

丙种球蛋白联合双嘧达莫对非典型川崎病患儿的 治疗效果研究[△]

张英旭* (北京市海淀医院儿科, 北京 100080)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)07-0776-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.002

摘要 目的:探讨丙种球蛋白联合双嘧达莫对非典型川崎病患儿的疗效。方法:选取2017年1月至2020年1月于北京市海淀区医院就诊的非典型川崎病患儿64例,按照完全随机法分为对照组、观察组,每组32例。两组患儿入院时均给予对症治疗;对照组患儿在此基础上给予丙种球蛋白治疗;观察组患儿在对照组的基础上给予双嘧达莫治疗。比较两组患儿的相关症状、体征(发热、黏膜充血、颈淋巴结肿大和手足肿胀)消失时间,检测两组患儿白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平,并观察治疗效果和不良反应发生情况。结果:观察组患儿治疗后退热时间、黏膜充血消失时间、颈淋巴结肿大消退时间和手足肿胀消退时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿治疗后的WBC、PLT水平明显低于对照组,CRP、PCT水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿的总有效率为93.75%(30/32),明显高于对照组的71.88%(23/32),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组患儿的不良反应发生率分别为28.13%(9/32)、34.38%(11/32),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:丙种球蛋白联合双嘧达莫用于非典型川崎病患儿的疗效显著,有助于控制炎症反应,促进患儿身体健康的恢复。

关键词 丙种球蛋白;双嘧达莫;非典型川崎病

Therapeutic Effect of Gamma-Globulin Combined with Dipyridamole in the Treatment of Atypical Kawasaki Disease in Children[△]

ZHANG Yingxu (Dept. of Pediatrics, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the therapeutic effect of gamma-globulin combined with dipyridamole in the treatment of atypical kawasaki disease in children. METHODS: Totally 64 children with atypical kawasaki disease admitted into Beijing Haidian Hospital from Jan. 2017 to Jan. 2020 were selected and divided into control group and observation group via completely random method, with 32 cases in each group. Both groups were given symptomatic treatment on admission; the control group was given gamma-globulin on that basis; the observation group was given dipyridamole based on the control group. Children in the two groups were compared in terms of the disappearance time of symptoms and signs (fever, mucous membrane congestion, swollen cervical lymph nodes, swollen hands and feet), the white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), C-reactive protein (CRP) and calcitoninogen (PCT) levels were measured, and the therapeutic effect and adverse drug reactions were observed. RESULTS: The fever remission, mucosal congestion disappeared, cervical lymph node enlargement subsided, hand and foot swelling subsided of children in the observation group were significantly shorter than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The WBC and PLT levels of children in the observation group were significantly lower than those in the control group, the CRP and PCT levels were significantly lower in the observation group than the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate of children in the observation group was 93.75% (30/32), which was significantly higher than that of the control group (71.88%, 23/32), with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of children in observation group and control group were respectively 28.13% (9/32) and 34.38% (11/32), with no statistically significant difference ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of gamma-globulin combined with dipyridamole in the treatment of atypical kawasaki disease is remarkable, which helps to control the inflammatory reaction and promote the recovery of children's health.

KEYWORDS Gamma globulin; Dipyridamole; Atypical kawasaki disease

[△] 基金项目:国家卫生计生委“十三五”规划全国重点课题(No. YYWS1344)

* 主治医师。研究方向:新生儿、呼吸。E-mail:evze21@163.com

川崎病是儿科临床常见疾病,主要的症状表现为皮肤病、体温升高、眼结膜及咽黏膜充血、颈部伴有淋巴结肿大以及患儿手足出现红斑和硬性水肿,病情发展到一定程度可能会导致严重的并发症(如心血管疾病),对患儿的身心健康造成严重危害^[1-2]。患儿符合上述症状的2~3条,可称之为非典型川崎病。丙种球蛋白作为一种免疫球蛋白,在临床上多用于治疗感染性疾病,可以封闭血小板表面、单核吞噬细胞和血管内皮细胞的Fc受体,降低血管免疫炎症反应^[3]。丙种球蛋白中含有人体所需的各种抗体,能增强人体免疫功能及预防感染^[4]。双嘧达莫主要用于治疗冠心病,可发挥抗血小板聚集功能,能有效减少血栓栓塞发生。王玉等^[5]的研究结果表明,双嘧达莫治疗川崎病疗效显著。因此,本研究探讨了丙种球蛋白联合双嘧达莫对非典型川崎病患儿的治疗效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究对象为2017年1月至2020年1月于北京市海淀区医院就诊的非典型川崎病患儿64例,男性33例,女性31例。纳入标准:符合2001年美国心脏病学会制定的川崎病诊断指南^[6],发热5 d的患儿及持续发热5 d以上的患儿;非典型川崎病至少符合以下临床表现中的2~3项,(1)手足出现红斑及硬性水肿,(2)皮肤病,(3)眼结膜及咽黏膜充血,(4)体温升高,(5)颈部伴有淋巴结肿大^[7];患儿家属知情本研究,签署知情通知书。排除标准:对本研究所用药物过敏者;有较为严重的心脑血管、肝肾等疾病者;有凝血功能障碍、精神异常等疾病者。按照完全随机法将患儿分为观察组和对照组,每组32例。观察组患儿中,男性15例,女性17例;年龄0.8~12岁,平均(6.5±1.0)岁。对照组患儿中,男性20例,女性12例;年龄0.5~12岁,平均(6.5±1.0)岁。两组患儿男女比例、平均年龄等资料相似,具有可比性。

1.2 方法

两组患儿在入院后均给予退热、维持电解质平衡等相应常规基础治疗。在此基础上,对照组患儿给予静注人免疫球蛋白(pH4)[规格:2.5 g/瓶(5%,50 ml)],静脉滴注,1.0 g/kg,滴注速度不得>3.0 ml/min。观察组患儿给予在对照组的基础上联合应用双嘧达莫片(规格:25 mg),1日25~50 mg,分2~3次服用。两组患儿的疗程均为7 d。

1.3 观察指标

(1)症状、体征消失时间及住院时间:在整个治疗过程中,统计两组患儿发热、黏膜充血、颈淋巴结肿大和手足肿胀等症、体征消失时间及住院时间。(2)白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平:于治疗前1 d、治疗后7 d清晨空腹时抽取患儿静脉血3 ml,离心(转速为3 000 r/min,时间为5 min),分离血清,采用日本希森美康公司血细胞分析仪检测WBC水平;采用酶联免疫吸附试验检测PLT水平;对CRP水平的检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法,对PCT水平的检测采用胶体金比色法。(3)不

良反应:统计两组患儿在治疗过程中出现的不良反应,如恶心呕吐、腹泻及头晕头痛等,统计不良反应发生率。

1.4 疗效评定标准

痊愈:治疗7 d后病情完全恢复,体温恢复正常,黏膜充血消失,颈淋巴结肿大消退,手足肿胀消退,且1周内未见反复,连续检查血常规2周全部正常;显效:治疗7 d后病情得到基本缓和,体温逐渐恢复正常,黏膜充血趋于消失,颈淋巴结肿大和手足肿胀开始消退,但血常规中有1项指标未恢复正常;有效:治疗7 d后病情好转,但体温、黏膜充血、颈淋巴结肿大及手足肿胀等症状未恢复正常,血常规未恢复正常;无效:治疗7 d后临床症状完全没有变化甚至加重。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%

1.5 统计方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组间比较采用配对 t 检验;计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿恢复情况比较

治疗后,观察组患儿的临床症状、体征消失时间及住院时间明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患儿临床症状恢复相关指标比较($\bar{x} \pm s, d$)
Tab 1 Comparison of indicators related to clinical symptom recovery between two groups ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	退热时间	颈淋巴结肿大消退时间	黏膜充血消失时间	手足肿胀消退时间	住院时间
观察组($n=32$)	2.79±0.62	4.58±0.65	3.20±0.31	3.21±0.65	5.95±0.73
对照组($n=32$)	3.58±0.52	6.15±1.62	4.02±0.75	4.95±1.22	8.66±0.62
t	5.523	5.088	5.716	7.120	16.010
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

2.2 两者患儿治疗前后血清WBC、PLT水平比较

两组患儿治疗前血清WBC、PLT水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿治疗后的血清WBC、PLT水平明显低于两组治疗前,观察组患儿治疗后的血清WBC、PLT水平明显低于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患儿治疗前后血清WBC、PLT水平比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)
Tab 2 Comparison of serum WBC and PLT levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	WBC		PLT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=32$)	18.21±5.03	8.13±2.02	392.25±105.05	165.55±42.20
对照组($n=32$)	18.66±5.32	12.35±3.11	425.54±99.10	295.45±76.10
t	0.348	6.437	1.304	8.445
P	0.729	0.001	0.197	0.001

2.3 两组患儿治疗前后血清CRP、PCT水平比较

两组患儿治疗前血清CRP、PCT水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿治疗后的血清CRP、PCT水平明显低于两组治疗前,观察组患儿治疗后的血清CRP、PCT水平明显低于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 3 两组患儿治疗前后血清 CRP、PCT 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Comparison of serum CRP and PCT levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP/(mg/ml)		PCT/(ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =32)	53.52±9.65	15.87±3.03	1.88±0.32	0.45±0.11
对照组(<i>n</i> =32)	56.56±10.32	22.23±5.21	1.95±0.36	0.87±0.14
<i>t</i>	1.217	5.969	0.822	13.340
<i>P</i>	0.228	0.001	0.414	0.001

2.4 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿的总有效率为 93.75%(30/32),明显高于对照组的 71.88%(23/32),差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患儿临床疗效比较[例(%)]
Tab 4 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =32)	10(31.25)	9(28.13)	11(34.38)	2(6.25)	30(93.75)
对照组(<i>n</i> =32)	8(25.00)	9(28.13)	6(18.75)	9(28.13)	23(71.88)
χ^2	0.309	—	2.003	5.379	5.379
<i>P</i>	0.578	—	0.157	0.020	0.020

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较

观察组、对照组患儿的不良反应发生率分别为 28.13%(9/32)、34.38%(11/32),差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 5 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%)]
Tab 5 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	头晕头痛	合计
观察组(<i>n</i> =32)	2(6.25)	4(12.5)	3(9.38)	9(28.13)
对照组(<i>n</i> =32)	3(9.38)	5(15.63)	3(9.38)	11(34.38)
χ^2	0.217	0.129	—	0.291
<i>P</i>	0.641	0.719	—	0.590

3 讨论

川崎病是一种以血管炎症反应为主的病理改变,常见于儿童,症状多表现为有 5 d 且持续 5 d 以上的发热、皮疹、睑结膜充血、杨梅舌以及指趾出现端肿等,严重者伴有冠状动脉病变的可能^[8-9]。符合以上全部症状,一般称之为典型的川崎病。与典型的川崎病相比,非典型川崎病的病情更加隐匿、凶险,增加了临床治疗难度^[10]。丙种球蛋白常用于治疗免疫系统活化和广泛血管炎异常,而抑制血管表面的免疫反应可以通过封锁血液里的细胞受体来实现^[11]。双嘧达莫可以抑制冠状动脉扩张、栓塞加重,其主要作用为抗血小板聚集,多用于治疗心血管疾病^[12-13]。

本研究结果显示,观察组患儿治疗后的临床症状、体征消失时间及住院时间均短于对照组,说明丙种球蛋白联合双嘧达莫能改善非典型川崎病患儿的临床症状,治疗效果显著。WBC、PLT 等是常规的炎症指标,虽然其特异性不是很高,但临床应用广泛,对临床实践的指导意义更大^[14]。胡彬文等^[15]的研究结果表明,川崎病的严重程度越高,WBC、PLT 水平越

高。本研究分析了非典型川崎病患儿的 WBC、PLT 水平情况,经过丙种球蛋白联合双嘧达莫治疗后,WBC、PLT 水平趋于正常,说明丙种球蛋白联合双嘧达莫能有效改善病情,控制病情发展。

机体发生应激反应时会产生大量的 CRP,当人体的一些组织器官损伤、发生炎症及感染后 6~12 h,CRP 水平迅速升高,在 24~48 h 内达到最高峰值,且炎症、组织损伤程度与血清 CRP 水平升高幅度有关^[16-18]。CRP 的作用为:(1)可以激活补体;(2)可以加快巨噬细胞运动与吞噬的速度;(3)可以抑制血小板聚集及血块收缩^[19]。当机体发生严重感染时,PCT 水平会显著升高^[20]。PCT 水平可以作为判断炎症程度的重要依据,尤其是当人体受到细菌侵袭、出现多器官功能衰竭时,PCT 水平会明显升高,对非典型川崎病的确诊有很大帮助。有研究结果显示,川崎病患儿的 CRP、PCT 水平与健康儿童相比明显升高^[21]。因此,本研究选择 CRP、PCT 指标评估丙种球蛋白联合双嘧达莫对非典型川崎病的治疗效果。结果显示,观察组患儿治疗后的 CRP、PCT 水平显著降低,提示丙种球蛋白联合双嘧达莫可通过降低患儿 CRP、PCT 水平,改善患儿体内炎症反应,从而控制疾病发展,起到治疗效果。本研究结果证实,丙种球蛋白联合双嘧达莫能提高非典型川崎病治疗有效率,促进患儿康复。

综上所述,丙种球蛋白联合双嘧达莫治疗非典型川崎病的效果显著,可改善患儿的 WBC、PLT、CRP 及 PCT 水平,有助于抑制炎症反应。

参考文献

[1] Sundel RP. Kawasaki disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2015,41(1):63-73.

[2] 何海玲,赖武超,温志红,等. 小儿川崎病的临床特征及其并发动脉病变的危险因素[J]. 广西医学,2019,41(12):1502-1504.

[3] 孙莉,梁磊,杨波. 主动联合被动免疫疗法治疗封闭抗体阴性孕妇复发性流产临床观察[J]. 山东医药,2015,55(43):44-45.

[4] 王有峰,孙文武,赵瑞,等. 丙种球蛋白不同剂量预防新生儿感染的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3331-3333.

[5] 王玉,马依晨,李艳,等. 双嘧达莫治疗川崎病临床疗效及对患儿 CRP、PCT 等水平影响研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(12):1644-1647.

[6] 黄铮,吴平生. 美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断指南[J]. 岭南心血管病杂志,2003,9(4):301.

[7] 李晓冰,何德根,彭通,等. 完全性川崎病与不完全性川崎病患儿的临床特点比较[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(5):618-621.

[8] 王博玉,王颖. 英夫利昔单抗治疗川崎病的进展[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(13):46-50.

[9] 常营霞,蒋慧,姜丽. 37 例川崎病患儿的临床分析与早期诊断[J]. 国际心血管病杂志,2019,46(6):380-381.

[10] 于玉华,陈海宾. 非典型川崎病 42 例临床分析[J]. 临床误诊误治,2007,20(10):19-20.

[11] Schoenefuss F, Hoffmann P. Serum γ -globulin and albumin

concentrations predict secondary loss of response to anti-TNF α in inflammatory bowel disease patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31 (12) :1563-1568.

[12] Qiu J, Guo Y, Xu X, et al. Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection for chronic cor pulmonale; a PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Biosci Rep, 2020, 40 (3) :BSR20200099.

[13] 邹娜. 双嘧达莫辅助丙种球蛋白及阿司匹林治疗川崎病对患儿抗血小板聚集因子及疗效影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1) :102-104.

[14] 吴立强, 陈建平, 何念海. 评价 PCT、PLT、CRP、ESR 和 WBC 对川崎病的诊断价值[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38 (23) :2527-2531.

[15] 胡彬文, 张丽娇, 邓丽君, 等. 川崎病(气营两燔证)丙种球蛋白治疗前后实验室指标观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (8) :1450-1452.

[16] 杜俊华, 谢艳萍. 自拟汤剂治疗社区获得性肺炎的疗效观察及对血清 CRP、PCT 的影响[J]. 中国中医药科技, 2019, 26 (5) :756-757.

[17] 张鸿祺, 陈焯. 主动脉夹层动脉瘤患者 D-D、CRP、NT-proBNP、MMPs 水平变化及其相关性分析[J]. 医学临床研究, 2019, 36 (2) :386-388.

[18] 宁永忠, 王雪茹, 程田, 等. 血清 Presepsin 临床检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42 (8) :700-704.

[19] 官瑞婷, 高宏志, 梁双吟. 七氟烷麻醉抑制急性创伤性颅脑损伤患者围手术期炎症介质的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33 (10) :1536-1538, 1542.

[20] 王国玉, 王义围, 王浩宇, 等. 经鼻高流量呼吸湿化氧疗对脑卒中相关肺炎患者血清炎症因子 TNF- α 及降钙素原指标的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37 (7) :55-56.

[21] 陈婷婷, 石坤, 柳颐龄, 等. 川崎病患儿急性期心率变异性与降钙素原、超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32 (21) :1657-1660.

(收稿日期:2020-09-29)

(上接第 775 页)

[9] 高寒, 徐伟, 张宇航, 等. 基于网络药理学的刺五加总苷抗疲劳作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52 (02) :413-421.

[10] Yi F, Sun L, Xu L, et al. *In silico* Approach for Anti-Thrombosis Drug Discovery; P2Y₁R Structure-Based TCMs Screening[J]. Front Pharmacol, 2017, 7:531.

[11] Wang Y, Yu W, Shi C, et al. Network Pharmacology of Yougui Pill Combined with Buzhong Yiqi Decoction for the Treatment of Sexual Dysfunction [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:1243743.

[12] 程松, 潘英妮, 孙琦, 等. 琥珀挥发油成分的 GC-MS 分析[J]. 中国药房, 2014, 25 (27) :2556-2558.

[13] Hu M, Yu Z, Wang J, et al. Traditional Uses, Origins, Chemistry and Pharmacology of Bombyx batryticatus: A Review [J]. Molecules, 2017, 22 (10) :1779.

[14] 周青雯. 小儿热性惊厥的中西医研究进展(附 156 例病历分析)[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.

[15] 潘玲珍, 闫智勇, 左长英, 等. 长期使用地西洋对神经活性配体受体相互作用信号通路的影响[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42 (5) :443-446.

[16] Wang Y, Xiu Y, Bi K, et al. Integrated analysis of mRNA-seq in the haemocytes of Eriocheir sinensis in response to Spiroplasma eriocheiris infection[J]. Fish Shellfish Immunol, 2017, 68:289-298.

[17] 徐健. 热性惊厥敏感鼠与耐受鼠的建立及其海马差异表达基因的筛选研究[D]. 武汉:武汉大学, 2013.

[18] 王成龙. 基于白芍养血柔肝功效的芍药苷、芍药内酯苷药理作用研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.

[19] 王淑秋, 张建华, 王淑湘, 等. 戊四氮 (PTZ) 致痫大鼠脑组织 HO-1、cAMP、cGMP 及血清中 NSE 的变化及灵芝孢子粉干预[J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (4) :791-793.

[20] 宋琛. Rap1 对恐惧学习与消退的影响及机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2019.

[21] 陈黎阳. 基于系统药理学研究银杏叶提取物成分治疗癫痫的机制[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2020.

[22] Zan XY, Li L. Construction of lncRNA-mediated ceRNA network to reveal clinically relevant lncRNA biomarkers in glioblastomas[J]. Oncol Lett, 2019, 17 (5) :4369-4374.

[23] Sun X, Song Z, Si Y, et al. microRNA and mRNA profiles in ventral tegmental area relevant to stress-induced depression and resilience [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 86:150-165.

[24] 李丽婷. 芍药甘草汤治疗帕金森病作用机制的系统药理学研究[D]. 广州:广东药科大学, 2020.

[25] 冯浩. 睡眠剥夺对失眠模型大鼠下丘脑内 5-HT_{1a}、DRD₂ 受体 mRNA 表达及 5-HT、DA 含量的影响[D]. 长春:长春中医药大学, 2014.

[26] 朱佳蕾. 星形胶质细胞 Drd2- β -arrestin2 信号通路对帕金森病神经炎症的调节[D]. 南京:南京医科大学, 2018.

[27] 孔祥怡, 杜建时, 丛乐乐, 等. 阿片受体 OPRK1 基因甲基化与阿尔茨海默症易感性的关系[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23 (7) :1116-1118.

[28] 刘磊, 许娟娟, 范治然, 等. GABA_B 受体基因突变和神经疾病研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (6) :1172-1175.

[29] Mazumder AG, Kumari S, Singh D. Anticonvulsant action of a selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor LY294002 in pentylenetetrazole-mediated convulsions in zebrafish[J]. Epilepsy Res, 2019, 157:106207.

[30] Dobyns WB, Mirzaa GM. Megalencephaly syndromes associated with mutations of core components of the PI3K-AKT-MTOR pathway: PIK3CA, PIK3R2, AKT3, and MTOR [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181 (4) :582-590.

(收稿日期:2021-02-17)