

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.031

硫酸镁联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者凝血功能、氧化应激及血管内皮功能的影响*

陆志灵 丁晓芳 郑贤芳 尹绪爱 程雪琴

(安徽医科大学附属巢湖医院妇产科 安徽 巢湖 238000)

摘要 目的:探讨硫酸镁联合拉贝洛尔对重度子痫前期患者凝血功能、氧化应激及血管内皮功能的影响。**方法:**选择 2020 年 1 月~2022 年 9 月期间来安徽医科大学附属巢湖医院就诊的重度子痫前期患者 94 例。采用随机数字表法将患者分为对照组(硫酸镁治疗, 47 例)和研究组(硫酸镁联合拉贝洛尔治疗, 47 例)。两组均于治疗前后观察收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、24 h 尿蛋白量(24hUP)、凝血功能、氧化应激及血管内皮功能的变化情况,同时观察两组用药安全性。**结果:**治疗后,研究组 SBP、DBP、24hUP 低于对照组($P<0.05$)。治疗后,研究组内皮素-1(ET-1)低于对照组,一氧化氮(NO)高于对照组($P<0.05$)。治疗后,研究组丙二醛(MDA)低于对照组,超氧化物歧化酶(SOD)高于对照组($P<0.05$)。治疗后,研究组纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体(D-D)低于对照组,凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度子痫前期患者,可减少 24hUP,有效降低血压,改善凝血功能和血管内皮功能,减轻氧化应激损伤。

关键词:重度子痫前期;氧化应激;硫酸镁;凝血功能;拉贝洛尔;血管内皮功能

中图分类号:R714.244 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)13-2554-04

Effects of Magnesium Sulfate Combined with Labetalol on Coagulation Function, Oxidative Stress and Vascular Endothelial Function in Patients with Severe Preeclampsia*

LU Zhi-ling, DING Xiao-fang, ZHENG Xian-fang, YIN Xu-ai, CHENG Xue-qin

(Department of Obstetrics and Gynecology, Chaohu Hospital affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, 238000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of magnesium sulfate combined with labetalol on coagulation function, oxidative stress and vascular endothelial function in patients with severe preeclampsia. **Methods:** 94 patients with severe preeclampsia who came to Chaohu Hospital affiliated to Anhui Medical University from January 2020 to September 2022 were selected. The patients were randomly divided into control group (magnesium sulfate treatment, 47 cases) and study group (magnesium sulfate combined with labetalol treatment, 47 cases) by random number table method. Before and after treatment, the changes of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), 24 h urine protein volume (24hUP), coagulation function, oxidative stress and vascular endothelial function indexes were observed in two groups, and the drug safety in the two groups was observed. **Results:** After treatment, SBP, DBP and 24hUP in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, endothelin-1 (ET-1) in the study group was lower than that in the control group, while nitric oxide (NO) was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, malondialdehyde (MDA) in the study group was lower than that in the control group, and superoxide dismutase(SOD) in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the fibrinogen (Fg) and D-dimer (D-D) in the study group were lower than those in the control group, and the prothrombin time (PT) and thrombin time (APTT) in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Labetalol combined with magnesium sulfate in the treatment of patients with severe preeclampsia can reduce 24hUP, effectively reduce blood pressure, improve coagulation function and vascular endothelial function, and alleviate oxidative stress damage.

Key words: Severe preeclampsia; Oxidative stress; Magnesium sulfate; Coagulation function; Labetalol; Vascular endothelial function

Chinese Library Classification(CLC): R714.244 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2554-04

前言

子痫前期为妊娠期常见并发症,以血压和(或)尿蛋白水平持续升高为主要表现,并伴有头晕、恶心症状,是妊娠期高血压

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085MH293)

作者简介:陆志灵(1987-),女,本科,主治医师,研究方向:妇产医学,E-mail:113635651225@163.com

(收稿日期:2023-02-09 接受日期:2023-02-28)

疾病临床分型之一,常于孕 20 周后发病^[1]。而随着血压和(或)尿蛋白水平持续升高,发生母体器官功能受损或胎盘-胎儿并发症是子痫前期病情向重度发展的表现成为重度子痫前期^[2,3]。由于孕妇特殊的生理原因,为避免对胎儿产生影响,重度子痫前期的治疗多为常规治疗,包括降压、解痉、适当利尿、高蛋白饮食、控制脂肪摄入等^[4]。硫酸镁是重度子痫前期患者常用的治疗药物之一,可发挥镇静、抗痉挛,以及降压作用,同时还具有改善心脏、肾脏和子宫等重要脏器的功能^[5]。但也有研究指出^[6],部分患者使用硫酸镁达不到理想的治疗效果。拉贝洛尔是临床治疗高血压的常用药物之一,可以使血管舒张达到降低血压的目的^[7]。本研究尝试使用硫酸镁联合拉贝洛尔治疗重度子痫前期患者,取得了不错的疗效,总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月~2022 年 9 月期间来安徽医科大学附属医院巢湖医院就诊的 94 例重度子痫前期患者。纳入标准:(1)重度子痫前期的诊断标准参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[8],临床表现为血压持续升高:收缩压(SBP)≥160 mmHg 和(或)舒张压(DBP)≥110 mmHg,持续性上腹部疼痛及肝包膜下血肿或肝破裂表现,持续性头痛、视觉障碍或其他中枢神经系统异常表现,尿蛋白>2.0 g/24 h,血丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高,24 h 尿量<400 mL 或每小时尿量<17 mL 或血肌酐>106 μmol/L,血液系统异常,低蛋白血症伴腹水、胸水或心包积液,血小板计数呈持续性下降并低于 100×10⁹/L,心功能衰竭,微血管内溶血,胎儿生长受限或羊水过少、胎死宫内、胎盘早剥,肺水肿等;(2)均为单胎;(3)患者或家属同意本次研究治疗方案,签署知情同意书;(4)孕周>20 周。排除标准:(1)过敏体质且对本研究用药存在禁忌症者;(2)免疫、神经系统功能障碍者;(3)孕前有心血管疾病史;(4)既往接受过相关治疗者;(5)合并严重精神疾病者。安徽医科大学附属医院巢湖医院伦理委员会已批准本研究。采用随机数字表法将患者分为研究组(硫酸镁联合拉贝洛尔治疗,47 例)、对照组(硫酸镁治疗,47 例)。对照组:发病孕周 21~37 周,平均(31.44±2.42)周;经产妇 19 例,初产妇 28 例;体质量指数 22~31 kg/m²,平均(26.84±0.92)kg/m²;年龄 24~39 岁,平均(30.27±1.58)岁;SBP:160~179 mmHg,平均(169.66±8.07)mmHg;DBP:110~142 mmHg,平均(126.56±11.39)mmHg。研究组:发病孕周 21~37 周,平均(31.61±2.56)周;经产妇 17 例,初产妇 30 例;体质量指数 21~31 kg/m²,平均(26.91±0.85)

kg/m²;年龄 23~39 岁,平均(30.68±1.41)岁;SBP:160~182 mmHg,平均(169.27±7.91)mmHg;DBP:110~141 mmHg,平均(125.61±12.35)mmHg。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组采用硫酸镁注射液(国药准字:H12020994,规格:10 mL:2.5 g,天津金耀药业有限公司)治疗,首次剂量为 2.5~4 g,用 20 mL 25%葡萄糖注射液稀释后,缓慢静脉注射 5 分钟,随后以 1~2 g/h 静脉滴注,24 小时总量不应超过 30 g。在对照组基础上研究组结合盐酸拉贝洛尔片(国药准字:H32026120,规格:50 mg,江苏迪赛诺有限公司)治疗,饭后口服,一次 100 mg,每日 2~3 次,2~3 天后根据需要加量。常用维持量为 200~400 mg,每日 2 次。两组患者治疗期间均应注意休息,以侧卧位为宜;同时保证摄入足量的蛋白质和热量;适度限制食盐摄入;保证充足睡眠。

1.3 观察指标

(1)观察两组患者治疗前后的 SBP、DBP、24 h 尿蛋白量(24hUP)。(2)分别取两组患者治疗前后 8 mL 清晨空腹静脉血,经 3500 r/min 离心 14 min,离心半径 8 cm,取上清液,采用可见分光光度法(试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司)检测血清一氧化氮(NO)水平,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海恒雅生物科技有限公司)检测血清内皮素-1(ET-1)水平。采用微量法(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)测定超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用比色法(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)测定丙二醛(MDA)水平。采用 SIEMENS 公司生产的 CS-5100 全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fg)、D-二聚体(D-D)水平。(3)统计两组不良反应发生情况,包括潮红、出汗、口干、乏力、胃肠道不适等不良反应。

1.4 统计学方法

研究数据采用 SPSS28.0 分析。DBP、24hUP、NO、ET-1 等计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,采用成组 t 检验或配对 t 检验。不良反应发生率等计数资料以率表示,用 χ^2 检验。检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SBP、DBP、24hUP 对比

治疗前,两组 SBP、DBP、24hUP 对比无差异($P>0.05$)。治疗后,两组 SBP、DBP、24hUP 下降($P<0.05$)。治疗后,研究组 SBP、DBP、24hUP 低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 SBP、DBP、24hUP 对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of SBP, DBP, 24hUP($\bar{x} \pm s$)

Groups	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		24hUP(g)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=47)	169.66±8.07	154.72±13.26*	126.56±11.39	107.91±8.32*	9.88±1.17	6.98±2.09*
Study group(n=47)	169.27±7.91	144.76±12.75*	125.61±12.35	101.75±7.25*	9.94±1.06	4.87±2.28*
t	0.237	3.712	0.388	3.827	-0.261	4.677
P	0.813	0.000	0.699	0.000	0.795	0.000

Note: comparison before and after treatment in the group, * $P<0.05$.

2.2 NO、ET-1 对比 组 ET-1 下降,NO 升高;且研究组 ET-1 较对照组低,NO 较对
治疗前,两组 NO、ET-1 对比无差异($P>0.05$)。治疗后,两 对照组高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 NO、ET-1 对比($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of NO, ET-1($\bar{x}\pm s$)

Groups	NO($\mu\text{mol/L}$)		ET-1(ng/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group($n=47$)	64.97 $\pm$ 7.21	77.68 $\pm$ 9.17*	117.96 $\pm$ 14.23	92.18 $\pm$ 15.36*
Study group($n=47$)	65.62 $\pm$ 8.73	89.42 $\pm$ 10.65*	118.52 $\pm$ 15.23	76.15 $\pm$ 16.19*
t	-0.394	-5.727	-0.184	4.924
P	0.695	0.000	0.854	0.000

Note: comparison before and after treatment in the group, * $P<0.05$.

2.3 SOD、MDA 对比 组 SOD 升高,MDA 下降;研究组 MDA 较对照组低,SOD 较对
两组治疗前 SOD、MDA 对比无差异($P>0.05$)。治疗后,两 对照组高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 SOD、MDA 对比($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of SOD and MDA($\bar{x}\pm s$)

Groups	SOD(U/mL)		MDA(nmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group($n=47$)	65.45 $\pm$ 7.38	82.89 $\pm$ 10.49*	24.93 $\pm$ 4.43	19.78 $\pm$ 3.17*
Study group($n=47$)	64.37 $\pm$ 8.41	97.63 $\pm$ 9.36*	25.24 $\pm$ 3.91	14.61 $\pm$ 2.79*
t	0.662	-7.188	-0.360	8.393
P	0.510	0.000	0.720	0.000

Note: comparison before and after treatment in the group, * $P<0.05$.

2.4 凝血功能指标对比 后,两组 Fg、D-D 下降,PT、APTT 升高($P<0.05$)。治疗后,研究
两组治疗前 PT、Fg、APTT、D-D 对比无差异($P>0.05$)。治疗 组Fg、D-D 低于对照组,PT、APTT 高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 凝血功能指标对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of coagulation function indexes($\bar{x}\pm s$)

Groups	PT(s)		APTT(s)		Fg(g/L)		D-D(mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group($n=47$)	9.06 $\pm$ 0.84	11.98 $\pm$ 1.36*	27.41 $\pm$ 2.05	30.87 $\pm$ 2.79*	5.82 $\pm$ 0.47	4.69 $\pm$ 0.65*	2.97 $\pm$ 0.36	2.38 $\pm$ 0.29*
Study group($n=47$)	9.09 $\pm$ 0.73	13.31 $\pm$ 1.57*	27.19 $\pm$ 2.91	33.65 $\pm$ 2.28*	5.79 $\pm$ 0.38	3.47 $\pm$ 0.53*	2.94 $\pm$ 0.38	1.65 $\pm$ 0.27*
t	-0.185	-4.390	0.424	-5.289	0.340	9.973	0.393	12.631
P	0.854	0.000	0.673	0.000	0.734	0.000	0.695	0.000

Note: comparison before and after treatment in the group, * $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

对照组出现不良反应 4 例,包括潮红 1 例、出汗 1 例、口干 2 例;研究组出现 5 例不良反应,包括潮红 1 例、出汗 1 例、口干 1 例、乏力 1 例、胃肠道不适 1 例;不良反应发生率对照组(8.51%)、研究组(10.64%)对比无差异($\chi^2=0.123$, $P=0.726$)。

3 讨论

重度子痫前期的发病率约占所有孕妇的 9%,且随着三胎政策的开放,妊娠妇女的数量不断增加,该病的发病率也随之

升高^[9]。重度子痫前期除了可引起孕妇高血压、蛋白尿等症状外,还可因机体的小血管痉挛,导致全身各系统脏器灌流降低,引起不良妊娠结局^[10]。因此,尽早对重度子痫前期患者进行有效治疗对保障母婴生命安全尤为重要。硫酸镁具有镇静、降压、抗痉挛等功效,既往也有研究证实^[11],硫酸镁可通过镁离子在运动神经末梢上发挥作用,进而干扰中枢神经,改善子痫前期的临床症状。此外,硫酸镁还可有效舒张外周血管平滑肌,实现扩血管、降血压的目的^[12]。但也有学者的研究显示^[13],单独采用硫酸镁的降压效果不理想,仍需进一步优化治疗方案。拉贝洛

尔是兼有 β 受体、阻滞剂作用的降压药,其降压原理是阻断肾上腺素受体,放缓窦性心律^[14]。以往已有研究证实其在治疗妊娠高血压综合征有着较好的疗效^[15]。

本次研究结果显示,重度子痫前期患者选用拉贝洛尔、硫酸镁联合治疗,可有效降低SBP、DBP和24hUP。提示硫酸镁联合拉贝洛尔治疗重度子痫前期的临床作用效果较好。拉贝洛尔可有效阻碍肾素的分泌,促使儿茶酚胺水平升高,扩张外周血管,降低SBP、DBP^[16]。此外,拉贝洛尔可抑制房室的传导,使得降压效果快速、稳定且持久,有利于机体各脏器的正常运行,进而改善24hUP^[17]。重度子痫前期患者由于处于持续高血压状态,促使滋养细胞对胎盘螺旋小动脉的侵袭表现异常,导致螺旋小动脉的脉管腔狭小,造成胎盘缺氧、缺血,诱发氧化应激反应,损伤血管内皮细胞,增加微血管通透性,使组织水肿,增加新生儿窒息发生风险^[18]。其中NO是内皮细胞产生的舒张血管因子,可减轻血管痉挛^[19];ET-1可刺激血管收缩,使血压升高,临床常用来评估发生血栓性疾病的风险^[20]。MDA是反映脂质过氧化的主要代谢产物,具有细胞毒性,是衡量氧化应激程度的常用指标之一^[21];SOD是机体防御其他生命活动和新陈代谢中氧自由基破坏和损伤的抗氧化酶,可减轻机体的氧化应激损伤^[22]。本文的结果表明,拉贝洛尔、硫酸镁联合治疗可有效减轻氧化应激损伤,改善血管内皮功能。这可能与拉贝洛尔兼有 $\alpha\beta$ 受体阻滞剂作用,降低血压,从而减少血压升高对血管内皮功能的损伤,减轻氧化应激损伤有关^[23]。相关报道显示^[24],重度子痫前期患者因高血压可导致患者血流动力学改变,使机体处于高凝血状态。PT、Fg、APTT、D-D是常见的凝血功能指标,其中Fg可在凝血酶的作用下衍变成纤维蛋白,其水平升高可体现机体的纤溶活性^[25]。D-D与机体高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进呈正相关^[26]。PT、APTT是反映机体凝血情况的指标,当其降低时,代表血栓发生的风险较大,机体处于高凝血状态^[27]。本次研究证实,硫酸镁联合拉贝洛尔治疗可有效改善重度子痫前期患者的凝血功能。这是因为拉贝洛尔可以发挥对 α 、 β 受体的阻滞作用。通过阻滞 α 受体可以扩张外周血管,达到降压的目的。通过阻滞 β 受体发挥增加肾脏及胎盘血流量、改善胎盘功能的作用,从而发挥抗凝血作用^[28]。王杰杰等人^[29]的研究证实拉贝洛尔可降低血液粘滞性,预防和缓解血黏度的增加,从而改善患者的凝血功能。观察两组不良反应可知,硫酸镁联合拉贝洛尔治疗未见明显的不良反应增加,安全性较好。

综上所述,硫酸镁联合拉贝洛尔治疗重度子痫前期患者,可有效改善患者的临床症状,改善凝血功能和血管内皮功能,减轻氧化应激损伤。

参考文献(References)

- [1] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112
- [2] Vigil-De Gracia P, Ludmir J. The use of magnesium sulfate for women with severe preeclampsia or eclampsia diagnosed during the postpartum period [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(18): 2207-2209
- [3] Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, et al. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(1): 40-55
- [4] Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2018, 29(3): 316-326
- [5] Ueda A, Kondoh E, Kawasaki K, et al. Magnesium sulphate can prolong pregnancy in patients with severe early-onset preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(19): 3115-3120
- [6] Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16779
- [7] 张杰, 李晔. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗早发型重度子痫前期疗效及对尿蛋白水平及母婴结局影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6): 1258-1263
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10): 721-728
- [9] 张珂, 杨一新, 张波. 早发型重度子痫前期患者不同终止妊娠时机、分娩方式对母婴结局的影响 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(24): 92-95
- [10] 田华, 庞颖, 马娜, 等. 重度子痫前期患者血清CXCL10、CXCL16水平与肝肾功能损害的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(22): 4396-4400
- [11] Keepanasseril A, Maurya DK, Manikandan K, et al. Prophylactic magnesium sulphate in prevention of eclampsia in women with severe preeclampsia: randomised controlled trial (PIPES trial)[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(3): 305-309
- [12] Brookfield K, Galadanci H, Du L, et al. Magnesium sulfate pharmacokinetics after intramuscular dosing in women with preeclampsia[J]. *AJOG Glob Rep*, 2021, 1(4): 100018
- [13] Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1211-S1221
- [14] 陈先侠, 方向东, 刘德红, 等. 早发型与晚发型子痫前期母血及胎儿脐静脉血拉贝洛尔浓度观察[J]. *安徽医学*, 2022, 43(5): 521-525
- [15] 沈皓月, 马思宇, 赵伟. 拉贝洛尔结合拜新同治疗早发型重度子痫前期对患者NF- κ B、PTX3水平及围产结局的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(7): 1543-1547
- [16] 刘志芳. 拉贝洛尔联合安泰固肾汤治疗子痫前期合并肾功能损伤的疗效分析[J]. *河北医药*, 2021, 43(4): 575-577, 581
- [17] 曾丽萍. 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林治疗子痫前期患者的可行性及妊娠结局对比[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(4): 553-554, 557
- [18] Wang Y, Shi D, Chen L. Lipid profile and cytokines in hypertension of pregnancy: A comparison of preeclampsia therapies [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(2): 394-399
- [19] 周敏. 早发型子痫前期孕妇血清sFlt-1及NO水平与临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(10): 1023-1025
- [20] 赵二勇, 张国正, 易莉莎, 等. AP-2 α 、E-cadherin、ET-1、vWF在子痫前期患者中的变化及意义 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15 (4): 391-393, 397
- [21] 谢晓芳, 宋成凤. 子痫前期患者oxLDL、8-isoprostane、MDA和MIF的检测及意义[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2016, 56(4): 26-29
- [22] 袁靖中, 周强, 杨凯, 等. 子痫前期患者血清Treg细胞含量及超氧化物歧化酶水平变化的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9): 1196-1197, 1200

- atopic dermatitis in China [J]. Bio Med Research International, 2016, 2016: 2568301
- [4] Silverberg J I, Gelfand J M, Margolis D J, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults [J]. The British Journal of Dermatology, 2019, 181(3): 554-565
- [5] Tsai T F, Rajagopalan M, Chu C Y, et al. Burden of atopic dermatitis in Asia[J]. The Journal of Dermatology, 2019, 46(10): 825-834
- [6] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018, 32(6): 850-878
- [7] Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018 [J]. The Journal of Dermatology, 2019, 46(12): 1053-1101
- [8] Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, et al. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis [J]. Pediatric Dermatology, 2013, 30(1): 29-35
- [9] 尚静雯. 金蝉止痒胶囊联合枸橼地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, (11): 2
- [10] 轩俊丽, 顿耿, 赵军磊, 等. 金蝉止痒胶囊联合盐酸西替利嗪治疗老年性皮肤瘙痒症 96 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(11): 2
- [11] 杨若琪, 赵贵萍, 王川东, 等. 4 种苦参生物碱与洗必泰对变形链球菌的联合作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(3): 5
- [12] Chen J S, Yang Q L, Liu X L, et al. Research progress on chemical compositions, pharmacological effects and toxicology of *Oxytropis falcata* Bunge[J]. China Pharmacy, 2016, 27(28): 3945-3948
- [13] Li Y, Li M, Zhou B, et al. Efficacy and Safety of Qingpeng Ointment for Subacute and Chronic Eczema: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 5594953
- [14] McPherson T. Current understanding in pathogenesis of atopic dermatitis[J]. Indian Journal of Dermatology, 2016, 61(6): 649-655
- [15] 黄丽霞, 陈以国. 基于数据挖掘分析陈以国教授治疗血虚风燥证湿疹用药及针刺穴位规律[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 5-8
- [16] 陈豪, 王倩倩, 张俊茶, 等. 余延芬从 " 火热 " 立论治疗湿疹用药规律探析[J]. 河北中医学报, 2021, 36(3): 6
- [17] 朱佩, 刘雷蕾, 孙一珂, 等. 基于 " 脾应长夏恶湿 " 理论探讨长夏季湿疹高发的生物学机制[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(4): 5
- [18] 车一鸣, 曲夷, 司国民. 经方中甘草运用撷英 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(2): 6
- [19] Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care[J]. Acta Derm Venereol, 2013, 93(3): 261-269
- [20] Eberting C. Irritant contact dermatitis: mechanisms to repair [J]. J Clin Exp Dermatol Res, 2014, 5(246): 2
- [21] Michelle Garay M. Colloidal oatmeal (*Avena Sativa*) improves skin barrier through multi-therapy activity [J]. J Drugs Dermatol, 2016, 15(6): 684-690
- [22] Tessema EN, Gebre-mariam T, Lange S, et al. Potential application of oat-derived ceramides in improving skin barrier function: part 1. Isolation and structural characterization [J]. J Chromatogr B, 2017, 1065: 87-95
- [23] Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids [J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(1): 1-15
- [24] Hannani D, Vétizou M, Enot D, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25 [J]. Cell Research, 2015, 25(3): 399-400
- [25] 夏桐璇, 陈军, 陆雯丽, 等. 外周血 IFN- γ , IL-4 及 IL-17A 水平与老年湿疹临床类型的相关性[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(2): 203-205, 239
- [26] 蔡思龙, 段亚星. 苦参软膏对小鼠湿疹模型的治疗作用及免疫机制分析[J]. 中国中医急症, 2020, 029(002): 236-240

(上接第 2557 页)

- [23] 陈典玲, 尤克莎, 代恒革. 盐酸拉贝洛尔片联合硝酸甘油对妊娠期高血压患者氧化应激反应和炎症因子的影响 [J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2881-2885
- [24] 曹均, 赵小丽. 妊娠期凝血功能指标检测在子痫前期诊断治疗中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1401-1403, 1408
- [25] 张立军, 韩玉环, 韩玉植. 早发型重度子痫前期合并器官功能障碍患者可溶性内皮抑素、内皮素 -1 与凝血功能的变化及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(6): 371-374
- [26] 陈云, 沈伟. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限孕妇凝血指标的变化的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16): 2977-2979
- [27] 陈华干, 李雪丽, 杨兴兴, 等. 凝血指标检测在重度子痫前期的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(4): 479-480
- [28] 李娟, 石国素, 刘慧丽, 等. 拉贝洛尔辅助硫酸镁对早发重度子痫前期患者胎盘组织中 Fas, Bax 表达及动脉血流指标影响观察[J]. 中国药师, 2021, 24(6): 1095-1097, 1160
- [29] 王杰杰, 吕芸, 周晓, 等. 拉贝洛尔低分子肝素联合治疗对妊娠期高血压疾病患者凝血功能与妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(14): 2561-2564