

论著 · 临床研究

# 新生儿呼吸窘迫综合征合并呼吸机相关肺炎患儿气道灌洗液 IL-4 和 IL-13 水平监测

夏耀方<sup>1</sup>, 刘翠青<sup>1</sup>, 时会菊<sup>2</sup>, 马莉<sup>1</sup>

(1. 河北省儿童医院新生儿科, 河北 石家庄 050031; 2. 深圳市西丽医院儿科, 广东 深圳 518055)

**[摘要]** 目的 通过监测新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)患儿呼吸机相关肺炎(VAP)气道灌洗液中 IL-4 和 IL-13 含量,了解发生 VAP 时免疫调节功能。**方法** 68 名机械通气 >48 h 的 RDS 新生儿作为研究对象,其中发生 VAP 的患儿 37 名,未发生 VAP 的 31 名。用 ELISA 法测定机械通气后 1 h,72 h 及 96 h 支气管肺泡灌洗液中 IL-4 和 IL-13 水平。**结果** 机械通气后 96 h VAP 组支气管肺泡灌洗液中 IL-4 水平显著高于非 VAP 组( $35.34 \pm 1.78$  ng/L vs  $13.69 \pm 2.47$  ng/L;  $P < 0.05$ ); IL-13 水平亦显著高于非 VAP 组( $33.74 \pm 2.74$  ng/L vs  $13.50 \pm 3.81$  ng/L;  $P < 0.05$ )。随着上机时间的延长,VAP 组支气管肺泡灌洗液中 IL-4 及 IL-13 含量逐渐增加,上机后 96 h 与 1 h 比较差异均有显著性( $P < 0.05$ )。**结论** 新生儿 RDS 患儿在合并 VAP 时支气管灌洗液中 IL-4 及 IL-13 浓度增高,提示 IL-4 及 IL-13 参与了体内免疫反应的调节。  
[中国当代儿科杂志,2009,11(8):645-648]

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征;呼吸机相关肺炎;IL-4;IL-13;支气管肺泡灌洗液;新生儿  
**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)08-0645-04

## Interleukin-4 and interleukin-13 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid in neonates with respiratory distress syndrome and concurrent ventilator-associated pneumonia

XIA Yao-Fang, LIU Cui-Qing, SHI Hui-Ju, MA Li. Department of Neonatology, Hebei Province Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China (Liu C-Q, Email:liu.cuiqing@gmail.com)

**Abstract: Objective** To study the concentrations of IL-4 and IL-13 in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in neonates with respiratory distress syndrome (RDS) and concurrent ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods** Sixty-eight neonates with RDS undergoing mechanical ventilation for over 48 hrs were enrolled. IL-4 and IL-13 levels in BALF were measured using ELISA 1, 72 and 96 hrs after mechanical ventilation. The results were compared between the neonates with concurrent VAP ( $n=37$ ) and without ( $n=31$ ). **Results** The levels of BALF IL-4 96 hrs after ventilation in the VAP group ( $35.34 \pm 1.78$  ng/mL) were significantly higher than those in the non-VAP group ( $13.69 \pm 2.47$  ng/mL,  $P < 0.05$ ). The levels of BALF IL-13 96 hrs after ventilation in the VAP group ( $33.74 \pm 2.74$  ng/mL) also increased significantly compared with those in the non-VAP group ( $13.50 \pm 3.81$  ng/mL) ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in BALF IL-4 and IL-13 levels between 1 hr and 96 hrs in the VAP group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** BALF IL-4 and IL-13 levels increase in neonates with RDS and concurrent VAP. IL-4 and IL-13 may involve in the regulation of the inflammatory immune response.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (8):645-648]

**Key words:** Respiratory distress syndrome; Ventilation associated pneumonia; IL-4; IL-13; Bronchoalveolar lavage fluid; Neonate

近年来随着新生儿重症监护水平的不断提高和机械通气技术的应用,呼吸窘迫综合征(RDS)患儿的抢救成活率也越来越高。但呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)也逐渐增多,增加了患儿的死亡率、并发症、住院费用及住院时间。预防和治疗 VAP 已成为新生儿重症监护病房中棘手的问题。辅助性 T 细胞亚群(helper T cell, Th) Th1/Th2 细胞功能的变化被证明在肺部疾病中发挥复杂的作用<sup>[1]</sup>。白介素 4(IL-4)和白介素 13(IL-13)主要由 Th2 型 T 辅助淋巴细胞产生,在导致

[收稿日期]2009-01-08;[修回日期]2009-02-14  
[基金项目]河北省科学技术研究与发展计划项目(07276101D-144)。  
[作者简介]夏耀方,女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿急救。  
[通讯作者]刘翠青,女,教授,河北省儿童医院新生儿科,邮编:050031。

持续的气道炎症反应中发挥关键作用,并且可能与支气管肺发育不良有一定关系。但是有关 IL-4 和 IL-13在新生儿 RDS 合并 VAP 患儿中的变化尚未见报道。本研究通过检测新生儿 RDS 合并 VAP 时肺泡灌洗液中 IL-4 和 IL-13 的浓度变化,以了解患儿免疫功能是否失衡。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

河北省儿童医院新生儿科自 2007 年 2 ~ 12 月间的住院病人。入选标准:①符合新生儿 RDS 诊断标准<sup>[2]</sup>;②生后 24 h 内住院;③根据病情需要给予气管插管,且机械通气时间 > 48 h。排除标准:①合并重大呼吸系统、心血管系统、神经系统畸形;②呼吸道感染患儿。符合纳入标准的共有 68 名患儿,其中发生 VAP 的患儿 37 名(54%),未发生 VAP 的患儿 31 名(45%)。分别定义为 VAP 组和非 VAP 组。两组之间性别比、分娩方式、肺表面活性物质(PS)应用、产前类固醇激素应用、日龄、胎龄、体重、SNAPPE-II 评分比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。

VAP 的诊断标准<sup>[3]</sup>:使用机械通气 48 h 后 X 线胸片检查显示:肺部有浸润阴影;查体肺部可闻及湿啰音,同时具备下列条件之一者:白细胞  $> 10 \times 10^9/L$ ,体温在 37.5℃ 以上,呼吸道有脓性分泌物,从支气管分泌物中分离出病原菌。

本研究在治疗前获得法定监护人的知情认可,签定知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 所有入选患儿入院时均记录其出生时间、性别、分娩方式、胎龄、体重、SNPPE-II 评分、PS 的应用、产前激素应用、合并症、机械通气时间、氧暴露时间。经统计学分析两组之间各项资料比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。

1.2.2 一般措施 所有入选患儿均给予常规护理及治疗,应用 Drager Babylog 8000 呼吸机行机械通气,通气模式采用同步间歇正压联合容量保证。潮气量(VT)3 ~ 6 mL/kg。

1.2.3 取材时间 所有入选患儿在气管插管后 1 h、48 ~ 72 h、96 h 三次采集气道灌洗液作细菌培养、药敏试验及拍摄胸部 X 线片。

1.2.4 支气管灌洗液取材方法 用生理盐水 0.5 ~ 1 mL/kg 注入气管插管,人工气囊加压 3 ~ 4 次,抽吸气管分泌物在负压管中,再用 0.5 mL 生理盐水将所有标本冲到试管中,整个过程严格遵守无

菌操作规程。所有标本滤去分泌物、沉淀物,3 000 r/min,10 min,取上清液 400  $\mu$ L 放于 - 20℃ 冰箱冻存备检。

1.2.5 支气管肺泡灌洗液 IL-4、IL-13 测定 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法于机械通气后 1 h、72 h 及 96 h 检测。试剂盒由上海轩昊科技公司提供,所用仪器为雅培 AXSYM 免疫分析仪。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件包进行统计学分析。对计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,服从正态分布和方差齐性的资料,采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计量资料间比较采用两样本比较的  $t$  检验。计数资料组间比较采用卡方检验。各项指标的变化采用重复测量设计方差分析,对资料进行正态性及球对称性检验,不满足球对称性条件时,使用 Greenhouse-Geisser(G-G)法的球对称系数进行校正。检验水准  $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 IL-4 及 IL-13 含量的比较

机械通气后 VAP 和非 VAP 组支气管肺泡灌洗液中 IL-4 及 IL-13 含量见表 1。上机后 1 h 和 72 h 两组 IL-4 及 IL-13 含量比较,差异无显著性( $P > 0.05$ ),而上机后 96 h, VAP 组 IL-4 及 IL-13 含量显著高于非 VAP 组,差异有显著性( $P < 0.05$ )。

### 2.2 组内 IL-4 及 IL-13 含量比较

VAP 组在上机后 1 h 与 72 h 支气管肺泡灌洗液中 IL-4 和 IL-13 比较差异均无显著性, $P > 0.05$ 。但随着上机时间延长,VAP 组支气管肺泡灌洗液中 IL-4 和 IL-13 水平逐渐增高,96 h 与 1 h 比较,差异有显著性( $P < 0.05$ )。非 VAP 组在 3 个时间点间支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-13 水平的比较差异均无显著性(表 1)。

### 2.3 两组患儿机械通气、氧暴露时间以及并发症和转归的比较

VAP 和非 VAP 组机械通气时间分别为  $140.34 \pm 8.15$  h,  $119.37 \pm 4.01$  h, VAP 组显著长于非 VAP 组( $P < 0.05$ )。氧暴露时间分别为  $220.34 \pm 18.73$  h,  $169.47 \pm 16.34$  h, VAP 组显著长于非 VAP 组( $P < 0.05$ )。VAP 组死亡 4 例,发生颅内出血 4 例,发生气漏 3 例。非 VAP 组死亡 1 例,发生颅内出血 2 例,发生气漏 1 例。两组死亡例数及颅内出血、气漏发生例数比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。

表 1 两组各时间点支气管肺泡灌洗液中 IL-4 及 IL-13 含量比较  
( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

| 时间<br>(h) | IL-4         |                             | IL-13        |                             |
|-----------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|
|           | 非 VAP 组      | VAP 组                       | 非 VAP 组      | VAP 组                       |
| 1         | 15.53 ± 1.32 | 17.31 ± 0.95                | 12.54 ± 1.03 | 13.75 ± 0.74                |
| 72        | 16.68 ± 1.07 | 18.23 ± 0.77                | 13.08 ± 1.06 | 14.80 ± 0.77                |
| 96        | 13.69 ± 2.47 | 35.34 ± 1.78 <sup>a,b</sup> | 13.50 ± 3.81 | 33.74 ± 2.74 <sup>a,b</sup> |
| F 值       | 34.04        |                             | 19.06        |                             |
| P 值       | <0.01        |                             | <0.01        |                             |

a: 与非 VAP 组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与同组 1 h 比较,  $P < 0.05$

2.4 VAP 的病原菌及药物敏感性分析

VAP 组的 37 例患儿痰培养结果:肺炎克雷伯菌 17 例(45.9%),铜绿假单胞菌 9 例(24.3%),鲍氏不动杆菌、催产克雷伯菌、阴沟肠杆菌各 2 例,大肠埃希杆菌、液化沙雷菌、臭鼻克雷伯菌、非发酵 G 杆菌、使水泡单胞菌各 1 例。药物敏感试验:对美罗培南、环丙沙星、阿米卡星多数敏感。部分对头孢哌酮/舒巴坦敏感,对哌拉西林及头孢曲松多数耐药。

3 讨论

VAP 是机械通气的常见并发症,其发生率国内报道为 17.5% ~ 70%,国外报道为 9% ~ 70%<sup>[4]</sup>。本研究显示 VAP 的发生率为 54%。本组病例 VAP 的病原菌中革兰阴性菌在 60% 以上,并且耐药率高,增加了治疗难度。其结果是延长了机械通气时间、吸氧时间,对患儿本身及其家庭、社会增加了负担。VAP 的发生是由于机械通气的持续正压和较高的潮气量,使气道上皮细胞损伤,气道黏膜基底层长期暴露,造成致病菌的侵入。机械通气诱发的炎症过激反应,以及免疫调节紊乱也是造成 VAP 的重要因素<sup>[5,6]</sup>。

Th 对于机体的特异性免疫和非特异性免疫,以及对细胞免疫和体液免疫均有重要的调节作用。Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, TNF- $\beta$  等可以增强杀伤炎症细胞的细胞毒性作用,介导细胞免疫应答。Th2 细胞产生 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 等细胞因子,以抗炎症介质为主,促进抗体的产生,介导体液免疫应答。Th1/Th2 通过其分泌的细胞因子以负反馈机制互相调节对方的分化和增殖<sup>[7]</sup>。如果机体免疫系统选择了某一亚群为主的应答,这种 Th 细胞就会正反馈地加强自身优势,压抑另一亚群发展<sup>[8]</sup>。

IL-4 主要由活化的 Th2 细胞和肥大细胞产生,对 Th2 类细胞因子的产生和对淋巴细胞及巨噬细胞发挥免疫调节作用。IL-4 能阻滞抗体依赖性细胞

毒性作用,抑制 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),前列腺素 E2 (PGE2), IL-6, IL-8 及一氧化氮的产生<sup>[9]</sup>。IL-4 对巨噬细胞是一种强有力趋化剂,并能诱导 B 细胞产生 IgG1 和 IgE,引起气道高反应性,可能与支气管肺发育不良有关<sup>[10]</sup>。IL-13 能调节单核巨噬细胞形态的变化,下调炎性细胞因子和趋化因子的合成,包括 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 等,起着重要的炎性调节作用<sup>[11]</sup>。IL-13 和 IL-4 是在人体内发现的仅有的两种可以直接促进 IgE 合成的细胞因子。

新生儿的免疫能力较成人低下,这就给 VAP 的发生与发展提供了可能。新生儿期 T 辅助细胞功能低下,产生各种细胞因子的能力普遍不足<sup>[12]</sup>。尤其以 Th1 类细胞因子水平低下更为显著,呈现低水平的 Th2 优势。本研究通过监测 RDS 患儿支气管灌洗液中 IL-4 及 IL-13 浓度变化,发现患儿在发生 VAP 后 IL-4 及 IL-13 水平明显增高,而且 VAP 组明显高于非 VAP 组,说明 IL-4 及 IL-13 参与了体内炎症免疫反应的调节,使 Th1/Th2 平衡越来越向 Th2 倾斜。通过监测患儿体内 IL-4 和 IL-13 浓度变化可以间接了解 Th1/Th2 平衡,帮助了解正在给予机械通气的患儿肺部炎症发生、发展过程,为探讨进一步的临床干预措施提供帮助<sup>[13]</sup>。

[参 考 文 献]

[1] Iwamura C, Kimura MY, Shinoda K, Endo Y, Hasegawa A, Yamashita M, et al. Schnurri-2 regulates Th2-dependent airway inflammation and airway hyperresponsiveness [J]. Int Immunol, 2007, 19(6):755-762.

[2] 金汉珍,黄德珉,官希吉.实用新生儿学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2005,421-427.

[3] 李文静,刘翠青,马莉.新生儿呼吸机相关性肺炎病原菌分析.中国新生儿科杂志,2006,21(1):36-38.

[4] Petdachai W. Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2004, 35(3):724-729.

[5] Noor A, Hussain SF. Risk factors associated with development of ventilator associated pneumonia [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2005, 15(2):92-95.

[6] 刘翠青,曹蕾,郑华成,贾系群,康利民,李兰凤,等.肺泡巨噬细胞核转录因子  $\kappa$ B 和核转录因子抑制物  $\kappa$ B- $\alpha$  在肺透明膜病中的表达 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 46(8):602-606.

[7] Liu Q, Liu Z, Roza CT, Hamed HA, Alem F, Urban JF Jr, et al. The role of B cells in the development of CD4 effector T cells during a polarized Th2 immune response [J]. J Immunol, 2007, 179(6):3821-3830.

[8] Kay AB. The role of T lymphocytes in asthma [J]. Chem Immunol Allergy, 2006, 91:59-75.

[9] Kimura MY, Iwamura C, Suzuki A, Miki T, Hasegawa A, Sugaya K, et al. Schnurri-2 controls memory Th1 and Th2 cell numbers in vivo [J]. J Immunol, 2007, 178(8):4926-4936.

[10] Kimura MY, Hosokawa H, Yamashita M, Hasegawa A, Iwamura C, Watarai H, et al. Regulation of T helper type 2 cell differentiation by murine Schnurri-2 [J]. J Exp Med, 2005, 201(3):397-408.

[ 11 ] Kellner J, Gamarra F, Welsch U, Jörres RA, Huber RM, Bergner A, et al. IL-13Ralpha2 reverses the effects of IL-13 and IL-4 on bronchial reactivity and acetylcholine-induced  $\text{Ca}^{+}$  signaling[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 142(3):199-210.

[ 12 ] Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, Rahim S, Noor MF, Hussain K, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme[J]. J Hosp Infect, 2004, 57(3):223-227.

[ 13 ] 朱绪亮,赵玲,杨嘉琛,陈晓,吴星恒. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学和高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(6):549-552.

( 本文编辑:吉耕中 )

· 病例报告 ·

新生儿恶性组织细胞增生症 1 例

李军,李贵南,孙正香,刘新晖,李强

( 湖南省儿童医院新生儿 II 科,湖南 长沙 410007 )

[ 中图分类号 ] R722; 733.1 [ 文献标识码 ] E [ 文章编号 ] 1008 - 8830(2009)08 - 0648 - 01

患儿,男,10 d。因发热、皮肤黄染、呕吐、腹泻 3 d 入院。患儿  $\text{G}_4\text{P}_2$ ,足月顺产,无窒息史,母亲 36 岁,妊娠 0 ~ 6 月有密切农药接触史(包括有机磷、有机氮、有机菊酯、金属类等),有同胞兄弟 1 人,12 岁,体健。入院查体:T 38.6℃,生命体征平稳,皮肤中度黄染,双肺闻及痰鸣音,心脏听诊正常,肝肋下 2 cm,质软,肛门右侧可触及一肿块,边界不清,表面皮肤红肿,中心部位发黑,无波动感,穿刺无脓液。入院后实验室检查:WBC  $0.07 \times 10^9/\text{L}$ ,Hb 136 g/L,PLT  $19 \times 10^9/\text{L}$ ;血生化示肝肾功能受损,CRP 180 mg/L;细胞免疫:淋巴细胞明显减低,T 淋巴细胞比值增高,抑制性 T 淋巴细胞亚群比值增高,B 淋巴及 NK 细胞比值减低;体液免疫(-),TORCH、梅毒、HIV、肝炎全套检查均阴性,B 超示肝脾大,肠系膜淋巴结未见,胸腺发育不良。曾 3 次骨髓穿刺检查,仅 1 次于骨髓片中找到一个有核细胞。入院后予保护性隔离,万古霉素、美罗培南等抗感染,多次输血小板、浓缩红细胞,静脉用粒细胞集落刺激因子、静脉丙种球蛋白等支持治疗。但患儿白细胞计数除一次为  $0.54 \times 10^9/\text{L}$ (输血后)外,其余均低于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ,最低为  $0.05 \times 10^9/\text{L}$ ,血红蛋白、血小板进行性下降,渐出现皮肤出血点,肛周肿块一直未形成脓肿,黄疸和肝功能受损进行性加重,全身情况恶化,于住院第 27 天出现呼吸循环衰竭经抢救无效死亡。死亡后尸体解剖病理检查:肝窦、肝索、脾索、肺泡间质内见较多的异型核组织细胞浸润,肾间质内、骨髓见少数异型核组织细胞浸润,骨髓镜下见原粒细胞及原白细胞较正常减少;胸腺重 2 g,较正常新生儿小,镜下见胸腺组织明显发育不良,大部分为胸腺上皮样细胞形成的胸腺基质,散在分布较少的淋巴细胞,扁桃体缺如;诊断:①恶性组织细胞增生症(肝、脾、肺、肾、骨髓受累);②胸腺发育不良。

讨论:恶性组织细胞增生症(恶组),是单核-巨噬细胞系统中组织细胞及其前体细胞异常增生,广泛浸润各组织器官的恶性疾病。但有研究表明,真正起源于组织细胞的极少见<sup>[1]</sup>。其发病年龄多在 15 ~ 40 岁之间,婴幼儿少见<sup>[2]</sup>。该病目前病因不明,可能与 EB 病毒或 B19 微小病毒有关,但未找到证据。临床表现多样化,多数起病急,进展快,常以发热

为首发症状,晚期可出现面色苍白、消瘦、黏膜皮肤出血、肝脾和淋巴结肿大。外周血常规早期无特异性,晚期则可出现三系减少;骨髓:多数骨髓象增生活跃,也可增生低下(三系减少),但常出现空抽现象。确诊依靠于骨髓及病变部位组织的活检,但由于病情进展快,骨髓常难获得而误诊率很高,免疫组织化学检查对确定异常组织细胞的起源有一定价值<sup>[3]</sup>。治疗主要为对症支持、联合化疗,部分病例有近期疗效,国外已开始骨髓移植但疗效不确定<sup>[4]</sup>。预后很差,病死率高,大多发病后短期内死亡。

该患儿于生后第 7 天出现明显症状,考虑先天性的可能性大,属国内外罕见;孕母有密切的农药接触史,是否与本病有关,未查到相关报道;本例患儿以发热起病,伴有黄疸,有肝脾肿大等多器官受损,三系减少,骨髓穿刺出现空抽现象,均与本病相符,但白细胞如此低者少见;该患儿还伴有胸腺发育不良和扁桃体缺如,是否与该患儿可能为胎儿期起病,导致网状组织系统发育不良有关,有待进一步探讨。该病例提示,恶组在新生儿期罕见,但也可发病,临床出现不能解释的发热、无法控制的感染、三系减少、骨髓空抽等恶性组织细胞增生的特征性表现时,应考虑到该病的可能,应尽早获取骨髓或其他部位的病理学检查结果以明确诊断,生前未能明确诊断者,尸检为最后明确诊断的方法。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] 鲁昌立,李甘地. 恶性组织细胞增生症的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 18(1):11-15.

[ 2 ] Onciu M. Histiocytic proliferations in childhood[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 122(1):128-136.

[ 3 ] Pillay K, Solomon R, Daubenton JD, Sinclair-Smith CC. Interdigitating dendritic cell sarcoma: a report of four paediatric cases and review of the literature[J]. Histopathology, 2004, 44(3):283-291.

[ 4 ] Dalle JH, Leblond P, Decouvelaere A, YaKoub-Agha I, Preudhomme C, Nelken B, et al. Efficacy of thalidomide in a child with histiocytic sarcoma following allogeneic bone marrow transplantation for T-ALL[J]. Leukemia, 2003, 17(10):2056-2057.

( 本文编辑:吉耕中 )

[ 收稿日期 ] 2008 - 12 - 27; [ 修回日期 ] 2009 - 02 - 07  
[ 作者简介 ] 李军,男,大学,医师。主攻方向:新生儿疾病。