

# 利奈唑胺联合参附注射液对脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分影响的研究<sup>△</sup>

于佳<sup>1\*</sup>, 王国祥<sup>2#</sup>, 兰蕴平<sup>3</sup> (1. 成都中医药大学附属第五人民医院/第二临床医学院老年医学科, 成都市老年疾病研究所, 成都肿瘤防治所, 成都 611137; 2. 成都中医药大学附属第五人民医院/第二临床医学院 ICU, 成都 611137; 3. 四川省人民医院外科 ICU, 成都 610072)

中图分类号 R978.1;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0657-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.005

**摘要** 目的:探讨利奈唑胺联合参附注射液干预对脓毒症患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平以及急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分的影响。方法:选取2019年1月至2021年1月成都中医药大学附属第五人民医院收治的脓毒症患者197例进行回顾性研究,按纳入时间将其分为对照组和观察组。对照组98例患者予以利奈唑胺注射液治疗,观察组99例患者予以利奈唑胺联合参附注射液治疗。比较两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP水平及APACHE II评分的变化。结果:观察组患者治疗后的血清TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP表达水平及APACHE II评分显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP水平及APACHE II评分均是影响脓毒症患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ ),APACHE II评分与TNF- $\alpha$ 、PCT和hs-CRP表达呈正相关( $P<0.05$ )。结论:脓毒症患者的TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP表达及APACHE II评分均是其预后的独立危险因素,利奈唑胺联合参附注射液治疗可提高患者的临床治疗效果。

**关键词** 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 降钙素原; 超敏C反应蛋白; APACHE II评分; 利奈唑胺; 参附注射液; 脓毒症

## Effects of Linezolid Combined with Shenfu Injection on Serum Tumor Necrosis Factor $\alpha$ , Procalcitonin, Hypersensitive C-Reactive Protein Levels and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score in Patients with Sepsis<sup>△</sup>

YU Jia<sup>1</sup>, WANG Guoxiang<sup>2</sup>, LAN Yunping<sup>3</sup> (1. Dept. of Geriatrics, The Second Clinical Medical College, Affiliated Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Geriatric Diseases Institute of Chengdu, Cancer Prevention and Treatment Institute of Chengdu, Chengdu 611137, China; 2. ICU, The Second Clinical Medical College, Affiliated Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. Dept. of Surgical ICU, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of linazolamine combined with Shenfu injection intervention on serum tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), procalcitonin (PCT), hypersensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) score in patients with sepsis. **METHODS:** Totally 197 patients with sepsis admitted into Affiliated Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine Hospital from Jan. 2019 in Jan. 2021 were selected for retrospectively analysis, which were divided into control group and observation group according to the admission time. The 98 patients in the control group were treated with linazolamine injection, while the 99 patients in the observation group was given linazolamine combined with Shenfu injection. Changes of TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score before and after treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The serum TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score in the observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). All the TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score were independent risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis ( $P<0.05$ ), the APACHE II score was positively associated with TNF- $\alpha$ , PCT and hs-CRP expression ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** All the TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP expression and APACHE II score were independent risk factors of patients with sepsis, and the treatment of linazolamine combined with Shenfu injection can improve the clinical efficacy.

△ 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(No. 20ZDYF1870)

\* 主治医师。研究方向:重症医学。E-mail:29569618@qq.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:重症医学。E-mail:1041956786@qq.com

**KEYWORDS** Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; Procalcitonin; Hypersensitivity C-reactive protein; APACHE II score; Linzalamine; Shenfu injection; Sepsis

脓毒症发病率高,有传染性,可由任何部位的感染引起。作为一种常见多发的全身炎症反应综合征,其主要由细菌等病原微生物侵入机体所致,但根本的发病机制尚不清楚。据统计,脓毒症患者约占 ICU 收治患者总数的 40.0%,绝大多数病死原因与严重脓毒症、脓毒性休克相关,病死率高<sup>[1]</sup>。近年来,尽管抗感染治疗和器官功能支持在一定程度上提高了脓毒症治疗的有效性,但总病死率依旧高达 30%~70%。该病治疗费用高、医疗资源消耗大,严重影响患者的生活质量。利奈唑胺杀菌作用强,耐药性低且穿透能力高,在脓毒症的治疗中起到了较好的效果。参附注射液是各种感染性、失血性和失液性疾病的主要治疗药物之一,也用于脓毒症的临床治疗,有回阳救逆、益气固脱之效。虽然利奈唑胺与参附注射液单独用于脓毒症治疗有较好的临床疗效,但二者联合治疗脓毒症的研究较少,根据既往治疗结果,利奈唑胺与参附注射液联合治疗脓毒症有探索价值<sup>[2-3]</sup>。本研究探讨了上述 2 种药物联合治疗与脓毒症患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、降钙素原 (PCT)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平及急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分的关系,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性研究,样本来源于成都中医药大学附属第五人民医院 ICU,样本总量为 197 例脓毒症患者,样本量选取符合 Kendall 粗糙确定样本量原则,样本筛选均按《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》(2020 年版)执行<sup>[4]</sup>,纳入时间为 2019 年 1 月至 2021 年 1 月。纳入标准:符合脓毒症临床诊断标准;来源于 ICU,男女均可,年龄 20~75 岁;临床资料完整。排除标准:合并免疫抑制、重度心力衰竭、糖尿病和高血压,心、肝、肾及胃等脏腑疾病者;既往对利奈唑胺注射液、参附注射液过敏或存在禁忌证者;妊娠期、哺乳期女性。按纳入时间分为两组,2019 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 98 例脓毒症患者为对照组,2020 年 2 月至 2021 年 1 月收治的 99 例脓毒症患者为观察组,符合 Kendall 粗糙确定样本量原则。对照组患者中,男性 62 例,女性 36 例;年龄 20~75 岁,平均(65.23 $\pm$ 5.67)岁;平均 APACHE II 评分(16.72 $\pm$ 2.54)分。观察组患者中,男性 64 例,女性 35 例;年龄 20~75 岁,平均(64.25 $\pm$ 5.62)岁;平均 APACHE II 评分(16.58 $\pm$ 2.36)分。两组患者年龄、性别和 APACHE II 评分等资料相似,有可比性。研究符合《赫尔辛基宣言》<sup>[5]</sup>医学研究准则。

### 1.2 方法

(1) 常规治疗:观察组和对照组患者均行吸氧,营养支持,控制血压及血糖,纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱,维持内环境稳定和机械通气等常规治疗。(2) 对照组患者在常规治疗的基础上加用利奈唑胺葡萄糖注射液[规格:300 mL:利奈唑胺 600 mg 与葡萄糖 13.7 g(按 C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> 计)],1 次 600 mg,静脉滴注,1 日 2 次(12 h/次),疗程 10~14 d。(3) 观察组患者在对照组的基础上联合应用参附注射液(规格:100 mL)1 次

20~100 mL,静脉滴注,1 日 1 次,疗程 10~14 d。

### 1.3 观察指标

(1) 炎症反应指标:用 hs-CRP 检测试剂盒测定 hs-CRP 表达水平,用 TNF- $\alpha$  检测试剂盒测定 TNF- $\alpha$  表达水平,用放射免疫学分析法测定 PCT 表达水平。(2) APACHE II 评分:内容涉及急性生理评分、年龄和慢性健康评分等 3 个维度,理论最高值为 71 分,得分越高表示病情越严重。(3) 相关性:用 Logistic 逐步回归分析评估 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 及 APACHE II 评分等指标与脓毒症的相关性。

### 1.4 统计学方法

建立 Excel 数据库,将两组患者基线资料、研究数据纳入 SPSS 21.0 软件处理。计数资料用  $\chi^2$  检验。满足参数检验前提条件及球对称检验(H-F 条件)的定量资料用重复测量方差分析,若部分满足参数检验前提条件时,需适当变换变量或用混合模型分析,两个及以上样本均数差异的显著性检验用变异数分析( $F$  检验),以  $\bar{x} \pm s$  表示。用 Logistic 逐步回归分析评估脓毒症与 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 及 APACHE II 评分的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分比较

脓毒症患者的血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分均呈异常表达,两组患者治疗后上述指标均显著降低,且观察组患者治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$ / (ng/mL)	PCT/ (ng/mL)	hs-CRP/ (mg/L)	APACHE II 评分/分
观察组( $n=99$ )	治疗前	361.57 $\pm$ 55.63	23.51 $\pm$ 5.54	19.24 $\pm$ 3.01	26.51 $\pm$ 3.58
	治疗后	182.36 $\pm$ 52.57*	3.26 $\pm$ 1.34*	4.52 $\pm$ 1.59*	13.41 $\pm$ 3.25*
	$t$	26.482	15.697	12.305	11.264
	$P$	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组( $n=98$ )	治疗前	364.15 $\pm$ 54.76	23.74 $\pm$ 5.68	19.54 $\pm$ 2.37	26.41 $\pm$ 3.67
	治疗后	267.41 $\pm$ 51.58	9.47 $\pm$ 2.61	8.71 $\pm$ 2.51	18.42 $\pm$ 3.47
	$t$	26.351	21.748	18.649	12.361
	$P$	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note:vs. the control group,\* $P < 0.05$

### 2.2 脓毒症患者 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分的预后 ROC 分析

经 Logistic 逐步回归分析发现,TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分均是影响脓毒症患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平与 APACHE II 评分的相关性

APACHE II 评分与 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 的表达水平呈

表 2 脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分的预后 ROC 分析

Tab 2 Prognostic ROC analysis of serum TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score in patients with sepsis

指标	B	S. E.	Wald	P	OR(95%CI)
TNF- $\alpha$	0.637	0.284	5.237	0.024	1.923(1.034~3.267)
PCT	0.361	0.135	6.526	0.012	1.526(1.053~1.958)
hs-CRP	0.258	0.156	4.351	0.037	2.351(0.261~2.618)
APACHE II	0.624	0.322	3.528	0.013	1.826(0.214~1.154)

正相关( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平与 APACHE II 评分的相关性

Tab 3 Correlation between serum TNF- $\alpha$ , PCT, hs-CRP levels and APACHE II score in patients with sepsis

指标	统计量	TNF- $\alpha$	PCT	hs-CRP
APACHE II 评分	<i>r</i>	0.716	0.823	0.547
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

利奈唑胺和参附注射液用于脓毒症的临床疗效均较好。动物与人的药代动力学研究结果均证明利奈唑胺能快速地分布于灌注良好的组织,对革兰阳性菌、葡萄球菌属和肠球菌属等均有较高的抗菌活性<sup>[6-7]</sup>。参附注射液为常见的中药注射剂,主要由红参、附片提取制成,其循证医学证据与推荐等级(参照 GRADE 系统)均较高,对改善体循环、微循环,增强细胞免疫等作用明显。结合既往研究结果,虽然利奈唑胺和参附注射液在脓毒症的治疗中疗效显著<sup>[8-9]</sup>,但因联合治疗的相关案例较少,二者联合是否有事半功倍之效仍值得探讨,尤其是在 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 表达方面。

单核细胞和巨噬细胞是产生 TNF- $\alpha$  的主要场所,作为一种促炎细胞因子,TNF- $\alpha$  在许多病理状态下均呈异常表达,且参与了机体的炎症、免疫反应<sup>[10]</sup>。罗兰等<sup>[11]</sup>证实,TNF- $\alpha$  在脓毒症患者机体中不仅呈高表达,且对白细胞介素(IL)1、IL-6 和 IL-8 及血小板活化因子的释放均有促进作用。本研究中,治疗前患者血清 TNF- $\alpha$  均呈高表达。PCT 和 hs-CRP 是感染性疾病诊断的常见标志物,对脓毒症的临床诊断、治疗及预后均有益。当机体受细菌、真菌和寄生虫感染时,PCT 在血浆中的表达多升高,反映了全身炎症反应的活跃程度<sup>[12]</sup>。本研究中,治疗前患者血清 PCT 呈高表达。研究结果证实,hs-CRP 含量的高低与动脉粥样硬化、急性脑梗死和脓毒症等疾病关系密切<sup>[13-14]</sup>。既往研究中,烧伤早期伴发脓毒症患者治疗前的 hs-CRP 多呈高表达<sup>[15]</sup>。本研究中,在予以利奈唑胺和参附注射液治疗后,脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 表达均显著降低,优于对照组,提示联合治疗能有效抑制脓毒症患者血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 等炎症因子的异常表达。首先,利奈唑胺通过作用于细菌 50 S 核糖体亚单位,抑制 mRNA 与核糖体链接,参与 TNF- $\alpha$  mRNA、PCT mRNA 及 hs-CRP 的合成抑制<sup>[16]</sup>。其次,参附注射液在抑制脓毒症患者 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 表达的同时,可参与体循环改善,改善心室结构和功能,减少心肌纤维化,降低 BNP 表达,增加血管灌流量,提高心输出量,改善机体大循环<sup>[17-18]</sup>。参附注射液在抑制 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 等炎症因子异常表达的同时,可减轻炎症反应

对细胞的伤害,增强细胞免疫能力,增加脓毒症患者全身毛细血管开放数量、微动脉管径和血流速度,对脓毒症患者的机体康复有益。另外,参附注射液能有效增强利奈唑胺的抗炎效应,降低脓毒症患者的机体氧自由基水平,减轻其心脏、肺等器官的氧化应激损伤<sup>[19-20]</sup>。本研究的 ROC 分析结果显示,TNF- $\alpha$ 、PCT、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分均是影响脓毒症患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ),且治疗前后 APACHE II 评分与 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 hs-CRP 等炎症因子表达呈正相关( $P < 0.05$ )。再次证实利奈唑胺与参附注射液联合应用可有效改善 APACHE II 评分。

综上所述,利奈唑胺联合参附注射液治疗脓毒症的效果良好。但本研究所得结果仍需大样本、高质量的随机对照研究数据佐证,但可肯定的是,利奈唑胺联合参附注射液对抑制炎症反应有益。

### 参考文献

- [1] 魏锋,洪志敏,董海涛,等. ICU 重度脓毒症的流行病学特点及预后影响因素的分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1469-1471, 1484.
- [2] 董海燕,韩欣妍,孟丹丹,等. 脓毒症治疗中利奈唑胺与万古霉素对降钙素原和 C 反应蛋白影响的差异[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 406-412.
- [3] 贾晓佳. 参附注射液联合利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者血清炎症因子、T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(8): 926-928.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895.
- [5] 吴文瑶,张谨,郑华,等. 世界医学协会《赫尔辛基宣言》: 涉及人类受试者的医学研究伦理原则[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(2): 92-95.
- [6] 哈娜,海鑫. 利奈唑胺与万古霉素治疗革兰阳性球菌感染的循证药物经济学分析[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(2): 28-37.
- [7] HASHEMIAN S M R, FARHADI T, GANJPARVAR M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1759-1767.
- [8] 黄伟. 《第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11): 959-962.
- [9] 赵国桢,郭玉红,李博,等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1423-1429.
- [10] YOSHIMATSU Y, WAKABAYASHI I, KIMURO S, et al. TNF- $\alpha$  enhances TGF- $\beta$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- $\beta$  signal augmentation[J]. Cancer Sci, 2020, 111(7): 2385-2399.
- [11] 罗兰,曾方玲,隆彩霞,等. 脓毒症患者心功能与血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 16-19, 23.
- [12] 明颖,闫妹妹,刘秋霞,等. 脓毒症患者血清降钙素原、炎症因子水平与 APACHE II、SOFA 评分的相关性[J]. 现代医学, 2020, 48(3): 357-361.
- [13] 周丽,任娟,秦欢,等. 血清 hs-CRP、Cys C、UA 水平与 H 型高血压合并脑梗死患者动脉粥样硬化程度的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1465-1467, 1472.

- [14] 何伟, 张英英, 靳胜燕. ACI 患者血清 PTX3 hs-CRP 及 APN 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2020, 26(4): 6-9.
- [15] 罗念容, 王丽, 衡玉钰, 等. 烧伤早期伴发脓毒症患者血清 PCT、hs-CRP 和 IL-6 表达水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3320-3322.
- [16] 张璐璐, 温博, 吕诚, 等. 基于代谢组学分析热炎宁合剂联合利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其生物膜的抑制机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 89-96.
- [17] 徐瑞华, 张会珍, 张姚姚. 参附注射液辅助治疗脓毒症的效果及对患者血清 PCT、hs-CRP 及免疫指标的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 10-13.
- [18] 徐坡, 谢靖, 彭媛, 等. 从线粒体凋亡通路探讨参附注射液对脓毒症小鼠心肌损害的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(7): 1197-1203.
- [19] 赵锋利, 罗苑苑, 赵馥, 等. 参附注射液调控巨噬细胞自噬对脓毒症小鼠免疫功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 34-37.
- [20] 尹明新, 张维杰, 陈璐, 等. 参附注射液对脓毒症休克患者早期液体复苏临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2020, 29(10): 1754-1758.

(收稿日期:2021-08-27 修回日期:2022-02-21)

(上接第 656 页)

- [6] 马雪松, 张宗峰. 上皮-间质转化在子宫内腺异位症发病机制中的作用[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 101-105.
- [7] 王丹妮. 在位内膜 LncRNA BANC1 表达与子宫内腺异位症恶变的相关性及作用机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2017.
- [8] 朱琼花. 牡丹皮炭质量控制及代谢组学的初步研究[D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [9] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
- [10] 梁学清, 李丹丹, 黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2012, 30(2): 154-156.
- [11] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [12] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
- [13] 张真真, 桂涛, 汤伟伟, 等. 桂枝茯苓丸抑制子宫内腺异位症模型大鼠异位病灶侵袭转移的机制[J]. 中医学报, 2020, 35(11): 2397-2401.
- [14] BILGIC E, GUZEL E, KOSE S, et al. Endocannabinoids modulate apoptosis in endometriosis and adenomyosis[J]. Acta Histochem, 2017, 119(5): 523-532.
- [15] 沈雪, 段华. 内源性大麻素系统在子宫内腺异位症中的作用研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(6): 430-432.
- [16] 郭敏, 朱波, 黄凌霄, 等. 子宫内腺异位症患者异位子宫内腺组织中基质金属蛋白酶表达及氧化应激相关分子含量检测的意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3766-3768.
- [17] MAIA J, ALMADA M, SILVA A, et al. The endocannabinoid system expression in the female reproductive tract is modulated by estrogen[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 174: 40-47.
- [18] GENTILINI D, BESANA A, VIGANO P, et al. Endocannabinoid system regulates migration of endometrial stromal cells via cannabinoid receptor 1 through the activation of PI3K and ERK1/2 pathways[J]. Fertil Steril, 2010, 93(8): 2588-2593.
- [19] SANCHEZ A M, QUATTRONE F, PANNESE M, et al. The cannabinoid receptor CB<sub>1</sub> contributes to the development of ectopic lesions in a mouse model of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2017, 32(1): 175-184.
- [20] 孙安, 毕翔宇, 韩祥祯, 等. 联合应用血管内皮生长因子及血小板衍生生长因子 BB 干预骨髓间充质干细胞的血管化及增殖能力[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(1): 1-6.
- [21] FLESHMAN M, ZIEGLER R, CRAFT N. Urinary analysis of 16 estrogens and estrogen metabolites (EMs) by LC-MS/MS (P13-013-19)[J]. Curr Dev Nutr, 2019, 3(Supplement\_1): nzz036. P13-013-19.
- [22] 程冀妍, 陈喆, 江春花. 局部雌激素在子宫内腺异位症发病机制中的作用[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 317-320, 324.
- [23] MEDWID S, GUAN H Y, YANG K P. Bisphenol A stimulates adrenal cortical cell proliferation via ERβ-mediated activation of the sonic hedgehog signalling pathway[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 178: 254-262.
- [24] HAN S J, JUNG S Y, WU S P, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis[J]. Cell, 2015, 163(4): 960-974.
- [25] ZHANG L, XIONG W Q, XIONG Y, et al. 17 β-estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/β-catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(7): 526-535.
- [26] 李亚芳, 郑连文, 谷春会. 子宫内腺孕激素抵抗在多囊卵巢综合征发病机制中的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 954-957.
- [27] TANAKA K, MAYNE L, KHALIL A, et al. The role of the endocannabinoid system in aetiopathogenesis of endometriosis: a potential therapeutic target[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 244: 87-94.
- [28] 胡喆. 5-脂氧合酶与疾病关系的研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(5): 437-440.
- [29] 孙平平, 张怡, 宋玉莹. 5-脂氧合酶在子宫内腺异位症中的表达及与血管生成的关系[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(1): 71-73.
- [30] 张燕, 张玉梅, 王雯智. 桂枝茯苓丸对子宫内腺异位症患者 MAPK、p-ERK 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国生活药物杂志, 2016, 33(7): 135-137.
- [31] ADAM C, FUSI L, WEISS N, et al. Efficient suppression of NRAS-driven melanoma by co-inhibition of ERK1/2 and ERK5 MAPK pathways[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(12): 2455-2465. e10.
- [32] 马金赫, 王德莹, 陈秀慧, 等. PI3 K/Akt/mTOR 和 MAPK 信号通路与子宫内腺异位症的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(1): 78-80.
- [33] HUANG F Y, CAO J, LIU Q H, et al. MAPK/ERK signal pathway involved expression of COX-2 and VEGF by IL-1β induced in human endometriosis stromal cells *in vitro* [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 2129-2136.

(收稿日期:2021-04-02 修回日期:2021-08-10)