

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.04

◆ 论著 ◆

输血对改善脓毒症急性肾损伤大鼠肾氧合水平和肾功能的作用研究

李珊¹, 王娜², 张养民¹, 龚卫锋¹

(1. 西安市中心医院输血科, 陕西 西安 710003; 2. 汉中市人民医院检验科, 陕西 汉中 723000)

【摘要】目的: 探讨输血对脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏微血管氧合及肾功能的影响。**方法:** 28只健康雄性12周龄SD大鼠随机分为对照组、脂多糖诱导脓毒症组(LPS组)、脂多糖+液体复苏组(LPS+FR组)、脂多糖+输血组(LPS+BT组), 每组各7只。检测各组大鼠肾血流动力学、肾氧合水平和肾功能。实时荧光定量PCR检测肾脏组织中eNOS、iNOS的表达。**结果:** 与对照组相比, LPS输注诱导可引起大鼠血压、肾血流量的早期和持续性下降, 输血和液体复苏均明显改善脓毒症大鼠T2、T3时的血压和T2时的肾血流量($P < 0.05$); LPS诱导明显降低了大鼠的肾皮质微血管氧张力, 液体复苏可明显改善T2时期的肾皮质微血管氧张力, 但在T3时间有所下降, 而输血可持续改善T2-T3时期的肾皮质微血管氧张力, 且在T3时期对大鼠的肾皮质微血管氧张力、左肾静脉压、肾内氧耗的改善作用明显强于液体复苏($P < 0.05$); T3时期, LPS诱导的脓毒症急性肾损伤大鼠均表现为血清肌酐水平升高和肌酐清除率明显降低($P < 0.05$), LPS组与LPS+FR组间血清肌酐水平无明显差异($P > 0.05$), LPS+BT组大鼠血清肌酐水平则较LPS组和LPS+FR组明显降低($P < 0.05$), 但与对照组无明显差异($P > 0.05$)。LPS+BT组大鼠肌酐清除率明显高于LPS+FR和LPS组, 且该三组均明显低于对照组($P < 0.05$); 与对照组相比, LPS诱导脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏组织iNOS显著上调, 而eNOS表达明显下降($P < 0.05$)。液体复苏和输血均可恢复大鼠肾脏组织iNOS、eNOS的表达($P < 0.05$), 且输血对大鼠iNOS、eNOS表达的改变优于液体复苏($P < 0.05$)。**结论:** 脓毒症急性肾损伤大鼠的肾血流量、肾氧合水平和肾功能均显著降低, 输血可明显改善脓毒症急性肾损伤大鼠的肾血流量、肾氧合水平和肾功能, 可作为一种感染性休克有用的肾脏保护策略。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 输血; 肾氧合水平; 液体复苏

【中图分类号】 R515.3 **【文献标志码】** A

Blood transfusion improves renal oxygenation and renal function in sepsis-induced acute kidney injury in rats

LI Shan¹, WANG Na², ZHANG Yang-min¹, GONG Wei-feng¹

(1. Department of Blood Transfusion, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003; 2. Department of Laboratory Medicine, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of blood transfusion on renal microvascular oxygenation and renal function in rats with sepsis acute kidney injury. **Methods:** 28 healthy male 12 week old SD rats were randomly divided into control group, lipopolysaccharide induced sepsis group (LPS group), lipopolysaccharide + fluid resuscitation group (LPS + FR group) and lipopolysaccharide + blood transfusion group (LPS + BT group), 7 cases in each group. The renal hemodynamics, renal oxygenation and renal function were measured, and the expression of eNOS and iNOS was detected by real-time PCR. **Results:** Compared with the control group, LPS infusion-induced sepsis could cause early and persistent decrease of blood pressure and renal blood flow in rats. Both blood transfusion and fluid resuscitation significantly improved blood pressure at T2 and T3 and renal blood flow at T2 in sepsis rats ($P < 0.05$). LPS induction significantly reduced the renal cortical microvascular oxygen tension in rats, and fluid resuscitation could significantly improve the renal cortical microvascular oxygen tension in the T2 period, but decreased at T3 time. However, blood transfusion could continuously improve the renal cortical microvascular oxygen tension in the T2-T3 period, and the improvement effect on the renal cortical microvascular oxygen tension, left renal venous pressure, and intrarenal oxygen consumption in the T3 period was significantly stronger than that of fluid resuscitation ($P < 0.05$). At T3, rats with acute renal injury induced by LPS showed increased serum creatinine level and decreased creatinine clearance ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum creatinine level between LPS group and LPS +

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划基金资助项目(2017SF-234)

作者简介: 李珊(1984-), 女, 主管检验技师。E-mail: lishan198408@163.com

通讯作者: 王娜。E-mail: 511710961@qq.com

FR group ($P > 0.05$), and the level of serum creatinine in LPS + BT group was significantly lower than that of LPS group and LPS + FR group ($P < 0.05$), but there was no significant difference compared with the control group ($P > 0.05$). The clearance rate of creatinine in the LPS + BT group was significantly higher than that in the LPS + FR and LPS groups, and the three groups were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, LPS-induced iNOS in the kidney tissue of rats with acute sepsis was significantly up-regulated, while eNOS expression was significantly decreased ($P < 0.05$). Both fluid resuscitation and blood transfusion could restore the expression of iNOS and eNOS in rat kidney tissue ($P < 0.05$), and the change of blood iNOS and eNOS expression was better than fluid resuscitation ($P < 0.05$). **Conclusion:** The renal blood flow, renal oxygenation level and renal function are significantly reduced in sepsis rats with acute kidney injury, and blood transfusion significantly improve the renal blood flow, renal oxygenation level and renal function in sepsis rats with acute kidney injury, suggesting that blood transfusion may be a useful renal protection strategy for septic shock.

[Key words] Sepsis; Acute kidney injury; Blood transfusion; Renal oxygenation; Liquid resuscitation

急性肾损伤是重症监护病房败血症的严重并发症,可导致患者的死亡率增加、住院时间延长、护理费用增加等。脓毒症的发生是由于肾脏微循环供氧和细胞耗氧量之间的平衡被严重破坏,肾微血管氧合对内毒素血症高度敏感,因此肾缺氧在脓毒症急性肾损伤的发病机制中起着至关重要的作用^[1-2]。此外,已有报道^[3]表明,贫血对急性肾损伤危重症患者具有严重负面影响,血红蛋白浓度低于 9 g/dL 是患者死亡率增加的危险因素之一。尽管液体复苏能够纠正全身血流动力学,但无法纠正肾微循环功能障碍^[4]。既有研究^[5-6]表明,输血可能无改变脓毒症患者的全身微循环,但可使患者毛细血管灌注基线得到改善。而输血对脓毒症引起的急性肾损伤影响目前尚无研究报道。本研究以脓毒症引起的急性肾损伤大鼠模型为研究对象,通过比较晶体溶液体复苏和输血对肾血流动力学、肾氧合、肾功能和硝化应激的影响,以探究输血对于改善脓毒症急性肾损伤大鼠的肾氧合水平和肾功能的作用。

1 材料方法

1.1 材料

选取 28 只健康雄性 12 周龄 SD 大鼠(平均体重 318 ± 22 g)作为研究对象,随机均分为对照组、脂多糖诱导脓毒症组(LPS 组)、脂多糖 + 液体复苏组(LPS + FR 组)、脂多糖 + 输血组(LPS + BT 组),每组各 7 只。脂多糖(LPS)购于美国 Sigma 公司,晶体溶液购于上海通蔚生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 麻醉手术 大鼠行腹腔麻醉(90 mg/kg 氯胺酮 + 0.5 mg/kg 右美托咪定 + 0.05 mg/kg 硫酸阿托品)。行气管切开术后机械通气,使用电热垫,使大鼠体温维持恒定。在给药、给液和血流动力学监测时,使用聚乙烯导管插管,将右颈动脉导管与压力传感器连接,监测平均动脉血压和心率。右颈静脉插管持续输注氯胺酮 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,速度为 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,以维持血管容量和麻醉。右股

动脉插管抽取血样,右股静脉插管给药。在整个实验过程中,外科手术区域都用湿纱布覆盖。输血血样取自近交系 SD 大鼠。供体大鼠麻醉,机械通气。右侧股动脉插管抽取血样。血液样本以 4:1 的体积比与标准的柠檬酸-磷酸盐-葡萄糖-腺苷抗凝血液混合。来自供体同种异体大鼠的血样经右颈内静脉注入研究大鼠,监测其动脉血压 80 ~ 90 mmHg。

1.2.2 模型制备 (1) LPS 组:连续输注脂多糖(10 mg/kg) 30 min,诱导感染性休克;(2) LPS + FR 组:LPS 诱导感染性休克后 120 min,晶体溶液实施液体复苏 15 min;(3) LPS + BT 组:LPS 诱导感染性休克后 120 min,输血 15 min。成模标准^[7]:与实验前相比,肛温升高超过 1°C ,心率和呼吸均加快 2 倍。实验流程见图 1。

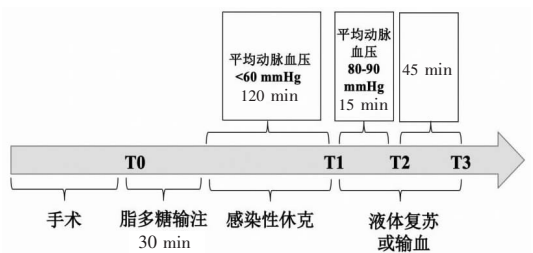


图 1 实验流程

1.2.3 指标测量 (1) 肾血流量测量:实验中分离肾血管并保留神经和肾上腺,血管周实时超声探头(0.7 RB 型;超音速公司,美国)置于左肾动脉周围,并连接流量计,以连续测量肾血流量。(2) 肾脏微血管氧合测量^[8]:使用磷光计光电倍增管测量肾皮质内肾脏微血管氧合($C_{\mu}\text{PO}_2$)。大鼠静脉输注钆卟啉[Pd-间-4(4-羧基苯基)卟啉]白蛋白复合物。激发源是 Opolette 355-I 可调谐激光器,提供具有在 410 ~ 670 nm 的可调范围内,规定的持续时间为 4 ~ 10 ns,通常为 $2 \sim 4 \text{ mJ} / \text{脉冲}$ 。通过插入相应肾脏深度的三根光纤(直径为 500 μm)对肾皮质,肾外和内肾髓质中的染料进行激发。当受到激发光(波长 530 nm)时,钆卟啉白蛋白复合物会发出磷光(波长

>700 nm),磷光强度随着周围氧浓度的降低而降低。检测光纤是液体光导,即光电倍增管,是一个630 nm长通滤光片和690 nm带通滤光片的组合,采用LabView软件进行数据采集。根据Stern-Volmer关系式计算衰减时间和氧分压(PO_2)。肾内氧耗($mL \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$) = 肾血流量 \times (肾动脉血氧含量 - 肾静脉血氧含量),其中肾静脉血氧含量计算为($1.31 \times$ 血红蛋白 \times 肾静脉血氧饱和度) + ($0.003 \times$ 肾静脉血氧分压)。(3)肌酐清除率测量:将左侧输尿管分离,结扎,用聚乙烯导管插管收集尿液。肌酐清除率(mL/min)作为肾小球滤过率的指标。清除率计算公式为:肌酐清除率 = (尿肌酐浓度 \times 单位时间尿量) / 血清肌酐浓度。(4)实时荧光定量PCR:Trizol试剂提取大鼠肾组织中总RNA,使用Takara RT reagent Kit反转录试剂盒,按照说明书逆转录合成cDNA,qRT-PCR采用SYBR法进行扩增。以 β -Actin为内参基因,相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。引物序列为eNOS:F:CCCGAGAGGTCTTTTTC-CGAG,R:CCAGCCCATGATGGTTCTGAT;iNOS:F:GTTCTCAGCCCAACAATACAAGA,R:GTGGACGGGTCGATGTCAC。

1.3 统计学分析

采用GraphPad Prism 6.0软件对数据进行处理,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,通过单因素方差分析(ANOVA)进行多组间对比,通过 t 检验进行两组间对比。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 输血对脓毒症大鼠血压和肾脏血流动力学的影响

与对照组相比,LPS输注诱导脓毒症可引起大鼠血压、肾血流量的早期和持续性下降。液体复苏及输血均明显改善了脓毒症大鼠T2、T3时的血压和T2时的肾血流量($P < 0.05$)。在T2~T3时,LPS+FR组和LPS+BT组大鼠动脉血压差异无统计学意义($P > 0.05$),而在T2时,LPS+FR组较LPS+BT组明显降低($P < 0.05$),T3时两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图2。

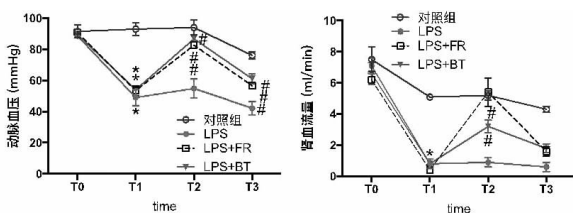


图2 输血对脓毒症大鼠血压和肾脏血流动力学的影响

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与LPS组比较。

2.2 输血对脓毒症大鼠肾微血管氧合水平的影响

LPS诱导明显降低了大鼠的肾皮质微血管氧张力,液体复苏可显著改善T2时期的肾皮质微血管氧张力,但在T3时间有所下降;而输血可持续改善T2-T3时期的肾皮质微血管氧张力,且T3时期,输血对大鼠的肾皮质微血管氧张力的改善作用明显强于液体复苏($P < 0.05$)。输血对大鼠的左肾静脉压的改善作用明显也强于液体复苏($P < 0.05$)。此外,LPS诱导显著降低了大鼠的肾内氧耗,液体复苏和输血均可明显改善大鼠的肾内氧耗($P < 0.05$)。见图3。

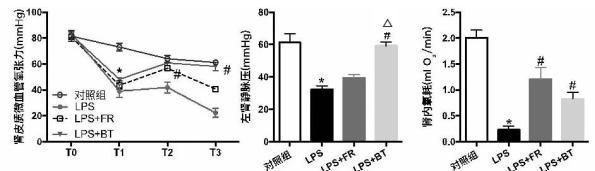


图3 输血对脓毒症大鼠肾微血管氧合水平的影响

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与LPS组比较;△ $P < 0.05$,与LPS+FR组比较。

2.3 输血对脓毒症大鼠肾功能的影响

T3时期,LPS诱导的脓毒症急性肾损伤大鼠均表现为血清肌酐水平升高和肌酐清除率明显降低($P < 0.05$),LPS组与LPS+FR组间血清肌酐水平无明显差异($P > 0.05$),LPS+BT组大鼠血清肌酐水平则较LPS组和LPS+FR组明显降低($P < 0.05$),而与对照组无明显差异($P > 0.05$)。LPS+BT组大鼠肌酐清除率明显高于LPS+FR和LPS组,且该三组均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 输血对脓毒症大鼠肾功能的影响图($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 对照组 | LPS组 | LPS+FR组 | LPS+BT组 |
|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 血清肌酐($\mu mol/L$) | | | | |
| T0 | 23.23 \pm 1.21 | 21.5 \pm 2.61 | 22.46 \pm 2.25 | 20.52 \pm 1.35 |
| T3 | 42.20 \pm 3.12 | 82.29 \pm 6.63 * | 85.44 \pm 6.87 * | 43.05 \pm 3.86 *#△ |
| 肌酐清除率(mL/min) | | | | |
| T0 | 1.45 \pm 0.37 | 1.42 \pm 0.40 | 1.61 \pm 0.48 | 1.60 \pm 0.39 |
| T3 | 0.94 \pm 0.14 | 0.04 \pm 0.03 * | 0.15 \pm 0.02 *# | 0.52 \pm 0.11 *#△ |

* $P < 0.05$,与对照组比较;# $P < 0.05$,与LPS组比较;△ $P < 0.05$,与LPS+FR组比较。

2.4 输血对脓毒症大鼠肾脏iNOS、eNOS表达的影响

与对照组相比,LPS诱导脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏组织iNOS明显上调,而eNOS表达明显下降($P < 0.05$)。液体复苏和输血均可恢复大鼠肾脏组织iNOS、eNOS的表达($P < 0.05$),且输血对大鼠iNOS、eNOS表达的改变优于液体复苏($P < 0.05$)。见图4。

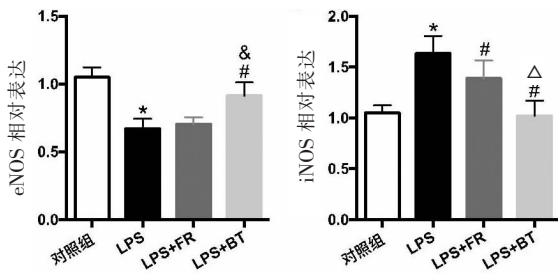


图4 输血对脓毒症大鼠肾脏 iNOS、eNOS 表达的影响
* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与 LPS 组比较; $\Delta P < 0.05$, 与 LPS+FR 组比较。

3 讨论

急性肾损伤是脓毒症患者的严重并发症之一,患者发病率和死亡率均较高。由于肾脏微循环供氧和细胞耗氧间失衡,肾缺氧在脓毒症急性肾损伤的发病机制具有重要作用^[2]。因此,找到安全有效改善脓毒症急性肾损伤肾缺氧的治疗方式显得至关重要。尽管液体复苏能够纠正休克动物模型的全身血流动力学,但在改善肾微循环供氧功能方面作用较差^[4]。临床研究表明,输血可改善脓症患者微血管灌注基础水平^[9]。本研究旨在探讨输血对脓毒症诱导急性肾损伤大鼠肾脏微血管氧合和肾脏功能的作用,以期治疗 and 预防脓毒症急性肾损伤提供新的思路和实验依据。

本研究发现,脂多糖诱导的大鼠肾皮质氧合水平降低,这种肾皮质缺氧至少部分通过感染性休克时肾脏血流量的下降而造成。有研究显示,液体复苏能够通过改善脓毒症休克急性肾损伤肾脏的血流量来暂时改善皮质氧合功能^[10]。本研究肾血流量分析结果表明,T2 时 LPS + FR 组较 LPS + BT 组明显降低,改善水平更优 ($P < 0.05$),而 T3 时两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),分析原因在于输血改善作用与液体复苏作用相似,其对肾脏微血管氧合水平的改善作用缓慢但持续时间更长。脓毒症动物模型研究已证实该疾病实验动物肾皮质微循环受到严重损伤^[11]。液体复苏可预防肾脏大血管低灌注,但是尽管大鼠肾脏血流量正常,液体复苏仍无法完全预防 LPS 诱导大鼠肾脏微循环氧合和灌注功能障碍^[12]。本研究中,T3 时期,LPS 诱导的脓毒症急性肾损伤大鼠均表现为血清肌酐水平升高和肌酐清除率明显降低 ($P < 0.05$),LPS 组与 LPS + FR 组间血清肌酐水平无明显差异 ($P > 0.05$),LPS + BT 组大鼠血清肌酐水平则较 LPS 组和 LPS + FR 组明显降低 ($P < 0.05$),而与对照组无明显差异 ($P > 0.05$)。LPS + BT 组大鼠肌酐清除率明显高于 LPS + FR 和 LPS 组,且该三组均明显低于对照组 ($P <$

0.05),表明输血相较于液体复苏对脓毒症急性肾损伤大鼠肾功能指标改善具有一定优势,但仍有局限。

输血的整体作用是改善微血管氧合而不依赖于肾大血管灌注,肾组织缺氧是急性肾损伤的重要特征,也是导致细胞损伤、血管和肾小管功能障碍事件发生的主要驱动因素^[13-14]。一氧化氮(NO)是微血管通畅率和血流的重要介质,已被证实增强内皮细胞 eNOS 活性可减少脓毒症诱导的中性粒细胞-内皮细胞相互作用,并可能在脓毒症休克中发挥维持微血管通畅率的作用^[15]。本研究发现,输血对脓毒症急性肾损伤大鼠肾氧合的作用可通过改善肾脏功能促进 eNOS 蛋白表达体现。在盲肠结扎和刺穿性脓毒症休克的小鼠模型中,Coletta 等认为仅缺乏 eNOS 生成量就足以显著加重脓毒症休克的恶化^[16]。值得注意的是,使用促红细胞生成素增加脓毒症大鼠的血红蛋白水平可以上调肾脏组织中 eNOS 的表达,从而预防由脓毒症引起的急性肾损伤^[17]。因此,在急性肾损伤大鼠模型中,输血对肾脏组织 eNOS 表达的特异性作用可能改善了内皮功能障碍和肾脏微循环,从而改善其肾氧合水平及肾功能。不过,本研究仍存在一些局限性。首先,实验中使用的内毒素休克急性致死大鼠模型不能完全模拟人类感染性休克,与脓症患者相比,LPS 诱导大鼠脓毒症导致细胞因子表达的峰值出现得更早且更高。其次,关于输血对脓毒症急性肾损伤的真实临床价值以及它对肾功能的长期有益影响,还有待进一步研究。

综上,输血可以恢复 LPS 诱导脓毒症大鼠模型的肾脏微循环氧合,进而恢复肾功能,改善急性肾损伤,可能作为一种有用的肾脏保护策略。

参考文献

- [1] 柳云,任红旗. 脓毒症合并急性肾损伤与肾脏微循环[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,26(11):1027-1029.
- [2] 廖雪莲,康焰. 脓毒症所致急性肾损伤的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志,2017,3(4):301-304.
- [3] 杨梅,李国辉,卜一珊. 脓毒性急性肾损伤再障患儿的抗感染治疗及药学监护[J]. 中国执业药师,2016,7(6):42-46.
- [4] Ergin B, Zafarani L, Kandil A, et al. Fully Balanced Fluids do not Improve Microvascular Oxygenation, Acidosis and Renal Function in a Rat Model of Endotoxemia[J]. Shock, 2016,46(1):83-91.
- [5] 陈宝友,张晓红,张振周,等. 感染性休克患者输血治疗的有效性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,6(35):1250-1252.
- [6] Russell L, Holst LB, Lange T, et al. Effects of anemia and blood transfusion on clot formation and platelet function in patients with septic shock: a substudy of the randomized TRISS trial[J]. Transfusion, 2018,58(12):2807-2818.
- [7] 熊盟. 肠外谷氨酰胺补充对脓毒症大鼠淋巴器官细胞凋亡的影响[D]. 南昌:南昌大学,2015:1-48.

- [8] Konrad FM, Mik EG, Bodmer SIA, *et al.* Acute Normovolemic Hemodilution in the Pig Is Associated with Renal Tissue Edema, Impaired Renal Microvascular Oxygenation, and Functional Loss[J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(2):256-269.
- [9] Damiani E, Adrario E, Luchetti MM, *et al.* Plasma free hemoglobin and microcirculatory response to fresh or old blood transfusions in sepsis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):255-262.
- [10] 程涛, 张晓霞, 玉素甫江, 等. 下腔静脉扩张指数在脓毒症休克急性肾损伤中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 5(13):638-643.
- [11] 陈裕洁, 龚楚链, 谭芳, 等. 右美托咪啶预处理对脓毒症肾损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 10(23):1472-1475.
- [12] 刘伟, 单立平, 刘倩倩, 等. 联合氢气吸入的液体复苏方案对脓毒性休克大鼠肾脏的保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(9):1703-1707, 1728.
- [13] 汪知玉, 张文. 脂肪酸氧化在缺血再灌注急性肾损伤发病及转归中的作用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(10):784-789.
- [14] 钱彦蕾, 罗朋立. 缺氧对肾小管损伤机制[J]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2018, 80(1):103-104.
- [15] 郭明杰, 郑霞. 辛伐他汀纳米粒通过调节诱导型一氧化氮合酶/内皮型一氧化氮合酶系统对小鼠脓毒症相关急性肺损伤的影响[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2018, 6(12):393-399.
- [16] Coletta C, Modis K, Olah G, *et al.* Endothelial dysfunction is a potential contributor to multiple organ failure and mortality in aged mice subjected to septic shock: preclinical studies in a murine model of cecal ligation and puncture[J]. *Crit Care*, 2014, 18(10):511-519.
- [17] 朱书凯, 山峰, 明亮, 等. 促红细胞生成素对脓毒症大鼠肠道保护作用及机制[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52(2):217-219, 222.

(收稿日期:2020-04-22)

学术编辑:赵明才)

(上接第 554 页)

- [5] 柴广睿, 刘妹, 陈晓隆. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症体在眼科疾病中的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(9):892-897.
- [6] 孙梦莎. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(4):316-320.
- [7] Masuda N, Tsujinaka H, Hirai H, *et al.* Effects of concentration of amyloid beta (A β) on viability of cultured retinal pigment epithelial cells[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1):70-75.
- [8] 叶子, 王雨生. β 淀粉样蛋白在玻璃体膜形成中的作用[J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26(5):496-499.
- [9] Kowalski M, Bielecka-Kowalska A, Oszejka K, *et al.* Manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene (Ala-9Val, Ile58Thr) polymorphism in patients with age-related macular degeneration (AMD)[J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(4):CR190-196.
- [10] Nashine S, Cohen P, Nesburn AB, *et al.* Characterizing the protective effects of SHLP2, a mitochondrial-derived peptide, in macular degeneration[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15175-15179.
- [11] 刘庆淮, 袁冬青. 年龄相关性黄斑变性发病机制新进展[J]. *实用老年医学*, 2014, 28(10):796-800.
- [12] 陈丽华, 金伯泉, 杨安钢. 炎症小体的活化及调控机制研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 28(1):1-3.
- [13] 谢佳, 朱瑞琳, 杨柳. 自噬在年龄相关性黄斑变性和视网膜脱离中的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(12):1145-1148.
- [14] 江伟, 邱春亿. 年龄相关性黄斑变性(AMD)实验模型的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(3):585-589.
- [15] Rosenfeld PJ, Berger B, Reichel E, *et al.* A Randomized Phase 2 Study of an Anti-Amyloid beta Monoclonal Antibody in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(10):1028-1040.
- [16] 雷春燕, 汪家名, 郑仕洁, 等. 玻璃体腔注射 β 淀粉样蛋白制作视网膜炎症模型[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2016, 18(1):8-13.
- [17] 罗亚岚, 许才明, 李兆霞, 等. NLRP3 炎症小体——急性肺损伤的发病核心[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(3):285-289.
- [18] Dai BL, Lei CY, Lin R, *et al.* Activation of liver X receptor α protects amyloid β 1-40 induced inflammatory and senescent responses in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(6):523-534.

(收稿日期:2019-12-04)

学术编辑:兰长骏)

(上接第 558 页)

- [9] 殷美静, 方宝娣, 韦蕊萍, 等. 艾司奥美拉唑标准剂量间歇给药治疗消化性溃疡的疗效及安全性观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(9):1007-1010.
- [10] 计曼艳, 杨娟. 老年幽门螺杆菌相关性消化溃疡的临床特征及治疗方案研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(22):1865-1868.
- [11] Herszényi L, Juhász M, Mihály E, *et al.* Peptic ulcer disease and stress[J]. *Orv Hetil*, 2015, 156(35):1426-1429.
- [12] 李建君, 彭兰. 泮托拉唑对老年高血压合并糖尿病患者阿司匹林相关性消化性溃疡的疗效和安全性[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(11):1249-1252.
- [13] 孟丽英, 张爱国, 牛月花, 等. 消化性溃疡患者心理状况生活质量的评估及心理干预效果的研究[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(12):1803-1806.
- [14] Mertz HR, Walsh JH. Peptic Ulcer Pathophysiology[J]. *Med Clin North Am*, 1991, 75(4):799-814.
- [15] 刘洪波. 健脾和胃调畅气机方治疗消化性溃疡的实验研究[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(22):6-7.
- [16] 谢会忠, 王莉, 毛新民, 等. 中药利胃平颗粒剂治疗消化性溃疡的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 6(S1):42-45.

(收稿日期:2020-02-21)

学术编辑:王显飞)