

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.017

❖ 临床研究 ❖

牛磺熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗对非酒精性脂肪性肝病患者肝功能及血清 RBP4 水平的影响

陈娟, 冯冬婵, 麦丽珍

(海南省中医院药学部, 海南海口 570203)

【摘要】目的: 探讨牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)联合多烯磷脂酰胆碱(PPC)治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)对患者肝功能、血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平的影响。**方法:** 选取 120 例 NAFLD 患者为研究对象,按治疗方式不同分为 PPC 组和 TUDCA 组,每组各 60 例。PPC 组给予多烯磷脂酰胆碱治疗;TUDCA 组给予 TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗,疗程均为 6 个月。比较两组患者临床疗效、肝功能[冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)及谷氨酰转肽酶(GGT)水平]、肝脏超声脂肪变性评分变化、血脂指标[总胆固醇(TC)及三酰甘油(TG)水平]、血清脂质过氧化指标[过氧化脂质(LPO)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及总抗氧化能力(T-AOC)水平]、血清 RBP4 水平及不良反应发生情况。**结果:** TUDCA 组患者治疗总有效率高于 PPC 组(96.67% vs. 86.67%, $P < 0.05$)。治疗后,两组患者 AST、ALT、GGT、肝脏超声脂肪变性评分、TC、TG、LPO、ox-LDL、RBP4 水平均降低($P < 0.05$),且 TUDCA 组低于 PPC 组($P < 0.05$);T-AOC 水平均升高($P < 0.05$),且 TUDCA 组高于 PPC 组($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** TUDCA 联合 PPC 治疗能有效改善 NAFLD 患者肝功能和肝脂肪变性,降低血脂、脂质过氧化指标及 RBP4 水平。

【关键词】 牛磺熊去氧胆酸;非酒精性脂肪性肝病;肝功能;视黄醇结合蛋白 4

【中图分类号】 R575.5 **【文献标志码】** A

Effects of taurine ursodeoxycholic acid and polyene phosphatidylcholine on liver function and serum RBP4 level in patients with non-alcoholic fatty liver disease

CHEN Juan, FENG Dong-chan, MAI Li-zhen

(Department of Pharmacy, Hainan Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570203, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of taurine ursodeoxycholic acid (TUDCA) and polyene phosphatidylcholine (PPC) on liver function and serum retinol-binding protein 4 (RBP4) level in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** 120 patients with NAFLD were selected and divided into PPC group and TUDCA group according to the different treatment methods, with 60 cases in each group. The PPC group was treated with PPC, and the TUDCA group was treated with TUDCA combined with PPC for 6 months. The efficacy, liver function [levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)], changes in ultrasonic liver steatosis score, serum lipids indicators [levels of total cholesterol (TC) and triacylglycerol (TG)], serum lipid peroxidation indicators [levels of lipid peroxidation (LPO), oxidized low-density lipoprotein (ox LDL), and total antioxidant capacity (T-AOC)], serum RBP4 level and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate in TUDCA group was higher than that in PPC group (96.67% vs. 86.67%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT and GGT, ultrasonic liver steatosis score, TC, TG, LPO, ox-LDL, and serum RBP4 were lower than those of before treatment ($P < 0.05$), and the TUDCA group was lower than the PPC group ($P < 0.05$). The levels of T-AOC was higher than that of before treatment ($P < 0.05$), and the TUDCA group was higher than the PPC group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** TUDCA and PPC can effectively improve the liver function and liver steatosis, reduce the levels of serum lipids, lipid peroxidation indicators, and RBP4 in patients with NAFLD.

【Key words】 Taurine ursodeoxycholic acid; Non-alcoholic fatty liver disease; Liver function; Retinol-binding protein 4

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)属于代谢应激性肝损害,其发生与胰岛素抵抗、代谢综合征、遗传、

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200516)

作者简介: 陈娟(1988-),女,主管中药师。E-mail: chenjuan7455@163.com

肥胖等因素有关^[1]。NAFLD 主要表现为不同程度的疲劳感、血脂和肝功能指标水平增高,肝脏影像学检查显示脂肪变性,脂肪在肝脏过度堆积,甚至导致肝硬化或癌症,严重影响患者健康^[2]。目前治疗主要是改变生活方式和保肝药物治疗,但疗效并不显著。多烯磷脂酰胆碱(PPC)是一种常用的肝细胞膜修补剂,主要用于治疗 NAFLD,可与肝脏细胞膜结合,起到修复和保护肝脏的作用^[3]。牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)是一种具有抗惊厥、解痉、溶胆石、抗炎作用的一种新型的促进胆汁酸排泄药物,对肝脏具有较强的保护作用,已逐步应用于 NAFLD 辅助治疗^[4]。目前 TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗相关报道相对较少。本研究旨在探讨 TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗对 NAFLD 患者肝功能、血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月海南省中医院收治的 120 例 NAFLD 患者为研究对象,按治疗方式不同分为 PPC 组和 TUDCA 组,每组各 60 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 NAFLD 诊断标准^[5],①饮酒酒精含量低于每周 40 g 或无饮酒史;②排除外病毒性肝炎等可能导致脂肪肝疾病;③出现腹胀、乏力、肝脾肿大及肝区隐痛等症状;④血清转氨酶、三酰甘油及谷氨酰转氨酶等水平上升;⑤肝脏影像学和组织学符合诊断标准。(2)无心脑血管、肝肾等严重疾病者。(3)均知情同意。排除标准:(1)对本研究药物 PPC 和 TUDCA 过敏者。(2)合并有酒精性肝病、肝硬化、药物性肝损伤等疾病者。(3)合并有恶性肿瘤者。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	轻度/中度/重度 NAFLD(例)
TUDCA 组(n=60)	38/22	45.80±8.65	2.71±0.65	18/38/4
PPC 组(n=60)	36/24	44.95±9.05	2.69±0.67	20/35/5
t/χ^2 值	0.141	0.526	0.018	0.340
P 值	0.707	0.599	0.986	0.844

1.2 方法

PPC 组患者给予患者 PPC 2 颗,口服,3 次/d; TUDCA 组患者在 PPC 基础上给予 TUDCA 250 mg,口服,3 次/d,疗程均为 6 个月。治疗期间,患者均禁酒,并行常规保肝治疗及护理,保持高纤维素、低热量、低脂肪和高蛋白的饮食,进行适当的有氧锻炼。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[6]:显效为临床症状基本消除或有显著好转,肝脏、血脂指标基本正常,脂肪肝超声表现降低或减少 2 个级别;有效为大多数临床症状消失或减轻,肝脏功能指标降低 $> 50\%$,TC 降低 $> 20\%$,TG 降低 $> 30\%$,但非正常范围;无效为未满足以上条件。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)肝功能指标:治疗前后采用全自动生化分析仪(美康盛德,型号:MS-480)检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)及 GGT 水平。(3)肝脏超声脂肪变性评分^[7]:治疗前后采用彩色多普勒超声诊断仪(上海阿洛卡,型号:SSC-400)检查肝脂肪变性,根据超声结果按照无、轻度(肝前半部回声较密,后半部有轻微回声,肝脏切面有明显的血管结构及光带)、中度(肝前半部回声密集,后半部回声减弱,肝面光带增大,显示远程增益,但血管结构不清晰)、重度(肝前半部回声明显增高,后半部回声消失,肝面光带消失,血管组织不能清晰显示)分别记为 0~3 分。(4)血脂指标:治疗前后采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)和 TG 水平。(5)血清脂质过氧化指标:治疗前后采用酶联免疫吸附法检测患者过氧化脂质(LPO)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和总抗氧化能力(T-AOC)水平。(6)血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)水平:治疗前后采用酶联免疫吸附法检测血清 RBP4 水平。(7)不良反应发生情况:包括胃肠道紊乱、恶心等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

TUDCA 组患者治疗总有效率高于 PPC 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.927, P = 0.048$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
TUDCA 组(n=60)	35(58.33)	23(38.34)	2(3.33)	58(96.67)
PPC 组(n=60)	27(45.00)	25(41.67)	8(13.33)	52(86.67)

2.2 两组患者肝功能指标比较

治疗前,两组患者 AST、ALT 和 GGT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者

AST、ALT 和 GGT 水平均降低 ($P < 0.05$), 且 TUD- CA 组低于 PPC 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	AST		ALT		GGT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TUDCA 组 ($n=60$)	84.12 ± 12.45	57.24 ± 10.25 *	78.54 ± 17.23	52.35 ± 8.18 *	94.24 ± 25.20	65.58 ± 11.24 *
PPC 组 ($n=60$)	84.65 ± 14.87	62.34 ± 9.21 *	78.27 ± 18.26	63.82 ± 9.20 *	94.87 ± 24.25	82.58 ± 12.20 *
t 值	0.212	2.867	0.083	7.217	0.140	7.938
P 值	0.833	0.005	0.934	< 0.001	0.889	< 0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.3 两组患者肝脏超声脂肪变性评分比较

治疗前, 两组患者肝脏超声脂肪变性评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者肝脏超声脂肪变性评分均降低 ($P < 0.05$), 且 TUD- CA 组低于 PPC 组 ($P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

表 4 两组患者肝脏超声脂肪变性评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
TUDCA 组 ($n=60$)	2.40 ± 0.28	1.28 ± 0.35	19.355	< 0.001
PPC 组 ($n=60$)	2.39 ± 0.26	1.45 ± 0.24	20.578	< 0.001
t 值	0.203	3.103		
P 值	0.840	0.002		

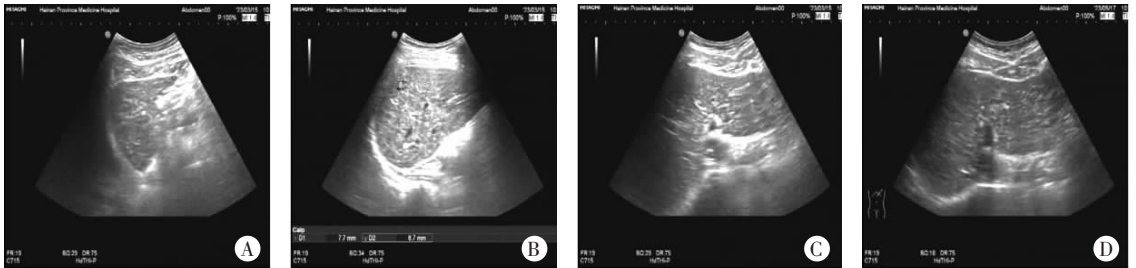


图 1 TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗前后肝脏彩色多普勒超声图像

A-B. TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗治疗前; C-D. TUDCA 联合多烯磷脂酰胆碱治疗后。

2.4 两组患者血脂指标比较

治疗前, 两组患者 TC 和 TG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 TC 和 TG 水平均降低 ($P < 0.05$), 且 TUDCA 组低于 PPC 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者血清脂质过氧化指标比较

治疗前, 两组患者 LPO、ox-LDL 及 T-AOC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 LPO 和 ox-LDL 均降低 ($P < 0.05$), 且 TUDCA 组低于 PPC 组 ($P < 0.05$); T-AOC 均升高 ($P <$

0.05), 且 TUDCA 组高于 PPC 组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 TUDCA 组和 PPC 组血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TUDCA 组 ($n=60$)	7.82 ± 1.25	5.04 ± 1.05 *	3.45 ± 1.21	1.75 ± 0.97 *
PPC 组 ($n=60$)	7.78 ± 1.48	6.12 ± 1.10 *	3.49 ± 1.23	2.24 ± 0.82 *
t 值	0.160	5.501	0.180	2.988
P 值	0.873	< 0.001	0.858	0.003

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

表 6 两组患者血清脂质过氧化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LPO (mmol/L)		ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)		T-AOC (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TUDCA 组 ($n=60$)	25.86 ± 4.85	13.25 ± 2.89 *	84.12 ± 11.13	49.12 ± 8.28 *	68.20 ± 12.45	82.36 ± 15.21 *
PPC 组 ($n=60$)	26.12 ± 4.67	18.47 ± 2.01 *	83.78 ± 12.54	58.36 ± 8.34 *	67.39 ± 12.02	76.25 ± 13.20 *
t 值	0.299	11.486	0.157	6.090	0.363	2.350
P 值	0.765	< 0.001	0.875	< 0.001	0.718	0.020

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.6 两组患者血清 RBP4 水平比较

治疗前, 两组患者 RBP4 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 RBP4 水平

均降低 ($P < 0.05$), 且 TUDCA 组低于 PPC 组 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者血清 RBP4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
TUDCA 组 (n=60)	31.24 ± 2.58	26.35 ± 1.89	11.843	<0.001
PPC 组 (n=60)	30.98 ± 2.47	29.36 ± 1.02	4.696	<0.001
t 值	0.564	10.856		
P 值	0.574	<0.001		

2.7 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, TUDCA 组患者中出现胃肠道紊乱 2 例; PPC 组中出现恶心 1 例, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.342, P = 0.559$)。

3 讨论

NAFLD 是一种由非过度饮酒引起肝内脂肪堆积过度为特征的疾病, 可以直接导致失代偿性肝硬化, 且病情可持续进展, 使治疗难度增加, 甚至威胁患者生命^[8-9]。因此, NAFLD 的及时诊断和积极治疗至关重要。本研究结果显示, TUDCA 组患者临床治疗总有效率高于 PPC 组 ($P < 0.05$); 肝功能指标和肝脏超声脂肪变性评分低于 PPC 组 ($P < 0.05$), 表明 TUDCA 联合 PPC 治疗 NAFLD 患者疗效确切, 能有效改善肝功能和肝脏超声脂肪变性。PPC 为磷脂类化合物, 具有肝细胞修复功能, 能活化或增强患者肝脏内谷胱甘肽还原酶和过氧化氢酶等多种肝酶活性, 从而提高肝内脂类代谢作用, 有效地抑制肝内脂肪积累, 促进肝脏排毒^[10]。TUDCA 是一种相对新型的促进胆汁酸排泄药物, 具有较强亲水性、较低膜损伤效应及良好溶解性等优点, 不需要经过生物转化就能直接发挥药物作用, 具有强大保护肝细胞作用, 是治疗胆汁淤积性肝病、脂肪性肝病等的一线药物^[11], 能抑制肝脏中胆固醇合成, 促进胆囊内胆固醇的排泄, 降低肝组织内的脂肪含量, 提高机体过氧化氢酶生物活性, 保证肝组织解毒作用; 可通过抑制转化生长因子 $\beta 1$ 分泌和合成来抑制肝脏星状细胞活动, 控制细胞外基质合成的总量, 最终达到抗纤维化的药理作用^[12-13]。同时, 在本研究过程中, 通过嘱咐患者注意合理膳食结构及生活作息, 保证了用药疗效。

血脂异常是 NAFLD 危险因素之一, TC 和 TG 水平能够反映 NAFLD 病变程度^[14]。有研究^[15]表明, NAFLD 的发病原因在于胰岛素抵抗使 TG 在肝细胞中积累, 导致肝脏细胞脂肪变性, 增加对内源性损伤敏感度, 使肝脏脂质过氧化物增加, 导致氧化/抗氧化失衡, 氧化应激过度反应, 产生大量过氧化物, 从而提高肝细胞脂肪储备。LPO 和 ox-LDL 均是在过氧化物和过量自由基的共同作用下多不饱和脂

肪酸产生的产物, 能反应脂质过氧化物酶含量^[16]。T-AOC 含量的改变可以反映机体氧化/抗氧化状况, 可用来评价机体的脂质过氧化能力。本研究结果显示, 治疗后, TUDCA 组患者 TC 和 TG 低于 PPC 组 ($P < 0.05$); 两组患者血清脂质过氧化指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 TUDCA 联合 PPC 治疗能够有效调节患者血脂和脂质过氧化指标。有研究^[17]表明, TUDCA 能通过核酸内切酶作用抑制肝细胞凋亡, 抑制胆盐对 Kupffer 细胞的活化, 减轻脂质过氧化, 有效降低血脂水平, 提高胆汁酸的分泌, 调节免疫应答, 维持生物膜稳定性, 并最终改善代谢综合征。另外, 还有研究^[18]表明, TUDCA 能明显地抑制肝内胆固醇合成, 并能促进液态胆固醇结晶生成, 并能加快体内胆固醇排出, 从而达到降低血脂目的。

有研究^[19]表明, RBP4 表达水平与肝脂肪变性的发生密切相关, 循环 RBP4 可通过抑制胰岛素刺激骨骼肌细胞的信号传导途径, 从而引起胰岛素抵抗, 同时 RBP4 可调控脂类活性和稳态, 如参与 TG 合成和分泌等。本研究结果显示, 治疗后, TUDCA 组患者血清 RBP4 水平低于 PPC 组 ($P < 0.05$), 表明 TUDCA 联合 PPC 治疗能够有效降低血清 RBP4 水平, 进一步证明联合应用治疗能有效改善肝脂肪变性。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明 TUDCA 辅助 PPC 治疗具有良好安全性。

综上, TUDCA 联合 PPC 治疗, 能有效 NAFLD 患者肝功能和肝脂肪变性, 降低血脂、脂质过氧化指标、RBP4 水平, 值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 何秀丽, 万莹, 林洁. 血清 TSP-2 对非酒精性脂肪性肝病和肝纤维化诊断的价值[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(5): 644-650.
- [2] Fiorucci S, Biagioli M, Distrutti E. Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Pharmacological Research, 2018, 134: 289-298.
- [3] 董璐, 曹雪艳, 成路平, 等. 苓桂术甘汤联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 36-38.
- [4] 邢欣, 魏重操, 周咪咪, 等. 牛磺熊去氧胆酸与熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 852-855.
- [5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 范建高, 等. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [6] 李军祥, 陈諳, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
- [7] 郑瑞丹, 陆伦根, 孟家榕, 等. 非酒精性脂肪性肝病临床和病理学研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006(6): 449-452.
- [8] Geng Y, Faber KN, Meijer VE, et al. How does hepatic lipid accu-

- mulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? [J]. *Hepatology International*, 2021, 15(1): 21 – 35.
- [9] Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease; an overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions [J]. *Life Sciences*, 2021, 271: 119220.
- [10] WeiBin M. Comparison of the therapeutic effect of FuzhengHuayu Tablet and polyene phosphatidylcholine on nonalcoholic fatty liver [J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2021, 11(2): 439 – 443.
- [11] Huang K, Deng R, Liu TC, *et al.* A translational phase i study of tauroursodeoxycholic acid (tudca) to reduce symptoms and er stress in active ulcerative colitis [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2021, 27(Supplement_1): S5 – S6.
- [12] Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Solon C, *et al.* The bile acid TUDCA improves glucose metabolism in streptozotocin-induced Alzheimer's disease mice model [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2021, 521: 111116.
- [13] Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Rosa LRO, *et al.* The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders; an overview [J]. *Life Sciences*, 2021, 272: 119252.
- [14] Gong X, Li T, Wan R, *et al.* Cordycepin attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via down-regulation of lipid metabolism and inflammatory responses [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 91: 107173.
- [15] Ota T. Molecular mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)/nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [M]//Misawa N. *Carotenoids: Biosynthetic and Biofunctional Approaches*. Singapore: Springer, 2021: 223 – 229.
- [16] 陈怡文, 王磊, 唐斯伟, 等. 益生菌辅助治疗对非酒精性脂肪性肝病患者脂质过氧化损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2021, 42(11): 1360 – 1363.
- [17] 徐雪松, 王孟皓, 白赫, 等. 牛磺熊去氧胆酸抑制 Kupffer 细胞减轻大鼠肝移植后缺血再灌注损伤 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(18): 1644 – 1652.
- [18] Huang F, Pariante CM, Borsini A. From dried bear bile to molecular investigation; a systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2022, 99: 132 – 146.
- [19] 钟新, 虞哈娜, 黄清志, 等. 视黄醇结合蛋白 4 和内脂素与非酒精性脂肪肝的相关性研究 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(8): 1528 – 1532.
- (收稿日期: 2023 – 06 – 22 修回日期: 2023 – 08 – 28)

(上接第 1495 页)

- [2] 余安俊, 刘代顺, 田静, 等. 花青素对脂多糖所致脓毒症模型小鼠脏器的保护作用 [J]. *遵义医科大学学报*, 2021, 44(3): 290 – 296.
- [3] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2023, 19(6): 401 – 417.
- [4] 佟庆, 侯燕燕, 田颖, 等. 血清 IL-18BP、STC-1 水平与脓毒症急性肾损伤及其预后的相关性分析 [J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(7): 882 – 885.
- [5] Bullen AL, Katz R, Jotwani V, *et al.* Biomarkers of kidney tubule health, CKD progression, and acute kidney injury in SPRINT (systolic blood pressure intervention trial) participants [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2021, 78(3): 361 – 368. e1.
- [6] 王后兴, 吴明月, 谢成圆. 早期白介素-10 水平对脓毒症患者预后预测价值研究 [J]. *现代实用医学*, 2021, 33(10): 1379 – 1381.
- [7] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *The Medical Clinics of North America*, 2020, 104(4): 573 – 585.
- [8] Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, *et al.* Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Conference [J]. *Kidney International*, 2020, 98(2): 294 – 309.
- [9] Guo J, Wang R, Min F. Ginsenoside Rg1 ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2022, 112(5): 1065 – 1077.
- [10] Yoshimoto K, Komaru Y, Iwagami M, *et al.* Acute kidney injury in sepsis: evidence from Asia [J]. *Seminars in Nephrology*, 2020, 40(5): 489 – 497.
- [11] Wang R, He M, Ou XF, *et al.* Serum procalcitonin level predicts acute kidney injury after traumatic brain injury [J]. *World Neurosurgery*, 2020, 141: e112 – e117.
- [12] Fu G, Zhan HC, Li HL, *et al.* Association between procalcitonin and acute kidney injury in patients with bacterial septic shock [J]. *Blood Purification*, 2021, 50(6): 790 – 799.
- [13] 蔡军, 王荣, 赵少华. PTX-3、coceptin、PCT 血清水平变化与 ICU 脓毒症患者疾病转归的关联性分析 [J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(2): 444 – 446.
- [14] Wang J, Xiong M, Fan Y, *et al.* Mecp2 protects kidney from ischemia-reperfusion injury through transcriptional repressing IL-6/STAT3 signaling [J]. *Theranostics*, 2022, 12(8): 3896 – 3910.
- [15] 王佳, 孟文格, 刘红娟, 等. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NGAL、PCT 水平与肾功能转归相关性的研究 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(5): 371 – 376.
- [16] 陈超, 董翔, 庄青, 等. 目标导向液体管理策略对腹腔镜直肠癌根治术患者血流动力学、组织灌注指标及肝肾功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(7): 1248 – 1252.
- [17] Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, *et al.* Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance [J]. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*, 2022, 11(10): 786 – 793.
- [18] 王平, 李辉, 苑晓蛟, 等. 基于下腔静脉相关指标及其变异性对脓毒症休克液体复苏效果预测价值分析 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 505 – 509.
- [19] 邓仙炳, 庞明林. 平均动脉压维持水平对 ICU 感染性休克患者肾功能的影响 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(17): 68 – 70.
- (收稿日期: 2023 – 08 – 01 修回日期: 2023 – 09 – 10)