

人免疫球蛋白对老年头面部带状疱疹疗效及外周血中 TNF- α 的影响龚宇¹, 彭斌^{1 Δ} , 雷山川², 周维康³, 钟晓妮⁴, 曾馨⁴, 薛浙南³, 易红¹, 吕登智⁵

(1. 重庆市第十三人民医院皮肤科, 重庆 400053; 2. 重庆医科大学附属永川医院皮肤科, 重庆 402160;

3. 重庆市第三人民医院皮肤科, 重庆 400014; 4. 重庆医科大学公共卫生与管理学院

统计学教研究室, 重庆 400016; 5. 重庆市第十三人民医院黄桷坪社区卫生服务中心, 重庆 400053)

[摘要] **目的** 观察人免疫球蛋白对老年头面部带状疱疹后遗神经痛(PHN)及外周血中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响。**方法** 选择老年(≥ 65 岁)头面部带状疱疹住院患者122例,按系统抽样法分为观察组(52例)和对照组(70例)。对照组予以早期常规综合治疗,观察组在对照组基础上予以静脉滴注人免疫球蛋白治疗,记录两组患者痊愈出院后1、2、3个月的PHN发生率及其疼痛视觉模拟评分(VAS)。选择健康老年人20例作为健康对照组,测定两组患者治疗前、后及健康对照组的血清TNF- α 水平。**结果** 观察组患者出院后1、2、3个月的PHN发生率均明显少于对照组($P < 0.05$);治疗后及出院后1、2、3个月VAS评分,观察组均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清TNF- α 水平明显低于治疗后的对照组($P < 0.01$),且接近于健康对照组($P > 0.05$)。**结论** 人免疫球蛋白可减少老年头面部带状疱疹患者的PHN发生并降低其外周血TNF- α 水平。

[关键词] 疱疹,带状;治疗结果;并发症;肿瘤坏死因子 α ;免疫球蛋白类**[中图分类号]** R752.1+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0923-03Efficacy of human immunoglobulin in treating elderly head and facial herpes zoster and effect on peripheral blood TNF- α Gong Yu¹, Peng Bin^{1 Δ} , Lei Shanchuan², Zhou Weikang³, Zhong Xiaoni⁴, Zeng Xin⁴, Xue Zhenan³, Yi Hong¹, Lv Dengzhi⁵

(1. Department of Dermatology, Chongqing Municipal Thirteenth People's Hospital, Chongqing 400053, China;

2. Department of Dermatology, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;

3. Department of Dermatology, Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China;

4. Teaching and Researching Section of Statistics, College of Public Health and Management, Chongqing Medical

University, Chongqing, 400016, China; 5. Huangjueping Community Health Service

Center, Chongqing Municipal Thirteenth People's Hospital, Chongqing, 400053, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of human immunoglobulin on elderly head and facial post herpetic neuralgia (PHN) and peripheral blood TNF- α . **Methods** One hundred and twenty-two inpatients with PHN aged ≥ 65 years old were selected and divided into the observation group (52 cases) and control group (70 cases) by the systematic sampling method. The control group was given the early conventional combined therapy, while on this basis the observation group was intravenously dripped by human immunoglobulin. The incidence rate of PHN and pain visual analog scale (VAS) score at 1, 2, 3 months after recovery discharge from hospital were recorded in the two groups. Other 20 healthy elderly people were selected as the healthy control group. The TNF- α level was determined in the two patients groups before and after treatment and in the healthy control group. **Results** The PHN occurrence rate at 1, 2, 3 months after discharge in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the VAS score after treatment and at 1, 2, 3 months after discharge in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); serum TNF- α level after treatment in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$), moreover which was close to the level in the healthy control group ($P > 0.5$). **Conclusion** Human immunoglobulin can reduce the PHN occurrence in the old people with head and facial herpes zoster and reduce the peripheral blood TNF- α level.

[Key words] herpes zoster; treatment outcome; complications; tumor necrosis factor-alpha; immunoglobulins

带状疱疹后遗神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)是带状疱疹(herples zoster, HZ)发生后持续疼痛或者疱疹愈合后残留疼痛(持续时间1~6个月),属于神经病理性疼痛,是HZ最常见、最复杂的并发症。国内研究显示,老年尤其是老年头面部HZ发生PHN最常见,治疗也最为困难^[1]。本研究对老年(≥ 65 岁)头面部HZ患者进行早期(皮损形成时间小于或等于4d)静脉滴注大剂量(> 0.25 g/d)人免疫球蛋白,观察其控制PHN发生的效果,并测定患者治疗前、后的血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)的变化水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在重庆市第十三人民医院的皮肤科、重庆医科大学附属永川医院的皮肤科及重庆市第三人民医院的皮肤科住院治疗的老年(≥ 65 岁)头面部HZ患者122例作为研究对象。(1)入选标准:患者诊断参照《中国临床皮肤病学》^[2]制定标准,①有明显的红斑性水疱或大疱,呈明显的带状性分布;②有明显按神经支配区域分布的痛觉、触觉异常;③疼痛的性质为自发性刀割样或闪电样疼痛或持续性烧灼痛、紧束样疼痛;④皮损局限于头面部一侧,基本不超过正中线。(2)纳

入标准:①符合 HZ 的诊断标准;②年龄大于或等于 65 岁;③皮损主要分布于头面部,沿三叉神经(≥ 1 支)分布;④皮损形成时间小于或等于 4 d;⑤疼痛视觉模拟评分(VAS) ≥ 7 分;⑥取得患者知情同意。(3)排除标准:①皮损分布于躯干、四肢的常见 HZ 及播散型 HZ 类型;②合并心血管、脑血管、糖尿病及恶性肿瘤、肝肾功能不全、自身免疫性疾病等;③因特殊原因而长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂等;④合并认识功能障碍及精神性疾病等;⑤不能按要求进行或因其他因素不能继续该临床研究。按系统抽样法将 122 例患者分为观察组 52 例、对照组 70 例。观察组:男 38 例,女 14 例;年龄 65~79 岁,平均(67.50 \pm 2.60)岁;皮损形成时间 1.50~3.50 d,平均(2.50 \pm 1.60)d。对照组:男 44 例,女 26 例;年龄 65~83 岁,平均(66.70 \pm 2.50)岁,皮损形成时间 2.0~4.00 d,平均(3.00 \pm 1.20)d。两组患者年龄、性别、皮损形成时间等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另在重庆市第十三人民医院黄桷坪社区卫生服务的年度健康体检的老年人群中,选取 20 例健康老年人(≥ 65 岁)作为健康对照组,其中男 14 例,女 6 例;年龄 65~81 岁,平均(68.30 \pm 1.90)岁,其性别、年龄等资料与观察组及对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:采用综合常规治疗,即每日静脉滴注阿昔洛韦 2.5 mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$,分 2 次静脉注射;肌肉注射甲钴胺针剂 0.5 mg,1 次/天;口服波尼松片 10 mg,3 次/天;饭后口服咪唑美辛片 25 mg,3 次/天;外涂阿昔洛韦乳膏 1~2 g,3 次/天;氩氦激光照射疼痛最严重皮损处(距离 50 cm,1 次 30 min,2 次/天),疗程 7~8 d,以皮损水泡全部结痂,疼痛明显缓解即停止治疗。观察组:在对照组治疗的基础上,静脉滴注人免疫球蛋白 0.5 g/d,连续应用 3 d。全部患者均完成了相应的治疗和随访。健康对照组:仅体检以排除老年基础性疾病,不采用任何治疗。

1.2.2 观察指标 (1)两组患者出院后若发生 PHN(未发生 PHN 的患者无需复诊随访)于出院后 1、2、3 个月返回原医院接受免费的止痛治疗 3~5 d(每次口服洛芬待因缓释片 0.6~0.8 g,配合复方利多卡因乳膏 1~2 g 外擦,外加氩氦激光照射 20~30 min,均 2 次/天),同时嘱其避免其他止痛治疗,记录并比较观察组和对照组的 PHN 患者数量。(2)治疗前、后患者及出院后不同时间 PHN 患者的疼痛指数评分:采用视觉模拟尺进行 VAS,以 10 cm 为标尺,1 cm 代表 1 分,分 10 级评判,0 分表示完全无痛,10 分表示疼痛难忍。记录并比较观察组和对照组治疗前、治疗后(即出院的当天)的 VAS 评分,以及两组患者出院后 1、2、3 个月 PHN 患者的 VAS 评分。(3)TNF- α 的检测:观察组(只有 40 例进行了检测)和对照组(对应选择 40 例)均分别于治疗前 1 d 和治疗疗程(7~8 d)结束后的第 1 天清晨前后 2 次空腹采集外周静脉血 2 mL,健康对照组(20 例)分别于体检期间任意一天清晨及间隔 7~8 d 后(即间隔相同的治疗时间)的次日清晨空腹采集外周静脉血 2 mL 进行 TNF- α 测定,TNF- α 测定采用 ELISA 双抗体夹心法,步骤按试剂盒(上海宝曼生物科技有限公司,试剂盒产品批号:EK0122,检测范围:8~400 pg/mL)说明进行。

1.3 统计学处理 采用 SAS9.2 统计软件对所得数据进行统计学分析。计数资料用例数及百分率对进行描述,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。

验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PHN 发生率比较 观察组患者出院后 1、2、3 个月的 PHN 发生率均明显少于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者出院后不同时期的 PHN 发生情况比较[n(%)]

| 组别 | n | 出院后 1 个月 | 出院后 2 个月 | 出院后 3 个月 |
|----------|----|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 52 | 4(7.69) | 2(3.85) | 2(3.85) |
| 对照组 | 70 | 46(65.71) | 36(51.43) | 24(34.29) |
| χ^2 | | 20.76 | 4.13 | 8.24 |
| P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.2 两组患者 VAS 评分比较 治疗前两组患者的 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后及出院后 1、2、3 个月 VAS 评分,观察组均明显低于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后及出院后 1、2、3 个月 VAS 评分均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组出院后 2、3 个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、3。

表 2 两组患者治疗前后及出院后的 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 时间 | 观察组 | | 对照组 | |
|----------|-----|---------------------------------|-----|-------------------------------|
| | n | VAS 评分 | n | VAS 评分 |
| 治疗前 | 52 | 8.40 \pm 0.99 | 70 | 8.41 \pm 0.98 |
| 治疗后 | 52 | 1.70 \pm 0.67 ^{ab} | 70 | 2.20 \pm 0.91 ^b |
| 出院后 1 个月 | 4 | 0.42 \pm 1.50 ^{abc} | 46 | 4.74 \pm 3.57 ^{bc} |
| 出院后 2 个月 | 2 | 0.19 \pm 0.98 ^{abcd} | 36 | 3.34 \pm 3.35 ^{bc} |
| 出院后 3 个月 | 2 | 0.19 \pm 0.98 ^{abcd} | 24 | 2.06 \pm 2.94 ^b |

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^c: $P<0.05$,与同组治疗后比较;^d: $P<0.05$,与同组出院后 1 个月比较。

表 3 重复测量资料方差分析表

| 变异来源 | DF | SS | MS | F | P | 调整 P | |
|----------------|-----|----------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | | | | | | G-G 法 | H-F 法 |
| 处理主效应 | 1 | 289.90 | 289.90 | 32.86 | 0.000 1 | | |
| 时间主效应 | 4 | 2 150.50 | 537.63 | 160.83 | 0.000 1 | 0.000 1 | 0.000 1 |
| 处理 \times 时间 | 4 | 192.14 | 48.04 | 14.37 | 0.000 1 | 0.000 1 | 0.000 1 |
| 处理间误差 | 59 | 520.46 | 8.821 | | | | |
| 重复测量误差 | 236 | 788.91 | 3.34 | | | | |

Mauchly's sphericity test: $\lambda=0.013 3$, $P<0.01$ 。

2.3 两组患者及健康对照组 TNF- α 水平比较 健康对照组前、后两次 TNF- α 的检测结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前的 TNF- α 的检测结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但两组患者均高于健康对照组($P<0.01$);两组患者治疗后 TNF- α 水平均低于治疗前($P<0.01$),其中治疗后的对照组明显高于健康对照组($P<0.01$),观察组患者明显低于对照组($P<0.01$),其 TNF- α 水平接近于健康对照组($P>0.05$),见表 4、5。

1.3 两组患者 TNF- α 与 VAS 两变量秩相关统计分析 治疗

前、后的观察组外周血液 TNF- α 水平与 VAS 呈正相关($r_s = 0.837, 0.796, P < 0.05$); 治疗前、后的对照组外周血液 TNF- α 水平与 VAS 也呈正相关($r_s = 0.815, 0.728, P < 0.05$)。

表 4 3 组对象不同时间的 TNF- α 比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

| 组别 | n | 治疗前/前期 | 治疗后/后期 |
|-------|----|-------------------------------|--------------------------------|
| 健康对照组 | 20 | 13.58 \pm 1.62 | 13.75 \pm 1.09 |
| 观察组 | 40 | 28.86 \pm 4.84 ^a | 14.58 \pm 1.11 ^{bc} |
| 对照组 | 40 | 27.79 \pm 5.25 ^a | 23.10 \pm 3.05 ^{ab} |

^a: $P < 0.01$, 与健康对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与同组治疗前/前期比较; ^c: $P < 0.01$, 与对照组同期比较。

表 5 混合线性模型固定效应的假设检验结果

| 变异来源 | 分母自由度 | 分子自由度 | F | P |
|----------------|-------|-------|--------|---------|
| 处理 | 2 | 47 | 49.11 | 0.000 1 |
| 时间 | 1 | 47 | 119.50 | 0.000 1 |
| 处理 \times 时间 | 2 | 47 | 57.16 | 0.000 1 |

3 讨 论

近年来,随着人免疫球蛋白治疗逐渐应用于皮肤科疾病,如过敏性疾病、大疱类皮肤病、结缔组织病、银屑病、性传播疾病及感染性皮肤病,其作用也越来越受到肯定^[2],但人免疫球蛋白治疗 HZ 及控制 PHN 的临床报道鲜见。本研究显示,观察组在出院后 1、2、3 个月的 PHN 发生率均明显低于对照组,提示早期静脉滴注大剂量人免疫球蛋白联合常规综合治疗可明显减少老年头面部 HZ 患者的 PHN 发生。

疼痛(VAS ≥ 7 分)是与 PHN 相关性最大的危险因素^[3],疼痛剧烈的患者,意味着神经组织损伤较重,反之,意味着神经组织损伤较轻,或经治疗后损伤的神经组织修复尚可^[4]。Baron^[5]研究指出,控制 PHN 的最佳方法便是控制疼痛。本研究显示,治疗后观察组患者 VAS 评分明显低于对照组,提示早期静脉滴注大剂量人免疫球蛋白可能有助于缓解疼痛。有研究发现,发生 HZ 后 6 个月内的感觉功能改变是影响是否发展成为 PHN 的关键,即前期的疼痛缓解可抑制后期的疼痛发生^[6]。本研究还显示,治疗后及出院后 1、2、3 个月的 4 个不同的时间点,观察组及对照组 VAS 评分均是后期低于前期,并且观察组明显低于对照组,提示早期静脉滴注大剂量人免疫球蛋白不仅在 HZ 止痛程度上,而且在止痛的时效性上都有显著疗效。

PHN 是一种以神经系统的病理改变为基础的神经理论性疼痛,TNF- α 作为炎性细胞因子之一,在神经理论性疼痛的发生和维持中起着枢纽性的重要作用^[7]。本研究显示,健康对照组前、后两次的 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前的两组患者 TNF- α 水平均明显高于健康对照组($P < 0.01$),与 Zhu 等^[8]的研究结果相一致;治疗后两组患者 TNF- α 水平均低于治疗前($P < 0.01$),对照组患者治疗后的 TNF- α 水平仍明显高于健康对照组($P < 0.01$),观察组治疗后的 TNF- α 水平不仅低于治疗后的对照组($P < 0.01$),而且接近健康对照组($P > 0.05$),提示早期应用人免疫球蛋白联合常规治疗,在降低外周血 TNF- α 水平具有优势。两组患者治疗前、后的外周血 TNF- α 水平均与 VAS 呈正相关,提示外周血 TNF- α 水平与疱疹疼痛程度呈正相关,其水平随着疼痛程度的增加而升高,反之亦然,意味着人免疫球蛋白治疗在降低患

者外周血 TNF- α 水平的同时也能降低 PHN 疼痛。

PHN 治疗困难,主要是其发生机制复杂且不甚清楚,在已知的众多机制中,水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)的潜伏机制是主流结论,其中 VZV 的免疫逃避机制是该机制研究中的最新发现^[9],而中枢损伤机制则是近年来较为关注的研究领域,即 VZV 通过直接感染脊髓导致的以中枢神经系统为主要病理损伤在 PHN 的发生中起了关键的作用。有研究发现,VZV 引起的早期免疫炎性反应产生了 HZ 的神经理论性损伤(脱神经髓鞘)及其相应的 HZ 和 PHN 疼痛,而人免疫球蛋白不仅能抑制 VZV 引起的免疫炎性反应,更具有促进神经髓鞘再生的作用^[10-11]。Marcinkiewicz 等^[12]的研究发现,人免疫球蛋白含有多种高亲和性抗体,能特异性地结合如白细胞介素(IL)-1 α 、2、6, TNF- α 和干扰素(INF- γ)等细胞因子,并且人免疫球蛋白尚可非特异性增强抑制性 T 细胞的作用,间接抑制上述细胞因子的产生。

在本研究中,治疗前的两组患者的外周血 TNF- α 水平基本相等,但均明显高于健康对照组($P < 0.01$),两组患者均发生了不同程度的 PHN,提示外周血 TNF- α 水平有可能作为 HZ 患者发生 PHN 的早期预警的量化指标之一;而治疗后两组患者均明显低于治疗前的外周血 TNF- α 水平,而治疗后的观察组更明显低于治疗后的对照组,且接近健康对照组,结合患者外周血 TNF- α 水平与 VAS 也呈正相关,提示外周血 TNF- α 水平有可能成为治疗 PHN 的疗效评价量化指标之一。TNF- α 的人工抑制剂可以选择性地降低实验大鼠神经损伤后的神经内膜的 TNF- α 水平,从而减轻实验大鼠的神经源性疼痛^[13];而长期抗 TNF 治疗类风湿关节炎(RA)患者的研究也显示,抗 TNF 治疗有增加 RA 患者发生 HZ 的整体风险,但似乎同时也可降低 PHN 的发生^[14]。TNF- α 拮抗剂本身就是治疗各种慢性炎症性疾病的免疫调节剂(不良反应包括感染的增加和病毒的再激活)^[15]。

早期、大剂量应用人免疫球蛋白可减少包括老年头面部在内的 HZ 的 PHN 发生,但还有许多问题需要解决:(1)需大样本多中心的随机对照研究的进一步验证;(2)寻找达到最佳疗效的不同患者、不同类型 HZ 的剂量、疗程和治疗频率等;(3)进一步阐明其治疗机制;(4)健康经济学问题,人免疫球蛋白虽然起效快、疗效好、不良反应少,但价格昂贵,故选择治疗方案时应全面综合考虑。

参考文献

- [1] 梁豪文,熊东林,肖礼祖,等. 带状疱疹后遗神经痛风险因素的研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2012,18(5):287-289.
- [2] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2009:394-395.
- [3] 王小艳. 人免疫球蛋白在皮肤科疾病中的应用[J]. 中国医学文摘(皮肤科学),2012,29(2):76-78.
- [4] Nair PA. Herpes zoster: mistaken for radiculopathy and back pain[J]. J Indian Med Assoc,2012,110(6):399-402.
- [5] Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control[J]. Eur J Neurol,2004,11(Suppl 1):3-11.
- [6] Petersen KL, Rowbotham MC. Natural history of sensory function after herpes zoster[J]. Pain,2010,150(1):83-92.
- [7] 马婕妤,陈彦青. 神经理论性疼痛中 TNF- α 的作用研究新进展[J]. 中外医学,2011,29(8):178-180. (下转第 928 页)



大规模筛查, MALDI-TOF MS 暂时无法实现对未知突变基因、罕见基因、新基因的检测。

总之, MALDI-TOF MS 技术既能满足临床医生对耳聋基因的检测, 又可以针对不同地区和民族的热点突变谱及发生频率进行个体化筛查, 有效弥补传统新生儿听力筛查不足和提高遗传性耳聋基因携带及迟发性和药物性耳聋基因携带患儿的检出。为实现早发现、早诊断、早干预的临床措施提供遗传咨询指导, 以减少耳残疾的发生。

参考文献

- [1] Faundes V, Pardo RA, Castillo Taucher S. Genetics of congenital deafness[J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 139(10): 446-451.
- [2] Downs MP. The identification of congenital deafness[J]. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1971, 74(6): 1208-1214.
- [3] 韩明显, 戴朴. 我国耳聋基因诊断的临床应用进展[J]. *北京医学*, 2011, 33(5): 419-421.
- [4] 许政敏, 沈晓明, 孙晓明, 等. 上海地区开展新生儿听力筛查工作回顾与展望[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2007, 15(4): 277-278.
- [5] 贺鹭, 曲成毅, 孙喜斌. 应用耳声发射技术对 48041 名新生儿进行听力筛查的汇总分析[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2005(2): 21-23.
- [6] Stewart DL, Mehl A, Hall JW, et al. Universal newborn hearing screening with automated auditory brainstem response: a multisite investigation[J]. *J Perinatol*, 2000, 20(8 Pt 2): S128-S131.
- [7] 戴朴, 韩东一, 袁慧军, 等. 基因诊断-耳科诊断领域的重大进步[J]. *中华耳科学杂志*, 2005, 3(1): 66-68.
- [8] 林晓江, 陈东野, 吴皓, 等. 一个常染色体显性非综合征耳聋大家系的临床特征及 79 个已知耳聋基因的检测分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(8): 654-658.
- [9] 王冰, 徐洁, 姚红兵, 等. 重庆市非综合征型耳聋患儿 GJB2 基因突变分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(9): 1028-1029, 1031.
- [10] 徐百成, 郭玉芬, 王秋菊. 常染色体隐性遗传非综合征性

耳聋基因研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2006, 4(2): 140-145.

- [11] Tekin M, Xia XJ, Erdenetungalag R, et al. GJB2 mutations in Mongolia: complex alleles, low frequency, and reduced fitness of the deaf[J]. *Ann Hum Genet*, 2010, 74(2): 155-164.
- [12] Liu Y, Ke X, Qi Y, et al. Connexin26 gene (GJB2): prevalence of mutations in the Chinese population[J]. *J Hum Genet*, 2002, 47(12): 688-690.
- [13] Dai P, Yu F, Han B, et al. GJB2 mutation spectrum in 2,063 Chinese patients with nonsyndromic hearing impairment[J]. *J Transl Med*, 2009, 7(1): 26.
- [14] Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, et al. Nonsyndromic hearing loss[J]. *Ear Hear*, 2003, 24(4): 275-288.
- [15] 辛渊, 迟放鲁. 大前庭水管综合征基因在大前庭水管综合征发病及诊断中的作用[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2009, 9(3): 196-197.
- [16] Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in East and South Asians: global implications for the epidemiology of deafness[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(4): 242-248.
- [17] Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese[J]. *Eur J Hum Genet*, 2003, 11(12): 916-922.
- [18] 刘振, 虞幼军, 王跃建, 等. 佛山地区耳聋儿童 GJB235delC 突变和 mtDNA1555G 突变的研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2006, 4(3): 227-290.
- [19] Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese[J]. *J Med Genet*, 2000, 37(1): 41-43.
- [20] 曾云, 姜丹, 冯大飞, 等. 飞行时间质谱检测技术在非综合征型耳聋基因检测中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(12): 985-990.

(收稿日期: 2016-07-25 修回日期: 2016-11-23)

(上接第 925 页)

- [8] Zhu SM, Liu YM, An ED, et al. Influence of systemic immune and cytokine responses during the acute phase of zoster on the development of postherpetic neuralgia[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10(8): 625-630.
- [9] 黄永. 水痘-带状疱疹病毒免疫逃避机制的研究进展[J]. *国外医学(免疫学分册)*, 2005, 28(5): 305-308.
- [10] 高月, 季风清, 李彦平, 等. 带状疱疹急性期临床症状与皮损区病理性改变的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(1): 1-3, 6.
- [11] Van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome: randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9944): 191-196.
- [12] Marcinkiewicz J, Szymanowska Z, Mazurek A. Immunoreg-

latory mechanisms of action of intravenous gammaglobulin in Kawasaki syndrome[J]. *Przegl Lek*, 1998, 55(11): 611-613.

- [13] Sommer C, Schmidt C, George A, et al. A metalloprotease-inhibitor reduces pain associated behavior in mice with experimental neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 1997, 237(1): 45-48.
- [14] Üçeyler N, Valet M, Kafke W, et al. Local and systemic cytokine expression in patients with postherpetic neuralgia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105269.
- [15] Di Costanzo L, Ayala F, Megna M, et al. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- α era: a case report and review of the literature[J]. *J Dermatol Case Rep*, 2013, 7(1): 1-4.

(收稿日期: 2016-09-05 修回日期: 2016-11-23)