

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.029

脓毒症患者血清降钙素原、C-反应蛋白与凝血功能、病情评分的关系及预后的影响因素分析*

尹彦芬¹ 容维娜¹ 张霞¹ 赵国栋¹ 王胜磊¹ 李晓峰¹ 张惠祺¹ 刘月宣²

(1 河北医科大学附属人民医院 / 石家庄市第一医院急诊科 河北 石家庄 050000;

2 河北医科大学附属人民医院 / 石家庄市第一医院神经内科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨脓毒症患者血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)与凝血功能、病情评分的关系及预后的影响因素。**方法:**选择2017年8月至2019年10月我院诊治的150例脓毒症患者作为研究对象,根据脓毒症组患者的生存状况将其分为存活组(n=118)和死亡组(n=32)。检测两组患者血清PCT、CRP水平,凝血酶原时间(PT)和部分凝血活酶时间(APTT)。采用急性生理功能和慢性健康状况评分系统II(APACHE II)和序贯器官衰竭估计(SOFA)对两组患者病情进行评估。比较两组患者临床资料。相关性分析采用Pearson检验。患者预后的影响因素采用多因素Logistic回归分析。**结果:**与存活组相比,死亡组血清PCT、CRP、PT、APTT、APACHE II和SOFA评分均明显升高($P<0.05$)。血清PCT >7.32 ng/mL、CRP >86.73 ng/mL、PT >15.48 s、APTT >36.74 s、APACHE II评分 >15.88 分和SOFA评分 >6.48 分均是脓毒症患者死亡的危险因素(OR=2.099、1.747、2.333、1.596、1.916、2.208, $P<0.05$)。血清PCT和CRP均与APACHE II评分、SOFA评分、PT和APTT呈正相关($P<0.05$)。**结论:**血清PCT和CRP水平升高与脓毒症患者死亡相关,两者与脓毒症患者APACHE II评分、SOFA评分、PT和APTT存在正相关,并且是患者不良预后的影响因素,在脓毒症患者预后的评估中具有一定临床价值。

关键词:降钙素原;C-反应蛋白;凝血功能;脓毒症;预后;急性生理功能和慢性健康状况评分系统II;序贯器官衰竭估计
中图分类号:R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1333-05

Analysis of the Relationship between Serum Procalcitonin, C-reactive Protein, Coagulation Function, Disease Score and Prognostic Factors in Patients with Sepsis*

YIN Yan-fen¹, RONG Wei-na¹, ZHANG Xia¹, ZHAO Guo-dong¹,WANG Sheng-lei¹, LI Xiao-feng¹, ZHANG Hui-qi¹, LIU Yue-xuan²

(1 Department of Emergency, People's Hospital of Hebei Medical University/Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China; 2 Department of Neurology, People's Hospital of Hebei Medical University/Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), coagulation function, disease score and prognostic factors in patients with sepsis. **Methods:** A total of 150 patients with sepsis who were diagnosed and treated in our hospital from August 2017 to October 2019 were selected as the study subjects. According to the survival status of the patients in the sepsis group, they were divided into survival group (n=118) and death group (n=32). Serum levels of PCT, CRP and prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (APTT) in each group were detected by latex enhanced immunoturbidimetry. Acute physiological function and chronic health status scoring system II (APACHE II) and sequential organ failure assessment (SOFA) were used to evaluate the condition of the two groups. The clinical data of the two groups were compared. Pearson test was used for correlation analysis. The influencing factors of patients' prognosis were analyzed by logistic regression. **Results:** Compared with survival group, serum calcitonin original, PCT, CRP, PT, APTT, APACHE II and SOFA score in death group increased significantly ($P<0.05$). Serum PCT >7.32 ng/mL, CRP >86.73 ng/mL, PT >15.48 s, APTT >36.74 s, APACHE II score >15.88 score and SOFA score >6.48 were the major risk factors of death in patients with sepsis (OR=2.099, 1.747, 2.333, 1.596, 1.916, 2.208, $P<0.05$). Serum PCT and CRP and APACHE II score, SOFA score, PT and APTT were positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of serum PCT and CRP levels are related to the death of patients with sepsis, and they are positively related to Apache II score, SOFA score, PT and APTT of patients with sepsis, and they are the influencing factors of poor prognosis of patients. They have a certain clinical value in the evaluation of prognosis of patients with sepsis.

* 基金项目:河北省医学科学研究重点计划项目(20181022)

作者简介:尹彦芬(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:脓毒症,E-mail:15132130820@126.com

(收稿日期:2020-07-22 接受日期:2020-08-18)

Key words: Procalcitonin; C-reactive protein; Coagulation function; Sepsis; Prognosis; Acute physical and chronic health II score; Sequential organ failure assessment

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1333-05

前言

脓毒症主要由病毒、真菌和细菌等病原微生物感染引起,是一种全身性炎症反应,病情严重时患者容易出现休克和器官衰竭,最终导致患者死亡,是危重症监护病房患者死亡的主要因素^[1]。预后较差的脓毒症患者往往会出现凝血功能障碍,因此凝血酶原时间(Prothrombin time,PT)及部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time,APTT)等凝血功能指标在临床上可用于脓毒症患者的预后判定^[2]。急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II,APACHE II)评分能够对患者的异常生理学参数进行系统分析,在脓毒症患者病情严重程度的评估中应用较为广泛^[3]。脓毒症患者常伴随多器官功能衰竭,是脓毒症患者死亡的主要诱因,序贯器官衰竭估计(Sequential organ failure assessment,SOFA)能够准确反映多器官功能衰竭的发生发展过程,在脓毒症患者器官衰竭的评估中具有一定临床价值^[4]。脓毒症患者的预后与炎症反应有密切联系,死亡的脓毒症患者体内的炎症因子水平异常升高,并且炎症反应的发生与凝血功能异常在脓毒症的发生发展中具有一定的协同作用,是脓毒症患者死亡的影响因素^[5-6]。降钙素原(Procalcitonin,PCT)是降钙素的前体蛋白分子,在健康人体内 PCT 含量极低,当人体出现炎症反应时 PCT 水平异常升高,是体内炎症反应的重要生化标志物^[7]。C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)在机体受到病原微生物感染时表达量上调,是炎症反应的非特异性标志物分子,能够激活机体内的补体系统,从而影响机体的免疫功能^[8]。本研究通过探讨脓毒症患者血清 PCT、CRP 与凝血功能、病情评分的关系及预后的影响因素,旨在为脓毒症患者预后的评估提供一定参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 8 月至 2019 年 10 月我院诊治的 150 例脓毒症患者作为研究对象,纳入标准:(1)符合脓毒症的临床诊断标准^[9];(2)入院前两个月内未接受过免疫抑制剂治疗;(3)完成 APACHE II 和 SOFA 评估并得到相应评分;(4)临床资料完整。排除标准:(1)肝肾功能障碍者;(2)营养严重失调者;(3)合并肿瘤患者;(4)存在自身免疫性疾病者;(5)入院前 6 个月内有手术史者。根据脓毒症组患者住院两个月后的生存状况将其分为存活组(n=118)和死亡组(n=32)。研究开展前均与患者家属签署知情同意书,且研究的开展经过我院伦理委员会批准。

1.2 血清 PCT、CRP 水平检测

入院后 1 d 内采集所有患者空腹静脉血液 3 mL 于抗凝管当中,室温静置 30 min 后以离心半径 13 cm,5000 rpm 离心 20 min,将上清液转移至另一干净离心管中,冻存于 -80℃ 冰箱。血清 PCT 和 CRP 检测均采用乳胶增强免疫比浊法,分别

采用血清 PCT 检测试剂盒(南京诺唯赞医疗科技有限公司)和 CRP 测定试剂盒(厦门海菲生物技术有限公司)进行检测。

1.3 凝血功能、APACHE II 评分和 SOFA 评分测定

入院后 1 d 内采集患者外周静脉血 3 mL 并通过散射比浊法检测 PT 和 APTT,采用 SK5001 型血凝分析仪(深圳市盛信康科技有限公司)对 PT 和 APTT 进行检测。根据 APACHE II 和 SOFA 对患者进行系统评分^[10,11]。

1.4 观察指标

记录患者的年龄、性别、高血压史、体质量指数(Body mass index,BMI)等临床资料。比较不同预后脓毒症患者各项临床资料的差异。

1.5 统计学分析

统计分析采用 SPSS25.0 软件,年龄、血清 PCT 水平、CRP 水平等计量资料以均值±标准差来表示,采用独立样本 t 检验。计数资料以比或率的方式表示,采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者预后的影响因素。相关性分析采用 Pearson 检验。当 $P<0.05$ 则差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各项临床资料比较

两组在年龄、BMI、性别、糖尿病史、高血压史、高脂血症史和感染部位方面比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡组的血清 PCT、CRP、PT、APTT、APACHE II 评分和 SOFA 评分均明显高于存活组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 脓毒症患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症患者是否死亡作为因变量,其中 0=生存,1=死亡,表 1 中对比有统计学意义的指标为自变量(赋值见表 2)进行多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$),结果显示,血清 PCT >7.32 ng/mL、CRP >86.73 ng/mL、PT >15.48 s、APTT >36.74 s、APACHE II 评分 >15.88 分和 SOFA 评分 >6.48 分均是脓毒症患者死亡的危险因素(OR=2.099、1.747、2.333、1.596、1.916、2.208, $P<0.05$)。详见表 2。

2.3 血清 PCT 和 CRP 与凝血功能指标和病情评分的相关性分析

血清 PCT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PT 和 APTT 均呈正相关($r=0.923、0.846、0.877、0.866, P<0.05$),CRP 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PT 和 APTT 均呈正相关($r=0.877、0.814、0.845、0.830, P<0.05$)。详见表 3。

3 讨论

病原微生物在通常情况下能够被机体免疫系统清除,机体对病原微生物感染敏感性下降会诱发组织器官衰竭,从而导致脓毒症的发生,甚至进一步导致患者死亡^[12,13]。因此寻找与脓毒症发生及不良预后相关的分子标志物,并将其应用于脓毒症患

表 1 两组患者各项临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Clinical data	Survival group(n=118)	Death group(n=32)	t/ χ^2	P
Age (year)	64.78±10.90	65.39±11.16	0.279	0.780
BMI(kg/m ²)	20.64±4.17	20.87±4.52	0.272	0.786
Gender			0.188	0.665
Male	65	19		
Female	53	13		
Diabetes history			0.326	0.528
No	94	24		
Yes	24	8		
History of hypertension			0.213	0.644
No	86	22		
Yes	32	10		
History of hyperlipidemia			0.571	0.450
No	75	18		
Yes	43	14		
Infection site			0.179	0.981
Respiratory system	50	14		
Urinary system	24	7		
Digestive system	30	8		
Other	14	3		
PCT(ng/mL)	2.65±0.74	24.88±8.03	29.894	0.000
CRP(ng/mL)	61.08±16.97	178.41±57.55	19.394	0.000
PT(s)	14.16±3.93	21.03±6.78	7.371	0.000
APTT(s)	34.58±9.61	43.96±14.18	4.387	0.001
APACHE II score(score)	10.15±2.82	35.88±11.57	22.029	0.000
SOFA score(score)	5.81±1.61	9.08±2.93	8.355	0.000

表 2 脓毒症患者预后的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate logistic regression analysis of prognosis of sepsis patients

Variables	Assignment	β	SE(β)	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
							Lower limit	Upper limit
PCT	0= $\leq$ 7.32ng/mL,1= $>$ 7.32ng/mL	0.696	0.113	22.322	0.000	2.099	1.242	3.190
CRP	0= $\leq$ 86.73ng/mL,1= $>$ 86.73ng/mL	0.793	0.021	24.067	0.000	1.747	1.031	2.943
PT	0= $\leq$ 15.48s,1= $>$ 15.48s	0.850	0.138	16.464	0.000	2.333	1.584	3.191
APTT	0= $\leq$ 36.74s,1= $>$ 36.74s	0.871	0.102	8.731	0.003	1.596	1.157	2.792
APACHE II score	0= $\leq$ 15.88 score,1= $>$ 15.88 score	0.901	0.061	12.016	0.001	1.916	1.107	2.703
SOFA score	0= $\leq$ 6.48 score,1= $>$ 6.48 score	0.893	0.089	15.177	0.000	2.208	1.479	3.558

者预后判定,从而能够在脓毒症发生早期采用有效的临床干预手段,对于脓毒症患者死亡风险的降低具有重要的临床意义。本研究发现脓毒症死亡患者的凝血功能指标异常,已有研究报道^[14]显示在脓毒症患者发病晚期纤溶系统大量激活,导致患者

凝血功能异常,这与本研究的结果不谋而合。同时,本研究发现预后不良的脓毒症患者的 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显提高,APACHE II 评分主要反映患者体内的异常生理参数,而 SOFA 评分则是对患者的多器官功能衰竭情况进行评估^[15,16]。

表 3 血清 PCT 和 CRP 与凝血功能指标和病情评分的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum procalcitonin and C-reactive protein with coagulation function indicators and disease scores

Indexes	APACHE II score		SOFA score		PT		APTT	
	r	P	r	P	r	P	r	P
PCT	0.623	0.000	0.546	0.000	0.677	0.000	0.666	0.000
CRP	0.677	0.000	0.514	0.000	0.645	0.000	0.630	0.000

脓毒症患者常伴有多器官功能衰竭、凝血功能异常和炎症反应,患者体内的生理参数异常,因此预后不良的脓毒症患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显提高^[17,18]。进一步研究发现预后不良的脓毒症患者血清 PCT 和 CRP 水平明显升高,这提示了在脓毒症发生发展过程中会刺激机体合成并释放 PCT 和 CRP。究其原因,脓毒症发生发展过程会刺激免疫细胞产生 PCT 和 CRP,已有研究报道^[19]显示在脓毒症患者中存在炎症反应,炎症反应过程中会释放大量的白介素和肿瘤坏死因子等炎症因子,炎症因子作用于免疫细胞会诱导免疫细胞分泌 PCT 和 CRP 并释放至血液中,导致脓毒症患者血清 PCT 和 CRP 水平升高^[20,21]。

另外,本研究发现 PCT 和 CRP 水平升高是脓毒症患者不良预后的影响因素。分析其原因,PCT 经内源性多肽酶切割产生具有活性的降钙素,并作用于组织器官细胞表面的降钙素受体,导致钙离子紊乱,钙离子紊乱与器官衰竭的发生密切相关^[22]。因此 PCT 形成具有活化的降钙素后能够刺激细胞大量吸收钙离子,导致细胞代谢紊乱的发生,使得患者发生器官衰竭,最终导致患者死亡^[23]。已有的研究报道^[24]显示脂肪酸合成酶(Fatty acid synthetase, Fas)相关死亡结构域蛋白是 CRP 的主要作用靶点,前者是细胞凋亡的上游信号分子,因此 CRP 能够作用于组织细胞表面的 Fas 相关死亡结构域蛋白,进而诱导组织细胞发生凋亡,导致患者出现多器官功能衰竭^[25]。

同时本研究发现血清 PCT 和 CRP 均与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PT 和 APTT 呈正相关,表明 PCT 和 CRP 与脓毒症患者生理功能异常、多器官功能衰竭以及凝血功能异常之间均存在一定相关性。分析其原因,PCT 的活性形式为降钙素,其在钙离子平衡的调节当中发挥重要作用^[26]。钙离子平衡是维持人体正常生理功能的基础,同时也为人体器官功能的正常运行提供合适的内环境稳态^[27]。因此脓毒症患者 PCT 水平紊乱必然引起患者生理功能和器官功能的紊乱。同时钙离子是凝血致活酶的辅酶因子,其酶活性的激活依赖于钙离子,因此 PCT 水平紊乱会导致患者凝血功能异常^[28]。而已有研究报道显示 CRP 能够活化血小板活性,由于血小板是凝血过程中的主要效应细胞,因此 CRP 水平异常升高会导致脓毒症患者凝血功能异常^[29]。同时 CRP 水平升高会促进患者体内炎症反应的发展,炎症反应过程中释放的大量白介素和肿瘤坏死因子等炎症因子会对组织细胞造成损伤,导致组织细胞的代谢功能和修复功能损伤,造成脓毒症患者器官衰竭的发生^[30]。

综上所述,脓毒症死亡患者血清 PCT 和 CRP 水平异常升高,并且其是脓毒症患者不良预后的影响因素。血清 PCT 和 CRP 与脓毒症患者 APACHE II 评分、SOFA 评分、PT 和 APTT 存在正相关,两者在脓毒症患者预后的评估中具有一

定临床价值。

参考文献(References)

- [1] Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review [J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75
- [2] Samuels JM, Moore HB, Moore EE. Coagulopathy in Severe Sepsis: Interconnectivity of Coagulation and the Immune System [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 208-215
- [3] 杨忆熙, 齐文升, 于大兴, 等. MEWS、APACHE II 评分对不同证型 ICU 脓毒症患者预后的评估价值 [J]. 北京中医药, 2019, 38(5): 418-421
- [4] Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit[J]. Heart Lung, 2019, 48(3): 240-244
- [5] Körner A, Schlegel M, Theurer J, et al. Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary Ω -3 fatty acids [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(2): 421-431
- [6] Benediktsson S, Frigyesi A, Kander T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(7): 790-796
- [7] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6): 593-601
- [8] Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation[J]. Inflamm Res, 2019, 68(10): 815-823
- [9] Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 117-125
- [10] Qiu J, Wang C, Pan X, et al. APACHE-II score for anti-tuberculosis tolerance in critically ill patients: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 106
- [11] Ahiawodzi PD, Kelly K, Thompson DK. Regarding "It is SOFA score rather than quick SOFA (qSOFA) score that constitutes the clinical criteria of sepsis"[J]. Am J Infect Control, 2018, 46(11): 1316-1317
- [12] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420
- [13] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143
- [14] Allison SJ. Sepsis: NET-induced coagulation induces organ damage in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(3): 133
- [15] Liu X, Shen Y, Li Z, et al. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: a prospective observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1): 46
- [16] Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, et al. SOFA score in septic patients;

- incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(3): 405-412
- [17] Evans T. Diagnosis and management of sepsis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(2): 146-149
- [18] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: A Review of Advances in Management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411
- [19] 董炳信, 乔鲁军. 前列腺素 E1 对脓毒症患者疗效及炎症水平的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(7): 929-930
- [20] 杨辉, 罗倩, 陈君灏, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(2): 4365-4368
- [21] 林时辉, 范晶, 廖晓辉, 等. 系统免疫炎症指数评估脓毒症严重程度和预后临床研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(5): 622-626
- [22] Liu B, Li D, Hu X, et al. The predictive value of serum calcium for acute pancreatitis with persistent organ failure [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(4): 726-727
- [23] Shim BS, Yoon YH, Kim JY, et al. Clinical Value of Whole Blood Procalcitonin Using Point of Care Testing, Quick Sequential Organ Failure Assessment Score, C-Reactive Protein and Lactate in Emergency Department Patients with Suspected Infection [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 833
- [24] Chen W, Pilling D, Gomer RH. C-reactive protein (CRP) but not the related pentraxins serum amyloid P and PTX3 inhibits the proliferation and induces apoptosis of the leukemia cell line Mono Mac 6[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 47
- [25] Girardot T, Rimmelé T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2): 295-305
- [26] Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(5): 496-497
- [27] Ye L, Neale C, Sljoka A, et al. Mechanistic insights into allosteric regulation of the A2A adenosine G protein-coupled receptor by physiological cations[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1372
- [28] Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(1): 27-34
- [29] Naime ACA, Ganaes JOF, Lopes-Pires ME. Sepsis: The Involvement of Platelets and the Current Treatments [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11(4): 261-269
- [30] Anush MM, Ashok VK, Sarma RI, et al. Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(1): 11-14

(上接第 1227 页)

- [19] Wang K, Li Y, Zhu T, et al. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 162-164
- [20] Xu L, Wang S, Sui X, et al. Mesenchymal Stem Cell-Seeded Regenerated Silk Fibroin Complex Matrices for Liver Regeneration in an Animal Model of Acute Liver Failure [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(17): 14716-14723
- [21] Zhang ZH, Zhu W, Ren HZ, et al. Mesenchymal stem cells increase expression of heme oxygenase-1 leading to anti-inflammatory activity in treatment of acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 70-72
- [22] 毛云, 张兆瑞. 人参皂苷诱导骨髓间充质干细胞对急性肝功能衰竭大鼠肝组织再生及 Wnt/ β -catenin 信号表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5): 503-510
- [23] 张美华, 余卫, 王巧瑜, 等. 骨髓间充质干细胞治疗大鼠白毒伞中毒致急性肝衰竭的效果[J]. *广东医学*, 2016, 37(13): 1917-1919
- [24] Yang J, Li R, Zhao D, et al. Downregulation of microRNA-214 improves therapeutic potential of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell by targeting PIM-1 in rats with acute liver failure[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12887-12903
- [25] Fathi-Kazerooni M, Kazemnejad S, Khanjani S, et al. Down-regulation of miR-122 after transplantation of mesenchymal stem cells in acute liver failure in mice model [J]. *Biologicals*, 2019, 22(58): 64-72
- [26] Qin D, Yan Y, Hu B, et al. Wisp2 disruption represses Cxcr4 expression and inhibits BMSCshoming to injured liver[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98823-98836
- [27] 郑盛, 肖琼怡, 殷芳, 等. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝功能衰竭大鼠肝组织 miRNA-155 和 TNF- α 表达的影响 [J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2014, 4(2): 79-83
- [28] 徐士炳, 李莉, 母汉正, 等. 经门静脉注射骨髓间充质干细胞对大鼠转换生长因子 - β R1、- β R2 的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(8): 953-957
- [29] Hesari R, Keshvarinia M, Kabiri M, et al. Comparative impact of platelet rich plasma and transforming growth factor- β on chondrogenic differentiation of human adipose derived stem cells[J]. *Bioimpacts*, 2020, 10(1): 37-43
- [30] 袁淑芳, 刘志英, 阿依夏木古丽, 等. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝衰竭大鼠基质细胞衍化生长因子 -1 α 、血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10): 750-755