

儿童溶血尿毒综合征的血液净化治疗

胡小涵 张玉桦 陈丽虹 林洪洲 余灵芳 杨 青 庄捷秋

摘 要 **目的** 探讨血液净化在儿童溶血尿毒综合征(HUS)中的治疗价值。**方法** 收集2000年1月~2017年1月温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院收治的12例应用血液净化治疗的HUS患儿的临床资料。其中8例患儿予以血浆置换(PE)治疗,4例在此基础上联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)或血液透析(HD);4例患儿单独行腹膜透析(PD)。回顾性分析其治疗前后的临床和实验室指标变化、治疗不良反应及其预后情况。**结果** 经血液净化治疗,除1例(8.3%)患儿合并呼吸衰竭转院后失访,11例(91.6%)临床表现均改善。治疗后血红蛋白、血小板、血清尿素氮、肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶水平、总胆红素及间接胆红素等实验室指标均好转($P < 0.05$)。8例(66.7%)患儿遗留蛋白尿、伴/不伴镜下血尿。3例(37.5%)患儿PE期间出现过过敏反应。1例(25%)PD的患儿继发急性腹膜炎。随访期间,2例(17.4%)出现病情复发,其中1例再予多次PE后好转。**结论** PE、CRRT、HD及PD等血液净化治疗能够缓解HUS患儿的临床症状、改善血液学及肾功能指标,是治疗儿童HUS的有效方法。

关键词 溶血尿毒综合征 血液净化 血浆置换 肾脏替代治疗 儿童

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.009

Blood Purification Therapy for Children with Hemolytic Uremic Syndrome. Hu Xiaohan, Zhang Yuhua, Chen Lihong, et al. Department of Paediatric Nephrology, The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract **Objective** To investigate the therapeutic value of blood purification in children with hemolytic uremic syndrome (HUS). **Methods** The clinical data of 12 HUS children treated with blood purification were collected from January 2000 to January 2017 in the Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. Among them, 8 patients were treated with plasma exchange (PE). 4 patients were combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) or hemodialysis (HD). 4 patients were treated with peritoneal dialysis (PD) alone. **Results** After blood purification treatment, except one case with respiratory failure was lost to follow-up after transfer, the clinical manifestations of 11/12 cases (91.6%) were improved. After treatment, Laboratory indicators comprising hemoglobin, platelets, serum urea nitrogen, creatinine, uric acid, lactate dehydrogenase, total bilirubin and indirect bilirubin were improved ($P < 0.05$). 8/12 cases (66.7%) of patients still had residual proteinuria, with or without microscopic hematuria. 3/8 cases (37.5%) had allergic reactions during PE. 1/4 case (25%) who underwent PD had acute secondary peritonitis. During follow-up, 2/11 patients (17.4%) had recurrent disease, of which 1 patient was treated with multiple PE and then improved. **Conclusion** Blood purification therapy such as PE, CRRT, HD and PD can improve the hematology and renal function and relieve the clinical symptoms in HUS children, which is an effective method for the treatment of HUS.

Key words Hemolytic uremic syndrome; Blood purification; Plasma exchange; Renal replacement therapy; Child

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是一种以非免疫性溶血性贫血、血小板减少症和急性肾衰竭为临床特征的临床综合征。HUS作为急性破坏性疾病,具有严重的急性期并发症及长期后遗症,尤其是非典型HUS(atypical HUS, aHUS),在未得到有效治疗的情况下,可致10%~25%患者早期

死亡,50%进展为终末期肾病^[1]。因此,如何减少HUS的并发症,降低其病死率一直是研究热点。血液净化治疗作为体外治疗手段,在肾脏专科中应用广泛。本项研究主要探讨血浆置换、血液透析、腹膜透析、连续性肾脏替代治疗等血液净化手段在HUS治疗中的作用。

对象与方法

1. 对象:2000年1月~2017年1月于笔者医院共收住12例接受血液净化治疗的HUS患儿,其中女性5例,男性7例,患儿年龄6个月~14岁,平均年龄 6.19 ± 4.41 岁。12例患儿均表现为严重的微血

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170709);浙江省自然科学基金资助项目(Y2080291)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童肾内科

通讯作者:庄捷秋,主任医师,电子信箱:zjq200506@126.com

管病性溶血性贫血、血小板减少症及急性肾衰竭,并符合如下诊断标准:血细胞比容 < 30%,血红蛋白水平 < 100g/L (10g/dl),血清乳酸脱氢酶水平 > 460U/L,触珠蛋白水平显著低下,外周血涂片中出现红细胞碎片,血小板计数 < 150 × 10⁹/L,伴急性肾损伤表现。在这 12 例 HUS 患儿中,1 例患儿为 CD46 突变导致的膜辅助因子蛋白 (membrane cofactor protein, MCP) 相关性 HUS,2 例患儿为抗补体 H 因子 (complement factor H, CFH) 抗体相关性 HUS,1 例为系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 相关性 HUS,其余 8 例符合 aHUS 表现,但具体病因不明。12 例患儿均无 HUS 家族史。

2. 研究方法:回顾性分析 12 例患儿的临床及随访资料,记录性别、年龄、临床表现、实验室检查、治疗方法、不良反应及预后情况,比较治疗前后的临床表现及实验室检查结果差异。

3. 治疗方法:血液净化治疗:12 例患儿分别于入院第 1 ~ 27 天开始血液净化治疗,8 例予以血浆置换 (plasma exchange, PE),其中 3 例在 PE 的基础上联合

连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT),以及 1 例予以 PE 联合血液透析 (hemodialysis, HD);4 例患儿单独行腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD)。PE 方法:选取一侧颈内静脉或股静脉,利多卡因局部浸润麻醉后做静脉穿刺,置入双腔静脉导管,保留静脉通路。置换设备为宁波亚太医疗器械有限公司生产的有效面积为 0.5m² 的 YT50pp 型膜式血浆分离器,PE 前予地塞米松针预防过敏反应,新鲜冰冻血浆预充管路,予肝素抗凝,并予等量鱼精蛋白中和,置换时血流量为 70 ~ 80ml/min,每次置换量为 1 ~ 1.5 倍血浆容量,中间予葡萄糖酸钙针静滴一次预防低血钙发生,结束前半小时停用肝素及鱼精蛋白,置换过程中密切监测患儿生命体征以及出血情况。每隔 1 ~ 2 天行 1 次 PE,4 例病因明确患儿的治疗情况见表 1。其他治疗:患儿均严格控制出入量,维持水电解质平衡,输注新鲜冷冻血浆或洗涤红细胞,合并高血压的患儿予硝苯地平缓释片、贝那普利等降压治疗。根据不同病因,部分患儿分别予糖皮质激素、大剂量丙种球蛋白针、免疫抑制剂等治疗。

表 1 4 例病因明确患儿的治疗及预后情况

项目	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
病因	抗 CFH 抗体	抗 CFH 抗体	CD46 基因突变	SLE
性别	女性	男性	女性	女性
年龄(岁)	8	10	4	11
肾组织病理学	-	-	-	IV 型 LN 合并 TMA
血液净化	PE + CRRT	PE	PE + CRRT	PE + HD
PE(次)	6	7	3	7 + 13
HD(次)	-	-	-	2
CRRT(次)	1	-	3	-
GC	Pre	Pre	-	MP3 天 × 2 疗程 + Pre
IVIG	-	-	-	冲击 × 3 次
免疫抑制剂	-	MMF	-	CTX 冲击 × 6 次
出院时疗效	完全缓解	完全缓解	完全缓解	部分缓解
随访时间(年)	5.4	4.3	5.6	1.5
长期转归	痊愈	痊愈	多次复发后长期缓解	长期缓解

SLE. 系统性红斑狼疮;LN. 狼疮性肾炎;TMA. 血栓性微血管病;PE. 血浆置换;CRRT. 连续性肾脏替代治疗;HD. 血液透析;GC. 糖皮质激素;IVIG. 静脉注射丙种球蛋白;Pre. 强的松;MP. 甲强龙冲击治疗;MMF. 霉酚酸酯;CTX. 环磷酰胺

4. 统计学方法:使用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料结果以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,对治疗前后的实验室结果采用配对 *t* 检验进行分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:12 例患儿治疗前临床表现归纳于

表 2 中,经血液净化治疗后,11 例患儿无明显咳嗽、发热等呼吸道症状,腹痛、腹泻,恶心、呕吐等消化道症状消失,尿色转清,尿量恢复正常,无明显浮肿,皮肤出血点消退,无惊厥、嗜睡等神经系统症状,血压降至正常范围;1 例患儿继发呼吸衰竭,病情危重,转院治疗。

表 2 12 例 HUS 患儿血液净化治疗前临床表现	
临床表现	n(%)
一般症状	
发热	6(50)
乏力	2(17)
消化系统	
食欲不振	1(8)
恶心、呕吐	8(67)
腹痛	3(25)
腹泻	1(8)
神经系统	
惊厥	1(8)
嗜睡	1(8)
肾功能损害	
水肿	7(58)
尿红	7(58)
高血压	6(50)
尿量减少	9(75)
呼吸系统	
上呼吸道感染	5(42)
胸腔积液	1(8)
肺炎	2(17)
血液系统	
面色苍白	8(67)
皮肤出血点	3(25)

2. 实验室检查:8 例接受 PE 联合或不联合 CRRT/HD 的患儿中,6 例病情完全缓解;1 例继发于 SLE 的患儿经 7 次 PE 后血液学及肾功能指标得到改善,但很快再次出现血小板及血红蛋白水平进行性下降,重新予 PE 疗效欠佳,后予大剂量甲泼尼龙冲击联合环磷酰胺针、大剂量静脉丙种球蛋白针治疗后,出院时肾功能基本恢复正常,但血红蛋白及血小板计数仍未升至正常范围;1 例患儿经治疗血液学指标及肾功能均未好转,因继发呼吸衰竭经 ECOM 转院治疗。4 例接受 PD 的患儿中,3 例完全缓解,1 例血液学指标恢复、但肾功能未恢复正常。截至出院时,12 例患儿血红蛋白水平较治疗前有不同程度升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),患儿的血小板水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);肾功能不同程度恢复,表现为血清尿素氮、肌酐及尿酸水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);此外,患儿血清乳酸脱氢酶水平、总胆红素水平及间接胆红素水平较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。8 例患儿出院时仍有蛋白尿,其中 5 例合并镜下血尿。

表 3 血液净化治疗前后的实验室检查结果变化			
实验室检查指标	血液净化治疗前	血液净化治疗后	P
血红蛋白(g/L)	68.17 ± 18.76	92.25 ± 14.64	0.003
血小板计数(×10 ⁹ /L)	56.67 ± 38.54	237.00 ± 126.11	0.001
尿素氮(mmol/L)	30.89 ± 12.58	8.02 ± 3.77	0.000
肌酐(μmol/L)	400.98 ± 249.81	68.45 ± 59.28	0.000
尿酸(μmol/L)	276.38 ± 79.78	97.45 ± 27.26	0.011
乳酸脱氢酶(IU/L)	3168.38 ± 2121.84	307.38 ± 90.75	0.007
总胆红素(μmol/L)	37.59 ± 29.46	8.65 ± 5.45	0.003
间接胆红素(μmol/L)	24.86 ± 18.28	6.01 ± 2.42	0.009

3. 不良反应:8 例进行 PE 的患儿中有 3 例出现过敏反应,表现为颜面或躯干部风团样皮疹,给予开瑞坦片、地塞米松针、异丙嗪针等抗过敏治疗后皮疹消退。1 例行 PD 的患儿继发急性腹膜炎,予头孢唑肟针加入腹透液行腹腔冲洗及留腹抗感染治疗后感染症状消失,炎性指标恢复正常。12 例患儿均未发生低血压、心力衰竭、低血钙等并发症。

4. 随访和预后:4 例接受 PD 的患儿中,3 例病情完全缓解,随访 6.6~8.3 年未见复发;1 例出院两年后复发,家属拒绝治疗自动出院后失访。8 例接受 PE 的患儿中,5 例血液学及肾功能指标完全缓解,但其中 4 例遗留蛋白尿及镜下血尿,随访满 1 个月时仍有 3 例遗留少许镜下血尿,随访满 1 年后仅 1 例有镜

下血尿,至今随访 2~14 年,未见复发。1 例患儿因呼吸衰竭经 ECOM 转院治疗后失访。1 例合并 SLE 的患儿出院后半年内继续接受共 6 次环磷酰胺冲击治疗。随访满 1 个月后复查血液学指标已完全恢复正常,仅尿常规示少许镜下血尿,随访 1 年左右时各项指标均在正常范围内,现已随访 1.5 年,未见 SLE 活动迹象。1 例患儿经基因检测诊断为 CD46 基因突变相关性 HUS,首次出院后多次 HUS 复发,予支持治疗及多次 PE 后病情好转。在此后 1.8 年的随访期内 HUS 未再复发,但多次发生腹泻病及低蛋白血症,经对症治疗好转,现情况稳定。

讨 论

HUS 是一种以微血管壁增厚、内皮细胞肿胀、血

栓形成并损害以肾脏为主的靶器官为病理特征的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy,TMA)。以往将其简单分为腹泻相关性HUS和非腹泻相关性HUS(aHUS),但这种分类法存在很大的缺陷。近年来,随着对HUS发病机制研究的深入,国际上出现了多种更准确的分类方法。根据HUS的病因及发病机制,将该病细分为:①感染诱发性HUS,包括产志贺毒素大肠埃希菌相关HUS(STEC-HUS),肺炎链球菌相关HUS及其他病原体相关HUS;②继发性HUS,即与骨髓移植、实体器官移植、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、药物、恶性高血压等相关的HUS;③钴胺素C缺陷相关HUS;④非典型HUS,包括补体旁路途径调控异常导致的HUS,甘油二酯激酶相关HUS(DGKE-HUS),以及不明原因的HUS^[2,3]。本研究中的12例患儿,其中2例检测抗CFH自身抗体效价升高,1例经基因检测提示CD46基因突变,此3例为补体旁路途径失调导致的非典型HUS;1例患儿符合系统性红斑狼疮,经肾脏组织病理学鉴定为TMA,为继发于SLE的HUS;虽然怀疑另外8例患儿为非典型HUS,但由于当时实验室技术所限,未能对此8例进行进一步检测,故其病因尚不明确。

HUS的治疗方法主要包括液体支持、肾脏替代、血浆置换/输注以及对并发症的治疗等。PE能够去除HUS患者血液循环中的补体调节成分或自身抗体,同时提供缺失的血浆成分^[4]。由于缺乏快速准确的诊断方法来区分aHUS与其他类型的TMA,对于存在无法解释的血小板减少症和溶血性贫血、却没有明显继发性病因或有继发性病因但已接受适当治疗的TMA患者,可以经验性地使用PE。对未明确诊断的aHUS使用PE治疗,可使病死率减少50%~60%^[5]。欧洲儿童HUS研究小组在2009年发布指南,倡导在aHUS诊断的第1个月内早期和密集地进行PE,2017年我国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识沿用了这一治疗准则^[6,7]。对于继发性HUS,尽管PE的疗效尚不明确,但临床上常经验性地应用PE来治疗此类HUS^[3]。本项回顾性研究中,8例(66.7%)患儿接受联合/不联合肾脏替代治疗的PE,除1例因并发严重的呼吸衰竭而转院的患儿,其余患儿最终都获得了血液学缓解及肾功能恢复,治愈率达87.5%,说明PE对于HUS具有较好的疗效。

aHUS对PE的反应以及预后受到遗传背景的影响。由于PE只能清除及补充循环血液中的补体成

分,而MCP是一种膜结合蛋白,不存在于循环血液中,对于CD46(MCP)基因突变引起的HUS患者来说,这种治疗方法不能改善其急性期转归以及远期预后。在一项包括150例aHUS患者的研究中,经过PE的MCP突变患者组的完全或部分缓解率达到91%,但未经PE的MCP突变组却具有100%的缓解率,这一结果也证实了上述说法^[8]。另外,尽管MCP突变患者具有较高的复发频率,但其长期转归仍优于其他基因(如CFH、CFI)突变诱发的aHUS,其发病后3~10年进展到ESRD及死亡的概率<20%^[3,9]。本研究中1例患儿在经过PE治疗后,病情达到完全缓解,但出院后经历了多次复发,尽管再次对其进行PE及输注新鲜冷冻血浆等处理,仍然无法有效阻止其病情复发,后该患儿经基因检测被证实为CD46突变,提示PE不能有效阻止CD46突变相关性HUS的复发。自该患儿末次复发到目前为止1.8年里,患儿达到完全缓解且维持稳定,符合MCP相关性HUS的特征,提示对补体相关基因的筛查有助于选择治疗手段及判断预后。此外,该患儿在HUS复发停止后,却多次发生了严重的腹泻及蛋白丢失性肠病。在过去的几十年间,曾有少数关于反复发作性aHUS伴蛋白丢失性肠病的报道,近期有研究证实补体调节因子CD55(衰变加速因子,DAF)突变可导致以CD55缺陷伴补体过度活化、血管性血栓形成、以及蛋白丢失性肠病为特征的CHAPLE综合征^[10]。因此,有理由怀疑补体相关性HUS是导致蛋白丢失性肠病的罕见病因,亦或二者之间存在共同的发病机制,其具体联系有待于进一步研究证实。

5%~10%的aHUS患儿与抗CFH自身抗体呈相关性^[1]。抗CFH自身抗体相关HUS具有较高的复发风险,且20%~35%患儿最终进展至ESRD,病死率为10%,提示其预后不良^[11]。研究显示,PE是治疗抗CFH自身抗体相关HUS的基础,而免疫抑制剂的使用能将其复发率从60%降低到10%^[2]。我国专家共识肯定了糖皮质激素和免疫抑制剂在抗CFH抗体相关HUS中的作用^[7]。本研究中包含2例抗CFH抗体阳性的患儿,1例予PE+CRRT联合糖皮质激素治疗;另1例予PE联合糖皮质激素及霉酚酸酯治疗,血液学及肾功能恢复后出院。在5.4年和4.3年的随访期内预后良好,均未出现HUS复发。

目前认为SLE相关性HUS与自身抗体介导的异常补体激活有关,而PE能够清除患者血液中的致病物质,如自身抗体、异常的免疫球蛋白、循环免疫复合

物、异常的凝血因子以及循环蛋白质结合毒素等,并替代生物功能缺陷的蛋白质,因此有学者认为 PE 对 SLE 相关性 HUS 具有重要作用^[12]。虽然 SLE 相关性 HUS 尚无明确的治疗准则,但多数学者建议应用 PE 联合免疫抑制剂作为其首选治疗方案,其在临床实践中达到了较理想的效果。本研究中 1 例 SLE 相关性 HUS 患儿在给予 PE 联合 HD、大剂量甲强龙冲击、环磷酰胺针、大剂量丙球联合治疗后,血液学指标及免疫学指标均逐渐恢复正常,这也肯定了 PE 联合免疫抑制治疗在 SLE 相关性 HUS 中的良好疗效。

HUS 是造成儿童急性肾损伤的主要原因之一,肾脏替代治疗是治疗重症急性肾损伤的基石,尽早开展肾脏替代治疗不仅能缩短患者的住院时间,还能降低危重患者的病死率^[13]。超过 50% 的 HUS 患者因肾衰竭而需要尽快开始透析治疗^[3]。本研究中 4 例患儿因严重的肾功能不全需要在 PE 的基础上联合肾脏替代治疗(CRRT 或 HD),除 1 例患儿因呼吸衰竭转院,其余 3 例肾功能均恢复正常水平,显示出较好的疗效。此外,4 例患儿由于肾衰竭、合并无尿及高血压,未予 PE 治疗,仅采取 PD 及输血、降压等对症支持治疗后 3~4 天内血小板计数即恢复正常;在接受 8~61 天 PD 后患儿血液学指标恢复正常,3 例肾功能恢复正常;1 例肾功能好转出院,提示 PD 对于无 PE 指征但有严重肾功能损害的 HUS 患儿不失为一种良好的肾脏替代治疗方法。

总之,PE 及不同方式的肾脏替代治疗能显著改善 HUS 患儿的血液学及肾功能指标,并缓解其临床症状,是治疗儿童 HUS 的有效手段。但是对于某些特殊类型的 HUS 需要适当调整治疗方案,如 CD46 突变相关性 HUS 对 PE 不敏感,而针对抗 CFH 抗体相关性 HUS 和 SLE 相关性 HUS,则需在血液净化的基础上联合其他药物治疗。但由于本次研究为单中心非随机对照回顾性研究,且样本例数较少,在研究方法上存在局限性,希望今后开展多中心随机

对照的前瞻性研究,进一步评估血液净化对 HUS 的疗效。

参考文献

- Conway EM. HUS and the case for complement[J]. *Blood*, 2015, 126 (18): 2085–2090
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31 (1): 15–39
- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, *et al.* Haemolytic uraemic syndrome[J]. *The Lancet*, 2017, 390 (10095): 681–696
- Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9 (1): 181–190
- Clark WF, Huang SS, Walsh MW, *et al.* Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases[J]. *Kidney Int*, 2016, 90 (5): 974–984
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, *et al.* Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea – negative hemolytic uremic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24 (4): 687–696
- 刘小荣, 沈颖, 樊剑锋, 等. 中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (6): 401–404
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, *et al.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome[J]. *Blood*, 2006, 108 (4): 1267–1279
- Jokiranta TS. HUS and atypical HUS[J]. *Blood*, 2017, 129 (21): 2847–2856
- Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, *et al.* CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (1): 52–61
- Sana G, Dragon-Durey MA, Charbit M, *et al.* Long-term remission of atypical HUS with anti-factor H antibodies after cyclophosphamide pulses[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29 (1): 75–83
- 陈志威, 叶霜. 系统性红斑狼疮合并血栓性微血管病[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35 (10): 825–827
- Luo KP, Fu SF, Fang WD, *et al.* The optimal time of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: A meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (40): 68795–68808

(收稿日期:2018-03-10)

(修回日期:2018-04-03)

(上接第 28 页)

- 赵晓菲, 刘国艳. 白癜风氧化应激发病机制的研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016 (3): 189–191
- Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo [J]. *J Dermatol Sci*, 2005, 39 (3): 137–146
- Maresca V, Flori E, Briganti S, *et al.* Correlation between melanogenic and catalase activity in in vitro human melanocytes: a synergic

strategy against oxidative stress [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, 21 (2): 200–205

- Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The role of toll-like receptor 4 in infectious and noninfectious inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 7:1–9

(收稿日期:2017-12-06)

(修回日期:2017-12-26)