

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.037

静注人免疫球蛋白联合万古霉素治疗小儿败血症的疗效 及外周血 NLR、PCT 变化观察 *

李 斌 陈立娟 杨丽昕 李 爽 王文涛 孙 鹏

(承德医学院附属医院小儿内科 河北 承德 067000)

摘要 目的:观察静注人免疫球蛋白联合万古霉素治疗小儿败血症的疗效及外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、降钙素原(PCT)变化。**方法:**选取2011年1月~2020年1月我院收治的败血症患儿80例为研究对象,按数字随机表法分为对照组和观察组各40例,对照组给予万古霉素治疗,观察组在对照组基础上给予静注人免疫球蛋白治疗,比较两组临床疗效、症状改善时间和住院时间、NLR、PCT、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、免疫功能及不良反应发生率。**结果:**观察组治疗有效率高于对照组(87.50%vs65.00%)($P<0.05$)。观察组神经系统症状改善时间、体温改善时间、拒奶改善时间和住院时间为(6.22±1.05)d、(3.88±0.25)d、(5.10±0.86)d、(8.71±2.05)d,均短于对照组的(8.76±1.53)d、(6.22±0.64)d、(7.53±1.46)d和(11.24±3.36)d,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组外周血NLR、PCT、hs-CRP、WBC水平为(1.35±0.20)、(0.80±0.34)mg/mL、(3.56±0.62)g/L、(9.12±1.80)×10⁹/L,均显著低于对照组的(1.83±0.32)、(2.19±0.73)mg/mL、(9.78±2.64)g/L和(12.26±2.59)×10⁹/L,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组CD4⁺、CD3⁺、CD4/CD8为(42.77±11.36)%、(41.27±11.26)%、(1.70±0.33),均显著高于对照组的(35.80±9.32)%、(35.66±9.40)%和(1.29±0.25),比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异(10.00%vs7.50%)($P>0.05$)。**结论:**静注人免疫球蛋白联合万古霉素治疗小儿败血症的疗效显著,可降低炎症因子,提高免疫功能,且安全性较高。

关键词:败血症;人免疫球蛋白;万古霉素;中性粒细胞/淋巴细胞比值;降钙素原

中图分类号:R515.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3591-05

Curative Effect of Intravenous Injection of Human Immunoglobulin Combined with Vancomycin in the Treatment of Children with Sepsis and Changes in Peripheral Blood NLR and PCT*

LI Bin, CHEN Li-juan, YANG Li-xin, LI Shuang, WANG Wen-tao, SUN Peng

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chengde Hospital, Chengde, Hebei, 067000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the curative effect of intravenous injection of human immunoglobulin combined with vancomycin in the treatment of children with sepsis, and changes in peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and Procalcitonin (PCT). **Methods:** Eighty children with sepsis admitted to the hospital from January 2011 to January 2020 were selected as the research subjects. They were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 40 cases in each group. Children in control group were treated with vancomycin, and those in observation group were treated with intravenous injection of human immunoglobulin based on the treatment of control group. Clinical efficacy, symptom improvement time, length of hospital stay, NLR, PCT, Procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), White blood cell count (WBC), immune function and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The treatment response rate in observation group was higher than that in control group (87.50% vs. 65.00%)($P<0.05$). The improvement time of nervous system symptoms, body temperature and milk refusal, and the length of hospital stay in observation group [(6.22±1.05) d, (3.88±0.25) d, (5.10±0.86) d and (8.71±2.05) d] were shorter than those in control group [(8.76±1.53) d, (6.22±0.64) d, (7.53±1.46) d and (11.24±3.36) d] ($P<0.05$). After treatment, peripheral blood NLR, serum PCT, hs-CRP and WBC levels in observation group [(1.35±0.20), (0.80±0.34) mg/mL, (3.56±0.62) g/L and (9.12±1.80)×10⁹/L] were significantly lower than those in control group [(1.83±0.32), (2.19±0.73) mg/mL, (9.78±2.64) g/L and (12.26±2.59)×10⁹/L] ($P<0.05$). After treatment, CD4⁺, CD3⁺ and CD4/CD8 in observation group [(42.77±11.36)%, (41.27±11.26)% and (1.70±0.33)] were significantly higher than those in control group [(35.80±9.32)%, (35.66±9.40)% and (1.29±0.25)]($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups

* 基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(201706A053)

作者简介:李斌(1981-),女,本科,主治医师,主要研究方向:儿科临床医疗,E-mail: gu20081@126.com,电话:13730247883

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-29)

(10.00% vs. 7.50%) ($P>0.05$). **Conclusion:** Intravenous injection of human immunoglobulin combined with vancomycin is effective in the treatment of children with sepsis, which can reduce inflammatory factors, and improve immune function, with high safety.

Key words: Sepsis; Human immunoglobulin; Vancomycin; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Procalcitonin

Chinese Library Classification(CLC): R515.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3591-05

前言

败血症是致病菌侵入血液循环,并在血中生长繁殖,产生毒素而发生的急性全身性感染^[1]。临床表现为高热、呼吸急促、心动过速,以及精神、神志改变等,可发展为弥散性血管内凝血(DIC)和多器官功能衰竭,为小儿常见死亡原因之一^[2]。据报道显示,其病死率高达13%~50%^[3]。因此及时给予针对性治疗至关重要。临床常采用抗生素治疗,但随细菌耐药性加重,常规抗生素疗效欠佳,万古霉素为糖苷类药物,能够抑制细菌RNA合成,抗菌活性强且抗菌谱广^[4]。有研究显示,败血症与免疫功能紊乱密切相关,因此,建议治疗中调节免疫功能^[5]。静注人免疫球蛋白能补充机体内源性球蛋白,提高免疫功能^[6]。基于此,为进一步分析其在小儿败血症中的治疗效果,本研究在万古霉素基础上增加免疫球蛋白,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年1月~2020年1月我院收治的败血症患儿80例为研究对象。纳入标准:(1)均符合第8版《儿科学》^[7]中诊断标准。(2)日龄3~28d;(3)患儿家长均知情同意。排除标准:(1)肝肾功能障碍;(2)内分泌疾病;(3)免疫系统疾病。本研究经医院伦理委员会批准。按照数字随机表法分为对照组和观察组各40例。对照组:男22例,女18例;日龄3~28d,平均(14.25±2.70)d;出生体重1.8~4.3 kg,平均(2.91±0.23)kg;足月儿15例,早产儿25例。观察组:男26例,女14例;日龄4~26d,平均(13.86±2.65)d;出生体重1.7~4.2 kg,平均(2.83±0.20)kg;足月儿17例,早产儿23例。两组一般资料比较无差异($P>0.05$)。可比较。

1.2 方法

所有患儿均给予对症处理,包括降温、纠正水电解质、改善微循环等。对照组给予静脉滴注万古霉素(国药准字H20084268),对日龄<7d的患儿滴注剂量为10 mg/kg,2次/d;对日龄≥7d的患儿滴注剂量为10 mg/kg,3次/d。观察组在对照组基础上给予静注人免疫球蛋白(国药准字S19993010),每天400 mg/kg,设置初始滴速为5滴/min,密切观察0.5 h,若无明显不良反应可适当加快滴速,2 h内滴完,1次/d,两组均连续给药5 d。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[8]:显效:体温平稳,皮肤颜色红润,脑脊液检查正常,细菌培养转阴;有效:脑脊液和细菌培养结果改善;无效:细菌培养未转阴。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(2)炎症指标水平:抽取静脉血4 mL,挪威Nycocard CRP金标定量检测仪测量hs-CRP;采用日立AU5800生化仪检测血清PCT;采用血细胞计数仪(希斯美康轩尼XN3000)检测外周血WBC水平、中心粒细胞和淋巴细胞数值,并计算NLR。(3)免疫功能:采用流式细胞仪(贝克曼库尔特Cytoflex)检测CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺。(4)观察并记录两组神经系统症状改善、体温改善、拒奶改善和住院时间及不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组临床疗效比较

观察组治疗有效率高干对照组(87.50%vs65.00%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 观察组和对照组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the observation group and the control group [n(%)]

Groups	Markedly effective	Effective	Ineffective	In total
Observation group (n=40)	21 (52.50)	14 (35.00)	5 (12.50)	35 (87.50)
Control group (n=40)	17 (42.50)	9 (22.50)	14 (35.00)	26 (65.00)
χ^2 value				5.591
P value				0.018

2.2 观察组和对照组症状改善时间和住院时间比较

观察组神经系统症状改善时间、体温改善时间、拒奶改善时间和住院时间短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 观察组和对照组炎症指标水平比较

治疗前血清NLR、PCT、hs-CRP、WBC水平比较无显著差异($P>0.05$),治疗后两组血清NLR、PCT、hs-CRP、WBC水平均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且观察组血清NLR、PCT、hs-CRP、WBC水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 2 观察组 and 对照组症状改善时间和住院时间比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of symptom improvement time and length of hospital stay between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Nervous system symptom improvement time(d)	Body temperature improvement time(d)	Milk refusal improvement time(d)	Length of hospital stay(d)
Observation group(n=40)	6.22± 1.05	3.88± 0.25	5.10± 0.86	8.71± 2.05
Control group(n=40)	8.76± 1.53	6.22± 0.64	7.53± 1.46	11.24± 3.36
t value	8.657	21.539	9.070	4.065
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 观察组 and 对照组炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the levels of inflammatory indexes between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	NLR		PCT(mg/mL)		hs-CRP(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Observation group(n=40)	2.67± 0.55	1.35± 0.20	12.12± 3.77	0.80± 0.34	32.14± 5.77	3.56± 0.62	17.50± 4.84	9.12± 1.80
Control group(n=40)	2.70± 0.59	1.83± 0.32	12.18± 3.83	2.19± 0.73	32.06± 5.70	9.78± 2.64	17.25± 4.74	12.26± 2.59
t value	0.235	8.045	0.149	10.917	0.062	14.506	0.104	23.266
P value	0.815	<0.001	0.882	<0.001	0.950	<0.001	0.918	<0.001

2.4 观察组 and 对照组免疫功能比较

治疗前两组血清 CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺、CD4/CD8、IgA、IgG、IgM 比较无显著差异 ($P>0.05$)，治疗后两组 CD4⁺、CD3⁺、CD4/CD8、IgA、IgG 均升高，IgM 降低，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

($P<0.05$)，CD8⁺ 无显著差异 ($P>0.05$)，且观察组 CD4⁺、CD3⁺、

表 4 观察组 and 对照组免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of immune function between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD4 ⁺ (%)		CD3 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4/CD8	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Observation group(n=40)	28.40± 6.55	42.77± 11.36	30.29± 7.03	41.27± 11.26	25.43± 4.80	26.03± 5.24	1.15± 0.20	1.70± 0.33
Control group(n=40)	27.96± 6.50	35.80± 9.32	30.41± 7.08	35.66± 9.40	25.36± 4.75	24.66± 4.57	1.14± 0.18	1.29± 0.25
t value	0.302	3.000	0.057	2.419	0.066	1.246	0.235	6.263
P value	0.764	0.004	0.955	0.018	0.648	0.216	0.815	<0.001

Groups	IgA(g/L)		IgG(g/L)		IgM(g/L)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Observation group(n=40)	0.17± 0.05	0.32± 0.10	8.22± 2.03	13.50± 4.02	0.48± 0.17	0.19± 0.06
Control group(n=40)	0.18± 0.06	0.21± 0.08	8.25± 2.06	11.85± 2.80	0.47± 0.16	0.26± 0.10
t value	0.810	4.939	0.066	2.130	0.271	3.796
P value	0.421	0.000	0.948	0.036	0.787	0.000

2.5 两组不良反应发生率比较

观察组出现 2 例恶心 / 呕吐，1 例腹泻，1 例皮疹，不良反应发生率为 10.00%；对照组出现 1 例恶心 / 呕吐，1 例腹泻，1 例皮疹，不良反应发生率为 7.50%；两组不良反应发生率比较

无差异 (10.00% vs 7.50%) ($\chi^2=0.157$, $P=0.692$)。

3 讨论

小儿败血症是儿科常见疾病，其发生发展与机体的免疫功

能有关,主要原因为:(1)幼儿免疫功能发育不全,抗感染能力弱,局部感染风险高;(2)小儿时期皮肤黏膜薄嫩、皮肤角化不成熟,易受到损伤,脐带坏死组织有利于细菌繁殖,脐带残留未完全闭合,靠近血管,细菌易进入血液,呼吸道纤毛运动差,易发生呼吸、消化道感染,有利于细菌感染;(3)淋巴结发育不全,吞噬细菌过滤不足,血液中吞噬细胞能力差,免疫球蛋白和补体水平低;(4)中性粒细胞及储备少,趋化和黏附能力低,纤维结合蛋白、溶菌酶低,吞噬和杀菌能力不足;(5)营养不良和先天性免疫缺陷也可降低免疫功能,增加败血症^[9,10]。若不及时治疗,可发展为多脏器功能损伤,甚至危及患儿生命安全,因此及时有效的治疗至关重要^[11]。此外,病原菌可引起新生儿败血症,特别是凝固酶阴性葡萄球菌感染,在新生儿细菌感染中排名第一,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)是新生儿常见病原菌^[12,13]。

临床常采用抗生素治疗,但新生儿机体各项功能尚未健全,对药物的耐受性较差,因此需要选用抗菌力强、毒性低的抗生素^[14]。以往临床多以孢呋辛钠等抗菌药物治疗,具有一定抗菌效果,但易引起不良反应,且部分患儿在治疗过程中出现耐药反应,因此无法有效缓解临床症状。近年来随着医学研究的深入,万古霉素逐渐用于败血症治疗中,其是由链霉菌衍生的糖苷类药物,可抑制细菌生长、繁殖,并可对细胞壁的关键组分肽聚糖进行干扰,进而抑制细胞壁合成过程和对细胞壁中磷脂和多肽的合成,且静滴肾毒性较小,对革兰氏阳性菌有较强抑制力,可作为新生儿期感染的主要抗菌药物,但单独应用抗菌药物治疗效果不佳,且不具有免疫调节能力^[15,16]。由于新生儿免疫功能尚未健全,在感染发病时 IgG 抗体明显减少, T 细胞功能减弱,不利于发挥自身的免疫调节功能,对细菌的抵抗能力较差,因此免疫调节机体抗炎能力是临床治疗方向^[17]。人免疫球蛋白是免疫增强剂,具有免疫替代和免疫调节双重作用,其通过与病原体或病原体分泌的毒素结合,影响微生物与靶细胞受体结合,促进补体产生,增强免疫和抗感染功能,有利于加快病原菌的消灭^[18,19]。本研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组,且症状改善时间和住院时间短于对照组,与黄晨露等^[20]研究结果相符,说明静注人免疫球蛋白联合万古霉素治疗小儿败血症的疗效显著,可改善症状,缩短住院时间,其机制考虑与人免疫球蛋白对抗炎症因子、改善免疫功能相关。NLR 是病原体感染后较为灵敏的指标,机体感染后 NLR 迅速升高,且与疾病严重程度密切相关^[21];PCT、hs-CRP 是临床常见的新生儿感染标志物,其中 PCT 属于无生物活性的糖蛋白,可反映败血症的严重程度;hs-CRP 是感染的急性期反应物,参与炎症过程,是反映炎症感染的良好指标;而 WBC 可评估患儿病情及预后^[22,23]。本研究结果显示,治疗后观察组血清 NLR、PCT、hs-CRP、WBC 水平低于对照组,提示静注人免疫球蛋白联合万古霉素可改善炎症反应,抑制细胞因子产生,控制炎症反应,考虑与静注人免疫球蛋白刺激机体产生抗菌、抗病毒作用有关,由于人免疫球蛋白可结合病原体或其分泌的毒素,促进补体产生,加速病原菌的消灭,进而降低患儿血清 NLR、PCT、hs-CRP、WBC 水平。

败血症严重影响患儿免疫功能,根据其功能 T 淋巴细胞可分为多种不同亚型,辅助 / 诱导 T 淋巴细胞发挥辅助体液、细

胞免疫功能,且抑制 / 细胞毒性 T 淋巴细胞可抑制免疫和杀伤靶细胞的功能,而不同亚型的 T 淋巴细胞比值可反映机体的免疫状态^[24-26]。此外,新生儿体液免疫中发挥功能的主要是 IgG、IgA 和 IgM 免疫球蛋白,其中 IgG 具有抗菌、抗病毒功能;IgM 是初次免疫应答最早产生的抗体,其水平升高提示感染;IgA 是结合病原体促进对病原体的清除^[27,28]。本研究结果显示,观察组 CD4⁺、CD3⁺、CD4/CD8、IgA、IgG 高于对照组,IgM 低于对照组,提示静注人免疫球蛋白联合万古霉素可调节 IgA、IgG、IgM,提高患儿免疫功能,此外,本研究还发现,两组不良反应发生率无显著差异,提示两种药物安全性均高,均可促进患儿预后。

综上,静注人免疫球蛋白联合万古霉素可降低小儿败血症炎症因子,提高免疫功能,且疗效显著、安全性高,值得临床推广应用。但本研究纳入例数较少,结果存在一定偏倚,下一步将扩大样本量进一步论证,从而为临床提供充分参考依据。

参考文献(References)

- [1] Berardi A, Rossi C, Spada C, et al. GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Strategies for preventing early-onset sepsis and for managing neonates at-risk: wide variability across six Western countries[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(18): 3102-3108
- [2] Siahianidou T, Nikaina E, Kontogiorgou C, et al. Autoinflammation with Infantile Enterocolitis Associated with Recurrent Perianal Abscesses[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(3): 237-240
- [3] 余增渊,李明超,董玉斌,等. 河南省出生胎龄小于 34 周早产儿晚发型败血症流行病学及微生物学特征分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(4): 272-279, 285
- [4] 蔡明明,陈聪智,夏海舞,等. 万古霉素治疗新生儿败血症的疗效及对患儿血清 CRP 和 PCT 水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2815-2817
- [5] 魏从真,孙静娜,陈正立,等. 新生儿败血症血清 25(OH)D 与免疫球蛋白水平变化分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 546-551
- [6] 王立利,王红芳,王维,等. 大剂量静脉滴注人免疫球蛋白联合机械通气治疗小儿重型吉兰 - 巴雷综合征的临床与电生理研究 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 907-910
- [7] 王卫平. 儿科学. 第 8 版[M]. 人民卫生出版社, 2013
- [8] 黄学晓,张世民,罗旋,等. 美罗培南配合免疫球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及其对炎症因子的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 77-80
- [9] Li WB, Yin LY, Zhang XQ, et al. Evaluation of safety and efficacy of different continuous blood Purification methods in treating infantile sepsis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(3): 663-667
- [10] 徐军,吕一枝,李志飞,等. 万古霉素治疗新生儿败血症的血药浓度监测和疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国全科医学, 2018, 21(33): 4107-4114
- [11] Yamamoto R, Ikeda M, Hayashi S, et al. Infantile survival and neurodevelopment at three years of age on delivery by the intended delivery mode in extremely preterm infants [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61(2): 312-316
- [12] Ando Y, Inoue S, Kawashima T, et al. Intravenous Immunoglobulin G Modulates the Expression of Sepsis-Induced Coagulopathy Factors and Increases Serum IgM Levels: A Prospective, Single-Center Intervention Study[J]. Kobe J Med Sci, 2020, 66(1): E32-E39
- [13] Siavashi V, Asadian S, Taheri-Asl M, et al. Endothelial Progenitor

- Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3299-3307
- [14] 唐莲, 方洁, 王三南, 等. 万古霉素和利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症的临床疗效及安全性评价[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(9): 686-691
- [15] 于海芳, 纪福利, 徐若飞, 等. 万古霉素治疗新生儿革兰阳性菌败血症的疗效及对患儿生理机能的影响[J]. *医学动物防制*, 2020, 36(6): 558-560
- [16] Muhlberg E, Umstatter F, Kleist C, et al. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria[J]. *Can J Microbiol*, 2020, 66(1): 11-16
- [17] 方瑞, 赵青松, 汪燕, 等. 丙种球蛋白联合美罗培南治疗新生儿败血症的疗效及对血清 IL-6, GM-CSF, PCT 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(16): 3124-3127
- [18] 邵思. 人免疫丙种球蛋白联合抗生素治疗小儿重症肺炎的疗效及对免疫功能和炎症反应的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(12): 2794-2797
- [19] 孙华, 李斌. 美罗培南联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对降钙素原 C 反应蛋白的影响分析[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(6): 975-977
- [20] 黄晨露, 林振浪, 瞿尔力, 等. 万古霉素联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对血小板及胆红素的影响研究[J]. *药物生物技*
- 术, 2019, 26(3): 240-243
- [21] 张斌, 李永磊, 王长海, 等. 外周血 NLR CD64 指数 PCT 对呼吸机相关性肺炎的诊断价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(1): 26-29
- [22] 谭举方, 周艳玲. 人免疫球蛋白联合万古霉素对新生儿败血症免疫功能和外周血清炎症因子的影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(10): 2041-2044
- [23] 谷磊, 杨玉芹, 王霞, 等. PCT、hs-CRP 及二者联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J]. *检验医学*, 2018, 33(7): 597-600
- [24] 杨婷婷, 王军. 足月儿与早产儿败血症病原菌, 细胞因子及免疫功能比较 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15 (2): 201-203, 211
- [25] 陈兴月. 万古霉素对新生儿败血症患儿的临床预后及免疫功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(22): 2184-2186
- [26] Maddux AB, Hiller TD, Overdier KH, et al. Innate Immune Function and Organ Failure Recovery in Adults With Sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(6): 486-494
- [27] 吴文旭, 梁艺耀, 林捷, 等. 万古霉素对新生儿败血症患儿免疫功能及预后的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2017, 38(2): 195-196
- [28] Alagna L, Meessen JMTA, Bellani G, et al. Higher levels of IgA and IgG at sepsis onset are associated with higher mortality: results from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 161

(上接第 3527 页)

- [22] Cong M, Qiu S, Li R, et al. Development of a predictive model of growth hormone deficiency and idiopathic short stature in children[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 494-495
- [23] Li J, Zhang X, Xie S, et al. Analysis of the Influence of High-Dose rhGH Therapy on Serum Vitamin D and IGF-1 Levels in School-Age Children with Idiopathic Short Stature [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 26(10): 5776487-5776488
- [24] Choi SK, Park MS, Song JK, et al. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(9): 1329-1333
- [25] 蒋芬, 陈伟楚, 何春霞. 特发性矮小症患儿血清 IGF-1、皮质醇、hGH 变化及其临床意义 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(2): 225-228
- [26] 王荣波, 孙玉雪, 梁桂云, 等. 瘦素、皮质醇水平与新生儿生长发育的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(11): 1703-1705
- [27] 郝亚华, 梁英, 张凡. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(3): 418-419
- [28] 沈琳娜, 夏欢, 宋月娟. 重组人生长激素治疗特发性矮小症儿童的疗效观察及对胰岛素样生长因子的影响 [J]. *贵州医药*, 2017, 41(12): 1262-1264
- [29] 符艺影, 邢东文, 王华, 等. 特发性矮小儿童血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与生长体格的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(16): 1692-1697
- [30] 梁小红, 谭迪, 简杨湄. 特发性矮小症患儿血清 25(OH)D、IGF-1 水平与体质量的相关性[J]. *海南医学*, 2020, 31(7): 841-844