

· 综述 ·

## 高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展

高子昭<sup>1,2</sup>, 王 荣<sup>1,2</sup>, 赵安鹏<sup>2</sup> (1. 宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 730000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院全军高原医学实验室, 甘肃 兰州 730050)

**[摘要]** 高原环境会影响药物在体内的代谢, 使得药动学参数、药物代谢酶及转运体的表达及功能均会发生变化。随着医药行业的快速发展, 治疗药物监测(TDM)作为个体化用药的依据被广泛的关注, 高原环境对监测药物有何影响? 笔者通过查阅国内外相关文献, 对临床上常用的治疗监测药物种类、治疗窗以及检测血样进行了归纳和总结, 分析高原低氧环境对临床常用监测药物代谢的影响。为高原临床治疗药物监测提供参考, 更好的保证高原人群合理用药, 也为后期课题组开展高原治疗药物监测以及研究药物的遴选提供参考。

**[关键词]** 治疗药物监测; 治疗窗; 药物代谢; 高原低氧; 合理用药

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)02-0105-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.201912096

## Advances in research on the impact of the plateau environmental on the drug metabolism

GAO Zizhao<sup>1,2</sup>, WANG Rong<sup>1,2</sup>, ZHAO Anpeng<sup>2</sup> (1. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 730000, China; 2. The PLA Plateau Medical Laboratory of No. 940 Hospital of Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** Plateau environment will affect the metabolism of drugs in the body, which will cause changes in pharmacokinetic parameters, expression and function of drug metabolizing enzymes and transporters. With the rapid development of the pharmaceutical industry, therapeutic drug monitoring (TDM) has been widely paid attention to as a basis for personalized drugs. What impact does the plateau environment on monitoring drugs? In this literature review, we will summarize the types of commonly used therapeutic monitoring drugs, therapeutic windows, and blood samples, analyze the effects of plateau hypoxic environment on the metabolism of commonly used monitoring drugs, provide a reference for the clinical treatment and monitoring drugs of plateau, better ensure the rational use of drugs in the plateau population, and also provide a reference for the later research group to conduct the monitoring of plateau therapeutic drugs and the selection of research drugs.

**[Key words]** therapeutic drug monitoring; therapeutic window; drug metabolism; plateau hypoxia; rational use

近年来随着医药行业的快速发展, 治疗药物监测愈益成为临床药物治疗工作的一项重要内容, 也是个体化用药指导的重要手段之一。治疗药物监测<sup>[1]</sup>(therapeutic drug monitoring, TDM), 其目的是通过测定血液中或其他体液中药物的浓度并利用药动学的原理相应调整药物剂量, 使给药方案个体化, 以提高药物的疗效, 避免或减少毒副作用; 同时

也为药物过量中毒的诊断和处理提供实验室依据, 简而言之就是对药物浓度的评估<sup>[2]</sup>。药物治疗窗(therapeutic drug window)指药物产生最小治疗效应与机体能耐受的最小中毒反应间的血药浓度范围, 是 TDM 的临床用药依据。目前临床上开展 TDM 的药物涉及多种类、多监测方法, 但 TDM 的治疗窗和血样却没有很好的分析、归纳及总结。前期课题组研究表明<sup>[3-4]</sup>, 高原环境对药物代谢酶、转运体的活性及蛋白表达均有一定的影响, 导致高原环境下药动学参数发生变化, 而药动学参数是指导临床合理用药的重要理论依据, 直接关系到给药的剂量及给药时间, 那么高原低氧环境对临床常用监测药物的代谢是否会产生影响? 本文将对临床上常用的治疗监测药物种类、治疗窗、以及检测血样进行归纳和总结, 分析高原环境下对临床常用监测药

**[基金项目]** 国家科技重大专项(2018ZX09J18109-001); 国家自然科学基金(81403004, 81401552, 81673508); 全军后勤科研“十二五”重大项目(AWS14L0005); 全军医学科研“十二五”重点项目(BWS12J012); 甘肃省自然科学基金(145RJZA111)

**[作者简介]** 高子昭, 硕士生, 研究方向: 高原低氧药动学, Email: 841637186@qq.com

**[通讯作者]** 王 荣, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物分析与药物代谢, Email: wangrong-69@163.com

物代谢的影响,一方面有利于指导临床合理用药、毒性反应评估、引导个体化用药;另一方面,为本课题组进一步研究高原环境下开展 TDM 提供理论指导。

## 1 TDM 药物种类及治疗窗

随着 TDM 研究的不断深入,王菁等人<sup>[5]</sup>归纳了临床上遴选 TDM 遵循的八条原则。即行 TDM 的药物具有自身治疗指数低、治疗窗窄、毒性较大、非线性药动学特征和个体差异较大,以及联合用药时会发生相互作用,导致血药浓度变化等特点。目前,需 TDM 的药物种类主要包括免疫抑制剂,如他克莫司(FK506)、环孢霉素(CsA);抗菌药,如万古霉素、替考拉宁;平喘药,如氨茶碱;抗癫痫药,如丙戊酸(VPA)、卡马西平(CBZ)、苯巴比妥;心血管系统药物,如地高辛;抗心律失常药物,如普鲁卡因胺、利多卡因、奎尼丁;抗肿瘤药,如甲氨蝶呤(MTX);抗抑郁药,如丙咪嗪、阿米替林、碳酸锂,等等。由于这些药物个体差异大,容易在同等剂量出现毒副作用或达不到相应的疗效,因此,临床上需要做 TDM。使监测药物的血药浓度控制在治疗窗内,是保证患者安全、有效的用药关键。以下将临床上常用 TDM 药物的治疗窗及血样进行分类(表 1)。

表 1 临床常用治疗监测药物的治疗窗

类别	代表药物	血样	治疗窗
免疫抑制剂	他克莫司	全血	5-10 ng/ml
	环孢霉素	全血	150-400 ng/ml
抗菌药	万古霉素	血清	10-15 μg/ml
	替考拉宁	血浆	$\rho_{\min} \geq 10 \mu\text{g/ml}$ (非复杂感染) 20-60 μg/ml(深部复杂感染)
平喘药	氨茶碱	血清	10-20 mg/ml
		血浆	55-110 μmol/L
抗癫痫药	丙戊酸	血清	50-100 μg/ml
	苯巴比妥	血清	10-40 μg/ml
	卡马西平	血清	4-12 μg/ml
心血管系统药物	地高辛	血清	0.8-2.0 ng/ml

并非所有的药物都需要做血药浓度监测,一些有显著效果指标的药物,如降压药(如硝苯地平、厄贝沙坦、卡托普利等),其临床的治疗效果可以直接通过测定患者血压数值来反映降压的程度,进而根据血压数值调整用药的剂量;新型广谱唑类药物艾沙康唑(isavuconazole)目前也不需要 TDM<sup>[6]</sup>。

对于上述治疗窗宽、安全范围广的药物进行血药浓度监测和药代动力学参数的研究并没有多少实际意义。

进行监测的药物血样<sup>[7]</sup>主要有全血、血浆及血清等,监测血样的确定主要根据药物与血浆蛋白、红细胞结合率,以及游离状态来决定,以便更好的评价血药浓度,指导临床个体用药剂量。当药物主要与血液中红细胞结合时,监测的血样一般选择全血;药物与血浆蛋白结合率高时,主要以游离态来发挥作用时,选择血清为监测的血样结果会更加准确。例如,免疫抑制剂他克莫司、环孢霉素,监测的血样为全血,因为多数他克莫司与血液中红细胞结合,少数与血浆中的脂蛋白结合<sup>[8-9]</sup>;环孢霉素也在血浆中与血浆蛋白和红细胞的高结合率<sup>[10]</sup>。由于他克莫司、环孢霉素与红细胞有较高的结合率,因此,必须以全血为血样,以保证监测的浓度结果更加可靠、准确、稳定,但在测定全血时干扰物质较多,全血处理也要有严格的要求[雅培公司所产的全自动免疫分析仪(型号:AR i1000SR)在测定血样前需加入全血沉淀试剂];而抗癫痫药丙戊酸的监测血样为血清,因为丙戊酸 80%~90% 处于与血浆蛋白结合状态,主要以游离态发挥作用<sup>[11]</sup>,因此,丙戊酸以血清来评价血药浓度。研究表明<sup>[12]</sup>,在血清中加入适量的高丰度蛋白质去除试剂乙腈,不仅能够有效沉淀蛋白,减少对血药浓度的影响,还能减弱加入内标提取液引起的乳化现象,使临床监测更加简便、经济。

## 2 高原环境对 TDM 药物代谢的影响

高原环境具有低氧、低温、低气压、高辐射等基本特点,其中低氧是影响药物代谢的主要因素,低氧环境中药物蛋白结合率、器官血流量、代谢酶及转运体的表达及功能均会发生变化<sup>[13-14]</sup>。而这些变化会导致高原环境下药动学参数的改变,而药动学参数是指导临床合理用药的重要理论依据,直接关系到给药的剂量及间隔。TDM 药物的代谢与血浆蛋白结合率、局部器官的血流量、代谢酶及转运体有直接的关系,也就是说高原环境的特殊性对 TDM 代谢也会有很大的影响,这些因素影响会使 TDM 药物的血药浓度发生改变,进而导致药动学参数发生变化,使高原人群的用药剂量存在风险。因此探究高原环境下 TDM 代谢发生的变化,对保证高原人群安全、合理、有效的用药具有重大意义。

### 2.1 高原环境对 TDM 血浆蛋白结合率的影响

药物与血浆蛋白结合率是影响药物在体内分

布的重要因素,蛋白结合率高的药物在体内消除慢,作用维持时间长。药物进入循环后首先与血浆蛋白成为结合型药物,未被结合的药物称为游离型药物,两种类型的药物处于动态的平衡状态,仅游离型药物才能转运到作用部位产生药理效应。药物的血浆蛋白结合率会严重影响机体对药物的分布、排泄和代谢,从而影响药物作用强度和持续时间,加大了不良反应的发生率。高原环境对不同药物的血浆蛋白结合率具有不同的影响。如吠塞米、美托洛尔的蛋白结合率无显著性差异;而醋甲唑胺、普萘洛尔蛋白结合率显著性增高<sup>[15]</sup>。

临床上常用的监测药物种类多,不同药物在高原环境中血浆蛋白结合率不同,导致药物临床药效不同。课题组前期研究表明<sup>[16]</sup>,监测药物氨茶碱平原组与高原组 Wistar 大鼠血浆蛋白结合率分别为 37.05% 和 74.17%,急进高原组血浆蛋白结合率比平原组显著高 37.12%,具有较高的血浆蛋白结合率,导致药物的浓度增大,体内滞留时间缩短,若按照平原给药的标准很有可能发生不良反应。高原环境对 TDM 药物的血浆蛋白结合率的影响会使体内药物浓度发生改变,进而导致 TDM 药动学参数的变化。

## 2.2 高原环境对局部器官血流量的影响

人体脏器的血流量分布以肝最多,肾、脑、脾、心次之。肝是代谢药物的主要场所,进入高原机体对器官的血流增多,红细胞对血管的黏附也增强<sup>[17]</sup>,血液黏稠度会增高,肾血流量减少,尿量减少,导致药物在体内的蓄积;脾是重要的免疫器官,其血流量显著增加到  $6.70 \pm 1.84 (P < 0.01)$ <sup>[18]</sup>,使脾脏过负荷,导致脾肿大生理功能下降。

高原环境对器官血流量的影响,导致 TDM 药物的排泄发生变化。如地高辛在体内消除主要是以原型经肾小球滤过或肾小管分泌排泄,尿中排出量为用量的 50%~70%,仅约 10% 左右在肝代谢,另有 7% 左右处于肠肝循环。因此,高原环境中,地高辛经尿液的排出量减少,造成其在体内造成大量的蓄积,毒副作用也随之产生,即主要经肾排泄的 TDM 药物 (VPA、苯巴比妥),在高原低氧的状态下应对可能产生的毒副反应进行监测,防止不良反应的发生。高原环境对器官血流量产生的影响,导致 TDM 药物的排泄发生改变。

## 2.3 高原环境对 TDM 代谢酶的影响

大多数药物代谢主要在肝脏中进行,肝细胞中的药物代谢酶会参与药物的代谢,肝脏微粒体酶系 (细胞色素 P450 酶系) 是促进药物转化的主要酶

系统。CYP450 酶系是一个基因超家族,临床中 90% 以上经肝脏代谢的药物是经过 CYP450 酶系亚酶代谢的,已有大量研究表明高原低氧导致酶的活性或表达降低,影响机体对大部分药物的生物转化率及清除率,减缓药物在体内的代谢,可能增加药物的毒副作用。

治疗监测药物的代谢也需要代谢酶的参与。如免疫抑制剂、环孢霉素主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢<sup>[19-20]</sup>;氨茶碱通过 CYP1A2 代谢<sup>[21]</sup>;抗癫痫药丙戊酸的代谢过程受到尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT 酶) 和细胞色素酶 (CYP) 影响<sup>[22]</sup>;苯巴比妥在肝脏中主要被 CYP2C9 代谢,而 CYP2C19 和 CYP2E1 代谢较少<sup>[23]</sup>。课题组前期研究表明<sup>[3-4, 24-25]</sup>,在高原低氧环境中,上述药物的代谢亚酶 CYP3A4、CYP3A5、CYP1A2、CYP2C9 及 UGT 的 mRNA 与蛋白表达均下降,导致酶活性降低,这会使体内 TDM 药物的代谢减慢,半衰期延长,甚至使体内的药物浓度过大,造成药物及其代谢物在体内的大量蓄积,直接关系到患者用药的剂量及间隔。因此,高原环境对不同代谢酶的影响,TDM 药物的代谢参数也将发生变化。

## 2.4 高原环境对 TDM 转运体的影响

药物转运体是转运药物透过细胞膜进入体内和产生药效的关键因素,其广泛分布在小肠绒毛上皮细胞、肾小管上皮细胞、肝细胞,其在药物代谢的各个环节中发挥着重要的作用。同一个转运体可在多个正常器官和组织中表达,而同一个组织和器官也可表达多个转运体。药物转运体分两类:ABC 族转运蛋白和 SLC 族载体转运蛋白。P-糖蛋白 (P-gp) 是人体重要的 ABC 族外运蛋白,其存在于肝、肾、小肠、胎盘屏障和血脑屏障等组织器官中,其主要功能是将药物摄取或外排出细胞,从而影响体内代谢的各个过程。Rohwer 等<sup>[26]</sup>总结了不同肿瘤细胞中 P-gp 的变化,发现低氧诱导因子使转运体蛋白高表达,从而影响化疗药物的疗效。本课题组<sup>[4, 27-28]</sup>研究了高原实地低氧环境中大鼠体内转运体的变化情况,高原低氧组小肠组织中 P-gp mRNA 与蛋白的相对表达水平分别下调 50.80% 和 71.30% ( $P < 0.05$ ),高原低氧会导致小肠中 P-gp 的表达下调,使其底物的外排减少,增加其底物在肠道的吸收;肝脏中 P-gp mRNA 与蛋白的相对表达量分别上调了 1.15 倍和 1.33 倍;肾脏中分别上调了 49.0% 和 1.83 倍;高原组 (海拔 4 010 m) 与平原组比,大鼠血脑屏障 (BBB) 组织中 P-gp mRNA 与蛋白相对表达量分别显著上调了 2.18 倍和 2.58

倍 ( $P < 0.05$ ), 随着表达量的升高, 介导药物的外排增多, 进入脑内的药量减少, 疗效减弱。这些研究表明高原低氧条件下各组织中 P-gp 表达量均会发生明显的变化, 影响药物在体内各组织的转运, 代谢发生变化。

临床常用 TDM: 他克莫司、环孢霉素、卡马西平、丙戊酸都是 P-gp 的底物药物<sup>[29]</sup>, 也会受到高原环境的影响, 导致药物在不同组织中发生不同的变化。如, 抗癫痫药丙戊酸、苯巴比妥、卡马西平需要通过血脑屏障来发挥作用, 高原环境会使这类药物进入脑内的药量减少、导致药效大大减弱。如果沿用平原的给药标准那么很有可能无法达到预期疗效。因此, 必要研究 TDM 药物在高原低氧环境下的代谢变化, 保证高原人群用药安全性和有效性。

### 2.5 高原环境中 TDM 药代参数的改变

高原环境对器官血流量及药物血浆蛋白结合率、代谢酶、转运体的活性及蛋白表达均有一定的影响, 这些将导致高原环境下药动学参数发生变化, 而药动学参数是临床用药剂量及间隔的重要依据。如大鼠灌胃给予氨茶碱剂量为 3.6 mg/200 g, 高原组氨茶碱体内消除减慢、 $T_{max}$  显著减小 (高原组  $0.44 \pm 0.191$ ; 平原组  $0.887 \pm 0.196$ ), 药物半衰期和滞留时间延长 (高原组  $2.944 \pm 0.694$ ; 平原组  $2.365 \pm 0.448$ ),  $C_{max}$  增大到 1.22 倍, AUC 增到 1.35 倍<sup>[20]</sup>。这些表明氨茶碱在高原低氧环境中生物利用度升高, 那么人体中其用药剂量应适当的降低, 防止体内浓度过高。若明确高原环境下 TDM 药物的药代参数, 用药的剂量也会有所明确, 以确保 TDM 药物的疗效。

## 3 总结与展望

高原低氧环境中不仅使器官的血流量发生改变, 而且严重影响 TDM 血浆蛋白结合率、代谢酶和药物转运体, 使监测血药浓度值存在误差; 药动学参数也会发生改变, 而药代参数的改变会导致 TDM 剂量受到影响。目前, TDM 的监测及代谢研究多在低海拔地区进行, 而高原低氧环境下 TDM 的代谢鲜有文献报道。高原人群 TDM 的用药剂量及间隔是否可以沿用平原用药标准? 因此, 高原环境下 TDM 药物代谢是一个亟待解决的问题, 更是临床有效性和安全性用药的重要前提。解决这个问题将为高原临床治疗监测药物提供参考, 在保证高原人群合理用药、减少毒副作用发生、提高生活质量等方面具有重大意义。

## 【参考文献】

- [1] HIGGINS N, TSENG A, SHEEHAN N L, et al. Antiretroviral therapeutic drug monitoring in Canada: current status and recommendations for clinical practice[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2009, 62(6): 500-509.
- [2] PAPAMICHAEL K, VANDE CASTEELE N, FERRANTE M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(9): 1510-1515.
- [3] WANG R, SUN Y H, YIN Q, et al. The effects of metronidazole on Cytochrome P450 Activity and Expression in rats after acute exposure to high altitude of 4300m[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 296-302.
- [4] 张明霞, 王荣, 李文斌, 等. 高原缺氧对药物转运体影响的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 316-321.
- [5] 王菁, 刘璐, 郑恒, 等. 治疗药物监测的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(1): 1-8.
- [6] STOTT K E, HOPE W W. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(suppl\_1): i12-i18.
- [7] MOHAMMADPOUR N, ELYASI S, VAHDATI N, et al. A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2011, 14(6): 485-498.
- [8] WEBB N J A, ROBERTS D, PREZIOSI R, et al. Fingerprick blood samples can be used to accurately measure tacrolimus levels by tandem mass spectrometry[J]. *Pediatr Transplant*, 2005, 9(6): 729-733.
- [9] MORRIS R G, SALM P, TAYLOR P J, et al. Comparison of the reintroduced MEIA assay with HPLC-MS/MS for the determination of whole-blood sirolimus from transplant recipients[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(2): 164-168.
- [10] LI W L, LI R, LIU H J, et al. A comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) for the determination of the cyclosporin A concentration in whole blood from Chinese patients[J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(4): 475-482.
- [11] LIU L M, ZHAO L M, WANG Q N, et al. Influence of valproic acid concentration and polymorphism of UGT1A4\*3, UGT2B7-161C >T and UGT2B7\*2 on serum concentration of lamotrigine in Chinese epileptic children[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(11): 1341-1347.
- [12] CHEN Y Y, LIN S Y, YEH Y Y, et al. A modified protein precipitation procedure for efficient removal of albumin from serum[J]. *Electrophoresis*, 2005, 26(11): 2117-2127.
- [13] LI W B, JIA Z P, XIE H, et al. Effect of acute exposure to high altitude on the pharmacokinetics of propranolol[J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2013, 38(9): 909-914.
- [14] LI X Y, WANG X J, LI Y P, et al. Effect of exposure to acute and chronic high-altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in

- rats[J]. *Pharmacology*, 2014, 93(1-2): 76-83.
- [15] 张娟红, 王荣, 谢华. 高原环境对大鼠体内吠塞米和醋甲唑胺血浆蛋白结合率的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(20): 1839-1843.
- [16] 张娟红. 高原环境对药物药代动力学影响的基础研究[D]. 兰州大学, 2013.
- [17] STEINBACK C D, POULIN M J. Influence of hypoxia on cerebral blood flow regulation in humans[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 903: 131-144.
- [18] 邓雪艳, 李明娟, 吕茂霞, 等. 超声检测移居高原男性脾脏体积及血流量变化的对比研究[J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24(05): 525-527.
- [19] YOUSEF A M, QOSA H, BULATOVA N, et al. Effects of genetic polymorphism in CYP3A4 and CYP3A5 genes on tacrolimus dose among kidney transplant recipients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10(3): 156-163.
- [20] PAPPAS P G, ALEXANDER B D, ANDES D R, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(8): 1101-1111.
- [21] RICHER M, LAM Y W. Hypoxia, arterial pH and theophylline disposition[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1993, 25(4): 283-299.
- [22] GHODKE-PURANIK Y, THORN C F, LAMBA J K, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(4): 236-241.
- [23] PACIFICI G M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: effects, metabolism and pharmacokinetics[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2016, 12(1): 48-54.
- [24] 张娟红, 王荣, 王立娟, 等. 急进高原对甲氧氯普胺蛋白结合率及药代动力学参数的影响[J]. *兰州大学学报医学版*, 2017, 43(3): 13-17.
- [25] LI W B, WANG R, XIE H, et al. Effects on the pharmacokinetics of furosemide after acute exposure to high altitude at 4010 meters in rats[J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(12): 1718-1721.
- [26] BARRETO-OJEDA E, CORRADI V, GU R X, et al. Coarse-grained molecular dynamics simulations reveal lipid access pathways in P-glycoprotein[J]. *J Gen Physiol*, 2018, 150(3): 417-429.
- [27] ROHWER N, CRAMER T. Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways[J]. *Drug Resist Updat*, 2011, 14(3): 191-201.
- [28] 靳婷, 罗冰峰, 张晓云, 等. 缺氧对大鼠6种药物转运体基因表达影响的差异性研究[J]. *解放军药科学学报*, 2017, 33(4): 297-301.
- [29] LI W B, LUO B F, WANG R, et al. Changes of P-gp expression in rats' small intestine and effects on uptake of levofloxacin after acute exposure to hypoxia[J]. *Acta Pharm Sin*, 2016, 51(9): 1412-1416.
- [收稿日期] 2019-12-18 [修回日期] 2020-01-31  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第100页)

- [14] BROUSSARD K C, POWERS J G. Wound dressings: selecting the most appropriate type[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2013, 14(6): 449-459.
- [15] YAMAKAWA S, HAYASHIDA K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing[J]. *Burn Trauma*, 2019, 7(1): 10.
- [16] 郭顺华, 李恒青, 刘喜鸿, 等. 高脂血症患者动脉弹性和内皮功能变化及阿托伐他汀的治疗效果[J]. *中国基层医药*, 2012, 8: 1128-1130.
- [17] FARSAEI S, KHALILI H, FARBOUD E S, et al. Efficacy of topical atorvastatin for the treatment of pressure ulcers: a randomized clinical trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(1): 19-27.
- [18] GÜRSOY K, ORUÇ M, KANKAYA Y, et al. Effect of topically applied sildenafil citrate on wound healing: experimental study[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2014, 14(3): 125.
- [19] FARSAEI S, KHALILI H, FARBOUD E S, et al. Sildenafil in the treatment of pressure ulcer: a randomised clinical trial[J]. *Int Wound J*, 2015, 12(1): 111-117.
- [20] 王宇, 王海波, 王艳华. 一效膏治疗压疮[J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(6): 1101-1103.
- [21] 丰丽萍. 湿润烧伤膏对压疮的治疗效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(8): 114-115, 120.
- [22] STEPHEN S, AGNIHOTRI M, KAUR S, et al. Controlled Trial to Assess the Effect of Topical Insulin Versus Normal Saline in Pressure Ulcer Healing[J]. *Ostom Wound Manage*, 2016, 62(6): 16-23.
- [23] 李映, 钟惠, 范会珍. 蒙脱石散联合局部氧疗治疗压疮的疗效观察[J]. *临床护理杂志*, 2011, 10(1): 77-78.
- [24] 陈新华, 刘峰, 崔玉芬, 等. 局部氧气疗法在慢性伤口治疗中的应用研究进展[J]. *解放军护理杂志*, 2017, 34(15): 27-29, 72.
- [25] WANG R, FENG Y, DI B. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12548-12556.
- [26] 常先丽. 红外线照射联合伤口清创换药治疗Ⅱ期压疮的疗效观察[J]. *当代护士(下旬刊)*, 2018, 25(10): 132-133.
- [27] NUSSBAUM E L, FLETT H, HITZIG S L, et al. Ultraviolet-C irradiation in the management of pressure ulcers in people with spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabilitation*, 2013, 94(4): 650-659.
- [28] 修一平, 张丽艳, 钱学义, 等. 自体富血小板血浆修复慢性难愈性创面的作用: 回顾性研究和文献检索证据分析[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(8): 1231-1237.
- [收稿日期] 2020-03-04 [修回日期] 2020-03-08  
[本文编辑] 李睿旻