

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.004

胎儿炎症反应综合征新生儿脐血 NSE、S100B 水平 对脑损伤早期筛查的预测价值*

王晓宇,王成秀[△],陈 聪

重庆市第五人民医院儿科,重庆 400062

摘 要:目的 探讨胎儿炎症反应综合征(FIRS)新生儿脐血神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 钙结合蛋白 B(S100B)水平对脑损伤早期筛查的预测价值。方法 选取 2018 年 12 月至 2019 年 9 月在该院产检且有孕晚期高危因素的产妇分娩的新生儿 60 例作为研究对象,60 例研究对象根据有无 FIRS 分为 FIRS 组(28 例)和非 FIRS 组(32 例)。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脐血 NSE、S100B 水平;研究对象均行新生儿行为神经测定评分(NBNA),并根据足月儿生后 2 周或早产儿矫正胎龄 42 周时 NBNA 评分分别将 FIRS 组及非 FIRS 组分为脑损伤新生儿(NBNA ≤ 37 分)和非脑损伤新生儿(NBNA > 37 分)。使用受试者工作特征曲线分析 FIRS 新生儿脐血 NSE、S100B 水平对脑损伤早期筛查的预测价值。结果 FIRS 组新生儿脐血 NSE、S100B 水平均明显高于非 FIRS 组;FIRS 组较非 FIRS 组脑损伤发生率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平均明显高于非脑损伤新生儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 检验分析可知,FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B 水平呈正相关($r = 0.599, P < 0.05$)。脐血 NSE、S100B 水平预测 FIRS 新生儿发生脑损伤的曲线下面积分别为 0.880、0.839,两者联合预测 FIRS 新生儿发生脑损伤的曲线下面积为 0.962,灵敏度为 92.90%、特异度为 90.70%。结论 FIRS 新生儿脐血 NSE、S100B 水平对脑损伤早期筛查具有重要的预测价值,值得临床推广应用。

关键词:胎儿炎症反应综合征; 神经元特异性烯醇化酶; S100 钙结合蛋白 B; 脑损伤

中图法分类号:R725.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2284-05

The predictive value of cord blood NSE and S100B levels for early screening of brain injury in newborns with fetal inflammatory response syndrome*

WANG Xiaoyu, WANG Chengxiu[△], CHEN Cong

Department of Paediatrics, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China

Abstract: **Objective** To investigate the early screening predictive values of cord blood neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium-binding protein B (S100B) levels for brain injury in newborns with fetal inflammatory response syndrome (FIRS). **Methods** From December 2018 to September 2019, a total of 60 newborns delivered by women who were examined in a hospital and had high risk factors during pregnancy were selected as study subjects. The 60 newborns were divided into FIRS group (28 cases) and non-FIRS group (32 cases) according to whether they had FIRS or not. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of NSE and S100B in cord blood. All subjects underwent Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) score, and FIRS group and non-FIRS group were divided into brain-damaged neonates (NBNA ≤ 37 points) and non-brain-damaged neonates (NBNA > 37 points) according to the NBNA score at 2 weeks postpartum or 42 weeks of corrected gestational age of preterm neonates. Receiver operation characteristic curve was used to analyze the predictive values of cord blood NSE and S100B levels for early screening of brain injury in FIRS newborns. **Results** NSE and S100B levels of cord blood in FIRS group were significantly higher than those in non-FIRS group; The incidence of brain injury in FIRS group was higher than that in non-FIRS group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of cord blood NSE and S100B in the two groups were significantly higher than those in the non-brain-damaged neonates ($P < 0.05$). Pearson test analysis showed that NSE level of FIRS newborns cord blood was positively correlated with

* 基金项目:重庆市南岸区卫生和计划生育委员会科技攻关计划项目(2018-02)。

作者简介:王晓宇,女,主治医师,主要从事小儿神经系统疾病方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:824017894@qq.com。

S100B level ($r=0.599, P<0.05$). The NSE and S100B levels of cord blood predicted the area under the curve of brain injury in FIRS newborns to be 0.880 and 0.839, respectively. The combined NSE and S100B levels predicted the area under the curve of brain injury in FIRS newborns to be 0.962, with a sensitivity of 92.90% and a specificity of 90.70%. **Conclusion** The NSE and S100B levels of cord blood in FIRS newborns have important predictive value for early detection of brain injury, which is worthy of clinical application.

Key words: fetal inflammatory response syndrome; neuron-specific enolase; S100 calcium-binding protein B; brain injury

胎儿炎症反应综合征(FIRS)是指由于胎儿免疫系统被活化而释放大量促炎因子所引起的一种亚临床状态,是全身炎症反应综合征在胎儿时期的特殊表现。FIRS 可导致新生儿多脏器损伤,如脑损伤对新生儿神经系统发育造成不良影响,严重者可形成脑瘫,因此探讨 FIRS 与新生儿脑损伤发生相关因素尤为重要。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种大分子酸性蛋白酶,特异性存在于神经元中,可作为提示神经损伤的理想标志物^[1]。S100 钙结合蛋白 B(S100B)是一种特异性蛋白,主要存在于星形胶质细胞中,其水平变化有利于评估脑损伤的严重程度^[2]。相关研究发现^[3],脑损伤患儿神经元和星形胶质细胞均有不同程度的损伤,近年来关于 NSE、S100B 与脑损伤的关系研究越来越多。鉴于此,本研究通过测定脐血 NSE、S100B 水平,分析 FIRS 新生儿脑损伤发生情况,并探讨 FIRS 新生儿脐血 NSE、S100B 水平对早期脑损伤的临床预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2019 年 9 月在本院产检且有孕期高危因素的产妇分娩的新生儿 60 例作为研究对象。FIRS 诊断标准为胎盘经病理诊断为绒毛膜羊膜炎(HCA)和/或脐血白细胞介素-6(IL-6) $>11.0\text{ pg/L}$ ^[4]。60 例研究对象根据有无 FIRS 分为 FIRS 组(28 例)和非 FIRS 组(32 例)。FIRS 组男 16 例,女 12 例;胎龄 32~39 周,平均

(35.99 ± 3.87)周;出生体质量为 $1\,912\sim3\,491\text{ g}$,平均($2\,384.13\pm396.72$)g。非 FIRS 组男 19 例,女 13 例;胎龄 33~39 周,平均(35.76 ± 3.98)周;出生体质量为 $1\,963\sim3\,510\text{ g}$,平均($2\,418.31\pm401.25$)g。上述两组新生儿性别、胎龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。孕期高危因素纳入标准:(1)孕妇产前或产时发热;(2)宫内感染或慢性宫内缺氧;(3)HCA;(4)早产或早产胎膜早破;(5)Rh 溶血。排除标准:(1)孕妇分娩前伴有妊娠高血压、糖尿病等产科合并症;(2)新生儿分娩时有窒息;(3)新生儿有遗传代谢疾病;(4)新生儿存在神经系统畸形。本研究新生儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 脑损伤评估 鉴于目前尚无评估新生儿脑损伤的公认量表,由两名经验丰富的医师共同采用新生儿行为神经测定评分(NBNA)评估新生儿 20 项行为神经情况,对脑损伤进行早期筛查^[5]。每项行为神经 0、1、2 分,总分 40 分, NBNA ≤ 37 分为异常。本研究根据足月儿生后 2 周或早产儿矫正胎龄 42 周时 NBNA 评分结果分别将 FIRS 组、非 FIRS 组分为脑损伤(NBNA ≤ 37 分)和非脑损伤(NBNA > 37 分)。FIRS 组及非 FIRS 组脑损伤与非脑损伤新生儿性别、胎龄及出生体质量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1、2。

表 1 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿一般资料比较

项目	n	性别[n(%)]		胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)
		男性	女性		
非脑损伤	15	9(60.00)	6(40.00)	36.04 ± 3.56	$2\,414.33\pm406.95$
脑损伤	13	7(53.85)	6(46.15)	35.12 ± 4.28	$2\,536.21\pm413.50$
χ^2/t		0.108		0.280	0.503
P		0.743		0.782	0.619

1.2.2 脐血 NSE、S100B 水平测定 新生儿断脐后,从胎盘端抽取脐静脉血 4 mL,室温条件下静置 10 min,随后在 2 000 r/min 离心机中离心 15 min,分离血清保存于-80 ℃冰箱中待测。使用酶联免疫吸附

试验(ELISA)检测脐血 NSE、S100B 水平,人 NSE、人 S100B 试剂盒均购自重庆塞米克生物科技有限公司,试验步骤参照人 NSE、人 S100B 试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 对数据进行统计

分析。计数资料使用率(%)进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;本研究计量资料数据符合正态分布,且方差齐,使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;使用 Pearson 检验分析 FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B

水平的相关关系;使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析脐血 NSE、S100B 水平对 FIRS 新生儿发生脑损伤早期筛查异常的预测价值; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 2 非 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿一般资料比较

项目	<i>n</i>	性别[<i>n</i> (%)]		胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)
		男性	女性		
非脑损伤	26	15(57.69)	11(42.31)	36.24 $\pm$ 3.97	2 435.17 $\pm$ 398.82
脑损伤	6	4(66.67)	2(33.33)	34.60 $\pm$ 4.12	2 394.26 $\pm$ 408.35
χ^2/t		0.163		0.199	0.226
<i>P</i>		0.687		0.844	0.823

2 结 果

2.1 两组新生儿脑损伤发生情况及脐血 NSE、S100B 水平比较 FIRS 组新生儿脑损伤发生率明显高于非 FIRS 组;脐血 NSE 和 S100B 水平均明显高于非 FIRS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 非 FIRS 组与 FIRS 组新生儿脑损伤发生情况及脐血 NSE、S100B 水平比较

组别	<i>n</i>	脑损伤 [<i>n</i> (%)]	NSE ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	S100B ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)
非 FIRS 组	32	6(18.75)	10.25 $\pm$ 3.14	0.31 $\pm$ 0.09
FIRS 组	28	13(46.43)	19.22 $\pm$ 6.16	0.59 $\pm$ 0.17
χ^2/t		5.287	7.238	8.114
<i>P</i>		0.021	0.000	0.000

2.2 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平比较 FIRS 组脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平均明显高于非脑损伤新生儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平比较($\bar{x}\pm s$, μ g/L)

项目	<i>n</i>	NSE	S100B
非脑损伤	15	14.23 $\pm$ 4.61	0.40 $\pm$ 0.12
脑损伤	13	25.07 $\pm$ 8.24	0.78 $\pm$ 0.25
<i>t</i>		4.374	5.242
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 非 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平比较 非 FIRS 组脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平均明显高于非脑损伤新生儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.4 FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B 水平相关性 Pearson 检验分析可知,FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B 水平呈正相关($r=0.599$, $P<0.05$)。

见图 1。

表 5 非 FIRS 组非脑损伤与脑损伤新生儿脐血 NSE、S100B 水平比较($\bar{x}\pm s$, μ g/L)

项目	<i>n</i>	NSE	S100B
非脑损伤	26	8.69 $\pm$ 2.73	0.24 $\pm$ 0.07
脑损伤	6	17.52 $\pm$ 5.80	0.43 $\pm$ 0.14
<i>t</i>		5.671	4.893
<i>P</i>		0.000	0.000

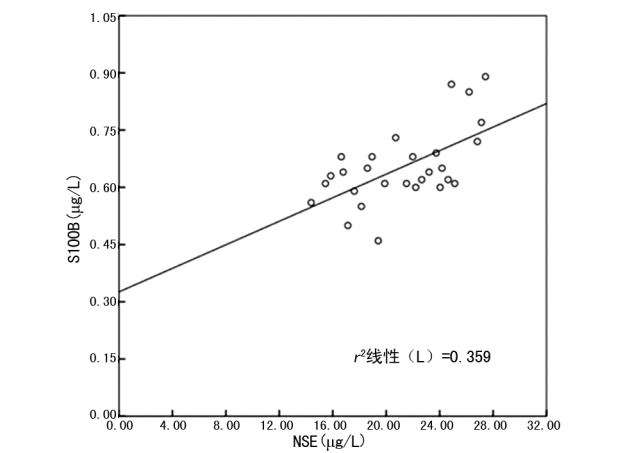


图 1 FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B 水平相关性

2.5 ROC 曲线分析脐血 NSE、S100B 水平对 FIRS 新生儿发生脑损伤早期筛查的预测价值 ROC 曲线分析可知,脐血 NSE 水平预测 FIRS 新生儿发生脑损伤的曲线下面积为 0.880(95%CI 为 0.784~0.976),最佳截断值为 18.21 μ g/L,灵敏度和特异度分别为 82.10%、87.20%;脐血 S100B 水平预测 FIRS 新生儿发生脑损伤的曲线下面积为 0.839(95%CI 为 0.726~0.951),最佳截断值为 0.54 μ g/L,灵敏度和特异度分别为 71.40%、93.40%;脐血 NSE、S100B 水平联合预测 FIRS 新生儿发生脑损伤的曲线下面积为 0.962(95%CI 为 0.922~1.000),灵敏度和特异度分

别为 92.90%、90.70%。见图 2。

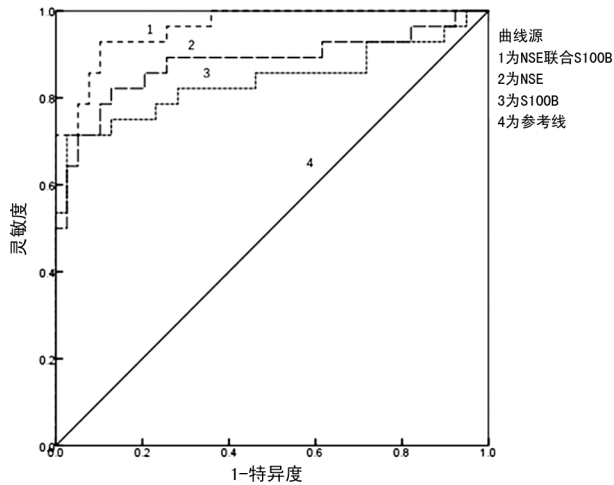


图 2 ROC 曲线分析脐血 NSE、S100B 水平对 FIRS 新生儿发生脑损伤早期筛查的预测价值

3 讨 论

目前尚无确诊新生儿脑损伤早期筛查的行为量表。NBNA 是适合我国新生儿的神经行为测定方法,在临床已经广泛运用数十年,较为成熟,主要反映新生儿的行为能力和脑功能状态。本研究中使用 NBNA 对新生儿进行早期筛查,虽然不能直接明确脑损伤,但对于新生儿脑损伤具有早期筛查价值,并能为早期诊治提供依据^[5]。

FIRS 与宫内感染有关,宫内感染可使胎儿血液中 pH 值明显降低,增加流向胎儿肾上腺及心脏等的血流量,而流向脑部的血流明显减少,极易引起胎儿脑部缺血、缺氧,严重影响胎儿脑部正常发育^[6]。PING 等^[7]研究发现,宫内感染发生后,炎症细胞因子可诱导胶质细胞产生,或刺激一氧化氮(NO)合成,导致神经元坏死,从而导致脑损伤。本研究发现 FIRS 组新生儿脑损伤发生率远高于非 FIRS 组新生儿,提示 FIRS 可能会提高脑损伤发生概率,可能与 FIRS 胎儿机体免疫反应异常有关。因此,研究 FIRS 新生儿脐血 NSE、S100B 水平与脑损伤关系具有一定临床意义。NSE 是烯醇化酶的一种二聚体同工酶,在脑神经组织中广泛存在,其中脑灰质 NSE 丰富,其次为周围神经节、脊髓,脑白质几乎不含 NSE。在正常情况下,血清中 NSE 水平极低,但当脑神经细胞受损时,部分神经元细胞出现坏死现象,NSE 透过受损的血脑屏障进入血液^[8]。研究发现脑损伤越重,坏死的神经元细胞越多,血清 NSE 水平越高,因此 NSE 可作为判断脑损伤程度的有效指标^[9]。尉娜等^[10]研究报道,病毒性脑炎患儿脑脊液中 NSE 水平远高于对照组患儿,且重症组病毒性脑炎患儿脑脊液中 NSE 水平明显高于轻症组患儿,提示脑脊液中 NSE 水平可作为早期评估病毒性脑炎患儿病情程度的重要指标之一。

李晶等^[11]研究发现,手足口病患儿血清 NSE、S100B 水平均远高于健康儿童,两者联合预测重症手足口病的价值高于单独诊断。本研究结果发现,FIRS 组新生儿脐血 NSE 水平远高于非 FIRS 组新生儿,与尉娜等^[10]、李晶等^[11]研究结果类似,提示脐血 NSE 水平可能与 FIRS 发生有关。本研究结果提示,脐血 NSE 水平可能参与 FIRS 新生儿脑损伤发病过程。此外,ROC 曲线分析发现,脐血 NSE 水平超过 18.21 $\mu\text{g/L}$ 时,FIRS 新生儿发生脑损伤的危险性相对较大,提示脐血 NSE 水平可在一定程度上预测 FIRS 新生儿是否发生脑损伤,但其灵敏度、特异度稍低,单独诊断临床应用价值不高。

S100B 属于 S100 蛋白家族,是一种酸性钙结合蛋白,特异性存在于脑神经系统中^[12]。正常情况下,血清 S100B 水平较少且相对稳定,但当胶质细胞受损后,S100B 可通过受损的血-脑脊液屏障释放到血液中,使血清 S100B 水平明显升高,且其半衰期较短,提示通过观察血清 S100B 水平变化有利于早期诊断脑损伤^[13]。刘巍等^[14]研究报道,窒息新生儿静脉血 S100B 水平远高于对照组,且窒息时间越长,静脉血 S100B 水平越高,脑损伤也越严重,提示 S100B 对窒息新生儿脑损伤具有一定早期诊断价值。裘艳梅等^[15]研究发现,脑损伤早产儿血清 S100B 水平明显高于非脑损伤早产儿,且在生后第 1 天测定血清 S100B 水平有利于早期预测脑损伤发生情况。本研究中,与非 FIRS 组新生儿相比,FIRS 组新生儿脐血 S100B 水平明显升高,与刘巍等^[14]研究结果相似,提示脐血 NSE 水平可能参与 FIRS 发生。进一步研究发现,FIRS 组及非 FIRS 组脑损伤新生儿脐血 S100B 水平明显高于非脑损伤新生儿,与裘艳梅等^[15]研究结果基本一致,提示脐血 S100B 水平升高可能与 FIRS 新生儿脑损伤发生有关。相关性分析发现,FIRS 新生儿脐血 NSE 水平与 S100B 水平呈正相关,提示两者可能相互作用参与 FIRS 新生儿脑损伤发展进程。本研究还发现,脐血 S100B 水平对 FIRS 新生儿发生脑损伤的预测价值低于脐血 NSE 水平,且灵敏度较低,易漏诊,不利于早期诊断脑损伤,单独使用无临床应用优势;而脐血 NSE、S100B 水平联合诊断灵敏度明显提高,特异度也较高,提示两者联合检测更有助于早期预测 FIRS 新生儿脑损伤发生情况,以指导临床早期进行干预,减少脑损伤发生率。

综上所述,早期检测 FIRS 新生儿脐血 NSE、S100B 水平对预测脑损伤发生具有重要指导意义,以期早期防治提供新思路。

参考文献

[1] ZHANG X H,ZHANG B L,GUO S M,et al. Clinical signifi-

- cance of dynamic measurements of seric TNF- α , HMGB1, and NSE levels and aEEG monitoring in neonatal asphyxia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19):4333-4339.
- [2] PENG Q L, TAO S H, YU N, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(1):1-9.
- [3] KANAVAKI A, SPENGOS K, MORAKI M, et al. Serum levels of S100b and NSE proteins in patients with non-transfusion-dependent thalassemia as biomarkers of brain ischemia and cerebral vasculopathy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):2724-2731.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:39-40.
- [5] 陈光福, 栾佐. 婴幼儿脑损伤神经修复治疗专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10):7-14.
- [6] MAISONNEUVE E, GAREL C, FRISZER S, et al. Fetal brain injury associated with parvovirus B19 congenital infection requiring intrauterine transfusion[J]. Fetal Diagn Ther, 2018, 20(1):1-11.
- [7] PING T, GUANG H, LING H. The effects of rhEPO intervention for perinatal intrauterine herpes virus infection on preventing brain injury in preterm infants[J]. Exp Ther Med, 2017, 15(1):271-275.
- [8] SHI L M, CHEN R J, ZHANG H, et al. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures[J]. Childs Nerv Syst, 2017, 33(5):1-7.
- [9] MERCIER E, TARDIF P A, CAMERON P A, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. Brain Injury, 2018, 32(1):29-40.
- [10] 尉娜, 王建平, 王家勤, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液水通道蛋白 4、基质金属蛋白酶-9 及神经元特异性烯醇化酶水平变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(5):388-389.
- [11] 李晶, 刘瑞海, 单若冰. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶预测手足口病严重程度价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2):182-187.
- [12] BALLESTEROS M A, RUBIOLOPEZ M I, SAN M M, et al. Serum levels of S100B from jugular bulb as a biomarker of poor prognosis in patients with severe acute brain injury[J]. J Neurol Sci, 2018, 385(1):109-114.
- [13] THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir, 2017, 159(2):209-225.
- [14] 刘巍, 王智新, 李茜嫻. 高迁移率族蛋白 1 和星形胶质原性蛋白与新生儿窒息后脑损伤关系的研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1):107-109.
- [15] 裴艳梅, 侯洪涛, 王伟, 等. 血清髓鞘碱性蛋白、S100B 及血气分析在早产儿脑损伤早期诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8):120-123.

(收稿日期:2019-12-24 修回日期:2020-06-15)

(上接第 2283 页)

- trial[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(3):396-404.
- [2] 刘媛, 林轶聪, 张伟, 等. 云克治疗糖皮质激素性骨质疏松模型大鼠的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8):829-833.
- [3] 胡秀芳, 史素琴, 徐涛. 云克联合中药治疗类风湿关节炎的疗效观察[J]. 四川中医, 2005, 23(6):39-40.
- [4] ZHU L, WEI W, ZHENG Y Q, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on joint damage in rat collagen-induced arthritis[J]. Inflamm Res, 2005, 54(5):211-220.
- [5] WYSHAM K D, SHOBACK D M, IMBODEN J B, et al. Association of high anti-cyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(7):961-969.
- [6] 李乃谦. 探讨白芍的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(20):137-138.
- [7] NAKAZAKI S, MURAYAMA T, KATO S. Efficacy and safety of low-dose mizoribine pulse therapy in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an insufficient response to methotrexate retrospective study[J]. Clin Rheu Res, 2011, 23(2):88-94.
- [8] WOLSTENCROFT P W, CASCIOLA-ROSEN L, FIORENTINO D F. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis[J]. JAMA, 2018, 154(10):1199-1203.
- [9] 巴哈尔古丽·力提甫, 史睿. 白芍总苷治疗类风湿关节炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(3):224-227.
- [10] ROGERIO P, PAULO M, FABIO B. Adverse effects of immunosuppressant drugs upon airway epithelial cell and mucociliary clearance: implications for lung transplant recipients[J]. Drugs, 2013, 11(1):1157-1169.

(收稿日期:2019-10-29 修回日期:2020-05-12)