

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.037

变应性鼻炎免疫治疗的研究进展

刘蓉蓉, 聂丽华 综述, 杨 欣 审校

重庆北部宽仁医院耳鼻喉科, 重庆 401120

关键词: 变应性鼻炎; 抗体; 趋化因子受体**中图分类号:** R765.21**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2021)21-3201-04

变应性鼻炎(AR)为临床常见疾病,患者以鼻痒、阵发性喷嚏、多清涕、鼻阻为主要临床表现,可合并变应性结膜炎、变应性哮喘等多种疾病,严重影响患者生活质量,甚至危及生命。目前临床治疗手段非常有限,以药物控制为主,但难以解决部分患者疗效不佳及停药后复发问题。免疫治疗是在探讨 AR 发病机制的基础上,力图阻断变态反应病理机制中的一个或多个有效环节,从而发挥治疗作用。免疫治疗是目前最具前景和最值得期待的研究方向。本文重点综述各细胞因子抗体在 AR 治疗中的作用和相关分子机制,希望能为 AR 免疫治疗的临床应用提供理论依据。

1 肿瘤坏死因子(TNF)- α 抗体

TNF- α 是一种多功能炎症细胞因子,主要由单核-巨噬细胞通过免疫球蛋白(Ig)E 依赖的方式产生并释放,可促使 Th 细胞向 Th2 方向分化,导致 Th1/Th2 分泌的细胞因子失衡,诱导由免疫球蛋白(Ig)E 介导的 I 型变态反应,是 AR 治疗研究的靶点之一^[1]。唐桥斐等^[2]采用腹腔注射及鼻腔滴注卵清蛋白(OVA)的方法成功建立 AR 小鼠模型。实验组小鼠鼻腔滴入 TNF- α 单克隆抗体,并对小鼠进行行为学评分。建模成功后处死小鼠,取其鼻腔分泌物及鼻黏膜组织进行苏木精-伊红染色观察细胞形态学变化, TUNEL 原位末端标记法观察细胞凋亡情况,并采用酶联免疫吸附试验检测鼻黏膜液中 TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IgE 的表达水平,蛋白质印迹法检测核因子(NF)- κ B p65、NF- κ B 抑制蛋白及凋亡相关蛋白水平变化。结果发现,实验组小鼠的鼻腔黏膜炎性反应明显减轻,组织切片中无明显腺体增生和嗜酸性粒细胞浸润,凋亡细胞数量较对照组明显减少。此外, TNF- α 、IL-1 β 、IgE 水平均降低, NF- κ B p65、cleaved caspase-3、Bax 相对表达水平降低($P < 0.01$), NF- κ B 抑制蛋白与 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白相对表达水平升高($P < 0.01$)。TNF- α 抗体能有效减少鼻黏膜中嗜酸性粒细胞的数量和趋化因子的表达,并抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减低特异性变态反应,进而对 AR 起

到治疗作用,这一结论已得到相关研究证实^[3]。

自噬是真核生物细胞内程序性死亡的一种特殊方式,在多种生物学过程中发挥重要作用^[4]。AR 大鼠鼻黏膜上皮细胞中存在线粒体自噬现象^[5],应用自噬抑制剂 3-甲基嘌呤可显著改善 OVA 诱导的哮喘小鼠肺组织的病理学变化,降低肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞数量^[6],说明自噬参与了变态反应炎症的发生和发展,但具体机制尚不明确。张爽等^[7]的研究结果显示,AR 小鼠鼻黏膜组织中 LC3B II/I、Beclin-1、ATG5 及 ATG7 的表达水平较对照组升高, p62 的表达水平降低,进一步证实了细胞自噬参与了 AR 的发病机制。而采用 TNF- α 单克隆抗体干预后,上述细胞因子的表达水平明显降低, p62 的表达水平明显升高。自噬抑制剂 3-甲基嘌呤和激活剂西罗莫司的相反作用,更进一步证实了 TNF- α 单克隆抗体对 AR 小鼠的治疗作用可能同降低细胞自噬水平有关。

2 IL-17/IL-6 抗体

董庆喆等^[8]的研究方法与唐桥斐等^[2]相似,通过小鼠腹腔注射及鼻腔滴注 OVA 建立 AR 模型成功后,在每次鼻腔激发之前的不同时间给予生理盐水和不同剂量的 IL-17 mAb 滴鼻和(或)腹腔注射,进而对小鼠进行行为学评分,用迪夫快速染色液法观察鼻腔灌洗液中嗜酸性粒细胞浸润情况,酶联免疫吸附试验检测血清及鼻腔灌洗液中 IL-6、IL-10 水平,鼻黏膜组织行甲苯胺蓝染色观察肥大细胞数量及脱颗粒情况。研究表明, F 组小鼠(于每次 OVA 鼻腔激发前 4 h 给予 5 μ g IL-17 mAb 腹腔注射)行为学评分(挠鼻及喷嚏次数),以及鼻腔灌洗液中嗜酸性粒细胞数均少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-17A 是 Th17 细胞分泌的主要细胞因子,可诱导 IL-6、IL-8 等细胞因子的合成和分泌,是一种致炎细胞因子^[9],在变态反应疾病的发生发展中起重要作用。高剂量的(5 μ g)IL-17 mAb 腹腔注射处于激发阶段的 AR 小鼠,促使 AR 小鼠血清中 IL-6 水平降低,而血清中及鼻腔灌洗液中 IL-10 水平升高,这些细胞因子的水平变化可能是通过抑制 Th17,从而促进 Treg 的分化,

进而对变态反应产生抑制作用。该研究证实了 IL-17 单克隆抗体对 AR 具有治疗作用,但并未给出推荐的剂量和给药途径,尚有待进一步研究。

IL-6 主要由淋巴细胞及巨噬细胞等多种免疫细胞产生,既是促炎因子又是抑炎因子。它是感染性疾病、关节炎、肿瘤等疾病处于急性期时的一种重要炎症介质。IL-6 水平与疾病治疗效果密切相关^[10]。刘阳等^[11]的研究证实 IL-6 抗体对 AR 小鼠有明确的治疗作用;在激发阶段鼻腔给予 IL-6 抗体后,小鼠鼻腔灌洗液中 Th2 细胞的标志性细胞因子 IL-4 水平明显降低,而 Th1 细胞的标志性细胞因子干扰素- γ 没有明显变化,提示 IL-6 抗体可能通过直接或间接抑制 Th2 细胞因子分泌,从而抑制变态反应,具体机制尚有待进一步研究。

3 IgE 单克隆抗体

奥马珠单抗抗体是目前最具代表性的 IgE 单克隆抗体,是通过杂交瘤技术获取的重组人源化 IgE 单克隆抗体。为了避免发生药敏反应,人为去除了抗原决定区,仅保留与 IgE 结合的互补决定区,奥马珠单抗抗体具有高 IgE 特异性和结合力,但仅与游离 IgE 结合,以避免受体交联和相关炎症细胞的激活,这是其安全性的重要保证。除了细胞免疫之外,因为奥马珠单抗抗体能与 B 淋巴母细胞和记忆 B 淋巴细胞膜表面的 IgE 结合,因此对体液免疫也有一定的抑制作用。目前,奥马珠单抗抗体主要用于 12 岁以上中、重度变应性哮喘的第五级治疗^[12-13],但其对 AR 的治疗作用也正日益受到关注。

奥马珠单抗抗体的治疗效果具有剂量依赖性,给药剂量取决于患者治疗前的体质量和血清 IgE 水平,当奥马珠单抗抗体的剂量达到基础 IgE 水平的 15 倍以上时,即可迅速降低血清中游离 IgE 的水平,进而对变应性哮喘和 AR 起到显著的治疗效果,尤其对中、重度 AR 治疗效果更佳。但奥马珠单抗抗体起效缓慢,至少需要 28 周的时间,对于急性哮喘和鼻炎发作的患者而言,给药周期过长。而且奥马珠单抗抗体的疗效与血清游离 IgE 水平密切相关,所以在临床症状缓解后不能骤然停药,否则将引起血清游离 IgE 水平骤然升高,从而导致哮喘和鼻炎复发并加重,甚至引发生命危险。奥马珠单抗抗体总体耐受性良好,常见不良反应有头痛、上呼吸道感染、注射部位红肿等,常可自行消退,目前尚未见药物过敏等严重不良反应的报道,临床应用前景广阔^[14]。

奥马珠单抗抗体的安全性在其他研究中也得到证实,LIAO 等^[15]报道 2 例接受奥马珠单抗抗体治疗的妊娠期慢性自发性荨麻疹患者,并回顾分析 11 例妊娠期接受奥马珠单抗抗体治疗患者的公开资料。结论是所有患者的慢性自发性荨麻疹得到有效

控制,孕期无明显不良反应,并最终产下健康婴儿。

利格列珠单抗抗体是人源化 IgE 抗体,与 IgE 结合的亲和力高于奥马珠单抗抗体。TRISCHLER 等^[16]的多中心、随机、双盲研究证实,利格列珠单抗抗体对轻度过敏性哮喘患者吸入和皮肤过敏源激发反应的疗效大于奥马珠单抗抗体,但对于大剂量吸入皮质激素联合长效 β_2 -激动剂未得到充分控制的重症哮喘患者,利格列珠单抗抗体并未显示出优于安慰剂或奥马珠单抗抗体的优势。

4 趋化因子受体抗体

趋化因子是由成纤维细胞、单核细胞、淋巴细胞、上皮细胞、激活的血小板等分泌的一类小分子分泌型蛋白质,由 70~100 个氨基酸组成。其主要作用是通过与趋化因子受体结合,趋化各类炎症细胞在局部聚集,从而引发炎症反应,如 AR 患者的鼻黏膜组织切片中可以见到大量的嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞浸润,且都处于活化状态。与 AR 的发病关系较密切的趋化因子是 CCL 和 CXCL 两类。

Rantes/CCL5 是 CCL 家族中的一种趋化嗜酸粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化因子。Rantes 在 AR 鼻黏膜组织匀浆中的水平明显高于正常鼻黏膜组织,实时荧光定量 PCR 检测也证实 Rantes 的 mRNA 表达明显升高。应用 Rantes 受体拮抗剂 AOP-Rantes 可以有效阻止嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞在鼻黏膜的局部聚集,从而减轻鼻炎症状。Eotaxin 也是属于 CCL 家族,由 73 个氨基酸组成,是一种嗜酸粒细胞特异性趋化因子。HANAZAWA 等^[17]对 9 例 AR 患者采用 Eotaxin 喷鼻,结果诱发典型的 AR 症状,鼻腔灌洗液中发现大量嗜酸性粒细胞,而在鼻腔灌洗液和鼻黏膜中淋巴细胞、嗜碱粒细胞和巨噬细胞的数量并无改变,因此推测 Eotaxin 是嗜酸粒细胞特异性趋化因子,与 AR 发病有着密切的关系。Eotaxin 可以动员骨髓中的嗜酸性粒细胞入血,促进嗜酸性粒细胞与内皮细胞黏附,增加血管通透性,使其得以在局部组织聚集,并活化局部组织的嗜酸性粒细胞,释放炎症因子而引发变态反应。

单核细胞趋化蛋白(MCPs1-5)也是一种 CCL 类趋化因子,其中与 AR 有关的亚型主要是 MCP-1、MCP-3、MCP-4。组胺能诱导 AR 患者鼻黏膜中 CCL 类趋化因子(包括 MCP-1、MCP-3、Eotaxin、Rantes)的表达,而这些趋化因子又促进炎症细胞在局部聚集,进一步释放组胺等炎症递质,如此形成恶性循环,导致 AR 加重和反复发作。

所有的趋化因子都是通过与其相应的趋化因子受体结合而发挥作用。具有抗原提呈作用的树突状细胞表面表达 CCR7,通过与 CCL21 结合,促使树突状细胞从淋巴结游走并聚集到炎症局部,Th0 细胞接

触到树突状细胞提呈的变应原后,分化为 Th2 细胞,导致 Th2 与 Th1 细胞失衡。Th2 细胞表面主要表达 CCR4 和 CCR8,而 Th1 细胞表面主要表达 CXCR3 和 CCR5。Th2 细胞通过产生 IL-4 和 IL-13,诱导 B 淋巴细胞分化产生抗原特异性 IgE,IgE 及其特异性高亲和力受体 FcεRI 在肥大细胞、嗜酸性粒细胞表面结合,完成过敏反应的致敏阶段,当机体再次接触过敏源时,过敏源直接与致敏细胞膜上的受体 FcεRI 结合,产生 IgE 交联,激活下游信号通路,诱发瀑布式级联变态反应,使机体出现严重的过敏症状^[18]。

嗜酸粒细胞是呼吸道过敏性疾病中的主要效应细胞,其表面主要表达 CCR3 和 CCR1,以 CCR3 为主。CCR3 能与多种 CCL 类趋化因子结合,包括 Rantes、Eotaxin、MCP-1、MCP-3 等,是介导嗜酸粒细胞到达炎症局部的主要趋化因子受体,在 AR 的发病机制中起重要作用。有研究证实,抗原激发后嗜酸性粒细胞、CD34⁺、CD34⁺/CCR3⁺在哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液、外周血骨髓悬液中有不同程度的升高^[18]。模型组小鼠的肺泡灌洗液中 Eotaxin 水平在抗原激发后 6 h 与对照组相比有明显升高^[19]。抗-CCR3 单克隆抗体可能成为 AR 免疫治疗中重要的研究方向。

CCR3 主要位于细胞质中的内质网等细胞内膜系统中^[20]。CCR3 可以与 CCL11、CCL24、CCL26 等多种趋化因子结合,其中对 CCL11 亲和力最大^[21]。CCR3 由胞外 N-末端、7 个跨膜 α 螺旋(TM 核心)、胞内 C-末端、3 个胞内环和胞外环组成。趋化因子与胞外 N-末端及胞外环结合后,诱导 CCR3 发生变构和磷酸化,激活 PI3K 信号通路,从而激发 ERK1/2、PI3Kγ 等多种下游信号通路发生作用^[22]。CCR3 主要通过自分泌的 Eotaxin 结合,诱发嗜酸性粒细胞原位造血,即诱导 CD34⁺、CD38⁺等多种骨髓干细胞向嗜酸性粒细胞分化并向炎症部位聚集,进而通过胞吐作用、零碎脱颗粒、细胞溶解等多种方式进行脱颗粒,释放嗜酸粒细胞阳离子蛋白、嗜酸粒细胞过氧化物酶、嗜酸粒细胞源神经毒素、主要碱性蛋白等多种炎症介质^[23-25],破坏细胞膜磷脂双分子层的完整性,从而损伤气道上皮,导致气道高反应,还可以通过合成白三烯诱发剧烈的气道收缩,最终导致变态反应性病理改变和临床症状^[26]。

肥大细胞也是变态反应的主要效应细胞之一,由骨髓中表达 CD34⁺、CD117⁺和 CD13⁺的多能祖细胞分化而成。根据肥大细胞分泌颗粒的特异性及蛋白酶差异,将人类肥大细胞分为 MCT 和 MCTC 两种亚型,后者主要存在于皮肤及黏膜下层。在接触过敏源后,肥大细胞升高 Eotaxin-1 的表达,其 N-末端丝氨酸残基可与 CCR3 特异性定向结合,CCR3 通过激活 G 蛋白释放 FcεRIa 亚基,然后将其耦合到磷脂酰肌

醇 3-激酶 γ 并扩增变应原刺激的 Ca²⁺ 内流,刺激肥大细胞脱颗粒。FcεRI 的四聚体与 IgE 结合的高亲和力及缓慢解离的特点,决定其在速发过敏反应中的关键作用,也是肥大细胞持续致敏和对过敏源易感的基础^[27]。CCR3 抗体能有效阻断上述信号传导通路,在各种变态反应性疾病中起到治疗作用。CCR3 基因敲除或应用 CCR3 抑制剂 AXP1275 均可明显抑制 AR 小鼠鼻黏膜内嗜酸性粒细胞脱颗粒过程、IgE 表达等^[28]。

5 小 结

变态反应机制复杂,涉及多种细胞因子和信号传导通路,对其分子机制的探讨是治疗变态反应性疾病的基础和关键。目前针对不同环节的免疫治疗研究已经取得诸多进展,但部分分子机制尚未完全阐明,距离临床应用尚有漫长的道路,需要更加深入的研究和思考。

参考文献

- [1] LISBOA R A, ANDRADE M V, CUNHA-MELO J R. Toll-like receptor activation and mechanical force stimulation promote the secretion of matrix metalloproteinases 1, 3 and 10 of human periodontal fibro-blasts via p38, JNK and NF-κB[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(6): 731-739.
- [2] 唐桥斐,张爽,程阳,等. TNF-α 单克隆抗体对小鼠变应性鼻炎的治疗作用及机制研究[J]. 上海交通大学学报, 2015, 35(9): 1270-1285.
- [3] KIM H Y, HAN N R, KIM H M, et al. The iron chelator and anticancer agent Dp44mT relieves allergic inflammation in mice with allergic rhinitis[J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1744-1754.
- [4] LIU K, ZHANG L, ZHAO Q, et al. SKP2 attenuates NF-κB signaling by mediating IKKβ degradation through autophagy[J]. J Mol Cell Biol, 2018, 10(3): 205-215.
- [5] 董明,陈小婉,席克虎,等. 18β-甘草次酸对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜上皮细胞线粒体的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2014, 28(3): 1-6.
- [6] LIU J N, SUH D H, TRINH H K, et al. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(7): e243.
- [7] 张爽,闫智永,王嶝,等. 肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体对变应性鼻炎小鼠自噬影响的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(7): 517-523.
- [8] 董庆喆,谷海燕,张念凯,等. 白介素 17 单克隆抗体对变应性鼻炎小鼠气道炎症的作用[J]. 医学信息, 2019, 32(19): 58-62.
- [9] MORAN E M, MASTAGLIA F L. The role of interleukin-17 in immune-mediated inflammatory myopathies and possible therapeutic implications[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(11): 943-952.

- [10] FAUSTINO L, DA-FONSECA D M, TAKENAKA M C, et al. Regulatory T cells migrate to airways via CCR4 and attenuate the severity of airway allergic inflammation[J]. J Immunol, 2013, 190(6): 2614-2621.
- [11] 刘阳, 余海静, 王男, 等. 抗 IL-6 抗体治疗小鼠变应性鼻炎的作用的研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(28): 5401-5404.
- [12] 刘璐, 刘东海, 王燕侠, 等. 奥马珠单抗治疗儿童中重度难治性过敏性哮喘的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(4): 291-297.
- [13] 吴雪, 张彩苹. 奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(3): 285-288.
- [14] 邱昕, 王洪田. 奥马珠单抗治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(2): 166-168.
- [15] LIAO S L, YU M, ZHAO Z T, et al. Case report: omalizumab for chronic spontaneous urticaria in pregnancy. *frontiers in immunology* [J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 1-4.
- [16] TRISCHLER J, BOTTOLI I, JANOSCH R, et al. Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(3): e1255.
- [17] HANAZAWA T, ANTUNI J D, KHARITONOV S A, et al. Intranasal administration of eotaxin increase nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(1): 58-64.
- [18] NAKASHIMA C, OTSUKA A, KITO H A, et al. Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(1): 100-107.
- [19] 李小波, 张蓉映, 王斌梁. 哮喘小鼠 CD34⁺ 祖细胞和嗜酸性粒细胞的动态变化及其与 CCR3/Eotaxin 表达的关系 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1261-1264.
- [20] ZHU X, LIU K, WANG J, et al. C-C chemokine receptor type 3 gene knock out alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulating the expression of eosinophil granule proteins and immune factors [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3780-3790.
- [21] SONG Y, GE B, LAO J, et al. Regulation of the oligomeric status of CCR3 with binding ligands revealed by single-molecule fluorescence imaging [J]. Biochemistry, 2018, 57(5): 852-860.
- [22] 刘琴琴, 朱新华. 趋化因子受体 3 (CCR3) 在鼻息肉发病机制中的作用 [J]. 中国医学文摘耳鼻咽喉科学, 2019, 34(6): 434-438.
- [23] LEE L Y, GU Q, LIN A H, et al. Airway hypersensitivity induced by eosinophil granule-derived cationic proteins [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019, 57(1): 101804.
- [24] TSUDA T, MAEDA Y, NISHIDE M, et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity [J]. Int Immunol, 2019, 31(1): 33-40.
- [25] SHAMRI R, YOUNG K M, WELLER P F. Rho and Rac, but not ROCK, are required for secretion of human and mouse eosinophil-associated RNases [J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(2): 190-198.
- [26] 唐思艺, 朱新华. CCR3 基因在呼吸道过敏性疾病中对相关炎症细胞的作用研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 35(1): 80-83.
- [27] 彭海森. 肥大细胞在变应性鼻炎发病机制中的应用研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(2): 157-160.
- [28] VARRICCHI G, BAGNASCO D, BORRIELLO F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016, 16(2): 186-200.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-05-09)

(上接第 3193 页)

- [4] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间 [J]. 中国卫生标准管理, 2013, 4(1): 17-21.
- [5] 时亚丽, 康俊萍, 罗太阳, 等. 三种生物标志物与心力衰竭患者预后的关系 [J]. 中国医药, 2017, 12(7): 970-974.
- [6] 罗玉兰, 叶久明, 胡世蓉, 等. 动态心电图与心肌损伤标志物诊断急性病毒性心肌炎的价值 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(3): 293-297.
- [7] BLANKENBERG S, SALOMAA V, MAKAROVA N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarcARE consortium [J]. Eur Heart J, 2016, 37(30): 2428-2437.
- [8] CASAS-TINTO S, MARAVER A, SERRANO M, et al. Troponin-I enhances and is required for oncogenic overgrowth [J]. Oncotarget, 2016, 7(33): 52631-52642.
- [9] MEWTON N, DERNIS A, BRESSON D, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 16(10): 696-703.
- [10] 曾纪扬, 李北坤, 巫秋萍. 肌钙蛋白 I 与儿童病毒性心肌炎的临床研究价值分析 [J]. 医学检验与临床, 2015, 26(1): 42-44.
- [11] 黄晶, 李国慧, 黄慧, 等. 病毒性心肌炎与支原体肺炎患儿心肌损伤标志物水平的检验意义 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(17): 3329-3333.
- [12] 严虹, 洪素华. 心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶及高敏 C 反应蛋白检测与儿童病毒性心肌炎诊断的临床研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(12): 28-30.

(收稿日期: 2021-02-08 修回日期: 2021-06-13)