致线粒体病中的诊断价值[J]. 广东医学, 2018, 39(13): 1971-1975.
[31] LEHTONEN J M, FORSSTRÖM S, BOTTANI E, et al. FGF21 is a biomarker for mitochondrial translation and mtDNA maintenance disorders [J]. Neurology, 2016, 87(22): 2290-2299.
[32] KOENE S, DE LAAT P, VAN TIENOVEN D H, et al. Serum FGF21 levels in adult m. 3243A>G carriers: clinical implications [J]. Neurology, 2014, 83(2): 125-133.
[33] EMMERSON P J, WANG F, DU Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. Nature medicine, 2017, 23(10): 1215-1219.
[34] KOENE S. Serum GDF15 levels correlate to mitochondrial disease severity and myocardial strain, but not to disease progression in adult m. 3243A>G carriers [J]. JIMD reports, 2015, 6(43): 69-81.
[35] DAVIS R L, LIANG C, SUE C M. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases [J]. Neurology, 2016, 86(21): 2010-2015.
[36] JI X, ZHAO L, JI K, et al. Growth differentiation factor 15 is a novel diagnostic biomarker of mitochondrial diseases [J]. Molecular neurobiology, 2017, 54(10): 8110-8116.
[37] KIRMSEB B, CABRERRA-LUQUEA J, AYYUBA O, et al. Plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with inborn errors of metabolism [J]. Molecular genetics and metabolism reports, 2017, 13: 52-54. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.04.001.
[38] TSYGANKOVA P G, ITKIS Y S, KRYLOVA T D, et al. Plasma FGF-21 and GDF-15 are elevated in different inherited metabolic diseases and are not diagnostic for mitochondrial disorders [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2019, 42(5): 918-933.
[39] MESEGUER S, MARTINEZ-ZAMORA A, GARCIA-ARUMI E, et al. The ROS-sensitive microRNA-9/9* controls the expression of mitochondrial tRNA-modifying enzymes and is involved in the molecular mechanism of MELAS syndrome [J]. Human molecular genetics, 2015, 24(1): 167-184.
[40] SUOMALAINEN A. Biomarkers for mitochondrial respiratory chain disorders [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2011, 34(2): 277-282.
[41] STEELE H E, HORVATH R, LYON J J, et al. Monitoring clinical progression with mitochondrial disease biomarkers [J]. Brain, 2017, 140(10): 2530-2540.
[42] CHOUCHANI E T, PELL V R, GAUDE E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. Nature, 2014, 515(7527): 431-435.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.016

· 综述 ·

中性粒细胞功能紊乱与川崎病发病机制

石多美 综述,唐雪梅 审校(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,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)02-0061-04

Neutrophil Dysfunction and the Pathogenesis of Kawasaki Disease

Shi Duomei, Tang Xuemei (*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 Child Infection and Immunity, Chongqing* 400014, China)

中性粒细胞(polymorphonuclear leukocytes,PMN)作为天然免疫系统抵御入侵微生物的第一道防线,当病原入侵机体时,最先迁移到感染部位,并通过吞噬、脱颗粒和分泌抗菌因子、产生活性氧(reactive oxygen species,ROS)及释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)发挥其抗炎作用[1]。在保护宿主不受病原体侵害的同时,PMN 不可避免的会损伤到宿主的细胞和组织,启动炎症和免疫反应,直接导致组织损伤和慢性炎症的进展[2]。

川崎病(Kawasaki disease,KD)也称皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymphnode syndrome,MCLS),以全身弥漫性血管炎为主要病理改变,其中以中型血管炎最常见,好发于 5 岁以下婴幼儿,主要累及冠状动脉,可导致冠状动脉扩张、动脉瘤、血栓形成,甚至缺血性心脏病及猝死,是儿童后天性心脏病的主要病因,严重危害患儿的身心健康。KD 的发病机制尚不清楚,已知 PMN 及血小板聚集、内皮细胞和心肌细胞损伤、免疫过度激活炎症细胞因子级联反应是急性 KD 和心脏并发症的可能机制。越来越多的证据表明天然免疫系统激活在启动和介导宿主炎症反应中的重要性。PMN 作为天然免

作者简介:石多美(1994.04-),女,硕士,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:410822316@qq.com。

疫系统中含量最丰富的细胞,其功能紊乱在 KD 发病中的作用也逐渐受到了越来越多的关注。本文将对 PMN 功能紊乱与 KD 发病机制的关系作一综述。

1　PMN 及其效应分子

PMN 是天然免疫的重要组成部分。作为机体防御系统中的关键免疫细胞之一,PMN 占白细胞总数的 50%~70%。当病原微生物侵袭机体时,PMN 活化后随血液循环透过血管壁到达感染部位,结合并吞噬病原体,从而使其失去活性。在感染/炎症部位,PMN 利用一系列效应功能,包括吞噬、呼吸暴发、脱颗粒和 NETs 的形成来消灭入侵微生物[1],也可表达高水平的效应分子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neatrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、一氧化氮(NO)和 ROS 产生一系列的促炎作用[3]。

2　KD 及冠状动脉损伤(CALs)

关于 KD 的潜在病理生理机制,根据对动物模型的研究以及 KD 患者的临床和实验室发现,天然免疫(炎性小体)在 KD 血管炎的发生发展中可能发挥重要作用,认为 KD 是由于遗传易感性个体暴露于微生物源性先天性免疫刺激物而导致的天然免疫紊乱。Orenstein J M 等[4]通过组织学研究提出 KD 的血管炎发生更像是急性坏死性动脉炎的过程,通过内皮细胞同步的、自限的嗜中性粒细胞过程,从外膜到内膜逐渐破坏动脉壁。在 KD 急性期,循环 PMN 数量增加、功能激活,浸润冠状动脉,而晚期以淋巴细胞浸润为主,目前有研究发现中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值(NLR)在 KD 急性期升高,后期逐渐降低,这种模式表明静脉注射免疫球蛋白(IVIG)抵抗型患者快速的炎症反应可能意味着更严重的炎症进程[5]。以上研究表明,PMN 数量增多及功能活化在川崎病患儿发病过程中扮演重要角色,相关病理学改变也提示 PMN 功能紊乱可能参与 CALs 的发生发展。

3　PMN 及其效应分子与 KD 发病的关系

PMN 和单核细胞在 KD 急性期数量增加、功能增强,PMN 和单核细胞的入侵,促使内膜细胞亲脂化,并通过释放这些因子破坏弹性层,从而破坏动脉壁,形成冠状动脉瘤。在 PMN 表面表达的 VEGF、粒细胞/单核细胞集落刺激因子(granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)以及 NE 和 ROS 被认为是内皮细胞损伤的原因之一[6-8],有证据表明,PMN 及其衍生的炎症介质在血栓形成中起作用[9]。NETs 是 PMN 的一种抗菌机制,可诱捕多种病原微生物,是天然免疫的重要组成部分,在 KD 的发病中也有相关报道[10]。

3.1　血管内皮生长因子与 KD

PMN 和外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)在 KD 急性期均可表达 VEGF,并且 VEGF 可能参与了血管炎和 CALs 的进展[7]。VEGF-A 与血管内皮表面的 VEGF 受体 1(VEGFR1)或 VEGF 受体 2(VEGFR2)结合,导致血管生成、PMN 和巨噬细胞的趋化吸引和血管舒张。研究表明,血清 VEGF 水平在急性 KD 中显著升高,而在预处理急性期 KD 血清标本时发现,VEGF 主要在 PMN 中表达,且仅限于急性 KD 的早期,在细菌感染的早期也可以检测到,但在其他血管炎患者和正常对照组中可以忽略不计,表明 PMN 来源的 VEGF 可能在调节早期血管反应中发挥作用,而 PBMC 来源的 VEGF 可能导致后期的血管损伤和重构[11]。在 KD 急性期下调 miR-93 导致 VEGF-A mRNA 表达增加,且 VEGF-A mRNA 与 miR-93 呈负相关;在难治性 KD 患者中,miR-145-5p 和 miR-145-3p 呈高表达,提示这些 miRNAs 可能参与血管炎治疗反应性和疾病严重程度的基因调控[12]。

3.2　集落刺激因子与 KD

GM-CSF 是一种重要的细胞因子,通过激活髓样细胞引发组织炎症,Furuya M Y 等[13]发现 GM-CSF 通过激活 PMN 的炎性小体(NLRP3)而大幅上调 IL-1β 基因表达,而研究表明,IL-1β 在 KD 急性期明显升高[14],二者协同促进血管炎的进展。IVIG 可通过抑制 GM-CSF 驱动的 STAT5(信号传导及转录激活蛋白)活来限制促炎巨噬细胞分化[15],KD 急性期血清集落刺激因子(G-CSF)升高,高水平 G-CSF 可能是预测 IVIG 无反应型的生物标志物[8]。KD 初期 GM-CSF 在在心脏局部表达,通过激活常驻髓细胞触发心脏炎症,Stock A T 等[16]利用白色念珠菌细胞壁水溶性部分(candida albicans water-soluble fraction, CAWS)诱导的 KD 小鼠模型,揭示了 GM-CSF 在 KD 发病中的可能机制是其作用于局部巨噬细胞腔室,通过心脏巨噬细胞腔室驱动局部炎症基因表达,由此产生趋化因子级联反应和粘附分子的表达导致了独特的心脏炎症模式,提示 GM-CSF 可能是心脏炎症的重要启动因子,GM-CSF 可能是 KD 和相关血管炎的潜在治疗靶点。

3.3　S100 蛋白与 KD

S100 蛋白(S100A8、S100A9、S100A12)是炎症标志物,通常在急性和慢性炎症反应中高度表达,它们通过 PMN 和/或 PBMC 表达和分泌到血浆中,特异性地与内皮细胞结合,在各种疾病条件下诱发血栓形成和炎症反应,在炎症中发挥类细胞因子的作用[17-19],其通过与内皮细胞和白细胞上的晚期糖基化终产物(RAGE)受体结合,通过 NF-κB 信号通路诱导细胞活化和细胞因子产生,导致 PMN、单核-巨噬细胞的发生迁移[19]。已有研究表明,急性 KD 早期血清 S100A8/9 水平及粒细胞中 S100A8、S100A9mRNA 表达明显升高,静脉注射免疫球蛋白 24 h 内 S100A 水平显著降低,Viemann D 等[20]的报道得出相同结果,且在 3 例 KD 患儿尸检中用免疫组化法证实 S100A8/9 阳性 PMN 粘附于心肌血管内皮,并通过体外实验表明,经纯化的 S100A8/9 异二聚体培养的

人微血管内皮细胞可上调血小板聚集和炎症相关基因的表达水平,下调内皮完整性相关基因的表达水平,从而参与了内皮损伤的过程。有研究利用体外细胞模型证实 S100A 家族蛋白增强了 KD 病程中白细胞的跨内皮迁移[21]。Li S C 等[22]研究发现,miR-182-5p 的过表达显著增强 PMN 向人冠状动脉内皮细胞组成的内皮层浸润,其过表达激活的基因在白细胞跨内皮迁移途径中显著增加,推测 miR-182-5p 过表达是通过激活白细胞跨内皮细胞代谢途径增强 KD 患者内皮 PMN 浸润。Huang L H 等[21]对 KD 患儿全血总白细胞进行了 DNA 甲基化(M450K)和基因表达(HTA2.0)分析,发现特定的 CpG 标记在 KD 样本中比健康样本显示低甲基化,恢复期样本与急性期相比高甲基化,分别促进和抑制 S100A 基因的表达。Pan Y 等[19]通过生信分析发现,S100 基因(S100A8、S100A9、S100A12)可能是 IVIG 抵抗型 KD 发病的危险因素,S100 蛋白抑制剂可能是疾病治疗的潜在靶点。在 KD 中,目前尚不清楚 S100A12 是否作为模式识别受体(PRR)配体来主动触发和/或维持血管炎症,亦或 S100A12 仅仅反映了 PMN 的活跃程度[23]。另有报道 KD 患儿血清中 S100A12 与作为内皮激活标志物的血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)之间有很强的关联性,S100A12 能以 IL-1β 依赖的方式间接地引起人冠状动脉内皮细胞(HCAECS)强烈的无菌炎症反应[23]。因此,S100 蛋白家族均直接或间接参与了 KD 的发病和 CALs 的发生发展,但具体的通路机制还需要更多的实验研究去验证。

3.4 PMN 胞外诱捕网与 KD

NETs 是由已激活的 PMN 死亡后释放,以 DNA 作为主要结构,并由核组蛋白、NE、髓过氧化物酶(MPO)、钙卫蛋白、人高迁移率族蛋白(HMGB1)、穿孔素和明胶酶等抗菌蛋白修饰而成[24]。NETs 的形成是 PMN 作用于多种入侵病原体的重要宿主效应机制,有强大的抗菌作用,因 NETs 释放而导致的特殊形式细胞死亡的过程称为中性粒细胞胞外诱捕网过程(neutrophil extracellular traptosis, NETosis)。

越来越多的研究显示,NETs 参与了多种疾病的病理过程,可对自身细胞和组织造成伤害。MPO 是 PMN 中一种含量丰富的蛋白,是一种细胞毒性和免疫调节分子,通过激活甘露糖受体诱导巨噬细胞产生促炎细胞因子,可损伤宿主组织,引起血管内皮损伤相关疾病[25]。研究发现 MPO 是一种 PMN 特异性标志物,只有在 NETs 发生时才与 PMN-DNA 结合[26],因此 MPO-DNA 复合物是一种高度特异性的 NETs 标志物。已证实 MPO-DNA 复合物与重大心脏不良事件的发生相关[24]。Biezeveld M H 等[3]发现在急性期 KD 中 PMN 处于长程激活状态,释放 NE 和 MMPs 增加,同时 NE 又能够激活 MMPs,MMPs 的循环水平以及基质金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制物(MMP/TIMP)之间的平衡可能与 KD 急性期血管损伤的严重程度有关,MMP 或 MMP/TIMP 比值高的患儿易发生 CALs,NE 可以通过改变此平衡,在疾病早期激活 MMP,加速冠状动脉壁破坏[27]。长时间高水平的 NE 表达提示 PMN 处于长期激活状态,对冠状动脉有潜在损害。有研究指出,NETs 可能导致动脉血栓形成,这可能与 NETs 连接的丝氨酸蛋白酶(包括 NE)能够增强凝血和血栓形成有关[24]。Yoshida Y 等[10]发现从 KD 患儿中分离出的 PMN 在体外自发地形成 NETs,且显微镜下观察到急性期 KD 组 NETs 生成数量明显高于恢复期和健康对照组;在 KD 急性期,胞外游离 DNA(cf-DNA)和 NE-DNA 复合物水平升高,在恢复期下降。这提示循环 PMN 在急性期 KD 中发生了 NETosis,首次证明 NETs 在 KD 发生发展中有着重要作用。由于此实验未纳入 KD 合并 CALs 的患儿且样本量小,因此后续还需要更大样本量的研究进一步探讨 NETs 在 KD 发病和并发 CALs 的可能机制。自 2004 年首次描述 NETs 以来,该研究领域迅速发展,许多心血管疾病的实验及临床特征表明其发病与 NETs 之间存在联系,这为疾病病理生理学机制的探索开辟了新的途径,也为疾病提供了新的治疗靶标[24]。

目前普遍认为 KD 是由于遗传易感性个体暴露于病原微生物而导致的天然免疫紊乱所致。PMN 作为天然免疫系统含量最丰富的效应细胞,其效应分子如 NETs、VEGF、S100 蛋白、GM-CSF 等的大量产生都直接或间接参与了 KD 的发病过程。研究天然免疫紊乱,尤其是 PMN 功能紊乱在 KD 发病及 CALs、冠状动脉血栓形成中所起的作用,可更好地了解 KD 的发病机制。PMN 数量的增加及功能的活化不仅可作为 KD 临床严重程度的预测因素,还有望成为重要的治疗靶点。

参考文献:

[1] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 134-147.

[2] LIEW P X, KUBES P. The neutrophil's role during health and disease [J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-1248.

[3] BIEZEVELD M H, VAN MIERLO G, LUTTER R, et al. Sustained activation of neutrophils in the course of Kawasaki disease: an association with matrix metalloproteinases [J]. Clin Exp Immunol, 2005, 141(1): 183-188.

[4] ORENSTEIN J M, SHULMAN S T, FOX L M, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38998.

[5] CHEN Y, HUA Y, ZHANG C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts intravenous immunoglobulin-resistance in infants under 12-months old with Kawasaki disease [J]. Front Pediatri, 2019(7): 81. doi: 10.3389/fped.2019.00081.

[6] GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ E, STADERINI M, YUSSOF A, et al. Electrochemical sensing of human neutrophil elastase and polymorphonuclear neutrophil activity [J]. Biosens Bioelectron, 2018(119): 209-214. doi: 10.1016/j.bios.2018.08.013.

[7] ZHOU Y, WANG S, ZHAO J, et al. Correlations of complication with coronary arterial lesion with VEGF, PLT, D-dimer and inflammatory factor in child patients with Kawasaki disease [J]. Eur Review Med Pharmacol Sci, 2018, 22(16): 5121-5126.

[8] ABE J, EBATA R, JIBIKI T, et al. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(5): 1008-1013.
[9] KAPOOR S, OPNEJA A, NAYAK L. The role of neutrophils in thrombosis [J]. Thromb Res, 2018 (170): 87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.
[10] YOSHIDA Y, TAKESHITA S, KAWAMURA Y, et al. Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease [J]. Pediatri Res, 2020, 87(6): 998-1004.
[11] HAMAMICHI Y, ICHIDA F, YU X, et al. Neutrophils and mononuclear cells express vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease: its possible role in progression of coronary artery lesions [J]. Pediatri Res, 2001, 49(1): 74-80.
[12] SAITO K, NAKAOKA H, TAKASAKI I, et al. MicroRNA-93 may control vascular endothelial growth factor A in circulating peripheral blood mononuclear cells in acute Kawasaki disease [J]. Pediatri Res, 2016, 80(3): 425-432.
[13] FURUYA M Y, ASANO T, SUMICHIKA Y, et al. Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils [J]. Arthritis research & therapy, 2018, 20(1): 196.
[14] ZHANG X Y, HE T, LING J Y, et al. Serum levels of interleukin-38 and interleukin-1β in the acute phase of Kawasaki disease in children [J]. Chinese journal of contemporary pediatrics, 2018, 20(7): 543-548.
[15] DOMÍNGUEZ-SOTO Á, SIMÓN-FUENTES M, LAS CASAS-ENGEL M, et al. IVIG promote cross-tolerance against inflammatory stimuli in vitro and in vivo [J]. J Immunol, 2018, 201(1): 41-52.
[16] STOCK A T, HANSEN J A, SLEEMAN M A, et al. GM-CSF primes cardiac inflammation in a mouse model of Kawasaki disease [J]. J Exp Med, 2016, 213(10): 1983-1998.
[17] YE Y, PEI L, DING J, et al. Effects of platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells [J]. Int Immunopharmacol, 2019(67): 239-247. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.008.
[18] WANG S, SONG R, WANG Z, et al. S100A8/A9 in inflammation [J]. Front Immunol, 2018(9): 1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298.
[19] PAN Y, FAN Q. Identification of potential core genes in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease using bioinformatics analysis [J]. Crit reviews in eukaryotic gene expression, 2020, 30(1): 85-91.
[20] VIEMANN D, STREY A, JANNING A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells [J]. Blood, 2005, 105(7): 2955-2962.
[21] HUANG L H, KUO H C, PAN C T, et al. Multiomics analyses identified epigenetic modulation of the *S100A* gene family in Kawasaki disease and their significant involvement in neutrophil transendothelial migration [J]. Clinical epigenetics, 2018, 10(1): 135.
[22] LI S C, HUANG L H, CHIEN K J, et al. MiR-182-5p enhances in vitro neutrophil infiltration in Kawasaki disease [J]. Molecular genetics & genomic medicine, 2019, 7(12): e990.
[23] ARMAROLI G, VERWEYEN E, PRETZER C, et al. Monocyte-derived interleukin-1β as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells: implications for the pathogenesis of Kawasaki disease [J]. Arthritis & rheumatology, 2019, 71(5): 792-804.
[24] DÖRING Y, LIBBY P, SOEHNLEIN O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights [J]. Circulation research, 2020, 126(9): 1228-1241.
[25] HARTMAN C L, FORD D A. Myeloperoxidase caused endothelial dysfunction [J]. Vascular Biol, 2018, 38(8): 1676-1677.
[26] HOPPENBROUWERS T, BOEDDHA N P, EKINCI E, et al. Neutrophil extracellular traps in children with meningococcal sepsis [J]. Pediatri Crit Care Med, 2018, 19(6): e286-e291.
[27] SENZAKI H, MASUTANI S, KOBAYASHI J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease [J]. Circulation, 2001, 104(8): 860-863.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2020-07-22 修回日期:2020-10-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.017

· 经验交流与病例报道 ·

MTM1 基因突变致新生儿肌管性肌病 1 例

洪先慧,李海英,吴尤佳(南通大学附属医院,江苏南通 226001)

[中图分类号]R722.1 [文献标识码]B [文章编号]1672-108X(2023)02-0064-03

先天性肌病是一组遗传性肌肉疾病,临床上以从新生儿开始的肌张力低和呼吸暂停为特征,并伴有特异的肌肉组织病理学特征。Spiro A J 等[1]于 1967 年首次提出“肌管性肌病”(myotubular myopathy, MTM)一词。其中最严重的一种基因型被称为 X-连锁肌管肌病(X-linked myotubular myopathy, XLMTM),通常伴有不同程度

基金项目:南通市社会民生科技重点项目,编号 MS22020002。
作者简介:洪先慧(1996-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 1845108604@qq.com。