

## 类风湿关节炎甲状腺功能状况分析\*

邵勤,王婷,吴斌

(重庆市中医院风湿病科 400021)

**[摘要]** **目的** 研究类风湿关节炎(RA)患者伴发甲状腺功能异常的情况及临床意义。**方法** 采用病例对照研究,纳入 200 例 RA 患者为 RA 组,100 例健康体检者为对照组。检测甲状腺功能、抗甲状腺抗体、免疫学指标、常规实验室检查项目,评估 RA 疾病活动度(DAS28 评分)。对 RA 患者甲状腺功能状况进行分析。比较两组甲状腺功能及抗甲状腺抗体的差异。对甲状腺功能正常与异常 RA 患者的自身抗体、常规实验室检查项目、DAS28 评分进行组间比较和相关性分析。**结果** RA 组甲状腺功能异常 30 例(15%),高于对照组 7 例(7%),两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中甲状腺功能减低 10 例,亚临床型甲减 6 例,低 T3/T4 综合征 9 例,甲状腺功能亢进 3 例,亚临床型甲状腺功能亢进 2 例。RA 组游离三碘甲状腺原氨酸降低,促甲状腺素、抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体增高,较对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。RA 组甲状腺功能异常与血红蛋白浓度(HGB)、胆固醇(TC)有相关性。**结论** RA 患者易出现甲状腺功能异常,以甲状腺功能减低最常见。RA 伴发甲状腺功能异常与 HGB、TC 有相关性。

**[关键词]** 关节炎,类风湿;甲状腺;自身免疫性甲状腺疾病

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)03-0331-04

## Clinical analysis of thyroid function status in patients with rheumatoid arthritis\*

Shao Qin, Wang Ting, Wu Bin

(Department of Rheumatism, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the complicating thyroid dysfunction situation in the patients with rheumatoid arthritis (RA) and its clinical significance. **Methods** The case-control study was adopted. Two hundreds cases of RA were included into the RA group and 100 individuals undergoing the physical examination served as the control group. The thyroid function, anti-thyroid antibodies, immunological markers and routine laboratory test items were measured. The RA disease activity score (DAS28) was used to assess the disease activity. The thyroid function status of RA patients were analyzed. The difference in thyroid function and anti-thyroid antibodies were compared between the two groups. The autoantibodies, routine laboratory test items and DAS28 score in the RA patients with normal thyroid function and the RA patients with abnormal thyroid function were performed the inter-group comparison and correlation analysis. **Results** Thirty cases(15%) in the RA group had abnormal thyroid function, which was higher than 7 cases (7%) in the control group, the difference between the two groups were statistically significant( $P < 0.05$ ). Among them, 10 cases were hypothyroidism, 6 cases were sub-clinical type hypothyroidism 9 cases were low T3/T4 syndrome, 3 cases were hyperthyroidism and 2 cases were sub-clinical type hyperthyroidism. FT3 in the RA group was decreased, while TSH, TPOAb and TGAb were increased, the difference with the control group was statistically significant( $P < 0.05$ ). The thyroid function abnormality in the RA group had the correlation with HGB and TC. **Conclusion** RA patients are likely to develop thyroid dysfunction, especially hypothyroidism is most common. RA complicating thyroid function abnormality is correlated with HGB and TC. The levels of HGB and TC have correlations with thyroid dysfunction in RA.

**[Key words]** arthritis, rheumatoid; thyroid gland; autoimmune thyroid disease

类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性炎症,属于系统性免疫紊乱疾病。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是器官特异性自身免疫性疾病。系统性自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、干燥综合征常伴发甲状腺功能异常,报道较多,已被广泛认识。RA 与甲状腺疾病之间的关系缺乏大样本研究,现有研究结果也不一致。本文对 200 例 RA 患者进行甲状腺功能检测,以了解 RA 患者甲状腺功能的状况。同时分析甲状腺功能与各实验室指标如自身抗体、血常规、血脂、体液免疫等之间的相关性,探讨 RA 并发甲状腺功能异常的发生机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 观察组为 2012 年 4 月至 2015 年 6 月本科就

诊的 200 例 RA 患者(RA 组)。其中,男 48 例,女 152 例;年龄 29~65 岁,平均(45±15)岁。根据甲状腺功能情况分为甲状腺功能异常 RA 组和甲状腺功能正常 RA 组。所有患者无甲状腺疾病既往史及家族史,并符合 2010 年 ACR/EULARRA 分类标准。对照组为本院体检中心体检者 100 例,无 RA 及其他自身免疫性疾病,其中男 35 例,女 65 例,年龄 24~65 岁,平均(45±16)岁。根据甲状腺情况分为甲状腺功能异常组和甲状腺功能正常组。RA 组与对照组年龄、性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。RA 组患者 1 年内未服用过对甲状腺功能有明显影响的药物。

**1.2 方法**

**1.2.1 实验室检查** 用化学发光分析法测定总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总甲状腺素(TT4)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。用间接免疫荧光法检测抗核抗体(ANA),免疫比浊法检测抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP),同时检测类风湿因子(RF)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、补体(C3、C4)、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)、血红蛋白浓度(HGB)。

**1.2.2 分组及诊断标准** 甲状腺功能异常组包括:甲状腺功能亢进、亚临床型甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低、亚临床甲减、低 T3/T4 综合征。诊断标准分别参照 2008 中华医学会内分泌学分会制订的《中国甲状腺疾病诊治指南(第 1 版)》,并参考 2012 中华医学会检验分会、卫生部临床检验中心、中华检验医学杂志编辑委员会撰写的《甲状腺疾病诊断治疗中实验室监测项目的应用建议》。本实验室检测各项目参考正常范围:TT3 0.89~2.9 nmol/L, FT3 2.63~5.76 pmol/L, TT4 62.7~150.8 nmol/L, FT4 9.01~19.6 pmol/L, TSH 0.4~5.0 mIU/L, TGAb<40 IU/mL, TPOAb<80 IU/mL。

**1.2.3 疾病活动度评估方法** 评估 RA 疾病活动度,以 DAS28 评分表示。计算公式为  $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{压痛关节数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{肿胀关节数}} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times \text{患者健康状况评分}$ 。

**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件处理。

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以百分率表示。计量资料组间差异采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,甲状腺功能检测指标与实验室检查指标之间的相关关系采用 Pearson 相关分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 RA 组与对照组甲状腺功能状况** RA 组甲状腺功能异常共 30 例,占 15%,其中甲状腺功能亢进 3 例,亚临床型甲状腺功能亢进 2 例,甲状腺功能减低 10 例,亚临床型甲减 6 例,低 T3/T4 综合征 9 例。对照组甲状腺功能异常共 7 例,占 7%,其中甲状腺功能亢进 1 例,亚临床型甲状腺功能亢进 2 例,亚临床型甲减 3 例,低 T3/T4 综合征 1 例。两组出现甲状腺功能异常的概率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.95, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 RA 组与对照组甲状腺功能异常比较(n)

组别	甲状腺功能异常	甲状腺功能正常	合计
RA 组	30	170	200
对照组	7	93	100
合计	37	263	300

**2.2 RA 组与对照组甲状腺功能检测结果比较** RA 组 FT3 降低,TSH、TPOAb、TGAb 升高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TT3、TT4、FT4 两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 RA 组与对照组甲状腺功能检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TT3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	TT4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	TGAb(IU/ml)	TPOAb(IU/mL)
RA 组	200	1.27±0.35	2.61±0.56	85.61±3.62	10.84±3.56	8.61±3.74	136.5±24.1	197.6±33.5
对照组	100	1.92±0.43	4.58±0.67	90.50±15.21	13.63±4.05	1.59±0.63	30.4±5.6	40.8±6.9
t		1.253	2.017	0.824	1.281	2.434	2.132	2.215
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

**2.3 甲状腺功能异常和正常 RA 组自身抗体比较** 两组抗 CCP 抗体、ANA 阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 甲状腺功能异常和正常 RA 组自身抗体比较[n(%)]

抗体	甲状腺功能异常 RA 组	甲状腺功能正常 RA 组	$\chi^2$	P
抗 CCP(+)	16(53.3)	83(48.8)	0.207	>0.05
ANA(>1:80)	7(23.3)	36(21.2)	0.070	>0.05

**2.4 甲状腺功能异常和正常 RA 组的实验室检查比较** 与甲状腺功能正常 RA 组相比,甲状腺功能异常 RA 组 HGB 降低,TC 升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组 PLT、TG、C3、C4、IgA、IgG、IgM、ESR、CRP、RF 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。甲状腺功能异常 RA 组 DAS28 评分高于甲状腺功能正常 RA 组,但两者差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**2.5 相关性分析** 将 RA 患者甲状腺功能与 HGB、TC 进行相关性分析,发现 HGB 水平与 FT3 呈正相关,与 TSH 呈负相关。TC 水平与 FT3 呈负相关,与 TSH 呈正相关,见表 5。

表 4 甲状腺功能异常和正常 RA 组的实验室检查及 DAS28 评分比较( $\bar{x} \pm s, \text{分}$ )

项目	甲状腺功能异常 RA 组	甲状腺功能正常 RA 组	t	P
HGB(g/L)	90.20±10.70	112.50±12.30	2.023	<0.05
PLT( $10^9/L$ )	205.40±90.50	187.40±72.30	1.654	>0.05
TG(mmol/L)	1.34±0.32	1.54±0.26	0.848	>0.05
TC(mmol/L)	5.41±1.04	4.25±1.21	2.110	<0.05
C3(g/L)	1.22±0.23	1.06±0.43	0.965	>0.05
C4(g/L)	0.32±0.10	0.29±0.12	0.753	>0.05
IgA(g/L)	2.13±1.34	2.35±1.84	0.722	>0.05
IgG(g/L)	17.51±8.32	18.57±9.36	0.689	>0.05
IgM(g/L)	2.06±0.98	1.97±1.02	0.842	>0.05
ESR(mm/H)	78.00±26.00	75.00±30.00	0.663	>0.05
CRP(mg/L)	33.70±11.50	42.30±18.90	0.954	>0.05
RF(IU/mL)	216.00±32.00	253.00±48.00	1.650	>0.05
DAS28 评分	4.90±1.50	3.50±1.80	1.523	>0.05

表 5 RA 甲状腺功能与实验室指标的相关性( $r$ )

指标	TT3	FT3	TT4	FT4	TSH	TGAb	TPOAb
HGB	0.315	0.452 <sup>a</sup>	0.287	0.185	-0.398 <sup>a</sup>	-0.076	-0.265
TC	-0.254	-0.386 <sup>a</sup>	-0.119	-0.097	0.412 <sup>a</sup>	0.189	0.221

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

RA 是一种慢性自身免疫性炎症疾病,除直接损伤关节外,还有关节外表现,如肺脏病变、心血管病变,免疫反应累及多系统。AITD 是器官特异性自身免疫病,表现为甲状腺功能的紊乱和产生针对甲状腺的自身抗体,如 TPOAb、TGAb。AITD 与 RA 之间的关系长期广泛被关注,既往有小样本研究但结果不一致。过去有报道 RA 患者甲状腺疾病发生率增加<sup>[1]</sup>;同时也有报道 AITD 患者可以出现多种表现的关节病变,以多关节型为主,常见于甲减患者<sup>[2]</sup>。国外文献报道甲状腺功能异常和(或)AITD 在 RA 患者中的发生率为 6.0%~33.8%<sup>[3]</sup>。最近的一项大样本的系统回顾和 Meta 分析结果显示甲状腺自身抗体阳性率(TgAb、TPOAb)在 RA 患者中高于健康对照组,相比健康对照人群,RA 患者更易发生 AITD<sup>[4]</sup>。但也有学者认为系统性免疫紊乱很少并发器官特异性自身免疫紊乱。RA 并发甲状腺疾病的发病率虽然比健康人高,但二者没有显著差异<sup>[3]</sup>。本研究通过观察较大样本人群,得出结论:RA 患者发生甲状腺功能异常的概率为 15%,比健康人群高。其中发病率最高的是甲状腺功能减低,其次是亚临床型甲减及低 T3/T4 综合征,甲状腺功能亢进最少见。与此相对应的是 RA 组 FT3 降低,TSH 升高,TPOAb、TGAb 升高。因 RA 并发的甲状腺功能异常最常见的是甲状腺功能减低,故 FT3 降低,TSH 升高分析为 T3 降低的生物反馈效应性升高。而 TPOAb 及 TGAb 升高则提示存在异常的自身免疫反应。理论上来说,FT4 对甲状腺功能减低最为敏感,但本研究发现虽然 RA 患者 FT4 较对照组减低,但差异无统计学意义,具体原因尚不明确,有待进一步观察。

RA 伴发 AITD,确切的病理机制不明,基因、免疫缺陷、内分泌、环境因素都起作用。它们都属于自身免疫疾病(ADs),有一些共同的发病机制<sup>[5-6]</sup>。同一个体出现两种以上 AD 称为复合型自身免疫病<sup>[7]</sup>,出现 3 种以上 AD 称为多发性自身免疫综合征。这种患者的临床表现、病程及预后都会有所改变。基因是自身免疫疾病发生的重要因素,RA 和 AITD 也不例外。与 AITD 发病密切相关的基因是 HLA-CD40、CTLA4、PTPN22、TSH 受体基因等<sup>[8]</sup>。而 CD40、CTLA4、PTPN22 基因在 RA 的发病机制中也发挥作用<sup>[9]</sup>。环境因素如吸烟也是 AITD 和 RA 发病的共同因素<sup>[10-11]</sup>。有报道称 TNF 拮抗剂治疗 RA 合并甲状腺功能减退患者 6 月后甲状腺功能得到改善,证明炎症细胞因子如 TNF 参与甲状腺功能障碍的发病机制<sup>[12]</sup>。X 染色体钝化可能在 RA 和 AITDs 的发病中发挥作用,这解释了女性好发这些疾病的部分原因<sup>[13]</sup>。TPOAb 和 TGAb 的异常升高提示抗甲状腺抗体在 RA 并发甲状腺功能异常中起重要作用。它们与特异性靶抗原结合后沉积在甲状腺组织中,引起 T、B 淋巴细胞浸润并激活杀伤细胞,破坏甲状腺,从而导致甲状腺功能异常<sup>[14]</sup>。TPOAb 的出现常早于甲状腺功能紊乱的发生,有研究认为 TPOAb 可能对甲状腺有细胞毒性作用。TGAb 的病理作用尚不清楚。RA 中甲状腺抗体的阳性是一种自身免疫病理反应,而不视为甲状腺疾病<sup>[15]</sup>。

RF 可刺激单核细胞产生白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ ,引起继发性免疫损伤<sup>[16]</sup>。

本研究进行了甲状腺功能异常和正常的 RA 患者自身抗体、DAS28 评分及实验室指标之间的比较,发现两组在 HGB 和 TC 上有显著差异。并随之将 RA 患者甲状腺功能与 HGB、TC 进行相关性分析,发现 HGB 水平与 FT3 呈正相关,与 TSH 呈负相关。TC 水平与 FT3 呈负相关,与 TSH 呈正相关,即甲状腺功能异常的 RA 患者容易并发贫血和高胆固醇血症。王晓东<sup>[17]</sup>认为血脂升高、贫血、甲状腺功能异常可能是 RA 伴发的一种内分泌代谢紊乱综合征。RA 本身常合并贫血,与慢性疾病性贫血的发病机制有关,贫血程度的轻重与炎症活动相关。长期中重度贫血提示患者炎症活动并慢性消耗,营养状况不佳,此类患者易发生低 T3/T4 综合征。甲状腺功能减低亦可抑制骨髓造血功能,红细胞生成素减少,导致贫血。RA 炎症导致贫血与甲状腺功能异常互为因果,相互影响。

心血管事件是 RA 致死首要因素,血脂相关性心血管“剩余风险”可能是 RA 等风湿免疫疾病发生动脉粥样硬化及相关疾病的重要危险因素<sup>[18]</sup>。甲状腺激素对脂肪代谢的作用以降脂明显,可促进胆固醇浓度降低,甲减时胆固醇分解减慢,可致血胆固醇增高。最新数项研究都提示甲状腺功能减低是 RA 合并心血管疾病的危险因素,尤其是女性患者<sup>[19-21]</sup>。Raterman 等<sup>[22]</sup>检测 RA 患者抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性率 15%,与抗体阴性的患者 TSH 水平有差异,前者高于后者。随访 3 年观察抗体阳性与患者心血管风险之间的关系,抗体阳性患者颈内动脉中膜厚度进展高于抗体阴性患者。提示抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性是 RA 患者心血管风险增高的因素。RA 患者易合并甲状腺功能减低,甲状腺功能异常 RA 患者 TC 显著升高,提示 TC 可能是合并甲减的 RA 患者心血管风险的危险因素。

综上所述,本研究发现 RA 患者比健康人群更易发生甲状腺功能异常,以甲状腺功能减低最为常见,而此类人群心血管风险增高。因此提示临床医生重视对 RA 患者进行甲状腺功能的检测,对并发甲状腺功能减退的患者更应引起重视。

### 参考文献

- [1] Peters MJ, Nielen MM, Raterman HG, et al. Increased cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis in primary care: a cross-sectional observation [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(9): 1866-1868.
- [2] Staykova ND. Rheumatoid arthritis and thyroid abnormalities [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2007, 49(3/4): 5-12.
- [3] Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119(1/2): 39-43.
- [4] Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2015, 50(1): 79-86.
- [5] Deshmukh HA, Maiti AK, Kim-Howard XR, et al. Evaluation of 19 autoimmune disease-associated loci with rheumatoid arthritis in a Colombian population: evidence for replication and gene-gene interaction [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(9): 1866-1870.
- [6] Anaya JM, Rojas-Villarraga A, García-Carrasco M. The autoimmune tautology: from polyautoimmunity and familial auto-

- immunity to the autoimmune genes[J]. *Autoimmune Dis*, 2012;297193.
- [7] Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Introducing polyautoimmunity; secondary autoimmune diseases no longer exist[J]. *Autoimmune Dis*, 2012;254319.
- [8] Simmonds MJ, Gough SC. The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story[J]. *Brief Funct Genomics*, 2011, 10(2):77-90.
- [9] Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, et al. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics[J]. *Immunol Res*, 2014, 60(2/3):193-200.
- [10] Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3/4):231-239.
- [11] Duntas LH. Environmental factors and thyroid autoimmunity[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2011, 72(2):108-113.
- [12] Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment; a pilot study[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(2):247-251.
- [13] Chabchoub G, Uz E, Maalej A, et al. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4):R106.
- [14] 施春花, 王友莲, 尚可, 等. 类风湿关节炎甲状腺状况的临床研究[J]. *江西医药*, 2011, 46(5):441-443.
- [15] Yavasoglu I, Senturk T, Coskun A, et al. Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies[J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(2):168-169.
- [16] 吴东海, 王国春. 临床风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:231.
- [17] 王晓东. 类风湿关节炎伴甲状腺功能异常临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(9):664-666.
- [18] Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(5):372-381.
- [19] Kerola AM, Nieminen TV, Kauppi MJ, et al. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(4):455-459.
- [20] Raterman HG, Nurmohamed MT. Hypothyroidism in rheumatoid arthritis: to screen or not to screen[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5):885-886.
- [21] Raterman HG, Van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2):229-232.
- [22] Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6):751-757.

(收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-10-03)

(上接第 330 页)

- monitoring of intracranial pressure and bispectral index in patients with severe craniocerebral trauma post-operatively[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 148(1):42-44.
- [2] 周路球, 马真, 纠智松, 等. 轻度低温联合依达拉奉治疗提高重型颅脑损伤疗效[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(8):815-818.
- [3] 潘辉, 朴哲范. 颅脑损伤急性期高压氧治疗的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8):1952-1953.
- [4] 梁维萍. 高压氧对重型颅脑损伤昏迷患者促醒效果观察[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(30):85-87, 90.
- [5] 邓崇第, 马懿, 李建国, 等. 亚硝酸钠联合高压氧对创伤性颅脑损伤大鼠模型治疗作用的机制研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(11):1254-1256.
- [6] Tian Y, Du HG, Wang C, et al. Clinical significance of percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with severe craniocerebral injury[J]. *Chin J Traumatol*, 2014, 17(6):341-344.
- [7] 金慧君, 余国峰. 高压氧联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗颅脑外伤后肢体功能障碍的效果观察[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(23):3626-3627.
- [8] 方志豪, 黄萍, 张斌, 等. 高压氧治疗重型颅脑损伤的疗效分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36(4):441-443.
- [9] 郭启平, 张礼均, 董红让, 等. 高压氧治疗高原地区重型颅脑损伤疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2013, 23(10):1103-1105.
- [10] 朱峰. 早期应用尼莫地平对重度颅脑损伤患者血钠、血钾、血糖、C 反应蛋白的影响及预防大面积脑梗塞的作用[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(12):1665-1668.
- [11] 杨青美. 综合疗程治疗干预对新生儿缺血缺氧性脑病的康复影响[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(3):373-376.
- [12] 仲小玲. 580 例自发性脑出血患者综合治疗加高压氧治疗疗效分析[J]. *川北医学院学报*, 2015, 30(6):810-812, 848.
- [13] 郭锦梅, 李航, 肖宏. 高压氧综合护理模式对早期重型颅脑损伤的影响及护理对策[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(25):137-139.
- [14] Chen QX, Ding DC, Qin J, et al. Efficacy of nimodipine combined with edaravone in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis[J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2014, 41(4):332-337.
- [15] 何忠芳, 郑茂华. 依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(1):52-58.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-10-16)