

# BDNF/TrkB 信号通路与异相睡眠剥夺致术后痛觉敏化的研究进展

张杰<sup>1,2</sup>, 李文娟<sup>2</sup>, 薛阳<sup>1</sup>, 薛建军<sup>2</sup>

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院麻醉科, 甘肃 兰州 730050

**摘要:** 异相睡眠剥夺(PSD)与术后疼痛的发生密切相关,其机制尚未明确。近年来研究发现,脑源性神经营养因子(BDNF)是 PSD 的重要调节因子。BDNF/酪氨酸激酶受体 B(TrkB) 信号通路在 PSD 致术后痛觉敏化中的作用也被逐渐认识,本文对 BDNF/TrkB 通路参与 PSD 致术后痛觉敏化的相关研究现状做一综述,以期对 PSD 致术后痛觉敏化的临床预防及治疗提供新方向。

**关键词:** 脑源性神经营养因子/酪氨酸激酶受体 B 信号通路; 术后疼痛; 异相睡眠剥夺; 痛觉敏化

**中图分类号:** R619 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0556-04

## Research progress of BDNF/TrkB signaling pathway and postoperative pain sensitization caused by paradoxical sleep deprivation

ZHANG Jie\*, LI Wen-juan, XUE Yang, XUE Jian-jun

\* The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: XUE Jian-jun, E-mail: xjifei419@126.com

**Abstract:** Paradoxical sleep deprivation is closely related to postoperative pain. However, its underlying mechanism is unclear. In recent years, studies have found brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important regulator of PSD, and the role of BDNF/tyrosine kinase receptor B (TrkB) signaling pathway in postoperative pain sensitization after PSD has also been gradually recognized. This article will review the related research progress of BDNF/TrkB signaling pathway involved in PSD-induced postoperative pain sensitization, in order to provide a new direction for the clinical prevention and treatment of postoperative pain sensitization caused by PSD.

**Keywords:** Brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B signaling pathway; Postoperative pain; Paradoxical sleep deprivation; Pain sensitization

**Fund program:** Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR7RA586); Gansu Provincial Science and Technology Program (20JR10RA435)

快速康复与舒适化医疗是未来医学的发展方向和必然趋势,其中疼痛管理是核心环节。外科手术或创伤后的持续性疼痛已成为人们关注的主要焦点,其预防仍然面临着巨大的挑战<sup>[1]</sup>。全球每年有超过 3 亿患者接受手术治疗,其中大约 75% 的患者会经历中至重度的急性术后疼痛,约 10% 的手术患者因术后疼痛控制不佳而发生术后慢性疼痛<sup>[2-3]</sup>。术后慢性疼痛可降低患者术后生活质量,显著增加医疗支出和社会负担,已成为一个重大的公共卫生问题。

睡眠剥夺是指由于各种原因引起的机体睡眠不足,其中异相睡眠剥夺(paradoxical sleep deprivation, PSD)是研究热点之一<sup>[4]</sup>。患者因术前疾病困扰、过度焦虑和对手术的恐惧和阿片类药物的使用经常报告手术前和术后睡眠障碍。围手术

期睡眠障碍是术后慢性疼痛的危险因素<sup>[5]</sup>。然而,常见于手术患者的 PSD 是引起术后痛觉过敏的主要原因之一,对术后疼痛的影响没有得到重视。由于睡眠剥夺引起术后痛觉敏化的发病机制复杂,目前临床上治疗方案多以改善睡眠质量、缓解疼痛为主。越来越多的研究表明,PSD 致术后疼痛敏化与脑源性神经因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)密切相关,BDNF 已成为术后疼痛领域的研究热点。本文对 BDNF 参与 PSD 致术后痛觉敏化的相关研究进展做一综述,对该机制进行深入探讨,以期最大程度地减轻及缓解睡眠剥夺引起的术后疼痛敏化提供新思路。

### 1 BDNF/TrkB 通路概述

BDNF 最初是在 1982 年由 Barde 等<sup>[6]</sup>从猪脑中分离提

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.04.024

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA586); 甘肃省科技计划项目(20JR10RA435)

通信作者: 薛建军, E-mail: xjifei419@126.com

出版日期: 2022-04-20

纯。在人体以内体及成熟体两种形式存在,可由感觉神经元、运动神经元、免疫细胞和小胶质细胞等多种细胞产生<sup>[7]</sup>。BDNF 是中枢神经系统中分布最广的神经营养蛋白,在神经系统的发育中起关键作用,影响神经元细胞分化、凋亡和突触可塑性等<sup>[8-10]</sup>。BDNF 与其受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 结合后,自身产生磷酸化,经过磷酸化的 TrkB 激活下游多种信号传导途径而发挥生物学功能<sup>[11]</sup>。研究表明, BDNF-TrkB 通路在慢性疼痛中发挥着重要作用<sup>[12-14]</sup>。

## 2 睡眠剥夺与术后痛觉敏化有关

良好的睡眠是人类维持生命活动的基础,但由于社会和生活压力的增加,全球约 30% 的人在经受睡眠不足的威胁,睡眠剥夺已成为威胁人类健康的重大问题<sup>[15]</sup>。PSD 与术后疼痛发生密切相关。术后疼痛是急性伤害性疼痛,主要包括切口痛和炎性痛,一般高峰期是术后 24~48 h<sup>[16]</sup>。研究表明,术前睡眠剥夺会影响术后疼痛。Bjurström 等<sup>[17]</sup>研究发现全髋关节置换术前睡眠不佳的患者,在术后第 1 个 24 h 内阿片类药物治疗会增加,且对术后 6 个月的疼痛控制有不利影响。另一项研究观察了 75 名接受大手术的骨科患者的术后睡眠情况,其大多数患者 (89.3%) 在手术部位经历过疼痛,视觉模拟评分 (VAS) 疼痛评分为“4”或“5”(范围从 0 到 10),表示疼痛持续至少 3 d,并主诉这种疼痛通常伴随着极差的睡眠质量<sup>[18]</sup>。术前改善睡眠,可降低患者术后急慢性疼痛的发生率,降低术后疼痛程度,提高患者对术后镇痛满意度<sup>[19-21]</sup>。

## 3 BDNF/TrkB 通路与突触可塑性

长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是突触可塑性的重要表现形式,被证明与慢性疼痛的机制有关<sup>[22-23]</sup>。伤害性感受器可塑性改变引起的外周和中枢敏化是慢性疼痛产生的重要机制<sup>[24]</sup>。中枢敏化即疼痛敏化始于周围神经,涉及脊髓和大脑的一系列神经可塑性变化<sup>[25]</sup>,由参与上行兴奋通路和下行疼痛调节系统的神经递质和神经肽共同调节,在慢性疼痛的发展和维持中扮演着重要角色。谷氨酸是脑内主要的兴奋性神经递质,在上行兴奋性通路中扮演着重要角色。有研究发现睡眠剥夺使谷氨酸浓度增加,可激活谷氨酸-N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体,从而导致突触增强和诱导中枢致敏<sup>[26-27]</sup>。BDNF 是突触可塑性的重要调节因子,是海马和其他脑区 LTP 诱导和维持的主要调节因子<sup>[28]</sup>。不少研究表明,PSD 增加了 BDNF 在脑干结构中的表达,包括桥脑脚被盖和蓝斑下核,提示 BDNF 信号可能与 PSD 后的疼痛过敏有关,脑干结构中 BDNF 表达增多介导疼痛下行易化是其可能机制<sup>[29-31]</sup>。BDNF 表达增加能促进谷氨酸的释放,过量的细胞外谷氨酸通过激活 NMDA 受体诱导神经元死亡<sup>[32]</sup>,破坏大脑中兴奋性和抑制性神经递质之间的平衡, BDNF 过高更容易激活抑制性通路,从而损害 LTP<sup>[33]</sup>。

## 4 BDNF/TrkB 通路参与 PSD 致术后疼痛敏化

近年来,研究发现  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid,

GABA) 能系统的去抑制作用在术后急性疼痛慢性化过程中扮演着重要的角色<sup>[34]</sup>。研究表明, GABA 抑制性功能的发挥主要依赖于神经元内外的氯离子浓度的幅度和方向,细胞膜上的钾氯共转运体-2 (KCC2) 是维持神经元内外氯离子浓度稳定性和动态平衡的主要因素<sup>[35]</sup>。研究证实,炎性痛、神经病理性痛和切口痛可使脊髓水平和背根神经节 BDNF 的分泌增加。在神经病理性疼痛中,脊髓中增加的 BDNF 主要在激活的小胶质细胞中表达<sup>[36]</sup>。而在炎性疼痛模型和足底切口痛模型中, BDNF 的表达主要集中在背根神经节神经元及背角的轴突纤维,二者不同的是在背根神经节中的表达<sup>[37-38]</sup>,表明 BDNF 在手术切口中的独特表达。因此, BDNF 在切口痛中的表达模式不同于神经病理性痛和炎性痛。BDNF 通过激活其受体 TrkB,降低 KCC2 的表达<sup>[39]</sup>,导致细胞内  $Cl^-$  浓度增加, GABA 能神经元的抑制作用减弱,导致神经元兴奋,动物行为上表现为痛觉敏化。此外,在神经损伤或发生炎症的情况下,小胶质细胞衍生的 BDNF 参与 NMDA 受体介导的中枢敏化作用<sup>[40]</sup>。这一机制可能在慢性疼痛的中枢增敏过程中起重要作用。

目前对于睡眠障碍诱发切口疼痛敏化的机制研究基本集中在脊髓水平,脊髓上水平很少有涉及。延髓头端腹内侧部 (RVM) 是下行疼痛调节系统和阿片类药物发挥镇痛作用的一个重要位点<sup>[41]</sup>。作为脑干下行痛觉调制系统的关键中继站, RVM 的功能通过与中脑导水管周围灰质的连接接受来自大脑高级部位的整合信息,并直接投射到脊髓背角的痛觉传递神经元来实现。已有研究表明, RVM 参与疼痛处理和睡眠的调节。BDNF 在调节睡眠中起着重要作用,同时也是外周和中枢神经系统 (CNS) 疼痛传递的关键神经调节剂。张勇等<sup>[42]</sup>研究发现急性睡眠剥夺 24 h 后小鼠海马 BDNF 蛋白表达水平升高,但 48 h 甚至 72 h 后 BDNF 蛋白表达逐渐下降。Li 等<sup>[38]</sup>研究发现脊髓水平 BDNF 表达增加会加重手术切口引起的疼痛超敏反应。Xue 等<sup>[29]</sup>研究发现术前 24 h 的 PSD 明显加重了手术后的疼痛过敏,延长了术后疼痛的持续时间。可能的机制是 PSD 显著增强了足底切口或正常大鼠 RVM BDNF 蛋白的表达水平,即术前 PSD 可能通过 BDNF 信号介导的下行易化作用来加重和延长切口引起的疼痛超敏反应。综上所述,在 PSD 后切口痛模型中, BDNF 在脊髓水平和脊髓上水平均有表达。在脊髓水平, PSD 致术后痛觉敏化的可能机制是 BDNF-TrkB 通路通过激活下游信号通路减弱 GABA 能神经元的抑制作用及 BDNF 参与 NMDA 受体介导的中枢敏化;在脊髓上水平, BDNF 信号介导的下行疼痛调节系统引起痛觉过敏是其可能机制。

## 5 结语

PSD 致术后疼痛敏化及其慢性化发病机制复杂,且目前在临床上没有较好的解决方案。因此,围术期 PSD 和术后急性疼痛及其慢性化的防治仍然是医疗工作者面临的巨大挑战。BDNF 表达增加可通过对疼痛信号传递途径的影响加重手术切口引起的痛觉敏化, BDNF/TrkB 信号通路有可能成为

防治 PSD 致术后急性疼痛及其慢性化的潜在靶点,为术后疼痛和慢性疼痛的治疗提供思路。

### 参考文献

- [1] Ross A, Young J, Hedin R, et al. A systematic review of outcomes in postoperative pain studies in paediatric and adolescent patients: towards development of a core outcome set[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(3): 375-383.
- [2] Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes[J]. *Lancet*, 2015, 385 Suppl 2: S11.
- [3] Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery[J]. *Lancet*, 2019, 393(10180): 1537-1546.
- [4] 周瑾.睡眠剥夺大鼠海马蛋白质组学研究及维生素 C 对其影响[D].石家庄:河北医科大学,2015.  
Zhou J. Proteomics study of Hippocampus in sleep deprived rats and the impact of vitamin C [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [5] Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(2): e70-e80.
- [6] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain[J]. *EMBO J*, 1982, 1(5): 549-553.
- [7] Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4): 565-576.
- [8] Chen SD, Wu CL, Hwang WC, et al. More insight into BDNF against neurodegeneration: anti-apoptosis, anti-oxidation, and suppression of autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 545.
- [9] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 579-593.
- [10] 宋维伟,陈金波,张德福,等.脑源性神经营养因子介导偏头痛慢性化及易感性的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(10): 1422-1424.  
Song WW, Chen JB, Zhang DF, et al. Brain derived neurotrophic factor mediates chronic migraine and its susceptibility[J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(10): 1422-1424.
- [11] Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, et al. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 349: 577406.
- [12] Chen WL, Walwyn W, Ennes HS, et al. BDNF released during neuropathic pain potentiates NMDA receptors in primary afferent terminals[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(9): 1439-1454.
- [13] Li S, Cai J, Feng ZB, et al. BDNF contributes to spinal long-term potentiation and mechanical hypersensitivity via fyn-mediated phosphorylation of NMDA receptor GluN2B subunit at tyrosine 1472 in rats following spinal nerve ligation [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2712-2729.
- [14] Hildebrand ME, Xu J, Dedek A, et al. Potentiation of synaptic GluN2B NMDAR currents by fyn kinase is gated through BDNF-mediated disinhibition in spinal pain processing[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(10): 2753-2765.
- [15] Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases- a review[J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 192-204.
- [16] 中华医学会麻醉学分会.成人手术后疼痛处理专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(9): 911-917.  
The Chinese Society of Anesthesiologists. Expert consensus on pain management after surgery in adults[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2017, 33(9): 911-917.
- [17] Bjurström MF, Irwin MR, Bodelsson M, et al. Preoperative sleep quality and adverse pain outcomes after total hip arthroplasty [J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(7): 1482-1492.
- [18] Büyükyılmaz FE, Şendir M, Acaroğlu R. Evaluation of night-time pain characteristics and quality of sleep in postoperative Turkish orthopedic patients[J]. *Clin Nurs Res*, 2011, 20(3): 326-342.
- [19] 刘萍,方波.术前睡眠障碍对全身麻醉丙泊酚用量和术后睡眠质量的影响[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(6): 822-825.  
Liu P, Fang B. Effect of preoperative sleep disturbance on the consumption of propofol during general anesthesia and postoperative sleep quality[J]. *J Chin Physician*, 2016, 18(6): 822-825.
- [20] Shen SP, Wang YJ, Zhang Q, et al. Improved perioperative sleep quality or quantity reduces pain after total hip or knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(4): 1389-1397.
- [21] Orbach-Zinger S, Fireman S, Ben-Haroush A, et al. Preoperative sleep quality predicts postoperative pain after planned caesarean delivery[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(5): 787-794.
- [22] 侯娜,张力,蒙臣,等.伤害性感受器可塑性在慢性疼痛中的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(5): 950-954.  
Hou N, Zhang L, Meng C, et al. Research progress of nociceptor plasticity in chronic pain [J]. *Med Recapitul*, 2020, 26(5): 950-954.
- [23] Fregoso G, Wang AN, Tseng K, et al. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(5): 479-488.
- [24] Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 18(1): 20-30.
- [25] Leal G, Afonso PM, Salazar IL, et al. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF[J]. *Brain Res*, 2015, 1621: 82-101.
- [26] Zhou LJ, Peng JY, Xu YN, et al. Microglia are indispensable for synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and chronic pain [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(13): 3844-3859.e6.
- [27] He SF, Zhang XP, Qu SG. Glutamate, glutamate transporters, and circadian rhythm sleep disorders in neurodegenerative diseases[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(1): 175-181.
- [28] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1765-1769.
- [29] Xue JJ, Li HL, Xu ZQ, et al. Paradoxical sleep deprivation aggravates and prolongs incision-induced pain hypersensitivity via BDNF signaling-mediated descending facilitation in rats [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2353-2361.
- [30] Garner JM, Chambers J, Barnes AK, et al. Changes in brain-derived

- neurotrophic factor expression influence sleep-wake activity and homeostatic regulation of rapid eye movement sleep[J]. Sleep, 2018, 41(2): zsx194.
- [31] Barnes AK, Koul-Tiwari R, Garner JM, et al. Activation of brain-derived neurotrophic factor-tropomyosin receptor kinase B signaling in the pedunculopontine tegmental nucleus: a novel mechanism for the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep[J]. J Neurochem, 2017, 141(1): 111-123.
- [32] Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(7): 516-525.
- [33] 付蕊,徐桂芝,朱海军,等.经颅磁刺激对学习记忆及大脑神经突触可塑性影响的研究进展[J].生物医学工程学杂志,2021,38(4):783-789.
- Fu R, Xu GZ, Zhu HJ, et al. Research progress on the effect of transcranial magnetic stimulation on learning, memory and plasticity of brain synaptic[J]. J Biomed Eng, 2021, 38(4): 783-789.
- [34] Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity[J]. Mol Cell Neurosci, 2006, 31(1): 70-84.
- [35] 顾伟.激活脊髓 $\alpha 7$ nAChRs对瑞芬太尼诱发大鼠术后痛觉过敏的时长及脊髓背角BDNF/trkB-KCC2信号通路的影响[D].南京:南京医科大学,2017.
- Gu W. Effects of activation of spinal  $\alpha 7$ nAChRs on the duration of postoperative nociceptive hyperalgesia induced by remifentanyl and the BDNF/trkB-KCC2 signaling pathway in the dorsal horn of the spinal cord in rats[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2017.
- [36] Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain[J]. Nature, 2005, 438(7070): 1017-1021.
- [37] Lin YT, Ro LS, Wang HL, et al. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and TrkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 126.
- [38] Li CQ, Xu JM, Liu D, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to the pain hypersensitivity following surgical incision in the rats[J]. Mol Pain, 2008, 4: 27.
- [39] Zhang Z, Wang XX, Wang W, et al. Brain-derived neurotrophic factor-mediated downregulation of brainstem  $K^+Cl^-$  cotransporter and cell-type-specific GABA impairment for activation of descending pain facilitation[J]. Mol Pharmacol, 2013, 84(4): 511-520.
- [40] 薛梦,黄诚.BDNF/TrkB信号通路与神经病理性疼痛的关系研究[J].赣南医学院学报,2020,40(1):14-19.
- Xue M, Huang C. Study on the relationship between BDNF/TrkB signaling pathway and neuropathic pain[J]. J Gannan Med Univ, 2020, 40(1): 14-19.
- [41] 王若曦,蒋涛,焦英甫,等.延髓头端腹内侧区的On细胞和Off细胞在疼痛调节中的作用[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(1):95-98.
- Wang RX, Jiang T, Jiao YF, et al. Role of on-cells and off-cells in the rostral ventromedial medulla in pain modulation[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2019, 39(1): 95-98.
- [42] 张勇,宋赞,孙晓倩,等.睡眠剥夺小鼠海马中BDNF、IL-4变化的研究[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(7):621-624.
- Zhang Y, Song Z, Sun XQ, et al. The changes of BDNF and IL-4 in mice hippocampal tissue of sleep deprivation[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2019, 36(7): 621-624.

收稿日期:2021-10-18 修回日期:2021-12-13 编辑:石嘉莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国临床研究》可直接采用缩略语的常用词汇

按英文缩略语的首字母顺序排列如下:

AFP(甲胎蛋白)	ELISA(酶联免疫吸附试验)	PCR(聚合酶链反应)
AIDS(获得性免疫缺陷综合征)	ESR(红细胞沉降率)	PLT(血小板计数)
ALT(丙氨酸氨基转移酶)	FBG(空腹血糖)	RBC(红细胞计数)
ALP(碱性磷酸酶)	Hb(血红蛋白)	RNA(核糖核酸)
AST(门冬氨酸氨基转移酶)	HBV(乙型肝炎病毒)	ROC曲线(受试者工作特征曲线)
AUC(曲线下面积)	HCV(丙型肝炎病毒)	RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)
BMI(体质指数)	HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)	SCr(血肌酐)
BP(血压)	HIV(人类免疫缺陷病毒)	TC(总胆固醇)
BUN(尿素氮)	HR(心率)	TG(三酰甘油)
CRP(C反应蛋白)	ICU(重症监护病房)	WBC(白细胞)
CT(X线计算机断层扫描)	IFN(干扰素)	WHO(世界卫生组织)
DNA(脱氧核糖核酸)	IL(白细胞介素)	95%CI(95%置信区间)
DSA(数字剪影血管造影)	LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)	
EKG(心电图)	MRI(磁共振成像)	