

他克莫司联合红光对脂溢性皮炎的疗效及其对皮肤生理参数和炎性因子的影响

王丹 叶俊儒 陈力 陈灿 陈静

摘要 目的 探讨他克莫司联合红光对脂溢性皮炎的疗效及其对皮肤生理参数和炎性因子的影响。**方法** 选取 2011 年 10 月 ~ 2016 年 3 月在成都医学院第一附属医院接受诊治的 74 例脂溢性皮炎患者为研究对象,依据治疗方案的不同将患者分为他克莫司组(单独组)和他克莫司 + 红光治疗组(联合组),每组各 37 例。单独组患者予以 0.03% 他克莫司乳膏,每日 2 次,联合组患者在此基础之上加用红光照射,疗程共 4 周。分别比较两组患者的临床疗效、皮肤生理参数和炎性因子水平的改变。**结果** 单独组患者的治疗有效率为 70.27% (26/37),显著低于联合组的 91.89% (34/37) ($\chi^2 = 5.638, P = 0.018$) ; 联合组的复发率为 5.41% (2/37),明显低于单独组的 21.62% (8/37) ($\chi^2 = 4.163, P = 0.041$),而且联合组真菌镜检阴性率明显高于单独组 ($P < 0.05$),但两组患者不良反应发生率和马拉色菌检出密度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 治疗后两组患者皮肤含水量和 pH 值显著增加,TEWL、皮脂分泌率和 IFN - γ 水平明显降低,而且联合组皮肤含水量、皮脂分泌率、TEWL 和 IFN - γ 的改善程度均优于单独组 ($P < 0.05$) ; 但治疗前后两组患者的 IL - 6、IL - 8 和 TNF - α 的水平比较差异均无统计学意义差别 ($P > 0.05$) 。**结论** 他克莫司联合红光可显著提高脂溢性皮炎的临床疗效,增加皮肤含水量,降低皮脂分泌率、TEWL 和 IFN - γ 水平。

关键词 他克莫司 红光照射 脂溢性皮炎 炎性因子

中图分类号 R454.2;R758.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.023

Curative Effect of Combination of Tacrolimus and Red Light Irradiation on the Treatment of Seborrheic Dermatitis and Their Influences on the Skin Physiological Parameters and Inflammatory Factors. Wang Dan, Ye Junru, Chen Li, et al. Department of pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Sichuan 610500, China

Abstract Objective To investigate the curative effect of combination of tacrolimus and red light irradiation in the treatment of seborrheic dermatitis and their influences on the skin physiological parameters and inflammatory factors. **Methods** The 74 cases of seborrheic dermatitis in the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College were selected as the research object from October 2011 to March 2016. Patients were randomly divided into tacrolimus group (single group) and tacrolimus plus red light irradiation group (combined group) according to the different treatments, and each group had 37 cases. Patients in the single group were treated with 0.03% tacrolimus cream, twice a day, and red light irradiation was further added for treating patients in the combined group. The course of treatment lasted for 4 weeks. The clinical efficacy, skin physiological parameters and inflammatory factors were compared between the two groups.

Results The effective rate of single group was 70.27% (26/37), showing significantly lower than that of combination group at 91.89% (34/37) ($\chi^2 = 5.638, P = 0.018$). The recurrence rate of the combination group was 5.41% (2/37), which was significantly lower than that of the single group at 21.62% (8/37) ($\chi^2 = 4.163, P = 0.041$). Moreover, the negative rate of the combination group was significantly higher than that of the single group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the incidence of adverse reactions and malassezia detection density between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the skin water and pH value were increased, while the TEWL, sebum secretion rate and levels of IFN - γ were decreased significantly in the two groups, and the improvement of skin moisture, sebum secretion rate, TEWL and IFN - γ were all better than those of single group ($P < 0.05$). But there were no significant differences on the levels of IL - 6, IL - 8 and TNF - α between the two groups after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Tacrolimus combined with red light irradiation can significantly improve the clinical curative effect of seborrheic dermatitis, increase skin moisture, and reduce sebum secretion rate, TEWL and IFN - γ .

Key words Tacrolimus; Red light irradiation; Seborrheic dermatitis; Inflammatory factors

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(150047)

作者单位:610500 成都医学院第一附属医院药剂科(王丹、陈力、陈灿、陈静),皮肤科(叶俊儒)

通讯作者:叶俊儒,副主任医师,电子信箱:junruye@sina.com

脂溢性皮炎是一种浅表炎症性皮肤病,好发于头部、面部、躯干和会阴等皮脂丰富的部位^[1]。脂溢性皮炎的病因目前尚不清楚,临幊上多常用祛脂、抗菌、免疫调节和激素等对症治疗,并取得了一定的疗效,但这些治疗方式起效较慢且复发率高,易引发皮肤萎缩、毛细血管扩张和色素沉着等毒性不良反应^[2]。他克莫司是从链霉菌属中分离出的发酵产物,属大环内酯类抗生素,也是一种强力的新型免疫抑制剂,具有抗炎和止痒的功效^[3]。冷激光是一种高纯度的窄光谱单色光,可分为蓝光、红光、黄光和绿光等多种颜色光波,目前红光治疗脂溢性皮炎的疗效较为明确,且可以产生较多有益作用^[4]。但目前他克莫司与红光治疗是否能够提高脂溢性皮炎的临床疗效尚未明确。据此,本研究拟以笔者医院诊治的 74 例脂溢性皮炎患者为研究对象,探讨他克莫司联合红光对脂溢性皮炎的疗效及其对皮肤生理参数和炎症因子的影响。现总结报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2011 年 10 月~2016 年 3 月在成都医学院第一附属医院接受诊治的 74 例脂溢性皮炎患者为研究对象,其中男性 38 例,女性 36 例,患者

年龄 19~56 岁,平均年龄 34.38 ± 9.06 岁。皮疹的发生部位:头部 33 例、面部 34 例和会阴部 7 例;病情严重程度:轻度 15 例,中度 32 例,重度 27 例;病程 1~75 个月,平均病程 12.36 ± 4.08 个月。病例纳入标准:①所有病例均符合赵辨主编的《临床皮肤学(2001 年版)》中脂溢性皮炎诊断标准^[5];②真菌镜检阳性;③近 4 周内未有口服、外用抗真菌药物、激素等其他药物;④对他克莫司、布替萘芬的使用无禁忌证者;⑤愿意参加本项目研究,依从性良好。排除标准:①处于妊娠期、哺乳期或拟受孕的妇女;②合并有痤疮、花斑癣、白色糠疹等其他皮肤病;③肝脏、肾脏、心肺功能有异常者,或罹患心脑血管疾病、结核病、糖尿病、免疫系统和神经系统疾病等。本研究方案经医院伦理委员会批准,且所有患者及家属均签署知情同意书。

2. 临床分组:依据治疗方案的不同将患者分为他克莫司组(单独组)和他克莫司+红光治疗组(联合组),每组各 37 例,两组患者一般临床资料如表 1 所示,在年龄、性别、病程、皮疹部位和病情严重程度等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),资料均衡可比。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	例数(n)	年龄(岁)	男性比例(%)	平均病程(月)	病情严重程度(n)			皮疹部位(n)		
					轻度	中度	重度	头部	面部	会阴
单独组	37	35.14 ± 9.29	48.65(18/37)	13.25 ± 4.42	9	15	13	16	17	4
联合组	37	34.07 ± 8.86	54.05(20/37)	12.13 ± 3.96	6	17	14	17	17	3
t/χ^2	-	0.507	0.216	1.148	0.762				0.173	
P	-	0.614	0.642	0.255	0.683				0.917	

3. 治疗方法:两组患者均予以 0.03% 他克莫司乳膏[由安斯泰来(中国)制药有限公司生产,国药准字 J20100016],每日 2 次,疗程持续 4 周;其中,联合组患者在此基础之上加用红光照射(由武汉亚格光电技术有限公司提供,型号 LED-IA 型),红光波长 $633 \pm 6\text{nm}$,每周光疗 2 次。照射前患者均嘱带好防护眼镜,治疗仪器距离皮疹部位垂直距离约 20cm,剂量为 $48\text{J}/\text{cm}^2$,治疗时间持续 20min,疗程共 4 周。

4. 疗效判定:依据参考文献[6]的方法分别对两组患者的疗效予以评价,评分标准参见表 2。同时,以体征和症状总分<4 分为轻度;5~8 分为中度;9~12 分为重度,并计算依据疗效指数(%)=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分×100% 公式计算疗

效指数。其中,疗效指数>95% 为痊愈;60%<疗效指数<94% 为显效;20%<疗效指数<59% 为有效;疗效指数<20% 为无效。随访所有病例 3 个月后,观察复发情况并计算复发率;另外,详细观察和记录治疗期间不良反应的发生情况,计算不良反应发生率。

表 2 两组患者临床症状和体征评分标准

指标	评分值			
	0 分	1 分	2 分	3 分
红斑	无	头皮面积 <20%	20%~40%	>40%
丘疹	无	<5 个	6~10 个	>10 个
鳞屑	无	少量	较多	大量
瘙痒症状	无	轻度	中度, 可忍受	重度, 无法忍受

5. 真菌镜检:治疗结束后,分别利用无菌刀片采集两组患者皮损处的鳞屑,涂片后利用墨水和15%氢氧化钾混合染色10min,并置于镜下观察,计数真菌数目,计算真菌镜检阴性率。同时观察马拉色菌并计数,以孢子密集区取5个高倍镜视野的菌量,平均数≤5个为阴性,6~15个为+,16~30个为++,>30个为+++。

6. 皮肤生理参数检测:在无阳光直射、无风、室温和湿度恒定的室内环境中,嘱患者休息30min后,利用Corneometer CM825水分测试探头、Skin-pH-Meter PH905皮肤酸碱度测试探头、Tewameter TM300经表皮失水(transepidermal water loss, TEWL)测试探头检测两组患者治疗前后皮肤含水、pH值和TEWL的变化。另外,在患者前额4cm×5cm大小处依次利用肥皂水、乙醇、正己烷清洗,再将脱脂纸片贴于前额处,固定1h,取下后分将脱脂纸片放入后滴加乙醚脱脂,吹干后称重,计算皮脂分泌率。

7. 炎性因子水平测定:治疗前、后两个时间点分别采集患者清晨空腹静脉血,3000r/min离心10min后取上清置于-80℃备用。应用于酶联免疫吸附试验测定白细胞介素(interleukin, IL)-6、8、γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的变化水平,检测试剂盒购自于美国Introvigen公司。整个检测过程

均由专业技术人员严格参照说明书严格操作,并进行严格的质量控制。

8. 统计学方法:采用SPSS 20.0软件对数据进行分析。其中,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本Student-t检验,治疗前后比较利用配对Student-t检验;计数资料以率或构成比表示,两组间比较利用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床疗效比较:如表3所示,单独组患者的有效率为70.27%(26/37),显著低于联合组的91.89%(34/37),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.638$, $P = 0.018$)。

2. 两组患者真菌镜检结果、复发和不良反应发生情况比较:如表4所示,联合组的真菌镜检阴性率为86.49%(32/37),显著高于单独组的54.05%(20/37);而且,联合组的复发率为5.41%(2/37),也明显低于单独组的21.62%(8/37),差异均具有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者不良反应发生率和马拉色菌检出密度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 两组患者临床疗效比较

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	有效率(%)	χ^2	P
单独组	37	5	8	13	11	70.27	5.638	0.018
联合组	37	10	14	10	3	91.89		

表4 两组患者真菌镜检结果、复发和不良反应发生情况比较

组别	例数(n)	镜检阴性	镜检阴性率	复发	复发率	不良反应	不良反应	马拉色菌检出密度		
		例数(n)	(%)	例数(n)	(%)	例数(n)	发生率(%)	+	++	+++
单独组	37	20	54.05(20/37)	8	21.62(8/37)	4	10.81(4/37)	4	3	10
联合组	37	32	86.49(32/37)	2	5.41(2/37)	2	5.41(2/37)	3	2	0
χ^2		9.315		4.163		0.725		5.406		
P		0.002		0.041		0.394		0.067		

3. 两组患者皮肤生理参数水平比较:如表5所示,治疗后两组患者皮肤含水量和pH值显著增加,TEWL和皮脂分泌率明显降低,而且联合组皮肤含水

量、皮脂分泌率和TEWL的改善程度均优于单独组($P < 0.05$);但治疗后两组pH值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 两组患者皮肤生理参数水平比较

组别	皮肤含水量		pH值		TEWL(%)		皮脂分泌率(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单独组	42.14 ± 3.61	47.81 ± 4.05*	4.08 ± 0.42	5.30 ± 0.58*	14.23 ± 2.52	11.56 ± 1.46*	55.16 ± 6.89	40.18 ± 3.93*
联合组	42.08 ± 3.76	54.77 ± 5.96*#	4.11 ± 0.46	5.46 ± 0.54*	14.50 ± 2.71	8.86 ± 1.13*#	55.28 ± 6.31	24.08 ± 2.51*#
t	0.070	5.875	0.781	1.228	0.444	8.856	0.078	21.001
P	0.944	0.000	0.437	0.223	0.659	0.000	0.938	0.000

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与单独组比较,# $P < 0.05$

4. 两组患者炎性因子水平比较:如表 6 所示,治疗前后两组患者的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的水平均无明显变化($P > 0.05$),但治疗后联合组的 IFN- γ

水平显著下降,而且 IFN- γ 含量明显低于单独组,差异有统计学意义($P < 0.05$);单独组治疗前后 IFN- γ 水平则亦无明显改变($P > 0.05$)。

表 6 两组患者炎性因子水平比较

组别	IL-6 (pg/L)		IL-8 (pg/ml)		IFN- γ (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单独组	10.48 ± 2.58	9.58 ± 2.38	20.85 ± 4.29	18.02 ± 3.89	24.25 ± 5.41	23.66 ± 5.11	654.19 ± 30.58	639.21 ± 30.62
联合组	10.96 ± 2.72	9.37 ± 2.54	19.94 ± 4.16	17.95 ± 4.02	24.54 ± 5.89	16.58 ± 3.42 *#	650.26 ± 31.23	644.94 ± 33.49
<i>t</i>	0.779	0.367	0.926	0.076	0.221	7.004	0.547	0.768
<i>P</i>	0.439	0.715	0.357	0.940	0.826	0.000	0.586	0.450

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与单独组比较, # $P < 0.05$

讨 论

临床结果显示,脂溢性皮炎与皮脂溢出过多、马拉色菌感染和皮肤炎症等因素密切相关,皮脂分泌的显著增高,可引起皮肤上正常真菌群大量繁殖,将皮脂分解产生游离的脂肪酸,进而刺激皮肤炎症的产生^[7]。因此,常规的临床治疗策略常局部应用抗真菌药物、皮质类固醇激素和消炎药物等进行治疗,但受限于药物的不良反应和停药后复发等因素,治疗的效果也不令人满意^[8]。他克莫司是一种新型钙调磷酸酶抑制剂,可显著抑制 T 淋巴细胞的激活,减轻炎性反应,且还具有抗马拉色菌活性的作用。国内外已有许多临床试验研究显示,他克莫司局部外用可提高脂溢性皮炎的临床效果^[9,10]。本研究结果也发现,单独组患者治疗有效率也可达 70.27%,并且真菌转阴率也有 54.05%,充分印证了他克莫司抗真菌的效果。尽管马拉色菌检出密度两组间比较在统计学并无显著差别,但联合组患者的密度值从数值上显著低于单独组,也表明联合组的抑菌效果更佳。皮肤生理参数是反映受损皮肤是否恢复的直接指标之一。研究结果显示,单用他克莫司对增加皮肤含水量,降低 TEWL,祛除皮脂也有积极的疗效,充分提示他克莫司具有促进皮肤屏障功能恢复的作用。但是,研究治疗和随访期间笔者却发现,单独组患者的复发率也处于较高水平,达 21.62%,而且有部分患者出现红斑、瘙痒和灼热感等不良反应,严重影响治疗的效果。因此,寻求一种可显著改善脂溢性皮炎的临床症状和减轻不良反应的新疗法势在必行。

LED 冷光又称冷激光,是一种高纯度的窄光谱单色光,相比激光或强脉冲光而言,安全性更高,对患者的伤害也更小。冷激光按照波长可分为紫外光、紫光、蓝光、青光、绿光、黄光、橙光、红光、近红外光和远

红外光,其中红光(650~760 nm)被认为是对脂溢性皮炎疗效确切的单色冷激光^[11,12]。有研究发现,红光照射不仅可以刺激皮肤细胞增殖,促进生长因子的释放及新生血管的产生,还具有抗菌、消炎、减少色素沉积、促进伤口愈合和抗衰老等作用^[13]。有研究利用高能窄谱红光照射治疗面部脂溢性皮炎,结果发现红光治疗组的治疗有效率高达 87.5%,显著高于对照组(5% 硫磺霜治疗)的 37.5%,提示红光照射可减少油脂的分泌并抑制糠秕孢子菌等的感染^[14]。

本研究在外用他克莫司的基础之上,同时利用红光照射治疗,结果发现联合组的治疗有效率升高至 91.89%,而且复发率也下降至 5.41%,而且真菌转阴率也有明显的增加,充分表明红光照射治疗可以提高他克莫司对脂溢性皮炎的治疗疗效,而且也较文献中报道的红光照射治疗的有效率高,具有显著的协同临床疗效。重要的是,研究结果还发现,联合组患者的皮肤含水量、TEWL、皮脂分泌率和 pH 值等生理参数均在治疗后明显改善,其中含水量、TEWL 和皮肤分泌率的变化幅度还明显优于单独组,提示红光照射治疗不仅能够减轻脂溢性皮炎的临床症状及体征,对促进皮肤屏障功能的恢复也有积极的作用。炎性反应一直被认为是诱发脂溢性皮炎的重要病理机制,通过对炎性相关因子 IL-6、IL-8、TNF- α 和 IFN- γ 的检测,笔者发现治疗前后单独组患者血清炎性因子水平均无明显变化,而联合组患者治疗后 IFN- γ 却显著下降,其余指标则亦无改变。分析原因可能是由于 IFN- γ 属于巨噬细胞活化因子,红光可通过特异性调节巨噬细胞分泌的细胞因子水平,继而刺激成纤维细胞的增殖过程,而对 T 细胞分泌的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的含量则无明显影响^[15]。

综上所述,本研究结果显示,他克莫司联合红光

可显著提高脂溢性皮炎的临床疗效,增加皮肤含水量,降低皮脂分泌率、TEWL 和 IFN- γ 水平。但由于研究纳入的样本数量有限,收集病例周期偏长,导致研究结论可能存在一定的局限性,因此,该结果仍有待后续多中心临床试验加以验证。

参考文献

- 1 Nwabudike LC. Seborrheic dermatitis and homeopathy [J]. Our Dermatol Online, 2011, 2(4):207–209
- 2 Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis [J]. J Clin Aesthetic Dermatology, 2013, 6(2): 44–49
- 3 Kim HO, Yang YS, Ko HC, et al. Maintenance therapy of facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment [J]. Ann Dermatol, 2015, 27(5):523–530
- 4 Yong HE, Liehua D, Jin XU, et al. Clinical observation of compound Muniziqi granules in combination with red–blue light in the treatment of seborrheic dermatitis [J]. J Jinan Univ, 2014, 35(4):405–408
- 5 刘瑶, 张玉丽, 张春敏, 等. 0.1%他克莫司软膏治疗脂溢性皮炎疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 7:439–439
- 6 Ozden MG, Tekin NS, Ilter N, et al. Topical Pimecrolimus 1% cream for resistant seborrheic dermatitis of the face [J]. Am J Clin Dermatol, 2010, 11(1):51–54
- 7 Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, et al. Seborrheic dermatitis. [J]. Skinmed Dermatol Clin, 2011, 86(6):233–235
- 8 Ramosesilva M, Sampaio AL, Carneiro S. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic derma-
- titis [J]. Clin Dermatol, 2014, 32(1):109–115
- 9 Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, et al. Treatment of seborrheic dermatitis: the efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream [J]. Ann Parasitol, 2013, 59(2):73–77
- 10 Cook BA, Warshaw DE. Role of Topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis [J]. Am J Clin Dermatol, 2009, 10(2):103–118
- 11 Bensadoun RJ, Nair RG. Low–level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy [J]. Photomed Laser Surgery, 2015, 33(10):487–491
- 12 Gupta AK, Deanne D. The use of low–level light therapy in the treatment of androgenetic alopecia and female pattern hair loss [J]. J Dermatol Treat, 2014, 25(2):162–163
- 13 Kim WS, Calderhead RG. Is light–emitting diode phototherapy (LED–LLLT) really effective? [J]. Laser Ther, 2011, 20(3):205–215
- 14 Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field canerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(6):672–679
- 15 Jenny S, Thomas W, Miriam W. Evidence for a regulatory loop between IFN- γ and IL-33 in skin inflammation [J]. Exp Dermatol, 2013, 22(2):102–107

(收稿日期:2016-05-04)

(修回日期:2016-05-26)

慢病毒介导不同启动子嵌合抗原受体 CD19 在 T 细胞中的表达

林 兰 徐之良

摘要 目的 高效包装含绿色荧光蛋白(GFP)的嵌合性抗原受体 CD19 重组慢病毒载体,对比不同启动子在 T 细胞中绿色荧光蛋白的表达效率。**方法** 构建 3 种不同启动子及 CD19-CAR 的质粒 pHAGE-CMV-EF1 α -GFP-CD19、pHAGE-CMV-GFP-CD19、pHAGE-EF1 α -GFP-CD19,转染 293T 细胞,镜下观察转染的细胞状态,72h 后收集上清,PCR 定量病毒载体 RNA 核酸拷贝数,通过流式细胞术以及 Western blot 法测定单、双启动子启动 GFP 及 CD3 ζ 的表达情况;慢病毒液分别转染 T 淋巴细胞后,通过荧光显微镜检测慢病毒转染效果,Western blot 法测定蛋白的表达水平。**结果** 荧光显微镜观察:以 293T 细胞为靶细胞时,启动子由强到弱依次为 CMV-EF1 α > CMV > EF1 α ,流式结果显示,在 293T 细胞中的转导率分别为 72.4%、20.6%、14.5%;Western blot 法检测结果显示,在 T 细胞中启动子表达强弱为 CMV-EF1 α > EF1 α > CMV。**结论** 在以重组慢病毒为载体的基因研究过程中,为了提高病毒在感染细胞的转染率,需要正确选择启动子以及相应的靶细胞。

关键词 启动子 绿色荧光蛋白 重组慢病毒载体 T 淋巴细胞

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2013CFB244)

作者单位:430000 武汉大学人民医院儿科

通讯作者:徐之良,主任医师,电子信箱:xuzhiliang2018@163.com