

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.030

肾病综合征患者血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平变化及其临床意义*

奉 娅 肖 祥 周 萍 罗 丽 王少清[△]

(成都医学院第一附属医院肾内科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探究肾病综合征患者血浆瘦素(leptin)、白介素-4(IL-4)、白介素-18(IL-18)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平变化及其临床意义。**方法:**选择2018年2月至2019年10月我院诊治的110例肾病综合征患者作为观察组,选择同期在我院体检的110名健康者作为对照组。检测并比较两组血浆 leptin、IL-4、IL-18、TNF- α 水平及24 h 蛋白尿、血浆白蛋白水平,采用 Pearson 法分析血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 与 24 h 蛋白尿、血浆白蛋白的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标对肾病综合征的诊断价值。**结果:**与对照组相比,观察组血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平明显升高($P<0.05$)。与对照组相比,观察组的24 h 蛋白尿明显升高,血浆白蛋白水平明显下降($P<0.05$)。血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 水平与 24 h 蛋白尿均呈正相关性,而与血浆白蛋白均呈负相关性($P<0.05$)。血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 联合检测对肾病综合征的诊断价值明显高于各项指标单独检测。**结论:**肾病综合征患者血浆 leptin 及炎症因子水平明显升高,并且与患者24h 蛋白尿以及血浆白蛋白具有相关性,血浆 leptin 和 IL-4、IL-18、TNF- α 联合检测对肾病综合征具有较高的诊断价值。

关键词:肾病综合征;瘦素;白介素-4;白介素-18;肿瘤坏死因子- α ;24h 蛋白尿;血浆白蛋白

中图分类号:R692.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1338-04

Changes in Plasma Leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α Levels in Patients with Nephrotic Syndrome and Their Clinical Significance*

FENG Ya, XIAO Xiang, ZHOU Ping, LUO Li, WANG Shao-qing[△]

(Department of Nephropathy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes of plasma leptin, interleukin-4 (IL-4), interleukin-18 (IL-18) and tumor necrosis factor - α (TNF- α) levels in patients with nephrotic syndrome and their clinical significance. **Methods:** 110 cases of nephrotic syndrome diagnosed and treated in our hospital from February 2018 to October 2019 were selected as the observation group, and 110 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The plasma leptin, IL-4, IL-18, TNF- α , 24 h proteinuria and plasma albumin levels were measured and compared between the two groups. The correlation of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α with 24 h proteinuria and plasma albumin were analyzed by Pearson method. The diagnostic value of each index to nephrotic syndrome was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** Compared with the control group, the plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α levels in the observation group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the control group, 24 h proteinuria in the observation group was significantly increased, and plasma albumin level was significantly decreased ($P<0.05$). The plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α levels were positively correlated with 24 h proteinuria, while negatively correlated with plasma albumin ($P<0.05$). The diagnostic value of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α in the combined diagnosis of nephrotic syndrome was significantly higher than that of single diagnosis of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α . **Conclusion:** The plasma leptin and inflammatory cytokines levels are significantly increased in patients with nephrotic syndrome, which are correlated with the patients' 24 h proteinuria and plasma albumin. The combined detection of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α is of high diagnostic value for nephrotic syndrome.

Key words: Nephrotic syndrome; Leptin; Interleukin-4; Interleukin-18; Tumor necrosis factor- α ; 24h proteinuria; Plasma albumin

Chinese Library Classification(CLC): R692.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1338-04

前言

肾病综合征在临床上较为常见,患者肾小球滤过功能损

伤,临床症状以水肿、低血浆白蛋白以及高蛋白尿为主,病情严重时会导致患者的肾功能衰竭,从而造成患者死亡^[1]。近年来,肾病综合征的发病率逐年增长,并且呈现年轻化趋势,对人们

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170667);四川养老与老年健康协同创新中心 2016 年度招标课题(YLZBZ1510)

作者简介:奉娅(1990-),女,硕士,医师,研究方向:肾脏病学,E-mail:18355228547@126.com

△ 通讯作者:王少清(1976-),男,博士,主任医师,研究方向:肾脏病学,E-mail:wowosasa2003@163.com

(收稿日期:2020-07-07 接受日期:2020-07-31)

的身体健康造成严重影响^[2]。研究报道显示肾病综合征的发病过程与炎症反应的发生密切相关,炎症因子在肾病综合征发生发展过程中的作用逐渐得到重视^[3]。瘦素(leptin)主要由脂肪细胞分泌产生,具有调节脂质代谢的功能,研究报道显示 leptin 在炎症反应过程中起到促进作用,能够作为肝炎和肝纤维化等炎症疾病的诊断标志物^[4,5]。白介素-4(interleukin-4, IL-4)主要由效应 T 细胞产生,能够激活辅助性 T 细胞及巨噬细胞,是一种促炎症因子,与支气管哮喘和鼻炎等炎症性疾病的发病密切相关^[6,7]。白介素-18(interleukin-18, IL-18)主要由肾脏、肝脏和脾等组织细胞产生,能够刺激辅助性 T 细胞产生细胞因子以及促进 NK 细胞的成熟和分化^[8]。IL-18 作为促炎症因子参与肝硬化和脓毒症等炎症疾病的发病过程^[9,10]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)主要由巨噬细胞分泌产生,能够促进炎症反应的发生,并能够促进肺炎和类风湿性关节炎等炎症疾病的发生发展^[11,12]。本研究通过检测肾病综合征患者血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平,旨在探讨其在肾病综合征患者中的水平及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 2 月至 2019 年 10 月期间我院诊治的 110 例肾病综合征患者作为观察组,纳入标准:(1)符合 WHO 对肾病综合征的相关诊断标准^[13];(2)均行肾穿刺活检,并对肾病综合征的病理类型进行确诊;(3)心功能正常者;(4)未存在电解质紊乱者。排除标准:(1)合并肿瘤患者;(2)入院前 3 个月内接受过抗炎抗菌治疗;(3)存在自身免疫性疾病;(4)孕产妇;(5)存在全身性感染性疾病。观察组中男性 59 例,女性 51 例。年龄 20~65 岁,平均年龄(41.59±9.88)岁。病程 1~83 个月,平均病程(34.71±9.62)个月。首次发病 45 例,复发患者 65 例。病理类型:免疫球蛋白 A 肾病 4 例,硬化性肾炎 4 例,膜增殖性肾炎 8 例,系膜增生 44 例,毛细血管增生 17 例,膜性肾病 9 例,局灶性节段病变 9 例,肾小球微病变 15 例。选择同期在我院进行健康体检的 110 例健康者作为对照组,其中男性 63 例,女性 47

例。年龄 19~65 岁,平均年龄(40.73±8.69)岁。两组在性别及年龄等一般资料上比较未见统计学差异($P>0.05$),具有可比性。临床研究开展前均与研究对象签署知情同意书,且经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

采集研究对象空腹静脉血 5 mL 放置抗凝管中,5000 r/min 离心 20 min,离心半径 12.5 cm。离心后取上清液至另一洁净离心管中,-80℃冰箱保存。血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 均采用酶联免疫吸附法,使用 leptin 检测试剂盒(北京孚博生物科技有限公司,货号:YK050,规格:96T)、IL-4 检测试剂盒(德国 Tecan 科技有限公司,货号:BE53041,规格:96T)、IL-18 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,货号:ab215539,规格:96T)和 TNF- α 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,货号:ab181421,规格:96T)分别对血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 水平进行检测,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。采用全自动生化分析仪(德国贝克曼库尔特科技有限公司,型号:AU5800)对血浆白蛋白水平进行检测,实验操作按照仪器说明书进行。采集研究对象 24h 内的全部尿液样本,混合均匀后采用全自动生化分析仪测定尿蛋白水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件对临床数据进行分析。平均年龄、血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平等计量资料采用平均值±标准差的方式表示,采用独立样本 t 检验。性别比例通过 χ^2 检验进行统计学分析,相关性分析采用 Pearson 法进行检验,采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析各指标对肾病综合征的诊断价值, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平比较

观察组血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血浆 leptin、IL-4、IL-18 及 TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	leptin(μ g/L)	IL-4(pg/L)	IL-18(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Control group	110	10.92±3.52	10.52±3.39	40.55±13.08	78.56±25.34
Observation group	110	27.39±8.06	21.66±6.37	58.73±17.27	101.29±29.79
t		19.646	16.187	8.800	6.095
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组的 24h 蛋白尿及血浆白蛋白水平比较

观察组 24h 蛋白尿明显高于对照组,而血浆白蛋白水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 水平与 24h 蛋白尿以及血浆白蛋白的相关性分析

血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 水平与 24h 蛋白尿均呈正相关性,而与血浆白蛋白均呈负相关性($P<0.05$)。具体数据见表 3。

2.4 血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 对肾病综合征的诊断价值分析

血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 联合检测对肾病综合征的诊断价值明显高于各项指标单独检测,具体数据见表 4,各指标的 ROC 曲线见图 1。

3 讨论

肾病综合征的发病机制极为复杂,已有研究报道显示炎症

表 2 两组的 24h 蛋白尿及血浆白蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of 24h proteinuria and plasma albumin levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	24h proteinuria(g/24h)	Plasma albumin(g/L)
Control group	110	1.19±0.38	37.84±7.42
Observation group	110	4.58±1.05	25.19±4.66
t		22.366	15.138
P		0.000	0.000

表 3 血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 水平与 24h 蛋白尿以及血浆白蛋白的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α levels with 24h proteinuria and plasma albumin

Indicators	24h proteinuria		Plasma albumin	
	r	P	r	P
leptin	0.488	0.000	-0.564	0.000
IL-4	0.547	0.000	-0.468	0.000
IL-18	0.437	0.000	-0.477	0.000
TNF- α	0.641	0.000	-0.591	0.000

表 4 血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 对肾病综合征的诊断价值分析

Table 4 The diagnostic value of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α in nephrotic syndrome

Variable	AUC	P	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Best truncation value
leptin	0.707	0.000	0.616~0.798	80.6	76.9	19.21 μ g/L
IL-4	0.745	0.000	0.659~0.831	82.5	80.6	16.08pg/L
IL-18	0.763	0.000	0.680~0.846	84.1	84.7	49.68pg/mL
TNF- α	0.753	0.000	0.666~0.840	83.2	83.5	89.93pg/mL
leptin+IL-4+IL-18+TNF- α	0.925	0.000	0.880~0.970	90.2	88.7	

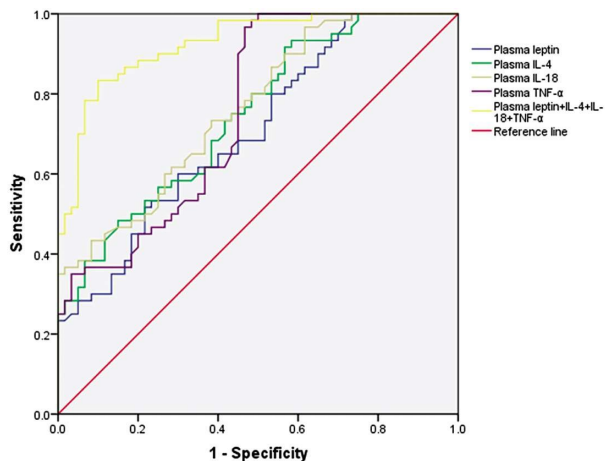


图 1 血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 对肾病综合征的诊断价值

Fig. 1 The diagnostic value of plasma leptin, IL-4, IL-18 and TNF- α in nephrotic syndrome

反应、免疫功能紊乱以及脂质代谢紊乱均与肾病综合征的发病密切相关^[14,15]。肾病综合征如若治疗不及时容易发展成为肾衰竭,病情严重时会导致患者死亡^[16-18]。肾脏穿刺活检是目前肾病综合征诊断的主要方式,但是穿刺活检是有创诊断,容易引起手术感染和体温下降等手术并发症,对患者健康造成一定影响^[19-21],因此寻找肾病综合征的无创检测指标显得尤为重要。leptin 主要存在于脂肪细胞,在肾脏内皮细胞以及肾小管中均

有表达,参与脂质代谢过程,能够促进脂肪酸的 β -氧化过程^[22,23]。研究报道显示使用高浓度 leptin 刺激肾小球细胞会促进肾脏炎症反应的发生,该研究结果表明 leptin 能够促进肾脏炎症反应的发生^[24]。本研究发现观察组的血浆 leptin 水平明显升高,表明 leptin 能够促进肾病综合征的发生,分析其原因可能是由于 leptin 参与肾上皮细胞功能的调节,如 Ding N 等人^[25]的研究发现 leptin 通过抑制丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, AKT) 信号通路的活化,进而抑制肾上皮细胞功能,导致肾功能异常。因此在肾病综合征患者中血浆 leptin 水平异常升高会抑制肾上皮细胞中的 AKT 信号通路,进而促进肾上皮细胞功能障碍,使得患者的肾功能逐渐下降,最终导致肾病综合征的发生。24 h 蛋白尿水平升高以及血浆白蛋白水平下降是肾病综合征患者的主要临床特征,由于患者的肾小球重吸收和滤过功能障碍,使得原尿当中的蛋白质无法被重吸收而进入到终尿当中,使得患者尿液中的蛋白水平大大提高,造成蛋白尿的发生。同时,由于蛋白质无法被肾小球重吸收,导致患者的血浆白蛋白大量流失,造成血浆白蛋白水平明显下降^[26]。进一步研究结果发现 leptin 水平与 24 h 蛋白尿呈正相关,而与血浆白蛋白呈负相关,表明 leptin 与肾小球重吸收功能的损伤密切相关,分析其原因可能是由于 leptin 能够促进肾小球细胞的凋亡,Erkasap S 等人^[27]通过大鼠模型发现 leptin 能够抑制信号转导与转录激活因子 3 (Signal transduction and transcriptional

activator 3, STAT3)信号通路,使得肾组织的凋亡水平明显提高,因此在肾病综合征患者中血浆 leptin 升高会抑制肾小球细胞 STAT3 信号通路的活化,进而促进肾小球细胞的凋亡,导致肾小球重吸收和滤过功能障碍,最终导致蛋白尿的发生以及血浆白蛋白水平下降。

本研究发现肾病综合征患者的血浆炎症因子水平明显升高,分析其原因可能是由于炎症因子水平的升高会促进肾脏组织损伤,如 Zhang MZ 等人^[20]的研究发现 IL-4 能够与 IL-13 协同抑制肾脏巨噬细胞的活化,从而抑制肾脏巨噬细胞对肾脏组织的修复功能,导致肾脏损伤的发生。因此在肾病综合征患者中血浆炎症因子水平升高会抑制肾脏巨噬细胞的活化,使得肾脏巨噬细胞对肾脏组织的修复功能下降,患者的肾脏组织发生损伤并且无法及时修复,从而导致肾病综合征的发生。同时,由于 NF- κ B 以及 TLR 信号通路的活化,IL-18 作为 NF- κ B 以及 TLR 信号通路的下游分子其表达量也随之升高,使得患者体内炎症水平异常升高。Wang S 等人^[20]的研究发现 TNF- α 会促进肾脏损伤的发生,因此在肾病综合征患者中,TNF- α 水平升高会促进患者的肾脏损伤,使得患者病情加剧。进一步研究结果发现炎症因子水平与 24 h 蛋白尿呈正相关,而与血浆白蛋白呈负相关,表明炎症因子水平升高可能与肾小球重吸收功能的损伤密切相关,可能是由于炎症因子会促进肾上皮细胞的氧化应激,如 Pattnaik B 等人^[30]的研究发现 IL-4 能够促进上皮细胞发生氧化应激。因此肾病综合征患者中血浆炎症因子水平升高会促进肾小球细胞发生氧化应激,产生大量氧自由基会对肾小球的重吸收以及滤过功能造成严重破坏,最终导致蛋白尿的发生以及血浆白蛋白水平下降。本研究结果还显示,血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 联合诊断肾病综合征的价值较高,明显优于血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 单独检测,提示血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 可作为肾病综合征诊断的重要生化指标,分析其原因主要是由于四项血浆指标单独检测难以排除其它疾病的影响,联合检测能够有效提高诊断的特异性,因此联合检测对肾病综合征的诊断价值更高。

综上所述,肾病综合征患者血浆 leptin 及炎症因子水平明显升高,并且与 24 h 蛋白尿升高、血浆白蛋白水平密切相关,血浆 leptin、IL-4、IL-18 和 TNF- α 联合检测对于肾病综合征具有较高的诊断价值。

参考文献(References)

- [1] Mahalingasivam V, Booth J, Sheaff M, et al. Nephrotic syndrome in adults[J]. *Acute Med*, 2018, 17(1): 36-43
- [2] Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 73-85
- [3] Eroglu FK, Orhan D, İnözü M, et al. CD80 expression and infiltrating regulatory T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(12): 1250-1256
- [4] Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation [J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 351-369
- [5] Pandit R, Beerens S, Adan RAH. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017, 312(6): 938-947
- [6] 韩继红,肖丽,都雯,等.新疆地区支气管哮喘患者 IL-4 基因甲基化的研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(9): 1191-1194
- [7] 陈庆利,王会民,汤智平,等.氯雷他定片联合小青龙汤加减治疗非变应性鼻炎疗效及对 TNF- α 和 IL-4 水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(12): 1351-1352
- [8] Wawrocki S, Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, et al. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention [J]. *Acta Biochim Pol*, 2016, 63(1): 59-63
- [9] 赵二川,李红梅,任智晶,等. CD4⁺T 细胞中 IL-18 激活的 NF- κ B 信号通路与 PBC 发病机制的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1892-1896
- [10] 王笑然,张强,张伟,等.尿液 uNGAL、sCys-C 和 IL-18 联合检测在评价脓毒症急性肾损伤治疗效果中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 9(3): 451-455
- [11] 陈慧冬,詹枝华,康亮,等.利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效评价及对患者血清 IL-1 β 、TGF- β 和 TNF- α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(17): 3313-3316
- [12] 王瑞萍.类风湿关节炎患者血清中抗 CCP 抗体和 TNF- α 表达的临床意义[J]. *重庆医学*, 2017, 46(12): 1624-1625
- [13] Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(6): 479-485
- [14] Mario FD, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and Nephrotic Syndrome: Why, When and How to Treat [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(5): 398-403
- [15] Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(4): 573-584
- [16] Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(10): 1641-1649
- [17] Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(12): 750-765
- [18] Bakhriansyah M, Souverein PC, van den Hoogen MWF, et al. Risk of Nephrotic Syndrome for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Users[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(9): 1355-1362
- [19] Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(5): 861-869
- [20] Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(9): 1320-1328
- [21] Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(8): 1058-1065
- [22] Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(5): 770-784
- [23] Jiang S, Qiu GH, Zhu N, et al. ANGPTL3: a novel biomarker and promising therapeutic target[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(8): 876-884
- [24] Alhasson F, Seth RK, Sarkar S, et al. High Circulatory Leptin Mediated NOX-2-peroxynitrite-miR21 Axis Activate Mesangial Cells and Promotes Renal Inflammatory Pathology in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Redox Biol*, 2018, 17(2): 1-15

- Am Fam Physician, 2016, 94(8): 635-641
- [11] 张平, 马晨, 周丹丹. 负荷剂量盐酸右美托咪定对老年患者妇科腹腔镜手术中心率变异性及术后认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(11): 1548-1551
- [12] Han C, Ding Z, Fan J, et al. Comparison of the stress response in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery using carbon dioxide pneumoperitoneum or abdominal wall-lifting methods [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012, 22(4): 330-335
- [13] 庞刚, 周伊, 李军, 等. 腹横肌平面阻滞联合右美托咪定对妇科腹腔镜手术患者苏醒质量和应激指标的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(18): 85-88
- [14] 姜治国, 孙静璐. 舒芬太尼对妇科腹腔镜手术患者术后镇痛效果、应激反应和炎性因子的影响 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(21): 3238-3241
- [15] Seki H, Furumoto K, Sato M, et al. Effects of epidural anesthesia on postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecological surgery: a randomized controlled trial[J]. J Anesth, 2018, 32(4): 608-615
- [16] Xu R, Zhou S, Yang J, et al. Total intravenous anesthesia produces outcomes superior to those with combined intravenous-inhalation anesthesia for laparoscopic gynecological surgery at high altitude[J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 246-253
- [17] Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(4): 441-451
- [18] Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, et al. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(10): 64
- [19] 袁曦, 岳永猛. 丙泊酚联合右美托咪定麻醉对胃癌腹腔镜手术患者的效果及血流动力学的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(6): 712-715
- [20] Singh S, Chouhan RS, Bindra A, et al. Comparison of effect of dexmedetomidine and lidocaine on intracranial and systemic hemodynamic response to chest physiotherapy and tracheal suctioning in patients with severe traumatic brain injury [J]. J Anesth, 2018, 32(4): 518-523
- [21] Singh D, Jagannath S, Priye S, et al. The comparison of dexmedetomidine, esmolol, and combination of dexmedetomidine with esmolol for attenuation of sympathomimetic response to laryngoscopy and intubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Ann Card Anaesth, 2019, 22(4): 353-357
- [22] 张娟, 王珈, 董德嘉, 等. 右美托咪定对老年腹腔镜手术患者术后谵妄的影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(24): 3080-3081
- [23] 陈峰. 右美托咪定对老年高血压患者腹腔镜结肠癌根治术中血流动力学的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(5): 167-169
- [24] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(8): 893-913
- [25] Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(2): 173-182
- [26] Chang YH, Chen C, Chen SH, et al. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(11): 2270-2281
- [27] 刘成, 王莹, 陈丽, 等. 老年患者妇科腹腔镜术后认知功能障碍相关危险因素及预后模型 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(3): 269-273
- [28] 杜诗涵, 余剑波. CO₂ 气腹与术后认知功能障碍关系的研究现状[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(6): 689-692
- [29] 史斌, 胡敬利, 孙庆旭. CO₂ 气腹压力对老年患者腹腔镜直肠癌手术后认知功能、脑应激因子及脑供氧水平的影响[J]. 腹腔镜外科杂志, 2020, 25(7): 529-533
- [30] Liu LL, Bao N, Lu HW. Effects of CO₂ Pneumoperitoneum on the Cognitive Function of Patients Undergoing Gynecologic Laparoscopy [J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(1): 90-95

(上接第 1341 页)

- [25] Ding N, Liu B, Song J, et al. Leptin Promotes Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease Through AKT/GSK3 β and β -Catenin Signals[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(4): 544-551
- [26] Ng JK, Ma TK, Lai FM, et al. Causes of nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria are different in adult Chinese patients: A single centre study over 33 years[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(6): 565-572
- [27] Erkasap S, Erkasap N, Bradford B, et al. The Effect of Leptin and Resveratrol on JAK/STAT Pathways and Sirt-1 Gene Expression in the Renal Tissue of Ischemia/Reperfusion Induced Rats [J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(8): 443-448
- [28] Zhang MZ, Wang X, Wang Y, et al. IL-4/IL-13-mediated Polarization of Renal Macrophages/Dendritic Cells to an M2a Phenotype Is Essential for Recovery From Acute Kidney Injury [J]. Kidney Int, 2017, 91(2): 375-386
- [29] Wang S, Zhang Z, Wang J, et al. MiR-107 Induces TNF- α Secretion in Endothelial Cells Causing Tubular Cell Injury in Patients With Septic Acute Kidney Injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(1): 45-51
- [30] Pattnaik B, Bodas M, Bhatraju NK, et al. IL-4 Promotes Asymmetric Dimethylarginine Accumulation, Oxo-Nitrative Stress, and Hypoxic Response-Induced Mitochondrial Loss in Airway Epithelial Cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 130-141