

甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白治疗小儿重症传染性单核细胞增多症的临床研究[△]

王晓娟*, 贾 莉, 刘俊莹, 田方成, 李文辉[#](河北省儿童医院感染科, 河北 石家庄 050000)

中图分类号 R977.1;R985 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)12-1441-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.12.005

摘 要 目的:探讨甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白治疗小儿重症传染性单核细胞增多症的临床疗效。方法:选取2018年3月至2021年1月河北省儿童医院收治的小儿重症传染性单核细胞增多症患者96例,按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组48例。对照组患儿接受常规治疗,研究组患儿采用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠联合人免疫球蛋白治疗。观察两组患儿的疗效、临床症状消退时间、T淋巴细胞亚群比例、血清生化指标及不良反应发生情况。结果:与对照组的总有效率(70.83%,34/48)相比,研究组患儿的总有效率(93.75%,45/48)明显更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿治疗后的CD8⁺水平明显低于对照组,CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患儿治疗后的C反应蛋白水平、白细胞计数、异型淋巴细胞比例、丙氨酸转氨酶水平、肌酸激酶同工酶水平和EB DNA载量明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组、对照组患儿的不良反应发生率为16.67%(8/48)、8.33%(4/48),差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,研究组患儿的咽峡炎消退时间、退热时间、肝脾肿大消退时间和淋巴结消退时间明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白治疗小儿重症传染性单核细胞增多症,可促进患儿症状改善,提高免疫功能,改善血清生化指标,安全可靠。

关键词 糖皮质激素;免疫球蛋白;小儿重症传染性单核细胞增多症;疗效

Methylprednisolone Sodium Succinate Combined with Immunoglobulin in the Treatment of Severe Infectious Mononucleosis in Children[△]

WANG Xiaojuan, JIA Li, LIU Junying, TIAN Fangcheng, LI Wenhui (Dept. of Infectious Disease, Children's Hospital of Hebei Province, Hebei Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of methylprednisolone sodium succinate combined with immunoglobulin in the treatment of severe infectious mononucleosis in children. **METHODS:** Totally 96 children with severe infectious mononucleosis admitted into Children's Hospital of Hebei Province from Mar. 2018 to Jan. 2021 were selected and divided into control group and research group via random number table, with 48 cases in each group. The control group was given conventional therapy, while the research group was given methylprednisolone sodium succinate combined with immunoglobulin. The clinical efficacy, remission time of clinical symptoms, proportions of T lymphocyte subpopulation, serum biochemical indicators and incidences of adverse drug reactions of the two groups were observed. **RESULTS:** Compared with the total effective rate of 70.83% (34/48) in the control group, that of the research group (93.75%, 45/48) was significantly higher, with statistically significant difference ($P<0.05$). The research group had significantly lower CD8⁺ and significantly higher CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ than the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The C-reactive protein, while blood cell count, proportion of hetero-lymphocyte, alanine aminotransferase, creatine kinase isoenzyme and loading capacity of EB DNA of research group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of research group and control group were respectively 16.67% (8/48) and 8.33% (4/48), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Compared with the control group, the remission times of angina, fever, hepatosplenomegaly and lymph gland of research group were significantly shorter, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of methylprednisolone sodium succinate and immunoglobulin in the treatment of severe infectious mononucleosis in children can promote the symptom improvement and immunological function, improve serum biochemical indicators, safe and reliable.

KEYWORDS Glucocorticoid; Immunoglobulin; Severe infectious mononucleosis in children; Efficacy

△ 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20200670)

* 副主任医师,硕士。研究方向:儿童EB病毒感染。E-mail:liang1200@126.com

通信作者:副主任医师。研究方向:儿童感染性疾病。E-mail:1119097861@qq.com

传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 是一种由 EB 病毒感染引起的急性传染病, 可见于各年龄段, 其中以儿童时期最为常见^[1]。IM 的临床症状主要表现为咽峡炎、颈部淋巴结肿大、高热及肝脾肿大, 多数预后良好。随着检查及监测手段的日益完善, 临床发现并发多脏器/系统功能损害的小儿重症 IM 患者明显增多, 该类患儿治疗难度大, 预后不良, 且病死率高^[2]。目前, 治疗小儿重症 IM 方案众多, 疗效不一。糖皮质激素具有抗炎、抗过敏和免疫抑制等药理作用, 可有效减轻 IM 患儿的免疫损伤^[3]。免疫球蛋白具有调节免疫、中和致病性自身抗体, 抑制细胞炎症因子, 从而保护自身组织的作用, 其用于小儿重症 IM 的治疗也有一定疗效^[4]。为此, 本研究探讨了糖皮质激素与免疫球蛋白联合治疗小儿重症 IM 的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 3 月至 2021 年 1 月河北省儿童医院收治的小儿重症 IM 患者 96 例。所有患儿均符合《诸福棠实用儿科学》^[5]中小儿重症 IM 的相关诊断标准, 至少具备以下 3 种情况之一: (1) 发热、咽峡炎、淋巴结肿大和肝脾肿大; (2) EB 病毒特异性抗体呈阳性; (3) 外周血中异性淋巴细胞占细胞总数的比例>10%。所有患儿均经临床检查得到确诊, 其家长均签署同意书, 自愿参加本研究。纳入标准: (1) 年龄 5~14 岁; (2) 对本研究的治疗药物耐受。排除标准: (1) 合并慢性基础性疾病者; (2) 合并免疫性疾病或免疫功能低下者; (3) 同时存在除 EB 病毒外的其他病原体如弓形虫、支原体和腺病毒等; (4) 合并其他恶性肿瘤者; (5) 合并智力缺陷、精神障碍等无法配合治疗研究者。本研究得到河北省儿童医院伦理学委员会批准 (批准号为医研伦审第 16 号)。

按照随机数字表法将患儿分为对照组和研究组, 每组 48 例。对照组患儿中, 男性 29 例, 女性 19 例; 病程 3~16 d, 平均 (9.69±2.37) d; 年龄 5~12 岁, 平均 (8.14±0.95) 岁; 体重指数 10~16 kg/m², 平均 (13.28±1.02) kg/m²。研究组患儿中, 男性 27 例, 女性 21 例; 病程 5~16 d, 平均 (9.57±1.83) d; 年龄 6~12 岁, 平均 (8.18±0.83) 岁; 体重指数 10~17 kg/m², 平均 (13.23±0.86) kg/m²。两组患儿在一般资料方面具有可比性。

1.2 方法

对照组患儿接受常规退热治疗; 重组人干扰素 α1b 注射液 (规格: 1 ml: 30 μg) 采用雾化形式给药, 2~4 μg/kg, 1 日 2 次, 疗程 5~7 d; 注射用阿昔洛韦 (规格: 0.25 g) 10 mg/kg 加入 0.9% 氯化钠溶液 100~200 ml 中, 静脉滴注, 每 8 h 给药 1 次, 疗程 7 d。

研究组患儿在对照组的基础上联合应用糖皮质激素、免疫球蛋白, 糖皮质激素为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 [规格: 40 mg (按 C₂₂H₃₀O₅ 计)] 1~2 mg/kg, 加入 5% 葡萄糖注射液 100 ml 中, 静脉滴注, 1 日 1 次, 连用 3 d; 人免疫球蛋白 (规格: 10%, 0.3 g), 1 g/(kg·d), 静脉滴注, 应用 1~2 d。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后, 采集两组患儿晨起空腹肘静脉血, 室温 (25℃) 下静置 0.5 h, 经 10.5 cm 的离心半径、3 500 r/min 的

速率离心 12 min, 取上清液待检。采用 Fascalibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 检测 T 淋巴细胞亚群水平, 包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺。采用 7060 全自动生化分析仪 (日本日立公司) 检测血常规 (白细胞计数、异型淋巴细胞比例)、肝功能指标 [丙氨酸转氨酶 (ALT)]、心肌酶 [肌酸激酶同工酶 (CK-MB)] 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。采用聚合酶链式反应扩增法检测 EB DNA 载量。(2) 观察两组患儿治疗期间的不良反应发生情况, 包括粒细胞减少、皮疹和发热, 若并发 2 种或以上不良反应, 选择最为严重的症状计为 1 例。(3) 记录两组患儿症状消退时间, 包括咽峡炎消退时间、退热时间、肝脾肿大消退时间和淋巴结消退时间。

1.4 疗效评定标准

显效: 治疗 3 d 内, 体温降至正常, 异型淋巴细胞<0.05, 咽喉痛缓解; 有效: 治疗 5 d 内, 体温降至正常, 异型淋巴细胞<0.05, 咽喉痛缓解; 无效: 治疗 5 d 后, 体温仍高于正常水平, 异型淋巴细胞>0.05, 咽喉痛未缓解^[6]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

研究数据均采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 数据资料首先进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料采用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 检验标准设置为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

与对照组的总有效率 (70.83%, 34/48) 比较, 研究组患儿的总有效率 (93.75%, 45/48) 明显更高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]
Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组 (n=48)	16 (33.33)	29 (60.42)	3 (6.25)	45 (93.75)
对照组 (n=48)	10 (20.83)	24 (50.00)	14 (29.17)	34 (70.83)
χ^2	1.899	1.053	8.649	8.649
<i>P</i>	0.168	0.305	0.003	0.003

2.2 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群指标水平比较

两组患儿治疗前 T 淋巴细胞亚群指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患儿治疗后的 CD8⁺ 水平较治疗前明显降低, 且研究组患儿明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患儿治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前明显升高, 且研究组患儿明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后血常规及生化指标水平比较

两组患儿治疗前的 CRP 水平、白细胞计数、异型淋巴细胞比例、ALT 水平、CK-MB 水平和 EB DNA 载量比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患儿治疗后的 CRP 水平、白细胞计数、异型淋巴细胞比例、ALT 水平、CK-MB 水平和 EB DNA 载量较治疗前明显降低, 且研究组患儿明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of indicators of T lymphocyte subpopulation between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)					
组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组($n=48$)	治疗前	36.93 $\pm$ 5.04	29.24 $\pm$ 3.06	27.79 $\pm$ 2.36	1.05 $\pm$ 0.18
	治疗后	45.47 $\pm$ 3.58	38.16 $\pm$ 3.24	21.28 $\pm$ 2.57	1.79 $\pm$ 0.22
对照组($n=48$)	治疗前	37.29 $\pm$ 4.60	29.78 $\pm$ 2.95	28.06 $\pm$ 2.52	1.06 $\pm$ 0.13
	治疗后	41.05 $\pm$ 4.78	34.01 $\pm$ 2.82	24.64 $\pm$ 2.78	1.38 $\pm$ 0.17
t/P (研究组组内比较)		-9.571/0.000	-13.867/0.000	12.926/0.000	-18.036/0.000
t/P (对照组组内比较)		-3.927/0.000	-7.181/0.000	6.315/0.000	-10.359/0.000
t/P (治疗前组间比较)		0.366/0.716	0.880/0.381	0.542/0.589	0.312/0.756
t/P (治疗后组间比较)		-5.128/0.000	-6.694/0.000	6.149/0.000	-10.217/0.000

表 3 两组患儿治疗前后血常规及生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of blood routine examination and biochemical indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)							
组别	时间	CRP/(mg/L)	白细胞计数/($\times 10^9/L$)	异型淋巴细胞比例/%	ALT/(U/L)	CK-MB/(U/L)	EB DNA 载量/($\times 10^7/L$)
研究组($n=48$)	治疗前	14.03 $\pm$ 2.57	10.37 $\pm$ 1.54	2.66 $\pm$ 0.58	66.36 $\pm$ 5.27	43.92 $\pm$ 5.26	7.48 $\pm$ 1.12
	治疗后	5.32 $\pm$ 1.30	5.18 $\pm$ 1.16	0.98 $\pm$ 0.27	32.38 $\pm$ 4.85	16.38 $\pm$ 2.69	2.09 $\pm$ 0.76
对照组($n=48$)	治疗前	14.42 $\pm$ 2.53	10.55 $\pm$ 1.78	2.74 $\pm$ 0.63	66.14 $\pm$ 4.66	43.58 $\pm$ 4.17	7.63 $\pm$ 1.27
	治疗后	8.59 $\pm$ 2.47	7.08 $\pm$ 1.39	1.56 $\pm$ 0.48	41.33 $\pm$ 6.38	28.07 $\pm$ 6.88	4.47 $\pm$ 0.93
t/P (研究组组内比较)		20.952/0.00	18.650/0.00	18.193/0.00	32.870/0.00	32.296/0.000	27.590/0.00
t/P (对照组组内比较)		11.424/0.000	10.645/0.000	10.322/0.000	21.756/0.000	13.357/0.000	13.908/0.000
t/P (治疗前组间比较)		0.749/0.456	0.530/0.597	0.647/0.519	-0.217/0.819	-0.351/0.726	0.614/0.541
t/P (治疗后组间比较)		8.117/0.00	7.271/0.00	7.296/0.00	7.737/0.00	10.964/0.00	13.726/0.00

2.4 两组患儿临床症状消退时间比较

与对照组比较,研究组患儿的咽峡炎消退时间、退热时间、肝脾肿大消退时间和淋巴结消退时间明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患儿临床症状消退时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 4 Comparison of remission time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x}\pm s, d$)					
组别	咽峡炎消退时间	退热时间	肝脾肿大消退时间	淋巴结消退时间	
研究组($n=48$)	6.25 $\pm$ 0.74	4.92 $\pm$ 0.54	8.36 $\pm$ 0.75	8.29 $\pm$ 1.03	
对照组($n=48$)	9.73 $\pm$ 0.83	7.38 $\pm$ 0.67	11.95 $\pm$ 1.04	13.72 $\pm$ 1.46	
t	21.682	19.863	19.398	21.055	
P	0.000	0.000	0.000	0.000	

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较

研究组、对照组患儿的不良反应发生率分别为 16.67%(8/48)、8.33%(4/48),组间比较,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 reaction between two groups [cases (%)]				
组别	粒细胞减少	皮疹	发热	合计
研究组($n=48$)	3 (6.25)	2 (4.17)	3 (6.25)	8 (16.67)
对照组($n=48$)	2 (4.17)	1 (2.08)	1 (2.08)	4 (8.33)
χ^2	0.211	0.344	1.043	1.524
P	0.646	0.557	0.307	0.217

3 讨论

IM 是儿科常见疾病,目前 IM 的发病机制较为确定,公认的为 EB 病毒感染所致,EB 病毒属疱疹病毒科 γ 亚科,为嗜人外周血 B 淋巴细胞双链线性 DNA 病毒,具有较高的临床感染率^[7]。当人体感染 EB 病毒后,EB 病毒可破坏咽部上皮细胞、免疫细胞,并终身潜伏于 B 淋巴细胞上,B 淋巴细胞被 EB 病毒攻击后可干扰机体的正常免疫机制,诱发疾病。大部分增生的 B 淋巴细胞可被自然杀伤细胞、T 淋巴细胞消除,故大部分

患儿病情呈自限性^[8]。但近年来,越来越多的 IM 患儿出现症状体征多样化并可累及多个系统的情况,给治疗带来一定的困难。

目前,临床针对 IM 的治疗以抗病毒等对症治疗为主,其中抗 EB 病毒药以干扰素和阿昔洛韦为主。干扰素是一类糖蛋白,具有抑制细胞增殖、抗病毒、调节免疫以及抗肿瘤的作用^[9]。阿昔洛韦属于抗病毒药,使用后可以广泛分布于人体各种组织中,如肾、脑、肺、小肠和脑脊液等,其通过抑制多聚酶的活性来阻断病毒复制和转录的过程^[10]。虽然干扰素和阿昔洛韦可有效降低病毒复制水平,但并不能减轻病情严重程度、缩短病程。IM 患儿病情的进展除了来源于病毒直接对宿主细胞造成损害外,还与 EB 病毒感染引起机体严重的免疫反应有关。因此,临床治疗小儿重症 IM,在抗病毒的同时,还应注重机体免疫功能的调节。糖皮质激素对机体的生长、发育、代谢以及免疫功能等起着重要调节作用,也是临床上使用最为广泛而有效的抗炎药和免疫抑制剂。甲泼尼龙松琥珀酸钠具有抗炎、抗过敏、抗毒、抗休克、非特异性免疫抑制及退热等多种作用^[11]。王松江等^[12]的研究结果显示,甲泼尼龙可以阻止免疫性炎症反应和病理性免疫反应的发生。国外有文献指出,重症 IM 可适量给予糖皮质激素治疗^[13]。免疫球蛋白指具有抗体活性或化学结构,与抗体分子相似的球蛋白。王佳虹等^[14]认为,使用免疫球蛋白治疗小儿重症 IM,可缩短症状恢复时间,疗效显著。因此,本研究以常规治疗作为对照,观察甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白治疗的应用价值。结果显示,研究组患儿临床症状消退时间短于对照组,临床总有效率高于对照组,且两组患儿不良反应发生率相近。可见糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗可提高临床疗效,治疗价值确切,安全可靠。

T 淋巴细胞亚群中,CD4⁺为辅助性 T 细胞和效应 T 细胞的表面标志物,具有加强机体免疫功能的作用;CD3⁺可反映 T 淋巴细胞活化程度;CD8⁺为部分 T 细胞表面具有的一种糖蛋白,参与 T 细胞活化信号的转导;CD4⁺/CD8⁺是反映机体免疫

功能高低的重要指标^[15]。此外,EB 病毒长时间于细胞内潜伏,在一定条件下通过病毒基因、编码产物等途径对细胞基因产生影响,导致机体各种生化指标异常变化,CRP、白细胞计数、异型淋巴细胞比例、ALT、CK-MB 和 EB DNA 载量等生化指标均可有效反映 IM 的病情程度^[16]。本研究结果显示,相较于常规治疗,甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白可更好地控制小儿重症 IM 患者的生化指标水平,促进患儿免疫功能恢复。主要是因为糖皮质激素可破坏免疫细胞活性,抑制淋巴细胞分裂,有效抑制抗体的产生,从而调节机体异常的免疫功能^[17-18]。既往也有研究结果证实,免疫球蛋白可防御致病菌和病毒对身体的侵害,促进患儿健康成长^[19]。

综上所述,甲泼尼龙琥珀酸钠联合免疫球蛋白治疗小儿重症 IM,可快速改善患儿症状,促进血清生化指标恢复正常,提高患儿免疫功能,临床应用价值较高。下一步可扩大样本量,进行多中心研究,或者考虑寻找其他血清标志物,从分子层面、细胞层面进一步论证糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗的有效性 & 安全性。

参考文献

[1] Ceraulo AS, Bytomski JR. Infectious Mononucleosis Management in Athletes[J]. Clin Sports Med,2019,38(4):555-561.

[2] 袁丽萍,王金坤,范晓晨. 儿童传染性单核细胞增多症的临床特征和流行病学分析[J]. 中国临床研究,2021,34(8):1031-1034.

[3] 李志瑶,舒敏. 糖皮质激素治疗传染性单核细胞增多症的系统评价[J]. 儿科学杂志,2012,18(8):7-10.

[4] 符佳,张玉凤,朱欣欣,等. 传染性单核细胞增多症外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白变化特点分析[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(11):1472-1475.

[5] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学:上册[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:39.

[6] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[J]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:152-153.

[7] Shephard RJ. Exercise and the Athlete With Infectious Mononu-

cleosis[J]. Clin J Sport Med,2017,27(2):168-178.

[8] Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis[J]. PLoS One,2019,14(12):e0226436.

[9] 戴莎莎,周凯. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 辅助治疗传染性单核细胞增多症疗效的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(9):953-957.

[10] 陈俊,季鹏,赵超懂,等. 传染性单核细胞增多症患者联合应用热毒宁和阿昔洛韦的疗效[J]. 实用医学杂志,2017,33(18):3103-3107.

[11] 张晓,李冰,王雷,等. 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白联合甲泼尼龙治疗中毒性表皮坏死松解症 5 例[J]. 中国皮肤性病杂志,2020,34(9):1018-1022.

[12] 王松江,庞素玲,李相磊,等. 甲泼尼龙冲击治疗癫痫患儿的疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2020,23(13):1160-1164.

[13] Takahashi T, Hamasaka N, Harada S, et al. Methylprednisolone pulse therapy for severe immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis[J]. Am J Hematol,2007,82(5):416-417.

[14] 王佳虹. 免疫球蛋白对于治疗传染性单核细胞增多症的治疗体会[J]. 中国保健营养,2015(12):103.

[15] 祁建凤,舒静娜. 免疫指标检测对传染性单核细胞增多症与慢性活动性 EB 病毒感染的鉴别诊断价值[J]. 中国基层医药,2020,27(4):475-478.

[16] 叶东梅,张志伟,刘勇. 传染性单核细胞增多症的病理分期与鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志,2019,48(5):421-424.

[17] Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology;the age of convergence[J]. Nat Rev Rheumatol,2020,16(4):239-246.

[18] Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis[J]. Rheumatol Int,2019,39(1):13-27.

[19] 广东省医师协会儿科医师分会,《中国当代儿科杂志》编辑部. 静脉注射用免疫球蛋白在儿童血液/肿瘤性疾病中应用的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(4):319-327.

(收稿日期:2021-07-16)

(上接第 1440 页)

[12] Wronski TJ, Yen CF, Qi H, et al. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats[J]. Endocrinology,1993,132(2):823-831.

[13] Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Bone Miner Res,2005,20(6):962-970.

[14] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Arch Intern Med,2004,164(18):2024-2030.

[15] Campbell EJ, Campbell GM, Hanley DA. The effect of parathyroid hormone and teriparatide on fracture healing[J]. Expert Opin Biol Ther,2015,15(1):119-129.

[16] Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone

(PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies[J]. Biochem Pharmacol,2013,85(10):1417-1423.

[17] Wei X, Zhang Y, Xiang X, et al. Exploring the Relationship of Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Community-Dwelling Postmenopausal Women [J]. Disease Markers,2021,2021:6690095.

[18] Bhattoa HP, Cavalier E, Eastell R, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood[J]. Clinica Chimica Acta,2021,515:16-20.

[19] Eleftheriadis T, Kartsios C, Antoniadi G, et al. The impact of chronic inflammation on bone turnover in hemodialysis patients[J]. Ren Fail,2008,30(4):431-437.

[20] Papageorgiou M, Martin D, Colgan H, et al. Bone metabolic responses to low energy availability achieved by diet or exercise in active eumenorrheic women[J]. Bone,2018,114:181-188.

(收稿日期:2021-11-28)