,眼表功能改善优于对照组,临床总有效率高于对照组。由此可见,杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液可促进肝肾阴虚型干眼症患者症状、眼表功能改善。杞菊地黄汤中以补为主、以清为辅,补清结合,补中有清,配合玻璃酸钠滴眼液局部使用,标本兼治,取得满意的治疗效果^[23]。邵鹏超等^[24]学者关于杞菊地黄汤用于白内障术后干眼症的报道中指出,杞菊地黄汤可减少角膜上皮异常性,提高泪膜稳定性,改善干眼症状。而动物实验也证实^[25,26],菊花和枸杞可抑制干眼症动物模型的泪腺细胞凋亡,维持泪腺基础分泌量,促进泪膜稳定性恢复。这可能也是杞菊地黄汤改善干眼症眼表功能的主要原因之一。基质金属蛋白酶是锌和钙依赖酶,可参与组织重建,病理状态下能够引起细胞外基质功能紊乱。MMP-2^[27]、MMP-9^[28]在机体处于应激状态时,可由眼表细胞大量分泌,进而损伤角膜角质层细胞。本次研究中,实验组治疗4周后泪液MMP-2、MMP-9水平低于对照组,表明杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗有利于减轻角膜上皮细胞损伤,降低泪液MMP-2、MMP-9水平。药理研究结果显示,山茱萸肉中的总皂苷具有改善机体氧化应激的作用,可间接减少应激环境对眼表细胞的刺激^[29];枸杞多糖可通过PKC途径,减少基质金属蛋白酶的分泌^[30]。

综上所述,杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗肝肾阴虚型干眼症患者,可降低泪液MMP-2、MMP-9水平,改善眼表功能,有效缓解临床症状,具有较好的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Chiu M, Dillon A, Watson S. Vitamin A deficiency and xerophthalmia in children of a developed country [J]. *J Paediatr Child Health*, 2016, 52(7): 699-703
- [2] McLaughlin S, Welch J, MacDonald E, et al. Xerophthalmia--a potential epidemic on our doorstep?[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(5): 621-623
- [3] Kong X, Yan C, Ma W, et al. Sodium hyaluronate's effect on xerophthalmia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(3): 477-484
- [4] Duan ZH, Tang YF. The clinical effects of sodium hyaluronate, polyethylene glycol, and dextran-70 eye drops in relieving dry eye after phacoemulsification [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(25): e26358
- [5] 惠春艳, 金兰, 白秋爽, 等. 中医“五联疗法”对肺阴不足型干眼症患者中医证候积分、临床症状改善及SF-36评分的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(7): 1176-1179
- [6] 陶娜, 项奕, 张勇. 杞菊地黄汤治疗肝肾阴虚型干眼症患者疗效及对泪液分泌的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 175-179
- [7] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(1): 73-75
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 102
- [9] 高春玲, 路凤青. 眼科门诊干眼症的流行病学特征分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(8): 667-669
- [10] Khalil K, Arnold N, Seiger E. Chronic eyelid edema and xerophthalmia secondary to periorbital hyaluronic acid filler injection [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(4): 824-826
- [11] 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(11): 2196-2201
- [12] Lai KL, Ng JY, Srinivasan S. Xerophthalmia and keratomalacia secondary to diet-induced vitamin A deficiency in Scottish adults[J]. *Can J Ophthalmol*, 2014, 49(1): 109-112
- [13] Hu WL, Yu HJ, Pan LY, et al. Laser Acupuncture Improves Tear Film Stability in Patients with Dry Eye Disease: A Two-Center Randomized-Controlled Trial[J]. *J Altern Complement Med*, 2021, 27(7): 579-587
- [14] 刘祖国, 杨文照. 干眼症的发病机制[J]. *眼科*, 2005, 14(5): 342-345
- [15] 宿梦苍, 郝晓琳, 张仲臣. 干眼症眼表损害炎症机制 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(5): 821-824
- [16] 丛晨阳, 毕宏生, 温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(3): 464-467
- [17] Cagini C, Torroni G, Mariniello M, et al. Trehalose/sodium hyaluronate eye drops in post-cataract ocular surface disorders [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(9): 3065-3071
- [18] Wu Y, Jin X, Mou Y, et al. A 4-week, randomized, double-masked study to evaluate efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops versus sodium hyaluronate 0.3% eye drops in dry eye patients with ocular pain[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 3617-3625
- [19] 王莎莎, 王晶, 李延萍. 中医辨治干眼症探讨 [J]. *河南中医*, 2021, 41(3): 392-395

- surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(48): e23113
- [24] Wen Y H, Yang H I, Chou H C, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13212
- [25] Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond Low Tidal Volume Ventilation: Treatment Adjuncts for Severe Respiratory Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(11): 1820-1831
- [26] Zhang H, Cui Y, Zhou Z, et al. Alveolar Type 2 Epithelial Cells as Potential Therapeutics for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(46): 4877-4882
- [27] Xu X, Liu X, Dong X, et al. Secretory Autophagosomes from Alveolar Macrophages Exacerbate Acute Respiratory Distress Syndrome by Releasing IL-1 β [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15 (5): 127-140
- [28] Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (36): 22351-22356
- [29] Flori H, Sapru A, Quasney MW, et al. A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 128
- [30] Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(12): 1771-1778
- [31] Cheng ZB, Chen H. Higher incidence of acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients with elevated serum procalcitonin concentration: a prospective cohort study[J]. *Eur J Med Res*, 2020, 25(1): 11

(上接第 2336 页)

- [20] 田席华, 黄志虎. 中西医结合治疗肝肾阴虚型干眼症 30 例临床观察[J]. *环球中医药*, 2013, 6(z1): 77-77
- [21] 雷雯, 季艳丹, 赵美云, 等. 杞菊地黄汤联合西药治疗 2 型糖尿病干眼症的临床疗效[J]. *世界中医药*, 2020, 15(19): 2955-2958
- [22] 吴雪梅, 吴沂旻, 韩治华, 等. 杞菊地黄汤加味方对年龄相关性白内障术后干眼症泪膜稳定性的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(36): 4060-4063
- [23] 秦智勇, 温勇. 杞菊地黄汤加味配合针刺治疗围绝经期干眼症的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2010, 17(3): 245-246
- [24] 邵鹏超. 杞菊地黄汤加味治疗白内障术后干眼症临床疗效观察[J]. *河南中医*, 2019, 39(12): 1875-1877
- [25] 韩星, 李雪岩, 杨海洋, 等. 菊花水提物的质量控制成分筛选及其网络药理学作用研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(23): 3258-3265
- [26] 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
- [27] 冯延琴, 王理论, 边红莉, 等. 重组 bFGF 滴眼液联合杞菊地黄丸对绝经后干眼症女性血清与泪液中 MMP-2 及性激素水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(25): 4935-4937, 4947
- [28] Kook KY, Jin R, Li L, et al. Tear Osmolarity and Matrix Metalloproteinase-9 in Dry Eye Associated with Sjögren's Syndrome [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2020, 34(3): 179-186
- [29] 周迎春, 张廉洁, 张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 114-120
- [30] 艾则孜江·艾尔肯, 滕亮, 刘梦, 等. 黑果枸杞的花青素成分和药理作用研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(1): 170-173