

更昔洛韦在病毒性角膜炎围手术期的应用价值

张明鸿, 王春红

【摘要】目的 探讨深板层角膜移植术后应用更昔洛韦滴眼液对单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效, 并分析其对血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- α 水平的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月—2017 年 11 月我院眼科收治的病毒性角膜炎患者共 80 例作为研究对象, 用随机数字表法将患者分为 2 组, 2 组均行深板层角膜移植手术。观察组 (40 例) 术后采用更昔洛韦滴眼液治疗, 对照组采用阿昔洛韦滴眼液治疗。比较 2 组患者治疗疗效、治疗前后视力、炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- α 水平的变化。**结果** 观察组治疗有效率高于对照组 (92.50% vs. 75.00%, $P < 0.05$), 不良反应率低于对照组 (2.50% vs. 22.50%, $P < 0.05$)。观察组和对照组治疗后裸眼非矫正视力 [(4.83 $\pm$ 0.36) vs. (4.52 $\pm$ 0.39)]、最佳矫正视力 [(4.36 $\pm$ 0.35) vs. (4.05 $\pm$ 0.33)] 比较, 观察组均高于对照组 (P 均 < 0.05)。观察组和对照组治疗后血清 IL-6 [(50.24 $\pm$ 9.67) ng/L vs. (67.52 $\pm$ 10.52) ng/L]、IL-8 [(68.52 $\pm$ 12.05) ng/L vs. (79.52 $\pm$ 13.54) ng/L]、TNF- α [(76.24 $\pm$ 15.13) ng/L vs. (85.24 $\pm$ 16.74) ng/L]、IFN- α [(95.32 $\pm$ 15.69) ng/L vs. (82.51 $\pm$ 13.74) ng/L] 比较, 观察组均低于对照组 (P 均 < 0.05)。所有患者均接受定期复查和随访, 随访期间 2 组病毒复发率 (2.50% vs. 7.50%)、基质免疫排斥反应发生率 (2.50% vs. 12.50%) 比较, 观察组均低于对照组 (P 均 < 0.05)。**结论** 深板层角膜移植术后应用更昔洛韦滴眼液可提高单纯疱疹性病毒感染治疗疗效, 改善患者视力, 不良反应少, 且可有效降低机体炎症反应损伤。

【关键词】 更昔洛韦; 病毒性角膜炎; 炎症因子; 疗效; 角膜炎; 视力; 角膜移植术

【中国图书资料分类号】 R857.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2019)04-0348-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.017

Application value of ganciclovir in perioperative period of viral keratitis

ZHANG Ming-hong, WANG Chun-hong*

Department of Ophthalmology, Xinyang Central Hospital, 464000, China

*Corresponding author, E-mail: 1796229004@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of ganciclovir eye drops on herpes simplex keratitis after deep lamellar keratoplasty, and analyze the effects on serum levels of inflammatory factors including IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- α . **Methods** From January 2015 to November 2017, 80 patients with viral keratitis who were treated in Department of Ophthalmology, Xinyang Central Hospital were included. These patients were divided into 2 groups according to random number table. The patients in both groups underwent deep lamellar keratoplasty. The observation group (40 cases) was treated with ganciclovir eye drops after operation, while the control group was treated with acyclovir eye drops. The therapeutic effect, visual acuity, levels of inflammatory factors IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- α before and after treatment were compared between the 2 groups. **Results** The effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group (92.50% vs. 75.00%, $P < 0.05$), and the incidence of adverse reaction was lower than that in the control group (2.50% vs. 22.50%, $P < 0.05$). The UCVA [(4.83 $\pm$ 0.36) vs. (4.52 $\pm$ 0.39)], BCVA [(4.31 $\pm$ 0.35) vs. (4.10 $\pm$ 0.33)] in the observation group were higher than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6 [(50.24 $\pm$ 9.67) ng/L vs. (67.52 $\pm$ 10.52) ng/L], IL-8 [(68.52 $\pm$ 12.05) ng/L vs. (79.52 $\pm$ 13.54) ng/L], TNF- α [(76.24 $\pm$ 15.13) ng/L vs. (85.24 $\pm$ 16.74) ng/L], IFN- α [(95.32 $\pm$ 15.69) ng/L vs. (82.51 $\pm$ 13.74) ng/L] in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). All patients received regular review and follow-up. During the follow-up period, the rates of virus recurrence (2.50% vs. 7.50%) and matrix immune rejection (2.50% vs. 12.50%) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ganciclovir eye drops after deep lamellar keratoplasty can enhance the therapeutic effect of herpes simplex keratitis infection, improve the visual acuity of patients, induce fewer adverse reactions and effectively reduce the body inflammatory reaction injury.

【Key words】 ganciclovir; viral keratitis; inflammatory factors; efficacy; keratitis; vision; corneal transplantation

单纯疱疹病毒性角膜炎是最为严重的眼部疾病, 不及时治疗可导致灾难性后果, 致盲率极高^[1-2]。单纯疱疹病毒性角膜炎往往可导致角膜溃疡, 基质糜烂甚至坏死, 进而导致角膜穿孔, 严重影响患者视力, 且预后差。深板层角膜移植术是治疗病毒感染侵袭基质的单纯疱疹病毒性角膜炎的有效手段, 且可减少内皮型免疫排斥反应, 防止角膜内皮细胞丢失及保证术后视觉质量^[3-4]。抗病毒治疗是病毒性角膜炎的常用药物治疗方法,

作为术后辅助用药, 对抑制病毒复发有重要作用。本研究拟探讨深板层角膜移植术后应用更昔洛韦滴眼液对病毒性角膜炎的疗效, 并分析其对血清炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- α 水平的影响, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2015 年 1 月—2017 年 11 月信阳市中心医院眼科收治的病毒性角膜炎患者共 80 例为研究对象。纳入标准: ①单纯疱疹病毒感染史; ②典型眼部畏光、流泪、异物感, 视物模糊等刺激症状; ③球结膜、睫状体充血, 角膜浸润或溃疡,

【作者单位】 464000, 信阳市中心医院眼科 (张明鸿), 核医学科 (王春红)

【通信作者】 张明鸿, E-mail: 1796229004@qq.com

角膜荧光素钠染色阳性。排除标准：①细菌、真菌感染；②严重角膜功能失代偿者；③对本研究药物过敏者；④免疫功能低下或合并严重心、肺、肝、肾功能障碍者。用随机数字表法将80例患者分为2组，观察组40例，男25例，女15例，年龄35~51岁，平均(42.15±9.52)岁，病程0.10~3.00个月，平均(1.52±0.64)个月，屈光不正13例，诱因为感冒9例，疲劳12例，过度饮酒9例，异物入眼10例。对照组40例，男27例，女13例，年龄31~55岁，平均(43.05±9.75)岁，病程0.20~4.00个月，平均(1.55±0.69)个月，屈光不正15例，诱因为感冒12例，疲劳13例，过度饮酒11例，异物入眼5例。2组患者基线资料对比均衡性良好，具有可比性。本研究获得我院伦理会批准，所有患者均知情同意。

1.2 方法 2组患者均进行显微镜下深板层角膜移植手术，方法如下。常规术前准备：10 g/L匹罗卡品滴眼液、爱尔卡因滴眼液滴眼缩瞳，20 g/L利多卡因+7.5 g/L布比卡因球后注射神经阻滞麻醉，轮匝肌及结膜下浸润麻醉。层间注气技术制作植床，逐层剖切，接近弹力层行前房穿刺降眼压，环钻钻取去除后弹力层植片，10-0尼龙线间断缝合，术后6~12个月拆线。术后静脉注射地塞米松磷酸钠或口服醋酸泼尼松，妥布霉素滴眼液滴眼15 d，4次/d，氟米龙滴眼液滴眼1个月，环孢素A滴眼液滴眼6个月。对照组术后阿昔洛韦滴眼液1次/(0.5~1.0) h，观察组术后更昔洛韦滴眼液滴眼1次/(0.5~1.0) h，患者角膜荧光素染色不着色逐渐减少滴眼次数，每日裂隙灯观察角膜变化。术后随访1年观察疗效以及复发等情况。

1.3 观察指标 ①术后2周评价疗效，痊愈：眼部疼痛、畏光、流泪等症状消失，角膜溃疡愈合，角膜荧光素钠染色阴性；有效：上述临床症状和体征减轻，角膜荧光素钠染色弱阳性；无效：上述临床症状和体征未消失或加重，角膜荧光素钠染色阳性。总有效率=(痊愈+有效)例数/总例数×100%。②视力水平：治疗前后采用国际标准化LogMAR视力表检测裸眼非矫正视力(uncorrected visual acuity, UCVA)水平，屈光不正者以最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为准。③治疗前后采集空腹静脉血5 ml，经离心处理后取血清采用酶联免疫吸附法测定IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-α水平。④所有患者术后随访12个月，观察随访期间病毒复发率和基质免疫排斥反应。⑤观察2组药物相关不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 用SPSS 22.0软件进行数据分析，计量资料呈正态分布，用 $\bar{x}\pm s$ 表示，2组比较

采用成组 t 检验。计数资料以频数或率表示，2组比较采用四格表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组疗效比较 观察组痊愈19例，有效18例，无效3例，治疗有效率95.50%，明显高于对照组的75.00%，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

表1 2组疗效比较[例(%)]
Table 1 Comparison of therapeutic effects between 2 groups[cases(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	有效	无效	有效率
观察组	40	19(47.50)	18(45.00)	3(7.50)	37(92.50)
对照组	40	13(32.50)	17(42.50)	10(25.00)	30(75.00)
χ^2 值					4.500
<i>P</i> 值					0.033

2.2 2组治疗前后视力比较 2组治疗前UCVA、BCVA比较，差异均无统计学意义(P 均 >0.05)，治疗后2组UCVA、BCVA均出现不同程度提高，与治疗前比较，差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组治疗后UCVA、BCVA高于对照组，差异均有统计学意义(P 均 <0.05)，见表2~3。

表2 2组治疗前后UCVA的变化($\bar{x}\pm s$, LogMAR)
Table 2 Changes of UCVA before and after treatment in 2 groups($\bar{x}\pm s$, LogMAR)

组别	治疗前	治疗后	差值 <i>d</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	4.01±0.25	4.83±0.36	0.82±0.18	23.671	0.000
对照组	4.02±0.27	4.52±0.39	0.50±0.12	20.833	0.000
<i>t</i> 值	0.139		7.479		
<i>P</i> 值	0.890		0.000		

表3 2组治疗前后BCVA的变化($\bar{x}\pm s$, LogMAR)
Table 3 Changes of BCVA before and after treatment in 2 groups($\bar{x}\pm s$, LogMAR)

组别	治疗前	治疗后	差值 <i>d</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	3.81±0.26	4.36±0.35	0.55±0.16	12.394	0.000
对照组	3.75±0.29	4.05±0.33	0.40±0.11	14.083	0.000
<i>t</i> 值	0.573		2.924		
<i>P</i> 值	0.572		0.007		

2.3 2组治疗前后血清炎性因子的比较 2组治疗前血清IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-α水平均无差异(P 均 >0.05)，治疗后2组血清IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-α水平出现不同程度下降，与治疗前比较，差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。观察组治疗后血清IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-α水平低于对照组，差异均有统计学意义(P 均 <0.05)，见表4~7。

2.4 2组病毒复发、基质免疫排斥反应、不良反应的比较 观察组不良反应率低于对照组($P<0.05$)，随访期间2组病毒复发率、基质免疫排斥反应发生率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)，见表8。

表4 2组治疗前后血清IL-6水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 4 Changes of serum IL-6 levels before and after treatment in 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	治疗前	治疗后	差值 d	t 值	P 值
观察组	98.52±12.35	50.24±9.67	48.28±8.65	35.301	0.000
对照组	98.55±13.05	67.52±10.52	31.03±6.25	31.400	0.000
t 值	0.011		10.223		
P 值	0.992		0.000		

表5 2组治疗前后血清IL-8水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 5 Changes of serum IL-8 levels before and after treatment in 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	治疗前	治疗后	差值 d	t 值	P 值
观察组	105.65±26.57	68.52±12.05	37.13±6.31	37.215	0.000
对照组	106.23±27.59	79.52±13.54	26.71±5.26	32.116	0.000
t 值	0.096		8.022		
P 值	0.924		0.000		

表6 2组治疗前后血清TNF- α 水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 6 Changes of serum TNF- α levels before and after treatment in 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	治疗前	治疗后	差值 d	t 值	P 值
观察组	132.10±21.95	76.24±15.13	55.86±10.23	34.535	0.000
对照组	133.21±22.57	85.24±16.74	47.97±7.66	39.607	0.000
t 值	0.223		3.904		
P 值	0.824		0.000		

表7 2组治疗前后血清IFN- α 水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/L)Table 7 Changes of serum IFN- α levels before and after treatment in 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	治疗前	治疗后	差值 d	t 值	P 值
观察组	72.51±13.52	95.32±15.69	22.81±5.68	25.398	0.000
对照组	73.05±13.98	82.51±13.74	9.46±2.29	7.811	0.000
t 值	0.176		8.853		
P 值	0.861		0.000		

3 讨论

角膜病变未侵犯后弹力层,角膜内皮生理功能健康的单纯疱疹病毒性角膜炎患者均可行深板层角膜移植术,该手术植片与植床交界光洁,可最大程度恢复角膜透明性,提高术后视力^[5-6]。同时深板层角膜移植术对手术面积无限制,可最大程度切除病变组织,减少角膜瘢痕或新生血管,进而降低病毒性复发风险,其次该术式保留角膜内皮,降低术后基质免疫排斥反应^[6-7]。因此,深板层角膜移植术在病毒性角膜炎的应用受到临床的广泛肯定,但是单纯手术治疗不能有效抑制病

毒复发,抗病毒治疗是病毒性角膜炎治疗的主要手段之一,临床常用药物有阿昔洛韦和更昔洛韦。

阿昔洛韦是人工合成嘌呤核苷类似物,用于治疗单纯疱疹病毒所致的各种感染,通过选择性抑制病毒DNA合成阻碍病毒繁殖,具有高选择性、作用迅速等特点^[8-9]。更昔洛韦是新型抗疱疹病毒药,用于预防和治疗免疫功能缺陷的病毒感染性疾病,更昔洛韦通过与病毒编码的腺苷激酶结合,经磷酸化为单磷酸更昔洛韦,单磷酸更昔洛韦再经细胞酶催化形成的三磷酸更昔洛韦可强效抑制病毒DNA聚合酶底物与酶结合,最终终止病毒DNA合成^[10-11]。更昔洛韦抗疱疹病毒能力是阿昔洛韦的60倍,局部用药可代替全身治疗^[12]。本研究观察组采用更昔洛韦联合深板层角膜移植术治疗,临床有效率达92.50%,明显高于对照组,说明更昔洛韦具有更好的抗单纯疱疹病毒效果,且对于提高手术疗效有较大辅助作用。观察组药物相关不良反应低于对照组,提示更昔洛韦治疗更为安全,不良反应小,对患者影响小,更适合病毒性角膜炎的治疗。本研究2组患者术后UCVA、BCVA均有不同程度改善,但观察组治疗后UCVA、BCVA高于对照组,分析原因为更昔洛韦能有效抑制病毒感染症状,减轻睫状体充血,角膜浸润或溃疡以及基质破坏程度,因此术后视力恢复更加明显。通过术后维持12个月的随访,发现2组病毒复发、基质免疫排斥反应并无明显差异,说明2组远期疗效近似。炎性、免疫反应在病毒性角膜炎发病过程中起到重要作用,临床研究显示单纯性疱疹病毒性角膜炎患者血清炎性因子明显升高,而免疫功能处于抑制状态^[13-14]。本研究观察2组治疗前IL-6、IL-8、TNF- α 水平普遍较高,IL-6、IL-8、TNF- α 作为炎症细胞因子,其水平升高可加重角膜病变组织损伤^[15]。IFN- α 是免疫调节因子,具有抗病毒功能,IFN- α 水平降低可导致炎症细胞因子水平升高,进而诱导炎症反应发生和扩大^[16-17]。本研究2组治疗后血清IL-6、IL-8、TNF- α 降低,IFN- α 水平升高,观察组IL-6、IL-8、TNF- α 低于对照组,IFN- α 高于对照组,提示更昔洛韦具有更为强大的抑制炎症反应和免疫调控作用。

表8 2组病毒复发、基质免疫排斥反应、不良反应差异[例(%)]

Table 8 Comparison of virus recurrence, matrix immune rejection reaction and adverse reactions in 2 groups[cases(%)]

组别	n	病毒复发	基质免疫排斥反应	不良反应			
				头晕头痛	恶心呕吐	腹泻	不良反应率
观察组	40	1(2.50)	1(2.50)	0(0)	1(2.50)	0(0)	1(2.50)
对照组	40	3(7.50)	5(12.50)	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	9(22.50)
χ^2 值		1.053	2.883				7.314
P 值		0.305	0.090				0.007

综上所述,深板层角膜移植术后应用更昔洛韦滴眼液可提高单纯疱疹性病毒感染治疗疗效,有效改善患者视力,不良反应少,且可有效降低机体炎性反应损伤,优于阿昔洛韦。但是本研究尚未发现2种药物远期疗效的差异,尚待进一步延长随访时间来证实。

【参考文献】

- [1] 肖丽.深板层角膜移植术治疗病毒性角膜炎疗效观察[J].国际眼科杂志,2014,14(8):1506-1507.
- [2] 李素霞,王敬亭,江音,等.深板层角膜移植联合抗病毒药物治疗严重基质坏死型单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察[J].中华眼科杂志,2018,54(2):97-104.
- [3] Srirampur A, Katta KR. Closure of microperforation during deep anterior lamellar keratoplasty with a corneal tissue fragment [J]. Oman J Ophthalmol, 2019, 12(2):138-140.
- [4] Scoria V, De Luca V, Lucisano A, et al. Comparison of corneal densitometry between big-bubble and visco-bubble deep anterior lamellar keratoplasty [J]. Br J Ophthalmol, 2019, pii: bjophthalmol-2018-313509.
- [5] 张宏艳.更昔洛韦对病毒性角膜炎患者免疫调节与泪膜稳定性的影响研究[J].实用医院临床杂志,2017,14(6):226-228.
- [6] 万金兰.更昔洛韦眼用凝胶联合脾氨肽治疗上皮型单纯疱疹病毒性角膜炎[J].国际眼科杂志,2018,18(11):2064-2066.
- [7] 赵佳玮.深板层角膜移植术治疗圆锥角膜的术后视力相关因素分析[D].温州:温州医科大学,2016.
- [8] Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal

- endotheliitis [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(2):114-119.
- [9] 黄海东,陈冬,杨月丽,等.炎琥宁联合更昔洛韦对单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清和泪液中抗氧化指标的影响[J].解放军预防医学杂志,2018,36(4):465-468,479.
- [10] Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis [J]. Curr Eye Res, 2012, 37(7):654-660.
- [11] 刘瑄.氟米龙联合更昔洛韦治疗单疱病毒性角膜炎的临床观察[J].中国药房,2016,(6):771-773.
- [12] Waduthantri S, Zhou L, Chee SP. Intra-cameral level of ganciclovir gel, 0.15% following topical application for cytomegalovirus anterior segment infection: a pilot study [J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0191850.
- [13] Okumura N, Tanaka T, Fukui Y, et al. Stability, safety, and pharmacokinetics of ganciclovir eye drops prepared from ganciclovir for intravenous infusion [J]. Jpn J Ophthalmol, 2019, 63(3):289-296.
- [14] Wang X, Wang L, Wu N, et al. Clinical efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis and treatment of recurrent herpes simplex keratitis [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(1):46-50.
- [15] 胡益山,金艳华,童耿民.更昔洛韦在病毒性角膜炎中的疗效及对患者血清相关指标的影响[J].中国医师杂志,2015,(3):383-386.
- [16] 张启明.更昔洛韦治疗病毒性角膜炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J].国际眼科杂志,2019,19(3):376-379.
- [17] 李锐,刘钊臣,袁慧敏,等.阿昔洛韦联合贝复舒治疗单疱病毒性角膜炎临床疗效及对血清炎症因子(TNF- α 、IL-8、IL-6)的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(2):51-54.

(2019-06-05 收稿 2019-08-12 修回)

(本文编辑 张云辉)

(上接第347页)

测肺炎链球菌重症肺炎患儿的灵敏检测指标,血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平为临床治疗肺炎链球菌重症肺炎提供了诊断思路。

免疫球蛋白是介导机体体液免疫的主要抗体,血清IgA、IgG、IgM水平可反映机体抵抗能力^[11]。本研究结果发现,相比健康体检者而言,肺炎链球菌重症肺炎患儿IgA及IgG水平均显著升高。IgG针对蛋白质多肽抗原产生免疫应答,因此当IgG缺陷时则会使患儿呼吸道发生病毒、肺炎链球菌等感染。IgA主要对多糖抗原应答^[13],产生抗菌荚膜多糖抗体^[12]。本研究结果显示,肺炎链球菌重症肺炎患儿IgA及IgG水平均明显高于健康儿童,证明可通过IgA及IgG水平高低来判断肺炎链球菌重症肺炎患儿发病情况以及病情。

综上所述,从本组资料观察到肺炎链球菌重症肺炎患儿血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平和IgA及IgG水平明显升高,以上指标为评估肺炎链球菌重症肺炎严重程度提供了参考指标和诊断的方向。

【参考文献】

- [1] 吴锋耀,伍秋云,黄爱春,等.87例AIDS合并重症肺炎的病原学分析[J].传染病信息,2013,26(4):221-223.
- [2] 史武奇,张芝亚,刘小伟.PCT、CRP和WBC在重症肺炎患者血清检测中的临床意义[J].临床医学研究与实践,

2017,2(6):52-53.

- [3] López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodríguez Tenreiro C, et al. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(4):253-259.
- [4] 邹琴,孙文平,杨光,等.肺炎链球菌自溶素对感染性肺炎的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2015,25(21):4801-4804.
- [5] 中华医学会儿科学分会.儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009年版)[J].中华儿科杂志,2010,48(2):104-111.
- [6] 杨丽娟,许美善,曹丽芳,等.小儿难治性支原体肺炎血清TNF- α 、IL-4、IL-10水平变化及临床意义[J].现代生物医学进展,2017,17(8):1487-1489.
- [7] Mihret W, Sletbakk Brusletto B, Øvstebø R, et al. Molecular studies of meningococcal and pneumococcal meningitis patients in Ethiopia [J]. Innate Immun, 2019, 25(3):158-167.
- [8] Jeantet G, Pernin V, Brunot V, et al. Successful treatment of a *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab [J]. Clin Kidney J, 2019, 12(1):106-109.
- [9] Smith HC, German E, Ferreira DM, et al. Nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* in malnourished children: a systematic review and meta-analysis of prevalence [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2019, 113(5):227-233.
- [10] 陈慧冬,詹枝华,康亮,等.利奈唑胺治疗重症肺炎的疗效评价及对患者血清IL-1 β 、TGF- β 和TNF- α 水平的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(17):3313-3316.
- [11] 徐少博,刘雪兰,蒋坚.盐酸氨溴索对重症肺炎TNF- α 、hs-CRP等炎症因子水平变化的影响及临床疗效分析[J].中国生化药物杂志,2017,(5):341-343.
- [12] Milet B, Chuo J, Nilan K, et al. Increasing immunization rates in infants with severe chronic lung disease: a quality improvement initiative [J]. Hosp Pediatr, 2018, 8(11):693-698.

(2019-06-02 收稿 2019-08-13 修回)

(本文编辑 张云辉)