经不同静脉输液装置给予颅内恶性肿瘤患儿大剂量甲氨蝶呤的安全性比较Δ

续茜桥*，时正媛，杨春静，王淑梅#（首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部/临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室，北京 100038）

中图分类号 R969.3；R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）07-0844-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.14

摘 要 目的 比较颅内恶性肿瘤患儿经外周穿刺中心静脉导管（PICC）与植入式静脉输液港（TIVAP）给予大剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）的安全性。**方法** 回顾性分析本院2018年7月至2022年4月经PICC或TIVAP给予HD-MTX的颅内恶性肿瘤患儿病例，收集临床资料，比较两组患儿甲氨蝶呤（MTX）血药浓度、不良事件（包括药物不良反应和导管相关并发症）发生率及住院天数差异。应用多因素线性回归分析MTX血药浓度的影响因素。**结果** 共纳入病例107例，其中PICC组65例、TIVAP组42例。TIVAP组给药后24 h MTX血药浓度（$C_{24\,h}$水平）显著高于PICC组[（126.87±61.99）μmol/L vs.（102.45±48.77）μmol/L，$P<0.05$]，给药后42 h MTX血药浓度（$C_{42\,h}$水平）与PICC组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。多因素线性回归分析结果显示，经TIVAP给药与MTX $C_{24\,h}$水平升高有关（$P<0.05$）。两组间不良事件发生率与住院天数的差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 经TIVAP给药可能出现MTX $C_{24\,h}$水平升高，但不会提高不良事件发生率。在实施治疗药物监测的情况下，经TIVAP给予HD-MTX是较为安全的选择。

关键词 甲氨蝶呤；植入式静脉输液港；外周穿刺中心静脉导管；颅内恶性肿瘤；治疗药物监测；血药浓度；不良事件

Safety comparison of high-dose methotrexate via different intravenous infusion devices in pediatric patients with malignant brain tumors

XU Xiqiao，SHI Zhengyuan，YANG Chunjing，WANG Shumei（Dept. of Pharmacy/Beijing Key Lab for Biometric Evaluation of Clinical Rational Drug Use，Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University，Beijing 100038，China）

ABSTRACT OBJECTIVE To compare the safety of high-dose methotrexate（HD-MTX）via peripherally inserted central catheter（PICC）and totally implantable venous access port（TIVAP）in pediatric patients with malignant brain tumors. **METHODS** Patients with malignant brain tumors who received HD-MTX via PICCs or TIVAPs in our hospital from July 2018 to April 2022 were retrospectively analyzed. Clinical data were collected to compare differences in blood concentration of methotrexate（MTX），the incidence of adverse events（including adverse drug reactions and catheter-related complications）and length of stay in hospital. Multivariate linear regression was applied to analyze the factors that influenced the blood concentration of MTX. **RESULTS** A total of 107 patients were included in the study，with 65 patients in the PICC group and 42 patients in the TIVAP group. Blood concentration of MTX at 24 h（$C_{24\,h}$）in TIVAP group was significantly higher than PICC group [（126.87±61.99）μmol/L vs.（102.45±48.77）μmol/L，$P<0.05$]. There was no significant difference in blood concentration of MTX at 42 h（$C_{42\,h}$），compared with PICC group（$P>0.05$）. Results of multivariate linear regression analysis showed that TIVAP was associated with the increase of $C_{24\,h}$（$P<0.05$）. No significant differences were observed in the incidence of adverse events and the length of stay in the hospital between 2 groups（$P>0.05$）. **CONCLUSIONS** Risk of adverse events is not increased，although the MTX $C_{24\,h}$ level is elevated after administration of TIVAP. TIVAP is a safe choice for HD-MTX therapy with implementing therapeutic drug monitoring.

KEYWORDS methotrexate；totally implantable venous access port；peripherally inserted central catheter；malignant brain tumor；therapeutic drug monitoring；blood concentration；adverse event

颅内恶性肿瘤的发病率和病死率均位居我国儿童恶性肿瘤前列[1]。长期反复穿刺静脉输注药物带来的痛苦是困扰恶性肿瘤患儿生活的一个难题。为解决此问题，新的输液技术应运而生。经外周穿刺中心静脉导管（peripherally inserted central catheter，PICC）能够实现长期反复静脉输液，目前广泛应用于临床[2]。植入式静脉

Δ **基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.81872926）；临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室基金资助项目（No.BZ0439）

* **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：治疗药物监测。电话：010-63926353。E-mail：xuxiqiao@bjsjth.cn

通信作者 主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药理学。电话：010-63926368。E-mail：wangshumei1980@126.com

输液港（totally implantable venous access ports，TIVAP）是一种全植入皮下、长期留置在体内的闭合静脉输液装置，可进一步提高患儿生活质量，因而近年来正逐渐被许多医疗机构接受并应用[3]。近期有研究报道，应用不同的静脉输液装置给药可能影响药物治疗的有效性与安全性[4]，但目前相关证据有限，结论尚不明确。甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）为治疗颅内恶性肿瘤常用的抗肿瘤药物之一，其在患者体内的个体效果差异较大，给药期间需监测血药浓度以保障药物治疗的安全性[5]。本研究以MTX的血药浓度为出发点，采用回顾性方法收集本院经PICC、TIVAP给予大剂量MTX（high-dose MTX，HD-MTX）的患儿血药浓度及不良事件信息，比较经上述2种装置给予HD-MTX的安全性，为促进合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集本院儿科自2018年7月至2022年4月收治的颅内恶性肿瘤病例。本研究的纳入标准为：（1）年龄＜18岁；（2）HD-MTX为首轮化疗中首次应用；（3）经PICC或TIVAP给药；（4）接受MTX血药浓度监测。本研究的排除标准为：（1）HD-MTX给药前及给药期间使用影响MTX血药浓度的药物（包括质子泵抑制剂、非甾体抗炎药等）；（2）HD-MTX治疗前及治疗期间使用影响白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白含量的药物；（3）病例资料缺失。本研究经本院医学伦理委员会批准，批件号为sjtkyll-lx-2020（59）。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集患儿的性别、年龄、身高、体质量、诊断、HD-MTX给药日距离首次化疗首日的时间、住院天数、MTX剂量、静脉输液装置类型、MTX给药第1天与第2天的液体入量等基本资料，MTX给药后24 h和42 h的血药浓度，HD-MTX治疗前后外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白含量、血肌酐含量（4项血常规+肾功能指标监测的具体时间点为：MTX给药前1 d、给药后第2天，之后每天监测至出院），消化道、黏膜、血液系统、肾功能和神经系统的不良反应发生情况，导管相关并发症表现（包括导管相关性感染、输液部位渗液、导管堵塞、导管内血栓形成、导管移位）。按照文献[6]估算患儿体表面积（body surface area，BSA），根据Schwartz公式[7]估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）。

1.2.2 静脉输液装置置入方法 静脉输液装置于首次化疗时置入。PICC由贵要静脉置入，走行于腋静脉、锁骨下静脉。TIVAP的输液管路经颈内静脉穿刺置入；锁骨下另作切口，置入港体。

1.2.3 MTX给药方案 MTX剂量为4～5 g/m^2，静脉滴注给药。先给予患儿碳酸氢钠注射液静脉滴注，当其尿液pH值≥7.0时开始静脉滴注MTX。将MTX总剂量的1/10在30 min内快速静脉滴注，剩余剂量在23.5 h内均匀静脉滴注，同时给予充分碱化、水化。MTX给药开始后42 h静脉滴注亚叶酸钙进行解救，剂量为10～20 mg，q6 h，共6～8次；同时根据MTX血药浓度调整亚叶酸钙剂量。

1.2.4 MTX血药浓度监测方法 基于临床诊疗经验及相关研究[8]，分别于MTX静脉滴注开始后24、42 h于患儿给药部位对侧手臂静脉采血1～2 mL。血液标本以3 000 r/min离心10 min，分离上清液，应用全自动化学发光仪（美国雅培公司生产）测定MTX血药浓度。如MTX 42 h血药浓度≥1 μmol/L，则每隔8～24 h监测一次，直到MTX血药浓度＜1 μmol/L。

1.2.5 药物不良反应判定标准 以美国卫生和公共服务部发布的常见不良反应事件评价标准5.0版（CTCAE v5.0）为依据，对患儿消化道、黏膜、血液系统、肾功能、神经系统发生的不良反应进行判定。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验比较差异；偏态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Wilcoxon秩和检验比较差异。计数资料以例数或百分率（%）表示，采用χ^2检验或Fisher精确检验比较差异。应用多因素线性回归分析MTX血药浓度的影响因素。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 基本资料

按纳入及排除标准，共纳入病例107例。其中，男性患儿62例，女性患儿45例；年龄1～15岁，中位年龄为2岁；诊断为髓母细胞瘤64例、室管膜瘤30例、星形细胞瘤4例、松果体母细胞瘤2例、松果体实质瘤1例、原始神经外胚瘤1例、顶枕叶恶性肿瘤1例、额颞叶恶性肿瘤1例、脑胶质瘤1例、神经母细胞瘤1例、非典型畸胎瘤1例。

按静脉输液装置类型分组，分为PICC组65例、TIVAP组42例。PICC组与TIVAP组患儿的基本资料见表1。由表1可知，两组患儿间年龄和BSA的差异具有统计学意义（$P<0.05$），故后期采用多因素线性回归分析方法对其进行了校正。

表1 PICC组与TIVAP组患儿的基本资料

组别	n	年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	男性患儿/例（%）	BSA[$M(P_{25},P_{75})$]/m^2	MTX剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/m^2）	基线eGFR（$\bar{x}\pm s$）/[mL/（min·1.73 m^2）]	给药第1天液体入量（$\bar{x}\pm s$）/（mL/m^2）	给药第2天液体入量（$\bar{x}\pm s$）/（mL/m^2）	HD-MTX给药日距离首次化疗日的时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d
PICC组	65	3.00（2.00，7.50）	38（58.46）	0.66（0.56，1.10）	4.75（4.49，4.92）	167.21±31.55	3 432.03±624.88	4 966.67±964.18	20（15.50，37.50）
TIVAP组	42	2.00（1.00，2.00）[a]	24（57.14）	0.55（0.48，0.59）[a]	4.74（4.44，4.95）	162.83±23.00	3 636.46±862.89	5 346.24±1 142.90	20（18.75，28.00）

a：与PICC组比较，$P<0.05$

2.2 MTX血药浓度监测结果及影响因素分析

2.2.1 两组患儿MTX血药浓度比较 所有患儿给药后24 h的MTX血药浓度（$C_{24\,h}$水平）均值为（111.72±55.74）μmol/L，给药后42 h的MTX血药浓度（$C_{42\,h}$水平）均值为（1.02±2.45）μmol/L。TIVAP组患儿的$C_{24\,h}$水平显著高于PICC组（$P<0.05$），见表2。

表2 PICC组与TIVAP组的MTX血药浓度比较[($\bar{x}\pm s$，μmol/L)]

组别	n	$C_{24\,h}$水平	$C_{42\,h}$水平
PICC组	65	102.45±48.77	1.17±3.02
TIVAP组	42	126.87±61.99[a]	0.81±0.86

a：与PICC组比较，$P<0.05$

2.2.2 MTX血药浓度的影响因素分析 以MTX $C_{24\,h}$水平为因变量，年龄、性别（男=1，女=2）、BSA、MTX剂量、给药前eGFR、给药第1天液体入量、给药第2天液体入量、HD-MTX给药日距离首次化疗日的时间、静脉输液装置（PICC=1，TIVAP=2）为自变量，进行单因素线性回归分析；之后纳入单因素分析中$P<0.10$的变量（见表3），使用逐步回归法进行多因素线性回归分析。结果显示，经TIVAP给药与MTX $C_{24\,h}$水平升高相关（$P<0.05$），见表4。

表3 MTX $C_{24\,h}$水平影响因素的单因素分析结果

变量	β	SE	t
年龄	−0.02	0.02	−0.68
性别（男）	−0.02	0.16	−0.13
BSA	0.07	0.26	0.25
MTX剂量	0.11	0.21	0.51
基线eGFR	−0.01[a]	0.01	−1.84
给药第1天液体入量	−0.01	0.01	0.11
给药第2天液体入量	0[a]	0	2.15
HD-MTX给药日距离首次化疗日的时间	0	0	1.46
静脉输液装置（TIVAP）	0.35[a]	0.16	2.21

a：$P<0.10$

表4 MTX $C_{24\,h}$水平影响因素的多因素分析结果

变量	β	SE	t
常量	4.81	0.10	48.26
静脉输液装置（TIVAP）	0.36[a]	0.16	2.17
基线eGFR	−0.17		−1.71
给药第2天液体入量	0.18		1.82

a：$P<0.05$

2.2.3 两组患儿药物不良反应及导管相关并发症发生率比较 共有70例患儿发生药物不良反应，总发生率为65.42%。其中消化道不良反应4例，黏膜炎4例，白细胞计数降低40例，血红蛋白含量降低52例，中性粒细胞计数降低24例，血肌酐升高1例，神经系统不良反应2例（由于每位患儿在治疗期间很可能发生多个不良反应，所以会出现“发生不良反应患儿”的例数总和超过该组患儿例数的情况，也会出现每个不良反应的例数相加大于合计的情况，下同），发生率分别为3.74%、3.74%、37.38%、48.60%、22.43%、0.93%、1.87%。共有9例患儿出现导管相关并发症，总发生率为8.41%。其中导管相关性感染3例，导管堵塞1例，输液部位渗液4例，导管内血栓形成2例，导管移位1例，发生率分别为2.80%、0.93%、3.74%、1.87%、0.93%。PICC组与TIVAP组患儿的药物不良反应和导管相关并发症发生率差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表5、表6。

表5 PICC组与TIVAP组患儿的药物不良反应发生率比较[例（%）]

组别	n	消化道不良反应	黏膜炎	白细胞计数降低	血红蛋白含量降低	中性粒细胞计数降低	血肌酐升高	神经系统不良反应	合计
PICC组	65	4(6.15)	2(3.08)	21(32.31)	28(43.08)	15(23.08)	1(1.54)	2(3.08)	40(61.54)
TIVAP组	42	0(0)	2(4.76)	19(45.24)	24(57.14)	9(21.43)	0(0)	0(0)	30(71.43)

表6 PICC组与TIVAP组患儿的导管相关并发症发生率比较[例（%）]

组别	n	导管相关性感染	导管堵塞	输液部位渗液	导管内血栓形成	导管移位	合计
PICC组	65	2(3.08)	1(1.54)	4(6.15)	2(3.08)	1(1.54)	8(12.31)
TIVAP组	42	1(2.38)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.38)

2.2.4 两组患儿住院天数比较 两组患儿平均住院天数为（5.08±3.95）d，其中PICC组平均住院天数为（4.74±2.56）d，TIVAP组平均住院天数为（5.62±5.45）d。两组患儿住院天数比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨论

PICC与TIVAP可以减轻静脉穿刺对患儿血管的损伤，达到长期静脉输注化疗药物的目的。现有研究主要就置管操作、维护、并发症方面对TIVAP与PICC的安全性进行比较与探讨[9−10]。而QI等[4]研究发现，甲状旁腺切除术后患者经PICC输注钙剂比经股静脉导管达到正常血钙水平的时间更短，且不良事件的发生率更低。这从一定程度上说明应用不同的静脉输液装置可能会影响药物的治疗效果，但目前证据十分有限。就本研究而言，HD-MTX给药期间需通过MTX血药浓度水平调整解救方案以维持药物治疗的安全、有效，因此本研究选择以MTX血药浓度作为切入点，评估PICC组与TIVAP组MTX治疗的安全性。

3.1 应用不同静脉输液装置给药对MTX血药浓度及HD-MTX不良反应的影响

由于不同研究之间存在异质性，MTX血药浓度的影响因素目前尚未达成一致性结论，大致可分为生理因素（尿液pH、肾功能等）、遗传学因素（基因多态性）和药物相关因素（剂量、给药期间液体出入量、药物相互作用等）[11−14]。本研究应用多因素分析后发现，经TIVAP给药与MTX $C_{24\,h}$水平升高相关。有研究者认为此种差异主要来源于静脉输液装置的管路长度、管径等参数上的差异[15]。TIVAP的导管部分较PICC管径更大、置入长度更短，推测药物可以更迅速地分布于患者体循环中。还有研究认为这可能与管路材料对药物的生物吸附性相关[16]。更深层次的原因仍有待研究。

有证据指出，MTX $C_{24\,h}$水平升高与肿瘤患儿口腔黏膜炎、消化道不良反应风险增加相关[17]，并且较高的

MTX $C_{24\,h}$水平可能导致MTX排泄延迟增加，间接地增加了不良反应发生风险[18]。本研究中TIVAP组患儿的MTX $C_{24\,h}$水平虽然显著高于PICC组，但两组患儿药物不良反应发生率的差异并无统计学意义，这一方面可能是因为两组间MTX $C_{24\,h}$水平的差异对不良反应的影响程度较低，另一方面还可能与TIVAP组患儿在给药第2天液体入量呈现增加趋势，MTX血药浓度得到有效控制有关。同时，两组患儿平均住院天数的差异亦无统计学意义，说明经TIVAP给药对HD-MTX治疗的安全性影响比较有限。这提示根据MTX血药浓度及时进行个体化解救与对症处理，通常不会导致不良反应风险增加、患儿住院时间延长。

3.2 应用不同静脉输液装置给药对导管相关并发症发生率的影响

PICC具有置管成功率高、操作简单、穿刺损伤小、维护成本较低等优势。但由于有部分导管外露，患者的生活质量会受到一定影响，易发生堵管、感染，活动幅度较大时可能发生导管异常。TIVAP因完全置入体内，对患者日常生活影响较小，弥补了PICC的部分劣势[19]。一项关于儿童静脉输液装置应用的系统评价指出，肿瘤患儿应用TIVAP时发生导管相关性感染、导管内血栓形成、导管堵塞的概率均低于应用PICC时[20]。本研究中虽然TIVAP组患儿导管相关并发症的发生率低于PICC组，但两组间比较差异无统计学意义，这可能与研究样本量较少有关。另外，本研究中TIVAP组患儿导管相关性感染的发生率为2.38%，与既往研究报道相似[21]。虽然皮肤屏障的存在使得TIVAP的导管相关性感染发生率较低，但感染仍然是影响TIVAP使用寿命的主要并发症[22]。临床用药当怀疑发生感染时，应暂停使用TIVAP，尽早针对病原菌给予敏感抗感染药物治疗[23]。

综上所述，与PICC给药相比，经TIVAP给予颅内恶性肿瘤患儿HD-MTX虽然可能出现MTX $C_{24\,h}$水平轻微升高，但不良事件未见明显增加。在治疗药物监测指导下，经TIVAP给予HD-MTX是较为安全的选择。但是，本研究为单中心回顾性研究，可能存在人群偏倚和不良反应信息收集不够全面的可能性——首先，受样本量限制，部分不良反应及并发症的病例数较少，未能进一步分析两组间的差异；其次，本研究仅观察了患儿住院期间发生的不良事件，没有对院外发生的不良事件进行评估；此外，由于条件限制，本研究未能全面收集关于输液装置的信息。未来还需进一步研究，以更准确地评估应用不同静脉输液装置给药的安全性。

参考文献

[1] 唐慧，郭鸿，曹芳，等. 2005—2015年中国0～14岁儿童恶性肿瘤流行特征研究[J]. 中国全科医学，2022，25(8)：984-989，1006.

[2] MIELKE D，WITTIG A，TEICHGRÄBER U. Peripherally inserted central venous catheter（PICC）in outpatient and inpatient oncological treatment[J]. Support Care Cancer，2020，28(10)：4753-4760.

[3] HERD F，MILLER T，VAN DELFT F W，et al. The peripheral portacath provides safe and convenient venous access in pediatric and adolescent patients[J]. J Pediatr Surg，2019，54(7)：1449-1452.

[4] QI H J，YANG W W，ZHANG L D，et al. Peripherally inserted central catheters for calcium requirements after successful parathyroidectomy：a comparison with centrally inserted catheters[J]. Ann R Coll Surg Engl，2017，99(5)：358-362.

[5] SONG Z W，HU Y，LIU S，et al. Medication therapy of high-dose methotrexate：an evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring，Chinese Pharmacological Society[J]. Br J Clin Pharmacol，2022，88(5)：2456-2472.

[6] 王卫平，孙锟，常立文. 儿科学[M]. 9版. 北京：人民卫生出版社，2018：41-42.

[7] SCHWARTZ G J，MUÑOZ A，SCHNEIDER M F，et al. New equations to estimate GFR in children with CKD[J]. J Am Soc Nephrol，2009，20(3)：629-637.

[8] WRIGHT K D，PANETTA J C，ONAR-THOMAS A，et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2015，75(1)：27-35.

[9] ZHANG H，LI Y M，ZHU N N，et al. Comparison of peripherally inserted central catheters（PICCs）versus totally implantable venous-access ports in pediatric oncology patients，a single center study[J]. Sci Rep，2022，12(1)：3510.

[10] PATEL N，PETERSEN T L，SIMPSON P M，et al. Rates of venous thromboembolism and central line-associated bloodstream infections among types of central venous access devices in critically ill children[J]. Crit Care Med，2020，48(9)：1340-1348.

[11] 孙丽，任玲，安琪，等. 某三甲儿童医院甲氨蝶呤血药浓度监测及影响因素分析[J]. 儿科药学杂志，2019，25(2)：44-46.

[12] 时正媛，续茜桥，杨春静，等. 髓母细胞瘤患儿甲氨蝶呤的血药浓度与肾功能的相关性研究[J]. 中国新药杂志，2021，30(8)：701-704.

[13] 张春燕，任晓蕾，冯婉玉，等. MTHFR和ABCB1基因多态性对大剂量甲氨蝶呤毒性反应及排泄延迟的影响[J]. 中国新药杂志，2019，28(1)：117-120.

[14] 邹羽真，梅丹，付强，等. 1 050例大剂量甲氨蝶呤合并用药探索并典型病例分析[J]. 中国医院药学杂志，2018，38(15)：1624-1628.

[15] WRIGHT D F，AL-SALLAMI H S，JACKSON P M，et al. Falsely elevated vancomycin plasma concentrations sampled from central venous implantable catheters（porta-

caths)[J]. Br J Clin Pharmacol,2010,70(5):769-772.
[16] GIJSEN M,MAERTENS J,LAGROU K,et al. Cefepime therapeutic drug monitoring:evaluation of agreement between peripheral and central venous blood sampling[J]. Clin Chim Acta,2020,510:450-454.
[17] 宋再伟,黄振城,张恩瑶,等. 血液肿瘤患者大剂量甲氨蝶呤输注24h时血药浓度与临床结局相关性的meta分析[J]. 药物不良反应杂志,2019,21(3):183-189.
[18] 王倩,马赛男,蔡炜嵩. 儿童骨肉瘤应用大剂量甲氨蝶呤化疗后肝肾功能损伤及排泄延迟分析[J]. 国际儿科学杂志,2018,45(7):565-567.
[19] RYAN C,HESSELGREAVES H,WU O,et al. Patient acceptability of three different central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy:a qualitative study[J]. BMJ Open,2019,9(7):e026077.
[20] PATERSON R S,CHOPRA V,BROWN E,et al. Selection and insertion of vascular access devices in pediatrics:a systematic review[J]. Pediatrics,2020,145(Suppl 3):S243-S268.
[21] 李晨晨,胡明,褚珺,等. 外周穿刺中心静脉导管与完全植入式静脉输液港在儿童肿瘤的临床比较[J]. 介入放射学杂志,2018,27(8):735-739.
[22] LEE J K,CHOI Y B. Incidence and risk factors for totally implantable venous access device infections in pediatric patients with cancer:a study of 25 954 device-days[J]. J Korean Med Sci,2022,37(35):e266.
[23] 中心静脉通路上海协作组,上海市抗癌协会实体肿瘤聚焦诊疗专委会血管通路专家委员会. 完全植入式输液港上海专家共识:2019[J]. 介入放射学杂志,2019,28(12):1123-1128.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-03-27)
(编辑:胡晓霖)

(上接第824页)

[8] 彭胜男,曾慧红,傅爱香,等. 大黄酸对大鼠肠黏膜的保护作用观察[J]. 山东医药,2012,52(47):21-23.
[9] 陈小文,曾慧红,彭胜男,等. 大黄酸对IgA肾病Peyer结T细胞亚群的调节作用[J]. 免疫学杂志,2014,30(8):727-730.
[10] GHARIBI T,BABALOO Z,HOSSEINI A,et al. Targeting STAT3 in cancer and autoimmune diseases[J]. Eur J Pharmacol,2020,878:173107.
[11] 胡万乐. 大黄酸抑制STAT3抗结肠癌及增敏EGFR抑制剂的活性研究[D]. 苏州:苏州大学,2018.
[12] 沈阳,孙静,葛良鹏,等. Peyer结介导的小肠黏膜免疫及其物种间差异的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(23):2919-2926.
[13] 安丽丽,苏红,宋艳琦,等. IgA肾病动物模型研究现状[J]. 河南中医,2019,39(2):311-315.
[14] KATAFUCHI R,KIYOSHI Y,OH Y,et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy:its usefulness and limitation[J]. Clin Nephrol,1998,49(1):1-8.
[15] 翟文生,赵永旺. 益气化瘀清热方及其拆方对IgA肾病大鼠肾组织病理及其表达Nephrin、Podocin蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4888-4892.
[16] 陈香美,邓跃毅,谢院生. IgA肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(5):583-585.
[17] 姬军风,袁有才,王伟卓. 大黄活性成分对实验性自身免疫性脑脊髓炎相关基因蛋白表达以及炎性因子的影响[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(10):1501-1505.
[18] 蔡友德,何前松,胡斐然,等. 大黄酸对脑缺血大鼠脑组织中AQP4和小胶质细胞介导炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(2):60-65.
[19] 涂祎珺,李海燕,宫仁豪,等. 大黄与黄芪对慢性肾衰大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响[J]. 中国药房,2017,28(31):4354-4358.
[20] 任瑞英,韩雪,宋纯东. 基于C1GALT1/Cosmc通路研究雷公藤多苷对IgA肾病大鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(11):2050-2055.
[21] 马莉. IgA肾病大鼠肠黏膜免疫细胞的变化及大黄酸的调节作用[D]. 南昌:南昌大学,2016.
[22] 覃端,田耘,史健. 基于"益气活血化瘀"探讨肾复康Ⅱ号治疗IgA肾病的理论机制[J]. 中医药学报,2021,49(11):8-12.
[23] TANG R,MENG T,LIN W,et al. A partial picture of the single-cell transcriptomics of human IgA nephropathy[J]. Front Immunol,2021,12:645988.
[24] 段先佳,边东,吕哲,等. 疏通三焦、清热利湿方对IgA肾病大鼠肾组织TGF-β_1及血清IL-6、IL-17的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(10):2358-2361.
[25] 唐余燕,贺海东,孙蔚倩,等. $CD4^+$T淋巴细胞在IgA肾病中致病作用机制研究[J]. 临床肾脏病杂志,2020,20(2):147-153.
[26] NEDOSZYTKO B,LANGE M,SOKOŁOWSKA-WOJDYŁO M,et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part Ⅰ:Treg properties and functions[J]. Postepy Dermatol Alergol,2017,34(4):285-294.

(收稿日期:2022-09-08 修回日期:2023-02-21)
(编辑:唐晓莲)