

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.029

早产儿血清炎性因子与生长发育指标的关系 及对新生儿呼吸窘迫综合征的预测研究*

李倩 赵彩霞 王荣华 卫敏超 马彩艳

(山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)NICU 山西 太原 030000)

摘要 目的:分析早产儿血清炎性因子与生长发育指标的关系及对新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的预测效能。**方法:**选择2018年1月至2020年10月在我院出生的98例早产儿作为研究对象,根据是否并发RDS,分为RDS组(58例)和非RDS组(40例)。检测两组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)水平,记录生长发育指标,通过Pearson相关性分析早产儿血清炎性因子与生长发育指标的关系,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清炎性因子对新生儿呼吸窘迫综合征的预测效能。**结果:**RDS组血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT水平均高于非RDS组($P<0.05$);RDS组胎龄、出生体重均小于非RDS组($P<0.05$);经Pearson相关性分析,早产儿血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT水平均与胎龄、出生体重呈负相关($P<0.05$);经多因素Logistic回归分析,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT均是早产儿并发新生儿呼吸窘迫综合征的独立危险因素($P<0.05$);经ROC曲线分析,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 联合PCT预测早产儿并发新生儿呼吸窘迫综合征的AUC为0.910。**结论:**早产儿血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 均与胎龄及出生体重密切相关,这些炎性因子联合预测RDS发生的效能较好,值得临床予以重视应用。

关键词:早产儿;炎性因子;生长发育;新生儿呼吸窘迫综合征

中图分类号:R714.21;R722.12 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)12-2342-05

Study on the Relationship between Serum Inflammatory Factors and Growth Indices in Premature Infants and the Prediction of Neonatal Respiratory Distress Syndrome*

LI Qian, ZHAO Cai-xia, WANG Rong-hua, WEI Min-chao, MA Cai-yan

(NICU, Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital), Taiyuan, Shanxi, 030000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum inflammatory factors and growth indices in premature infants and the predictive efficacy of neonatal respiratory distress syndrome (RDS). **Methods:** A total of 98 premature infants born in our hospital from January 2018 to October 2020 were selected as the study subjects. According to the complications of RDS, they were divided into RDS group (58 cases) and non-RDS group (40 cases). Serum interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT) levels were detected in the two groups, and growth and development indicators were recorded. The relationship between serum inflammatory factors and growth and development indicators was analyzed by Pearson correlation analysis. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive efficacy of serum inflammatory factors for neonatal respiratory distress syndrome. **Results:** The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and PCT in RDS group were higher than those in non-RDS group ($P<0.05$). The gestational age and birth weight of RDS group were lower than those of non-RDS group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum LEVELS of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and PCT were negatively correlated with gestational age and birth weight ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and PCT were independent risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in premature infants ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α combined with PCT predicted the AUC of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants was 0.910. **Conclusion:** Serum IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α are closely correlated with gestational age and birth weight in premature infants. These inflammatory factors have good efficacy in predicting the occurrence of RDS, and deserve clinical attention.

Key words: Premature infants; Inflammatory factors; Growth and development; Neonatal respiratory distress syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R714.21; R722.12 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2342-05

* 基金项目:山西省重点研发计划项目(201803D31163)

作者简介:李倩(1986-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:新生儿方向,电话:18734895103, E-mail:liqian95103@163.com

(收稿日期:2021-10-27 接受日期:2021-11-22)

前言

早产儿被公认为引起新生儿死亡的主要原因之一,与其生长发育不成熟,存在一种或多种合并症有关,其中胎龄越小和体重越轻的早产儿,预后越差^[1]。在临床上,新生儿呼吸窘迫综合征(Respiratory distress syndrome, RDS)是早产儿最常见的严重并发症,成为影响早产儿预后的重要因素,其发生、发展均与早产儿的生长发育水平有关^[2]。由此可见,有效评估早产儿的生长发育程度,准确预测其并发 RDS 的风险,具有重要的临床意义。尽管胎龄、体重等常规生长发育指标广泛用于评价早产儿的生长发育程度,但上述指标并不能解释早产儿并发 RDS 的病理过程,对此,当前临床急需寻找与早产儿生长发育水平密切相关的指标,用于预测 RDS,并指导诊治方案的制定^[3]。近年来,大量研究显示:胎儿炎症反应综合征是影响其生长发育的重要病理原因,通过对早产儿血清炎症因子表达水平进行检测,有助于评估生长发育水平,对于预测 RDS 具有积极作用^[4-6]。然而关于早产儿血清炎症因子与生长发育指标的关系的研究鲜有报道,能否用于预测 RDS 发生,有待明确。对此,本研究旨在探究分析早产儿血清炎症因子与生长发育指标的关系以及其对 RDS 的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2020 年 10 月在我院出生的 98 例早产儿作为研究对象。

纳入标准:胎龄 28~37 周;各项生命体征基本稳定;患儿的法定监护人知悉研究内容,签署知情同意书。

排除标准:患有严重的先天性畸形、代谢性疾病或染色体

疾病者;存在呼吸抑制者;中途因家属原因退出实验者。

根据是否并发 RDS,分为非 RDS 组(40 例)和 RDS 组(58 例)。其中 RDS 组男 32 例、女 26 例;分娩方式:顺产 24 例、剖宫产 34 例;非 RDS 组男 22 例、女 18 例;分娩方式:顺产 17 例、剖宫产 23 例。两组性别、分娩方式比较无差异($P>0.05$)。

1.2 指标检测

在出生后 2 h 内,采集两组受试者 3 mL 静脉血,抗凝并离心,提取血清,使用酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子表达水平,包括白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、降钙素原(Procalcitonin, PCT),检测试剂盒均来源于上海欣奥盛生物科技有限公司,测仪器为美国 Bio-rad680,iMark 酶标仪。

1.3 观察指标

比较两组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平及胎龄、体重;使用 Pearson 相关性分析早产儿血清炎症因子水平与生长发育指标的关系,记录 RDS 发生情况;多因素 Logistic 回归分析 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 与 RDS 的关系,通过受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)AUC 进行炎症因子对 RDS 的预测效能的评价。

1.4 数据处理

采用 SPSS18.0 软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间使用 t 检验;计数资料以率表示,两组使用 χ^2 检验;使用 DeLong 检验比较两组 AUC;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子表达水平比较

RDS 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均高于非 RDS 组($P<0.05$);数据见表 1。

表 1 两组血清炎症因子表达水平比较

Table 1 Comparison of expression levels of serum inflammatory factors between the two groups

Groups	n	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(ng/L)	TNF- α (pg/mL)	PCT(μ g/L)
Non RDS group	40	65.92 $\pm$ 5.07	105.31 $\pm$ 14.13	8.42 $\pm$ 2.63	32.81 $\pm$ 5.06	0.26 $\pm$ 0.14
RDS group	58	175.43 $\pm$ 26.89 [#]	206.95 $\pm$ 28.24 [#]	25.84 $\pm$ 7.81 [#]	95.86 $\pm$ 13.57 [#]	0.97 $\pm$ 0.35 [#]

Note: Compared with non RDS group, [#] $P<0.05$, the same below.

2.2 胎龄、体重指标比较

见表 2。

RDS 组胎龄、出生体重均小于非 RDS 组($P<0.05$);数据

表 2 两组胎龄、体重指标比较

Table 2 Comparison of gestational age and body weight between the two groups

Groups	n	Gestational age (weeks)	Weight (kg)
Non RDS group	40	33.52 $\pm$ 1.14 [#]	2.01 $\pm$ 0.28 [#]
RDS group	58	29.18 $\pm$ 1.03	1.14 $\pm$ 0.15

2.3 炎症因子与生长发育指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,早产儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均与胎龄、出生体重呈负相关($P<0.05$);数据见表 3。

2.4 炎症因子与 RDS 关系的多因素 Logistic 回归分析

在 98 例早产儿中,RDS 发生率为 59.18%(58/98);经多因素 Logistic 回归分析,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 均是早产儿并发新生儿呼吸窘迫综合征的独立危险因素($P<0.05$);数据见表 4。

2.5 炎症因子预测 RDS 发生的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 联合 PCT 预测早产儿并发新生儿呼吸窘迫综合征的 AUC 为 0.910,明显大于单一指标 IL-1 β 的 0.665、IL-6 的 0.580、IL-8 的 0.710、TNF- α

的 0.680 和 PCT 的 0.725,经 DeLong 检验,差异均有统计学意义(Z 值分别为 2.634、2.582、2.708、2.559、2.619,P 值均 <0.001)。

表 3 炎症因子与生长发育指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of inflammatory factors and growth indicators

Indexs	Gestational age		Gestational age and birth weight	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-1 β	0.542	0.000	0.782	0.000
IL-6	0.635	0.000	0.815	0.000
IL-8	0.487	0.000	0.809	0.000
TNF- α	0.509	0.000	0.887	0.000
PCT	0.612	0.000	0.864	0.000

表 4 炎症因子与 RDS 关系的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between inflammatory factors and RDS

The dependent variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>Sig</i>	<i>Exp(B)</i>	95.0%CI
IL-1 β	2.912	1.506	8.748	0.006	18.065	2.242-135.25
IL-6	2.563	5.643	12.125	0.000	0.099	0.042-0.358
IL-8	3.084	6.105	15.342	0.000	0.056	0.011-0.156
TNF- α	2.267	1.186	18.629	0.000	8.784	3.243-24.824
PCT	1.325	0.635	6.558	0.013	3.524	1.263-9.306

3 讨论

早产儿的病因及病理机制错综复杂,其生长发育程度是影响预后的关键因素,其中 RDS 的发生、发展均与早产儿的生长发育程度密切相关。近年来,国内外研究显示,发生胎儿炎症反应综合征的早产儿生长发育程度更低,罹患 RDS 的可能性更大^[7-9]。然而早产儿血清炎症因子水平是否与早产儿生长发育程度有关,仍存在广泛争议。国外研究显示,早产儿的组织器官均未发育成熟,可能与机体存在炎症反应有关,是 RDS 的高发人群^[10]。从本研究表 1 结果可知,RDS 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均高于非 RDS 组。该结果与陆俊秀^[11]等人以及 Bac C W^[12]等人研究具有相似性,陆俊秀结果表明:炎症因子参与早产儿的 RDS 病理过程。与此同时,Bac C W 团队的研究表明,早产儿生长发育越低,发生 RDS 的可能性越大。由此推测,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 等炎症因子可影响胎盘的功能,导致胎儿的营养供应不足,并促进胎儿营养物质的消耗,进而降低早产儿的生长发育程度,而本研究结果显示,RDS 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均更高,预示着上述炎症因子与早产儿生长发育程度有关,进而在一定程度上影响预后。当然,也有研究显示,早产儿血清炎症因子并未明显升高^[13],究其原因,考虑在于早产儿血清炎症因子水平受多种疾病的影响。值得注意的是,本研究严格早产儿的纳入和排除标准,尽可能地减小先天性疾病对研究结果的影响,以提高研究结果的准确性。

从本研究表 2 结果可知,RDS 组胎龄、出生体重均小于非 RDS 组;提示胎龄、出生体重均可能与早产儿预后有关。对此,本研究通过 Pearson 相关性分析早产儿血清炎症因子与其胎龄、出生体重的关系,因此有望进一步阐明炎症因子与早产儿生长发育相关机制。章琦^[14]等研究表明,胎儿炎症反应综合征可缩小胎盘体积,影响胎盘血运,进而引起胎儿生长受限。笔者认同上述观点,并推测早产儿血清炎症因子水平越高,其生长发育程度越低。本实验结果发现早产儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平均与胎龄、出生体重呈正相关;该结果与 Xu BQ^[15]等的研究结果相似,提示早产儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、PCT 水平能有效反映其生长发育程度。出现上述结果的原因,考虑在于炎症反应可导致胎盘体积缩小,影响其提供胎儿营养和氧供的功能,引起胎儿生长受限^[16-18]。基于本研究可知,检测早产儿血清炎症因子水平,有助于评估其生长发育程度,且早产儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 均与胎龄及出生体重密切相关。

胎儿炎症反应综合征是影响早产儿胎肺发育的重要因素,而早产儿血清炎症因子水平能否用于预测 RDS 发生,尚未明确^[19]。Kasotakis G^[20]等研究认为,早产儿血清炎症因子水平越高,其肺成熟度越低,发生 RDS 的风险越大。目前临床有关早产儿肺成熟度的判断,尚缺客观、有效的指标。且炎症因子是拮抗肺泡表面活性物质合成、释放的重要因素,进而影响肺成熟度^[21,22]。由此推测,早产儿血清炎症因子水平与 RDS 发生风险呈正相关。在本研究的 98 例早产儿中,RDS 发生率为 59.18%,

与既往文献报道结果相符^[23],这提示炎症因子高水平表达可能引发早产儿发生 RDS。Wen Y H^[24]等研究显示,胎龄和出生体重较小的早产儿血清炎症因子水平均更低,发生 RDS 的可能性更大,这可能与炎症因子干扰胎肺的生长发育有关。也有研究显示,炎症因子可抑制胎盘转运脂肪酸,导致胎儿机体合成肺泡表面活性物质的能力减小,亦可增大 RDS 的发生风险^[25]。对此,本研究通过 ROC 曲线分析,结果显示 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 联合 PCT 预测早产儿并发新生儿呼吸窘迫综合征的 AUC 为 0.910,表明以上炎症因子对早产儿发生 RDS 的预测准确性较高。且因炎症因子可减小肺泡表面张力,因此炎症因子高水平将会造成早产儿发生 RDS^[26],亦进一步佐证了本研究观点。分析可知:IL-1 β 、IL-6、IL-8 均为机体炎症反应的重要因子。IL-6 是机体炎症反应的触发剂,IL-8 可损伤内皮细胞,造成组织坏死、器官功能损伤。TNF- α 是炎症早期最主要的前炎症因子,可启动、放大全身及局部炎症反应,RDS 患儿肺部损伤后会迅速激活效应细胞,进而加重病情。而 PCT 可作为 RDS 患儿病情的一个预警指标,有利于病情的全面评估^[27-31]。当然,关于炎症因子对胎儿生长发育的影响机制仍未明确,且本研究规模较小,缺乏长期随访数据,有待日后扩大研究规模,深入分析检测早产儿血清炎症因子水平的临床意义。

综上所述,早产儿血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 均与胎龄及出生体重密切相关,这些炎症因子联合预测 RDS 发生的效能较好,值得临床借鉴。

参考文献(References)

- [1] 杨松媚,易金远,冯燕妮,等. CPAP 联合肺表面活性物治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效及对患者血气指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 5
- [2] Stylianou-Riga P, Boutsikou T, Kouis P, et al. Maternal and neonatal risk factors for neonatal respiratory distress syndrome in term neonates in Cyprus: a prospective case-control study[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 129
- [3] Luo J, Chen J, Li Q, et al. Differences in Clinical Characteristics and Therapy of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Respiratory Distress Syndrome (RDS): A Retrospective Analysis of 925 Cases[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(5): 4992-4998
- [4] Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity[J]. Pediatr Res, 2020, 87(1): 74-80
- [5] Kotas ME, Thompson BT. Toward Optimal Acute Respiratory Distress Syndrome Outcomes: Recognizing the Syndrome and Identifying Its Causes[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(4): 733-748
- [6] Chen X, Tang J, Shuai W, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Inflamm Res, 2020, 69(9): 883-895
- [7] Pooladanda V, Thatikonda S, Bale S, et al. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF- α mediated NF- κ B and HDAC-3 nuclear translocation [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 81
- [8] Çelik HT, Korkmaz A, Özyüncü Ö, et al. Maternal adipose tissue, antenatal steroids, and Respiratory Distress syndrome: complex relations[J]. Turk J Pediatr, 2019, 61(6): 859-866
- [9] Dogan P, Ozkan H, Koksall N, et al. Vitamin D deficiency and its effect on respiratory distress syndrome in premature infants: results from a prospective study in a tertiary care centre. Afr Health Sci, 2020, 20(1): 437-443
- [10] Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(11): 1378-1385
- [11] 陆俊秀, 赖春华, 杨冰岩, 等. 血清氨基末端脑钠肽前体及白细胞介素-6 水平在新生儿呼吸窘迫综合征早期诊断和严重程度评估中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(1): 6
- [12] Bae C W, Kim C Y, Chung S H, et al. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(25): 175
- [13] Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al. Comparative Effectiveness of Protective Ventilation Strategies for Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. A Network Meta-Analysis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(11): 1366-1377
- [14] 章琦, 陈小芳, 谢小花, 等. 子痫前期合并胎儿生长受限患者血清和胎盘氧化应激相关指标水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 4
- [15] Xu BQ, Zhou Y. The effects of blood purification combined with antibiotics on extravascular lung water index, inflammatory factors, and prognosis of patients with severe acute pancreatitis complicated with acute respiratory distress syndrome [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(9): 9792-9799
- [16] Guo J, Xu J. Effect of positive end expiratory pressure level selection in prone position ventilation on lung recruitment and inflammatory factors in patients with severe acute respiratory distress syndrome[J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(6): 702-706
- [17] Mercier JC, Ouldali N, Melki I, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related multisystem inflammatory syndrome in children mimicking Kawasaki disease [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2021, 114(5): 426-433
- [18] Pooladanda V, Thatikonda S, Muvvala SP, et al. BRD4 targeting nanotherapy prevents lipopolysaccharide induced acute respiratory distress syndrome[J]. Int J Pharm, 2021, 601(5): 120536
- [19] Retamal J, Damiani LF, Basoalto R, et al. Physiological and inflammatory consequences of high and low respiratory rate in acute respiratory distress syndrome [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2021, 65(8): 1013-1022
- [20] Kasotakis G, Stanfield B, Haines K, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) after trauma: Improving incidence, but increasing mortality[J]. J Crit Care, 2021, 64(2): 213-218
- [21] Liu Z, Liu D, Wang Z, et al. Association between inflammatory biomarkers and acute respiratory distress syndrome or acute lung injury risk : A systematic review and meta-analysis [J]. Wien Klin Wochenschr, 2022, 134(1-2): 24-38
- [22] Heijnen NFL, Hagens LA, Smit MR, et al. Biological subphenotypes of acute respiratory distress syndrome may not reflect differences in alveolar inflammation[J]. Physiol Rep, 2021, 9(3): e14693
- [23] Rong H, Bao Y, Wen Z, et al. Nebulized versus invasively delivered

- 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