

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.11.002

· 论 著 ·

静脉注射用人血丙种球蛋白在儿童严重烧伤感染的应用价值

马倩倩, 邱林, 傅跃先, 田晓菲, 刘燕, 肖军, 李天武, 毛晓波, 袁心刚 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要]目的: 总结使用静脉注射用人血丙种球蛋白 (IVIG) 治疗儿童严重烧伤感染的经验。方法: 采用回顾性研究方法, 收集 2013-2017 年在我院住院治疗的 24 例严重烧伤感染患儿的临床资料, 根据是否应用 IVIG 治疗分为 IVIG 组 14 例和对照组 10 例, 比较分析两组患儿的血常规、肝肾功能、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、创面培养及血培养等。结果: 两组患儿均为 II 度烧伤, 年龄、体质量、烧伤面积比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。治疗前, IVIG 组患儿的体温及 CRP 水平均高于对照组 (P 均 <0.05), WBC、中性粒细胞比例、血小板计数、PCT 与对照组比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05); 治疗后, IVIG 组的体温、CRP 及 PCT 水平较治疗前降低 (P 均 <0.05)。结论: 面积深度相当的烧伤患儿, 可能出现对烧伤程度不同的炎症反应; IVIG 能有效改善严重烧伤患儿的感染症状, 降低炎症指标水平。

[关键词] 静脉注射用人血丙种球蛋白; 烧伤; 回顾性分析; 儿童; 感染

[中图分类号] R720.597

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)11-0005-04

Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Severe Burn Infection in Children

Ma Qianqian, Qiu Lin, Fu Yuexian, Tian Xiaofei, Liu Yan, Xiao Jun, Li Tianwu, Mao Xiaobo, Yuan Xingang (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the experience of intravenous immunoglobulin (IVIG) in the treatment of children with severe burn infection. **Methods:** Clinical data of 24 hospitalized children with severe burn infection from 2013 to 2017 were retrospectively analyzed. According to the application of IVIG treatment, all patients were divided into 14 cases in the IVIG group and 10 cases in the control group. The routine blood test, liver and kidney function, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), bacterial, fungal and blood culture of wound surface of two groups were compared and analyzed. **Results:** All cases were second degree burn, there was no significant difference between two groups in the age, body mass and burn area ($P > 0.05$). Before treatment, the temperature and CRP levels in the IVIG group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), yet there was no statistically significant difference in WBC, neutrophil ratio, platelet count, and PCT compared with the control group ($P > 0.05$). After treatment, the body temperature, CRP and PCT levels in the IVIG group were lower than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Children with burns of the same area and depth may have inflammatory reactions to different degrees of burn. IVIG can effectively improve the infection symptoms of severe burn and reduce the inflammatory index.

[Keywords] intravenous immunoglobulin; burn; retrospective analysis; children; infection

感染是严重烧伤的主要并发症,是导致患者死亡的重要原因。尽管液体复苏、抗感染治疗、营养支持治疗已取得长足进步,但严重感染及多器官损害的致死率居高不下,成为进一步提高严重烧伤救治成功率的主要障碍。儿童因其特殊的生理病理特点,严重烧伤后极易并发严重感染使病情加重甚至导致死亡。有研究报道,在严重烧伤患儿中预防性静脉注射人血丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 和多黏菌素 B, 能降低烧伤患儿脓毒症的发生率,并减少住院时间^[1]。IVIG 被用来治疗多种自身免疫性疾病、感染和炎症疾病,在儿科一些免疫性和感染性疾病的应用已取得一定疗效。可能各医院在临床中也有用 IVIG 治疗严重烧伤伴感染的经

验,但目前文献报道较少,其经验有待总结归纳。笔者对所在医院 2013-2017 年应用 IVIG 治疗儿童严重烧伤的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

1 资料和方法

1.1 治疗与分组

我院烧伤整形外科 2013-2017 年收治的烧伤住院患儿 24 例。入院后创面暴露,每日用 1% 聚维酮碘清洗创面 2 次,远红外治疗仪辐射治疗;常规纠正休克,补充白蛋白。初诊使用广谱的人工合成青霉素或头孢菌素抗感染治疗,并根据创面培养及药敏结果调整为敏感抗生素。治疗中检测患儿的血常规、肝肾功能、C 反应蛋白

基金项目:重庆市卫生计生委科研项目,编号 20142043。

作者简介:马倩倩 (1995.08-),女,硕士,主要从事小儿烧伤疾病研究, E-mail: 1329125133@qq.com。

通讯作者:袁心刚 (1977.03-),男,博士,讲师,主要从事儿童烧伤、环境污染与颌面先天畸形等研究, E-mail: 535538769@qq.com。

(CRP)、降钙素原(PCT)、创面培养及血培养。对于治疗中出现持续高热($T > 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且持续时间 $> 3\text{ d}$)的患儿,根据创面培养结果调整用敏感抗生素治疗,3 d后仍不能使体温降低至 $38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下、炎症指标没有下降、临床明显感染中毒症状的患儿,采用静脉输注 IVIG, $500\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续使用 3 d。24 例患儿根据是否应用 IVIG 治疗分为 IVIG 组 14 例和对照组 10 例。

1.2 观察指标

收集患儿的性别、年龄、体质量、烧伤面积及深度等一般资料。IVIG 组采集使用 IVIG 治疗前(记为第 1 天)、治疗中 3 d(记为第 2、3、4 天)、治疗后(记为第 5 天)的最高体温(T),第 1、3、5 天的血液分析中的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、血小板计数(PLT)、CRP、PCT、血清球蛋白(G)水平。IVIG 组患儿于烫伤后平均 7.5 d 开始接受 IVIG 治疗,因此对照组患儿的各项指标收集相同时间点的数据,即烫伤后第 6~10 天,记

为治疗第 1~5 天。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或 ANOVA 分析,偏态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

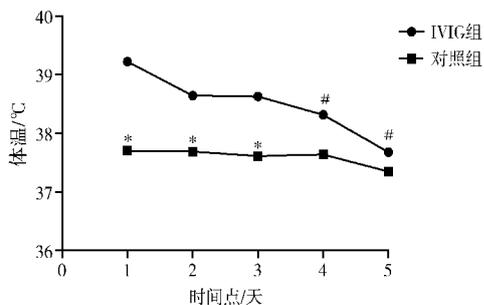
IVIG 组中,3 例患儿烧伤面积低于 10%,首次诊治不在本单位(其中 2 例患儿烧伤面积 5%,有创面外敷中草药病史),均以脓毒败血症转诊。两组患儿的年龄、体质量、烧伤面积、创面培养阳性结果比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);烧伤深度的判断均为 II 度;血培养结果均为阴性,IVIG 组中 2 例大便培养真菌阳性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/月	体质量/kg	烧伤面积/%	创面细菌培养阳性率/%	创面真菌培养阳性率/%
IVIG 组	14	6/8	30.43±18.24	12.71±3.58	28.79±14.49	64.29	35.71
对照组	10	6/4	31.10±12.61	13.60±3.33	36.70±13.16	60.00	30.00
χ^2 或 t		0.686	0.100	0.618	1.368	0.046	0.086
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.2 两组患儿治疗后体温变化比较

IVIG 组患儿第 1、2、3 天体温高于对照组(P 均 < 0.01);第 4、5 天体温与第 1 天相比明显下降(P 均 < 0.01),与对照组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见图 1。



注: * 与 IVIG 组间时间点比较 $P < 0.05$; # 与同组第 1 天比较 $P < 0.05$

图 1 IVIG 组及对照组体温变化趋势图

2.3 两组患儿治疗后实验室检查指标比较

两组患儿第 1、3、5 天的 WBC、N、PLT 水平比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。IVIG 组患儿第 1、3 天的 CRP 水平均高于对照组(P 均 < 0.01);第 5 天的 CRP 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血清球蛋白(G)水平高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗后实验室检查指标比较

指标	检测时间	IVIG 组(n=14)	对照组(n=10)	t 或 Z	P
WBC($\times 10^9/L$)	第 1 天	15.48±9.35	10.81±5.32	1.418	> 0.05
	第 3 天	16.08±8.47	13.58±4.95	0.834	> 0.05
	第 5 天	14.77±5.25	11.58±4.02	1.610	> 0.05
N	第 1 天	0.65±0.19	0.65±0.08	0.001	> 0.05
	第 3 天	0.62±0.15	0.68±0.10	1.099	> 0.05
	第 5 天	0.62±0.19	0.65±0.04	0.573	> 0.05
PLT($\times 10^9/L$)	第 1 天	302.93±143.55	378.31±159.44	1.212	> 0.05
	第 3 天	307.79±121.94	318.67±81.46	0.245	> 0.05
	第 5 天	275.64±91.29	320.52±77.59	1.261	> 0.05
CRP/(mg/L)	第 1 天	34.79±21.94	15.80±5.63	3.099	< 0.01
	第 3 天	31.93±20.82	13.00±3.59	3.333	< 0.01
	第 5 天	14.64±10.05	8.00(8.00,9.50)	-1.616	> 0.05
PCT/(ng/mL)	第 1 天	8.65±3.74	1.52±0.80	1.937	> 0.05
	第 3 天	2.62±0.87	0.65±0.09	2.536	< 0.05
	第 5 天	0.67±0.06	0.10(0.10,0.24)	-2.043	< 0.05
G/(g/L)	第 1 天	18.08±5.45	18.52±5.75	0.191	> 0.05
	第 3 天	20.03±4.75	19.55±1.26	0.361	> 0.05
	第 5 天	25.14±6.87	19.34±1.12	3.102	< 0.01

血液净化、应用糖皮质激素、调节免疫以及对症支持治疗等措施外,合理使用抗生素是治疗烧伤感染必需的措施^[2]。使用抗生素仍然是目前控制感染的重要手段,但不容忽视的是,抗生素在达到治疗效果的同时,也改变了病区细菌分布及耐药性。近年来,广谱耐药病原菌的增多对临床感染防治提出了新的挑战^[3-4]。严重烧伤后存在诸多真菌感染的宿主易感因素,比如皮肤屏障功能破坏、机体免疫功能紊乱(主要表现为免疫功能低下、住院时间长)等,应用广谱强效抗生素 7 d 甚至更长时间也

3 讨论

严重烧伤患者由于体表生理屏障受损、全身免疫功能下降、坏死组织广泛存在以及外界或自身菌群侵袭,容易发生感染。感染是严重烧伤的主要并发症,也是引起死亡的重要原因。除了尽早清除感染源、采用连续性

是易感因素之一^[5],进一步增加了严重烧伤救治成功的难度。除了因细菌和细菌毒素所致的感染中毒,烧伤还导致全身炎症反应综合征,即严重烧伤引起的“炎症反应亢进”。

儿童由于仍处于生长发育阶段,各组织、器官功能尚未完善,严重烧伤后缺血缺氧损伤、高分解代谢、免疫功能受损、皮肤屏障和肠道黏膜屏障破坏会增加烧伤后感染的风险;儿童机体代偿能力差,病情变化迅速,若不及时治疗将迅速导致脓毒性休克、严重脓毒症,最终因多器官功能障碍综合征导致死亡。创面细菌培养结果居前 5 位的是鲍曼不动杆菌、溶血葡萄球菌、腐生葡萄球菌、肺炎克雷白菌、大肠埃希菌^[6-7],但本研究所有的患儿血培养均为阴性。本研究两组患儿的烧伤面积、创面细菌及真菌培养结果、WBC、N、PLT 水平等比较差异均无统计学意义,但 IVIG 组患儿的体温、CRP 水平较高。所有在我科初诊的患儿都采用规范一致的方法纠正休克,初诊常规使用广谱青霉素或头孢菌素抗感染治疗,并根据创面细菌培养及药敏结果调整为敏感抗生素,但 IVIG 组体温控制不佳。两组病情及治疗相似的病例,对抗生素治疗的反应或效果不一,说明抗生素的使用,并不能有效控制烧伤感染及炎症反应,个别病例可能与不规范治疗相关。

在严重烧伤的发生发展过程中,机体内除了存在“炎症反应亢进”外,还存在“免疫功能抑制”效应。而烧伤后免疫功能的变化则十分复杂:烧伤后天然免疫应答变化的表现特征为炎性反应过度,伴随吞噬细胞的吞噬和杀菌功能低下;适应性免疫应答异常的主要表现是细胞介导免疫低下,伴随辅助性 T 淋巴细胞(Th)由 Th1 亚型向 Th2 亚型偏移。因此,国内学者提出了烧伤后免疫功能紊乱(postburn immune dysfunction, PID)的观点^[8],并为大多数学者采用。烧伤后免疫功能紊乱的防治措施包括针对发病原因的治疗、针对免疫功能指标的免疫调理药物使用、针对免疫细胞信号转导异常的药物使用。严重烧伤后合理的免疫调理方案,应该是“针对炎症反应过度的抗炎干预”与“针对免疫麻痹的免疫刺激治疗”并举^[9]。针对烧伤感染复杂的病理生理过程,仅行抗炎治疗难以奏效,兼顾治疗免疫功能障碍和其他重要环节,可能是救治烧伤感染、改善患者预后的发展方向。一项回顾性研究显示,在严重烧伤患儿中预防性使用 IVIG 和亚治疗剂量的多粘菌素 B,能明显降低脓毒症的发生率,缩短患儿住院时间,但因为是联合用药,很难确定这些治疗效果是单一药物还是联合用药协同作用的结果,尚需进一步证实^[1]。

本研究显示,IVIG 治疗能有效降低严重烧伤患儿的体温及 CRP、PCT 水平,说明 IVIG 能有效降低严重烧伤患儿的炎症指标、改善临床症状。IVIG 在临床各学科已广泛应用,如儿科用于川崎病、过敏性紫癜、巨细胞病毒性肝炎、ABO 溶血、脓毒症等免疫性和感染性疾病并取得了一定疗效,但其确切机制尚不明确^[10-12]。IVIG 用于治疗脓毒症,在早产儿及先天性免疫缺陷患儿取得了良

好的效果,但其临床试验结果不一致^[13-14]。

Ⅱ度及以上烧伤,皮肤屏障破坏,微血管通透性增加,大量体液渗出,导致水电解质紊乱、低蛋白血症等。渗出液中也不同程度含有血清中及细胞内液中的不同成分,如免疫球蛋白、补体等,导致血循环中免疫球蛋白、补体、结合蛋白的含量降低,造成烧伤后机体出现免疫功能低下。严重烧伤后血清免疫球蛋白的降低还与 B 淋巴细胞合成、分泌的多种免疫球蛋白减少有关^[15]。有研究发现,烧伤患儿血清 IgG、IgM、IgA 低于正常水平,与烧伤面积无明显相关性,但与烧伤严重程度相关^[16]。烧伤后血清免疫球蛋白水平(主要是 IgG)迅速降低,并在伤后 48 h 达到最低。IgG 水平持续低迷,约在烧伤后 1~2 个月后逐渐回升至正常水平,且血清球蛋白水平持续降低者预后较差^[1]。但本研究中,两组患儿血清免疫球蛋白的水平并没有明显降低,且绝大部分均位于正常范围内(15~35 g/L),可能是因为样本量较少。IVIG 治疗能有效降低部分炎症指标,但对免疫指标的影响尚不明确。

本研究的局限在于样本量较小,且为回顾性研究,对于 IVIG 治疗对烧伤患儿免疫指标的影响未涉及。有研究认为,使用 IVIG 加重了烧伤患者的免疫抑制,可能与浆细胞合成的负反馈抑制和抑制内源性免疫球蛋白的产生有关^[17-18]。因此,尚缺乏前瞻性、随机、双盲临床研究来证实 IVIG 对烧伤患者的治疗效果。

参考文献:

- [1] LYONS J M, DAVIS C, RIEMAN M T, et al. Prophylactic intravenous immune globulin and polymixin B decrease the incidence of septic episodes and hospital length of stay in severely burned children [J]. *J Burn Care Res*, 2006, 27(6): 813-818.
- [2] 中国医师协会烧伤医师分会烧伤感染诊治指南编委会. 烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012 版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(6): 401-403.
- [3] FOLGORI L, BIELICKI J. Future challenges in pediatric and neonatal sepsis: emerging pathogens and antimicrobial resistance [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2019, 8(1): 17-24.
- [4] JIANG B, YIN S, YOU B, et al. A 5-year survey reveals increased susceptibility to glycopeptides for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from *Staphylococcus aureus* bacteremia patients in a Chinese burn center [J]. *Front microbiol*, 2017, 8: 2531.
- [5] 中华烧伤杂志编辑委员会. 烧伤侵袭性真菌感染诊断与防治指南(2012 版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2012, 28(2): 81-86.
- [6] 张成, 龚雅利, 罗小强, 等. 1 310 例热力烧伤患者创面病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(11): 802.
- [7] 窦懿, 张勤. 九年间烧伤患者病原菌分布特点及耐药情况分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(3): 153.
- [8] 彭代智, 黄文华, 黎鳌, 等. 巨噬细胞在严重烧伤后免疫功能紊乱中的作用[J]. *中华外科杂志*, 1994, 32(5): 310-313.
- [9] 姚咏明. 烧伤脓毒症免疫功能障碍的基础与临床[J]. *中华烧伤杂志*, 2010, 26(6): 466-466.
- [10] SCHWAB I, NIMMERJAHN F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? [J]. *Nat*

Rev Immunol, 2013, 13(3): 176-189.

[11] BENDER A, FIX C, EUBEL V, et al. Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulins for recalcitrant erosive oral lichen planus: mixed clinical responses [J]. Eur J Dermatol, 2018, 28(4): 496-501.

[12] ISSEKUTZ A C, ROWTER D, MACMILLAN H F. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) inhibits IL-1- and TNF- α -dependent, but not chemotactic-factor-stimulated, neutrophil transendothelial migration [J]. Clin Immunol, 2011, 141(2): 187-196.

[13] 曹隽, 曹同瓦. 静脉用免疫球蛋白对脓毒症的治疗作用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(1): 75-77.

[14] 陈国庆. 头孢噻肟联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对 C 反应蛋白、降钙素原和 CD64 的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(6): 21-23.

[15] 彭代智. 我国烧伤免疫的研究[J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(5): 390-392.

[16] BEHNAM S, SHAHRZAD F, YASER G, et al. Serum immunoglobulin levels in pediatric burn patients [J]. Burns, 2013, 39(3): 473-476.

[17] DIBIRDIK I, DURAK N, KIŞLAOĞLU E, et al. Effects of prophylactic intravenous immunoglobulin-G therapy on humoral and cellular immune components and their functions in burned patients [J]. Burns, 2019, 21(2): 130-135.

[18] HORI A, FUJIMURA T, KAWAMOTO S. Anti-inflammatory intravenous immunoglobulin (IVIG) suppresses homeostatic proliferation of B cells [J]. Cytotechnology, 2018, 70(3): 921-927.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2019-09-11 修回日期:2019-11-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.11.003

· 论 著 ·

细菌感染对川崎病预后的影响

李焰, 吴新丹, 王献民, 文一州, 柳颐龄, 陈婷婷, 石坤, 卢亚亨 (电子科技大学医学院附属妇女儿童医院, 成都市妇女儿童中心医院, 四川成都 611731)

[摘要]目的:探讨合并细菌感染川崎病(KD)患儿的临床诊治及转归情况。方法:选取2015年12月至2018年6月住院治疗的川崎病患者为研究对象, KD患儿共299例符合纳入标准,按照入院后是否合并细菌感染分为无感染组(150例)及感染组(149例),统计分析两组患儿临床资料,包括年龄、性别、热程、冠状动脉瘤、血液及生化指标等。结果:两组患儿年龄差异有统计学意义($t=3.106, P<0.05$),两组患儿性别比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)使用前热程比较差异无统计学意义($P>0.05$),平均住院时间比较差异有统计学意义($t=2.049, P<0.05$);两组患儿不完全川崎病百分比、冠状动脉瘤百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿IVIG无反应性川崎病发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=7.153, P<0.05$);两组患儿实验室指标比较,感染组患儿白细胞计数明显较高($t=2.663, P<0.05$)、C反应蛋白(CRP)水平升高($t=2.059, P<0.05$)、无菌性脓尿比例升高($\chi^2=33.173, P<0.05$),两组间血红蛋白、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、N末端前体脑钠肽水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:KD患儿中存在部分合并细菌感染灶,婴幼儿较多见,细菌感染可能与IVIG无反应性川崎病发生率相关,但对KD患儿冠状动脉瘤发生率无明显影响。对于这部分患儿,在大剂量IVIG治疗同时,亦应早期给予足疗程抗生素治疗。

[关键词]川崎病;细菌感染;静脉注射人免疫球蛋白无反应性;冠状动脉瘤

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)11-0008-05

Effects of Bacterial Infection on Prognosis of Kawasaki Disease

Li Yan, Wu Xindan, Wang Xianmin, Wen Yizhou, Liu Yiling, Chen Tingting, Shi Kun, Lu Yaheng (Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Chengdu 611731, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the clinical diagnose, treatment, and prognosis of children with Kawasaki disease (KD) complicated with bacteria. **Methods:** Totally 299 children with KD admitted into Dec. 2015 to Jun. 2018 were extracted as the research objectives. According to whether there was bacterial infection after admission, the patients were divided into the non-infection group ($n=150$) and infection group ($n=149$). The clinical data of two groups were statistically analyzed, including age, gender, duration of fever, coronary aneurysm, blood and biochemical indicators. **Results:** There was statistically significant difference in age between two groups ($t=3.106, P<0.05$). There was no statistically significant difference in gender between two groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in duration of fever before intravenous immunoglobulin (IVIG) administration between two groups ($P>0.05$), and the difference in average length of stay was statistically significant ($t=2.049, P<0.05$). The percentage of incomplete KD

作者简介:李焰(1967.10-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿童心血管病研究,E-mail:1983777939@qq.com。

通讯作者:王献民(1969.10-),博士,主任医师,主要从事儿童心血管病研究,E-mail:wxm6910@163.com。