

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.027

不同血液净化方式对中毒所致多器官功能障碍的临床效果比较*

邢云^{1#} 张红侠^{2#} 张力鑫² 靳芳¹ 菅玉红¹ 张静静¹ 韩康^{2Δ}

(1 解放军第九六〇医院血液净化科 山东 济南 250000; 2 解放军第九六〇医院脊髓修复科 山东 济南 250000)

摘要 目的:探讨两种不同的血液净化方式对中毒所致的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的临床治疗效果。**方法:**回顾性分析 2015 年 9 月至 2018 年 9 月我院收治的 41 例中毒所致的多器官功能障碍综合征患者,按照采取血液净化方式的不同将其分为实验组(序贯性净化)和对照组(单种净化)。比较两组患者在住院期间的一般住院指标(住院时间、费用等)及治疗后的主要血液指标、APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II)评分和生存率。**结果:**治疗后第 5 天,实验组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等生化指标显著低于对照组($P<0.05$)。治疗第 5 天时,实验组的 APACHE II 评分显著低于对照组($P<0.05$),总住院费用高于对照组($P<0.05$),总住院时间及病死率与对照组比较差异无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**相对于单种血液净化方式而言,序贯性治疗可显著改善肝功指标,降低 APACHE II 评分,且不增加总住院时间,但增加了治疗费用。

关键词:中毒;序贯性血液净化;多器官功能障碍综合征

中图分类号:R459.5;R595 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)20-3920-05

Analysis of Therapeutic Effect of Different Blood Purifications on Multiple Organ Dysfunction Syndrome Caused by Poisoning *

XING Yun[#], ZHANG Hong-xia[#], ZHANG Li-xin², JIN Fang¹, JIAN Yu-hong¹, ZHANG Jing-jing¹, HAN Kang^{2Δ}

(1 Department of Blood purification section, The 960th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force,

Ji'nan, Shandong, 250000, China; 2 Department of Spinal Cord Injury, The 960th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Ji'nan, Shandong, 250000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect and safety of different blood purifications on the patients with multiple organ dysfunction syndrome caused by poisoning. **Methods:** From September 2015 to September 2018, 41 patients diagnosed as multiple organ dysfunction syndrome caused by poisoning were retrospectively analyzed. All the patients were divided into two groups by different blood purifications: experimental group (sequential blood purification group) or control group (single blood purification group). The clinical outcomes were evaluated by general situation (hospitalization time and hospitalization costs) and main blood indicators, APACHE II score and survival rates after treatment. **Results:** Compared with the control group, the ALT, AST, CK-MB, LDH, Cr, Bun levels and APACHE II score of treatment group were significantly lower than those of the control group after 5 days of treatment ($P<0.05$). The hospitalization cost of treatment group was higher than that of the control group ($P<0.05$), while the length of hospital stay and the mortality of treatment group showed no significant difference between two groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Compared with the single mode of blood purification, sequential therapy can significantly improve the hepatic function, reduce the APACHE II score for poisoning MODS, though it is more expensive, it won't increase the hospitalization time.

Key words: Poisoning; Multiple organ dysfunction syndrome; Sequential blood purification

Chinese Library Classification(CLC): R459.5; R595 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3920-05

前言

据相关文献报道^[1],中毒患者在急诊科的就诊率目前约占总人数的 3%左右,而死亡率可高达 2.8%。中毒患者发病急,病情变化快,极易导致全身各器官(肝脏、肾脏、脑)功能障碍综合

征,死亡率高^[2]。因此,中毒患者的急诊治疗一直是临床治疗的难点和热点^[3]。多器官功能综合征(MODS)是指由于各种因素(如休克、中毒、创伤等)导致接连性的多个大器官(肾脏、肝脏、头颅等)的相继衰竭。一旦发生,很难纠正,病死率很高^[4]。MODS 所导致的死亡是中毒患者面临的最严峻的考验。中毒诱

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702935);济南军区总医院院长基金项目(2015ZX01)

为共同第一作者

作者简介:邢云(1987-),主要从事血液净化治疗工作,电话:15665790933, E-mail: 460798009@qq.com;

张红侠(1983-),主管护师,主要从事脊柱、创伤患者的治疗工作,电话:15854179168, E-mail: 644915027@qq.com

Δ 通讯作者:韩康(1983-),博士,主要从事微创脊柱外科技术的诊治,电话:15621850979, E-mail: gan_7758525@163.com

(收稿日期:2019-04-01 接受日期:2019-04-27)

发 MODS 的发病机制目前可大体归纳为以下几点^[5]:首先是直接损害。毒性物质直接损害各个靶器官,特别是食道、肺、胃等直接接触的器官和组织;其次是间接损害。毒物进入身体后,可诱导机体释放各种免疫及炎性物质,从而导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),继而出现 MODS。研究显示^[6]线粒体及氧化平衡破坏也可以导致 MODS 的发生。

针对中毒的治疗原则是在马上中断毒性物质伤害接触,同时尽快的清除体内的毒性物质,保护体内重要器官,并给予充分的对症支持治疗^[7]。当然,最有效的治疗方法是使用毒性物质的特效解毒药。但目前,仅有少数毒性解毒药被用于临床。自上个世纪 50 年代血液透析使用于临床中毒患者以来^[8],中毒患者的抢救成功率显著提高。而随着血液净化技术的发展,各种新的血净方式也不断被提出并收到良好的治疗效果。序贯性血液净化方式是一种新的血液净化方式^[9],最大优势在于能够在有效的清除体内已有的中毒物质的前提下,维持体内内环境的稳定,清除各种炎性及免疫物质,对体内各大脏器起到很好的保护作用。尽管已有相关文献报道序贯性血液净化方式的临床应用^[10-11],但其均存在样本量较小,观察指标少等问题。本研究回顾性分析了本院由于中毒导致 MODS 的 41 例患者,并与常规单种净化方式相比较,以期临床提供更多的理论依据和使用经验。现总结如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

按照相关文献对纳入及排除标准进行设定^[12]。经筛选后,共纳入 2015 年 9 月至 2018 年 9 月收治的患者 41 例。所有患者均明确诊断为由于中毒所致的 MODS。按照进行血液净化方式的不同,将其分别归为实验组 23 例(序贯性净化)和对照组 18 例(单种净化)。实验组中,男性:女性为 14:9 例,而对照组男性:女性比例为 12:6。实验组年龄最小为 18 岁,最大为 73 岁(37.4±15.2 岁);对照组年龄最小为 18 岁,最大为 74 岁(39.1±15.6 岁)。两组的一般性资料进行统计学分析未见到显著统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①患者确诊为中毒性疾病且诊断为 MODS;②年龄最小为 18 岁,且不超过 75 岁;③入院后 3 小时内接受了血液净化治疗。排除标准:①中毒物质较多且不明确者;②特殊患者,如哺乳期妇女或精神疾病者;③中毒前合并有严重全身重大器官疾病;④随访资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 常规对症治疗 所有急诊患者入院后马上给予常规的抢救治疗,包括心电监护;吸氧;洗胃及导泻;补液;扩容;必要时给予机械通气。

1.2.2 观察组治疗 在进行常规治疗之后,给予相应序贯性治疗。患者首先给予 HP(hemoperfusion 血液灌流)治疗,根据情况,如无明显异常,则在约 10h 后给予行 PE(plasma exchange 血浆置换)治疗。如在 HP 治疗过程中患者出现急性的脑水肿或肾衰等表现,则立即给予加用 CRRT(continuous renal replacement therapy 持续性肾脏替代治疗)。所有患者在 PE 完成后均给予 CRRT 作为终末血液净化治疗方式。在使用 CRRT 时,血

流量从最小的 100 mL/min 作为开始剂量,逐渐增加,一般情况下最大为 180 mL/min,浓度则按照从具体情况给予稀释,治疗时间则控制在 12h-24h。在整个治疗过程中,根据患者的具体数据和身体检查检验情况,给予对症补液及抗凝治疗,预防水肿,特别是脑水肿。

1.2.3 对照组治疗 所有患者经过常规对症处理后,在入院后 3h 内给予常规单种血液净化方式。当血液净化时中毒事件少于 1 天者给予 PE 治疗方法,而大于 1 天者,则给予 HP 的治疗方法。同样根据患者情况进行补液,预防水肿,抗凝等治疗。

1.2.4 观察和评价指标 记录和观察患者治疗前后的一般性指标,如:治疗方式,治疗时间,住院时间,费用,预后等情况。具体生化指标采用患者入院后的血液检查结果。同时使用 APACHE II 评分等对患者的基本情况评价^[13](该评分基于 12 项常规生理指标的评价,对患者的危重程度进行判断)。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 19.0 对数据进行统计学分析,计数资料组间比较采用卡方检验,计量资料组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在治疗前后血液生化指标的比较

治疗后第 5 天,两组患者的各项肾功、肝功、心肌酶等生化指标较治疗前均显著降低(两组患者的 ALT、AST、LDH、CK-MB、Cr、Bun 较治疗前均有不同程度的显著降低)($P<0.05$);观察组的 ALT、AST、LDH、CK-MB、Cr、Bun 水平较对照组明显降低($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 APACHE II 评分的比较

两组患者术后第 5 天 APACHE II 评分均较治疗前明显下降($P<0.05$),且观察组 APACHE II 评分较对照组显著降低($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者住院一般情况的比较

观察组的平均住院时间短于对照组,但组间差异无统计学差异($P>0.05$)。观察组总住院费用明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者预后情况的比较

对照组 24 例患者中,有 5 例患者死亡,对照组 27 例患者中有 6 例患者在住院期间或出院后 3 天内(均未自动出院)死亡。两组患者死亡率比较未见显著差异($P>0.05$)。对两组患者出院 3 月后进行相关随访,观察组中无患者出现严重并发症或后遗症,而对照组中有 3 例患者出现慢性肾功能不全后遗症。

3 讨论

MODS 是一类非常凶险的急症,常常由中毒、外伤及其他重要器官损伤所致^[14,15]。目前,MODS 的发病机制尚不清楚,众多学者从不同层次去尝试进行相关的解释^[16]:1)炎症核心学说^[17]。在中毒等外界负面因素短时间剧烈刺激下,机体自身免疫系统发生作用。导致大量的如白介素,干扰素等炎性因子及炎性物质被分泌,从而导致炎性反应的失控,继而导致器官受损,而这一反应又进一步的导致炎性反应的失平衡,又继续导致器官的损害。从而出现“滚雪球”似的反应。最终导致

表 1 两组患者血液净化前后生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 The comparison of blood biochemical indexes before and after treatment between the patients of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Biochemical indexes	Groups	Before treatment	After treatment	P
ALT(U/L)	experimental	1886.6± 953.4	425.6± 272.6*	<0.05
	Control	1935.7± 910.2	682.4± 310.7	<0.05
AST(U/L)	experimental	1882.4± 901.7	277.6± 213.9*	<0.05
	Control	1796.2± 883.1	421.5± 226.4	<0.05
LDH(U/L)	experimental	1658.7± 919.5	369.4± 175.2*	<0.05
	Control	1648.2± 902.7	604.2± 313.3	<0.05
CK-MB(U/L)	experimental	45.3± 12.4	18.1± 6.2*	<0.05
	Control	42.6± 11.8	26.1± 11.3	<0.05
Cr(μ mol/L)	experimental	204.2± 65.3	86.1± 23.7*	<0.05
	Control	191.6± 55.7	115.6± 33.9	<0.05
Bun(μ mol/L)	experimental	16.1± 953.4	6.6± 2.4*	<0.05
	Control	15.9± 953.4	8.9± 3.1	<0.05

Note: * $P < 0.05$, compared with control group.

表 2 两组患者的治疗前后 APACHE II 评分的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 The comparison of APACHE II score before and after treatment between the patients of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time	Groups		P
	Experimental	Control group	
Before treatment	19.1 ± 5.3	18.7 ± 4.8	>0.05
After treatment	10.8 ± 1.9*	13.7 ± 2.1*	<0.05

Note: * $P < 0.05$, compared with before treatment

表 3 两组患者住院及总花费的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 The comparison of days of hospitalization and medical expenses between the patients of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	NO.	Hospital DAYS	COST(yuan)
Experimental group	24	7.8± 2.6	40156.8± 10014.3
Control group	27	8.2± 2.7	28734.9± 8295.2
P		>0.05	<0.05

Note: * $P < 0.05$, compared with control group.

MODS 的发生。2) 线粒体(mitochondria, MT)学说^[18]。作为提供能量重要作用并且在细胞的增殖分化等过程中均发挥重要作用的细胞器, MT 发生损伤后可干扰细胞和机体的功能代谢平衡及氧化/抗氧化平衡出现失调。当细胞内活性氧物质不能及时的被清除时,会导致各种凋亡、坏死因子被刺激、释放,导致细胞发生凋亡继而坏死,最终出现多器官的功能障碍。3) 各种毒性物质的中毒刺激^[19]。毒素的种类繁多,作用方式和临床表现也各不相同。可分为急性、慢性中毒。中毒的靶器官也大体可分为蛋白结合型,肝肾细胞型,中枢神经型等多种形态。例如鹅膏蕈毒可作用于肝肾细胞导致 RNA 活性和 DNA 转录以及线粒体的通透性改变,引发细胞异常凋亡,从而迅速导致器官的损害并出现 MODS。又例如鲤醇硫酸钠,可通过抑制细胞色素氧化酶导致细胞异常凋亡或坏死,最终出现多器官的障碍,发生 MODS。

发生中毒后的治疗原则现在基本上已达到共识^[20],即尽快

的解除患者与毒性物质的直接或间接接触;对症处理,维持生命体征;使用特效解毒药物;保护重要脏器。到目前已有多种方法被用于中毒患者的治疗中,并收到了非常良好的治疗效果。特别是在 1955 年,血液透析首次被用于中毒患者的抢救以后,急症中毒患者的抢救治疗效果显著提高^[21]。目前,最常用的血液透析净化方法主要有以下几种^[22]:血液灌流;血液透析;持续性肾脏替代治疗等等。目前一般根据不同的时间和患者的不同情况给予不同的血液净化方式。

血液灌流是目前临床应用中最为常见的血液净化方式^[23],可以通过各种吸附材料对血液发挥吸附作用来清除血液中 500-20000 分子量的毒物。相关的血液灌流研究显示^[24]该方式能够在清除毒物的同时,有效的加快体内各种内循环和氧化机制的恢复,减轻炎症反应的伤害。但此方法也有其自身的缺陷,如在治疗过程中可能会出现血细胞(白细胞、血小板等)的降低以及由于吸附而导致的低血糖、低血钙等问题。血液透析的治

疗原理是弥散和对流^[25]。主要是通过透析膜两侧的浓度差、压力差等来进行透析过滤,但该方法适合于分子量在 500 以下的毒物,当毒物分子量较高时,清除效果由于通透性的下降便显著降低。该方法与血液灌流相似,同样能在纠正内循环紊乱,电解质平衡等发挥重要作用。其最大的并发症是异常低血压。血浆置换的原理与上述的两种方法又不相同^[26],此方法是将血液成分进行分离,然后将不良的血液成分去除,健康的血液成分回输到体内,以达到最终治疗的效果。该方法一般用于上述两种方法清除不佳的物质。特别是对于肝脏损伤的修复,肝功能和内环境的改善有着特别重要的意义。此方法的缺陷为出血、过敏等。持续性肾脏替代治疗相对于前几种治疗方式有着比加大的不同^[27],此方法的速度比较缓慢,但能够持续进行,并且清除的分子量最大可达 6000 左右。因此该方法主要适用于后期的内环境的稳定,各重要器官功能的维持。

因此,对于中毒患者而言,理论上,根据患者不同的阶段和具体的中毒情况,给予实施不同的血液净化方法。在 2016 年的急性中毒的诊断共识中明确指出^[28]:中毒后出现 MODS 强烈推荐使用血液净化。而目前国内外的相关研究也证实了这一结论的有效性。相关研究显示 HP 与 PE 组的联合序贯治疗效果显著优于单纯 HP 组和 PE 组,且并发症和不良反应显著降低^[29]。同时,另一研究表明^[30]PE 联合 CRRT 能显著的降低患者的死亡率,提高治疗效果,促进机体的恢复。本次实验也再次证实了这一点。我们发现两组患者经血液净化后在各指标特别是生化指标中较治疗前有明显的改善,说明血液净化在中毒患者治疗中的有效性。而相对于对照组而言,实施序贯性治疗的观察组在治疗后第 5 天的各生化指标有显著性的降低和优势。其原因主要考虑为该治疗方法能够更为彻底的完全对毒性物质的清除,特别是其毒性物质清除的范围更为广泛,从而从整体上减轻了炎症反应的伤害,有利于重建和维护氧化环境及脏器功能。而从患者预后功能来比较,我们发现,两组在死亡率中并无统计学差异。而在后遗症中,观察组则未出现。这可能与序贯性治疗能更好更彻底的清除毒性物质有关。特别是有些毒素为缓法中毒性,一期治疗可能未见明显异常,但毒素依然缓慢进行伤害,从而导致后期的肝肾的损伤。而在住院时间中的比较中,两组患者无统计学差异。但不可否认的是,观察组患者的住院费用显著高于对照组。

总之,本研究结果表明对于中毒所致的 MODS,进行科学的序贯性血液净化方式相对于普通的单纯血液净化方式能够更好的清除毒性物质,可减轻炎症反应,降低生化指标异常,且不增加死亡率和住院时间,应当在进一步的临床治疗中进行推广。但本研究也有自己的缺陷,例如,样本量偏少;对于中毒物质及浓度未有明确区分;为非多中心随机对照试验。此外,针对 MODS,如何给予患者个性化的有效的血液净化方式更是我们下一阶段的研究重点。

参考文献(References)

- [1] Agarwal A, Katoch CDS, Kumar M, et al. Evaluation of Microscopic observation drug susceptibility (MODS) assay as a rapid, sensitive and inexpensive test for detection of tuberculosis and multidrug resistant tuberculosis [J]. Med J Armed Forces India, 2019, 75(1): 58-64
- [2] de Vries VA, Muller MCA, Arbous MS, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (2): e120-e128
- [3] Domizi R, Damiani E, Scorcella C, et al. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213085
- [4] Gaudreault-Tremblay MM, Litalien C, Patey N, et al. Severe Acute Kidney Injury and Multiple Organ Failure in a 17-Day-Old Newborn: When Pathology Makes the Difference [J]. Can J Kidney Health Dis, 2018, 52054358118804834
- [5] Hwang SY, Shin J, Jo JJ, et al. Delayed Antibiotic Therapy and Organ Dysfunction in Critically Ill Septic Patients in the Emergency Department[J]. J Clin Med, 2019, 8(2)
- [6] Lopez-Garnier S, Sheen P, Zimic M. Automatic diagnostics of tuberculosis using convolutional neural networks analysis of MODS digital images[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212094
- [7] Song R, Dong C, Wang C, et al. Effectiveness of Xuebijing in treatment of multiple organ dysfunction syndrome: a Meta analysis[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2018, 30(9): 848-854
- [8] Krupin O, Wang C, Berini P. Selective capture of human red blood cells based on blood group using long-range surface plasmon waveguides[J]. Biosens Bioelectron, 2014, 53117-122
- [9] Bauer SM, Kubiak JM, Rothbauer U, et al. From Enzyme to Whole Blood: Sequential Screening Procedure for Identification and Evaluation of p38 MAPK Inhibitors [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1360123-148
- [10] Goryainova OS, Ivanova TI, Rutovskaya MV, et al. A Method for the Parallel and Sequential Generation of Single-Domain Antibodies for the Proteomic Analysis of Human Blood Plasma[J]. Mol Biol (Mosk), 2017, 51(6): 985-996
- [11] Halfinger B, Hammerer-Lercher A, Amplatz B, et al. Unraveling the Molecular Complexity of O-Glycosylated Endogenous (N-Terminal) pro-B-Type Natriuretic Peptide Forms in Blood Plasma of Patients with Severe Heart Failure[J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 359-368
- [12] Kremastinou J, Polymerou V, Lavranos D, et al. Evaluation of Elecsys Syphilis Assay for Routine and Blood Screening and Detection of Early Infection[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(9): 2330-233
- [13] Madej K, Persona K, Wandas M, et al. Sequential cloud-point extraction for toxicological screening analysis of medicaments in human plasma by high pressure liquid chromatography with diode array detector[J]. J Chromatogr A, 2013, 131242-48
- [14] Masciotra S, Luo W, Westheimer E, et al. Performance evaluation of the FDA-approved Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo assay using plasma and whole blood specimens[J]. J Clin Virol, 2017, 9195-100
- [15] Wang C, Chen Q, Cui Z, et al. Serum expression levels of Mb and NT-proBNP and NF-kappaB expression in neutrophils in patients with MODS and the clinical significance[J]. Exp Ther Med, 2018, 16 (5): 4124-4128
- [16] Wu Y, Yao YM, Lu ZQ. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4): 451-462

- [17] Xie X, Li M, Xiong TT, et al. Nested case-control study of multiple serological indexes and Brighton pediatric early warning score in predicting death of children with sepsis[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(4): 431-440
- [18] Aguirre-Allende I, Gallego-Otaegui L, Elosegui-Aguirrezabala JL, et al. Laparoscopy-induced severe renal failure after appendectomy[J]. *J Surg Case Rep*, 2019, 2019(3): rjz079
- [19] Carcillo JA, Shakoory B, Simon D, et al. Understanding Disseminated Intravascular Coagulation and Hepatobiliary Dysfunction Multiple Organ Failure in Hyperferritinemic Critical Illness[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(10): 1006-1009
- [20] Kohoutova M, Dejmeck J, Tuma Z, et al. Variability of mitochondrial respiration in relation to sepsis-induced multiple organ dysfunction [J]. *Physiol Res*, 2018, 67(Supplementum 4): S577-S592
- [21] Martinez-Insfran LA, Alconchel F, Ramirez P, et al. Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure Due to Heat Stroke: A Case Report[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(1): 87-89
- [22] Parra GI, Green KY. Sequential gastroenteritis episodes caused by 2 norovirus genotypes[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(6): 1016-1018
- [23] Pu Y, Yang D, Mao Y, et al. Therapeutic effects of blood purification in treatment of fulminant hepatic failure [J]. *Braz J Infect Dis*, 2013, 17(4): 427-430
- [24] Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6304-6309
- [25] Zu H, Li Q, Huang P, et al. Therapeutic Value of Blood Purification and Prognostic Utilities of Early Serum Procalcitonin, C Reactive Protein, and Brain Natriuretic Peptide Levels in Severely Burned Patients with Sepsis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 259-263
- [26] Yang SC, Welter L, Kolatkar A, et al. A new anion exchange purification method for Cu stable isotopes in blood samples [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(3): 765-776
- [27] Varghese S, Yang F, Pacheco V, et al. Expression, purification, and solid-state NMR characterization of the membrane binding heme protein nitrophorin 7 in two electronic spin states [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(40): 7031-7040
- [28] Saavedra-Matiz CA, Isabelle JT, Biski CK, et al. Cost-effective and scalable DNA extraction method from dried blood spots [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(7): 1045-1051
- [29] Parodi C, Garcia G, Monzani MC, et al. Hepatitis C virus long-term persistence in peripheral blood mononuclear cells in patients with haemophilia. Detection of occult genotype 1 [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(7): 607-616
- [30] Muller C, Heidenreich E, Franzreb M, et al. Purification of equine chorionic gonadotropin (eCG) using magnetic ion exchange adsorbents in combination with high-gradient magnetic separation[J]. *Biotechnol Prog*, 2015, 31(1): 78-89

(上接第 3928 页)

- [20] Galván DC, Ayyappan AP, Bryan BA. Regression of primary cardiac angiosarcoma and metastatic nodules following propranolol as a single agent treatment[J]. *Oncoscience*, 2018, 5(9-10): 264-268
- [21] Wei L, Li L, Zhang B, et al. Propranolol Suppresses Cobalt Chloride-Induced Hypoxic Proliferation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells in vitro[J]. *Pharmacology*, 2018, 103(1-2): 61-67
- [22] 吴杉英, 王彪, 陈丽芬, 等. 普萘洛尔治疗对增生性血管瘤患儿血清中 VEGF、bFGF、MMP-9 的影响 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2014, 10(4): 181-182, 186
- [23] Álvarez-Neri H, Penchyna-Grub J, Teyssier-Morales G, et al. Tiempo de respuesta terapéutica al propranolol sistémico en el manejo de hemangiomas subglóticos pediátricos: serie de casos y revisión de la literatura[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2018, 75(6): 377-382
- [24] Sun X, Liu X, Lu N, et al. Short-term curative effect and safety of propranolol combined with laser in the treatment of infantile hemangiomas[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6561-6565
- [25] Du HT, Du LL, Tang XL, et al. Blockade of MMP-2 and MMP-9 inhibits corneal lymphangiogenesis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(8): 1573-1579
- [26] Polonini H, da Silva SL, Brandão MAF, et al. Compatibility of Baclofen, Carvedilol, Hydrochlorothiazide, Mercaptopurine, Methadone Hydrochloride, Oseltamivir Phosphate, Phenobarbital, Propranolol Hydrochloride, Pyrazinamide, Sotalol Hydrochloride, Spironolactone, Tacrolimus Monohydrate, Ursodeoxycholic Acid, and Vancomycin Hydrochloride Oral Suspensions Compounded with Syrspond SF pH4[J]. *Int J Pharm Compd*, 2018, 22(6): 516-526
- [27] Lahrichi A, Hali F, Baline K, et al. Effects of propranolol therapy in Moroccan children with infantile hemangioma[J]. *Arch Pediatr*, 2018, 25(8): 449-451
- [28] Dao DT, Anez-Bustillos L, Adam RM, et al. Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor as a Critical Mediator of Tissue Repair and Regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(11): 2446-2456
- [29] Oszejka K, Szemraj J, Wyrzykowski D, et al. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(10): 1201-1207
- [30] Ho YF, Chao A, Chen KJ, et al. Clinical outcomes and predictors of response to photodynamic therapy in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: A retrospective case series [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197088