

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.028

玫瑰痤疮与恶性肿瘤相关性的 meta 分析*

熊健霞,王萍,李成媛,陈小利,蔡涛[△]
(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

[摘要] **目的** 分析玫瑰痤疮患者合并恶性肿瘤风险大小。**方法** 检索 PubMed、Cochrane library、Web of science、Embase、CNKI 数据库,收集所有研究玫瑰痤疮与恶性肿瘤相关性的队列研究、病例对照研究,检索截至 2020 年 11 月,由 2 名研究者对符合纳入条件的文献进行质量评价、提取数据。**结果** 共纳入 3 个病例对照研究和 4 个队列研究。病例对照研究的 meta 分析结果显示:玫瑰痤疮发生消化道肿瘤的风险低于对照人群 [$OR=0.91,95\%CI(0.83,0.99),P=0.03$]。队列研究的 meta 分析结果显示:玫瑰痤疮会增加乳腺癌 [$HR=1.08,95\%CI(1.00,1.16),P=0.04$] 和非黑素瘤恶性皮肤癌(NMSC) [$HR=1.32,95\%CI(1.14,1.53),P<0.05$] 的患病风险,玫瑰痤疮患者发生肝胆癌、肺癌、甲状腺癌、皮肤恶性黑色素瘤(MM)的风险与普通人群无明显差异($P\geq 0.05$)。**结论** 玫瑰痤疮患者发生 NMSC 和乳腺癌的风险增高,发生消化道肿瘤的风险降低,而与肺癌、肝胆癌、甲状腺癌、MM 无相关性。

[关键词] 玫瑰痤疮;meta 分析;恶性肿瘤

[中图分类号] R758.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3900-05

Meta analysis of relationship between rosacea and malignant tumor*

XIONG Jianxia, WANG Ping, LI Chengyuan, CHEN Xiaoli, CAI Tao[△]
(Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk of the patients with rosacea complicating malignant tumor. **Methods** All cohort studies and case-control studies on the relationship between rosacea and malignant tumors were collected by retrieving the databases of PubMed, Web of science, Embase, CNKI and Cochrane library until November 2020. Two researchers conducted the quality evaluation of the literature meeting the inclusion condition and extracted the data. **Results** A total of 3 case-control studies and 4 cohort studies were included. The meta-analysis results of the case-control study showed that the risk of digestive tract cancer occurrence in the patients with rosacea was lower than that in the general population [$OR=0.91,95\%CI(0.83,0.99),P=0.03$]. The meta-analysis results of the cohort study showed that rosacea increased the risk of breast cancer [$HR=1.08,95\%CI(1.00,1.16),P=0.04$] and nonmelanoma malignant skin cancer (NMSC) [$HR=1.32,95\%CI(1.14,1.53),P<0.05$]. There was no significant difference in the risk of hepatobiliary cancer, lung cancer, thyroid cancer and malignant melanoma (MM) between the patients with rosacea and the general population ($P\geq 0.05$). **Conclusion** The risk of NMSC and breast cancer occurrence in the patients with rosacea is increased, and the risk of digestive tract tumor occurrence is decreased, but there is no significant correlation with lung cancer, hepatobiliary cancer, thyroid cancer and MM.

[Key words] rosacea; meta analysis; malignant tumor

玫瑰痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病,其主要特征为累及面中的阵发性潮红、持续性红斑,或不伴丘疹脓疱的形成^[1]。世界各地玫瑰痤疮的患病率 1%~22%^[2],中国患病率约为 3.48%^[3]。玫瑰痤疮

的发病机制尚未明确,但慢性炎症和血管功能障碍在玫瑰痤疮的发生、发展中占重要地位。越来越多证据表明,玫瑰痤疮可能是系统疾病在面部的特殊表现。近期,相继报道各种玫瑰痤疮合并症,包括心血

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2018jcyjAX0558)。 作者简介:熊健霞(1994—),在读硕士,主要从事变态反应性皮肤病研究。

[△] 通信作者, E-mail: caidaodao@hotmail.com。

管疾病^[4]、偏头痛^[5]、炎症性肠病^[6]、情绪障碍^[7]等。然而玫瑰痤疮与恶性肿瘤的关系尚未可知,但两种疾病具有一些共同特点,包括家族聚集性、遗传易感性及持续存在的慢性炎症。截至目前,仅有少数研究调查了玫瑰痤疮患者罹患恶性肿瘤的情况。丹麦进行了全国性队列研究,结果显示玫瑰痤疮可以增加胶质瘤、乳腺癌、肝胆癌和非黑素瘤恶性皮肤癌(nonmelanoma skin cancer, NMSC)的患病风险,而玫瑰痤疮患者发生肺癌的风险降低^[8]。LI 等^[9]对美国女护士的队列研究调查显示,玫瑰痤疮仅与甲状腺癌和皮肤基底细胞癌的患病风险增加有关。关于玫瑰痤疮是否会增加恶性肿瘤的患病风险仍缺乏系统而全面的评价。为进一步评估玫瑰痤疮与恶性肿瘤的关系,本研究纳入了目前公开发表的关于玫瑰痤疮合并恶性肿瘤的病例对照研究和队列研究进行分析,以期指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane library、Web of science、Embase、CNKI 数据库。英文检索词为“Rosacea”“Acne Rosacea”“Papulopustular Rosacea”“Tumors”“cancer”“Malignancy”“Neoplasia”,中文检索词为“酒渣鼻”“玫瑰痤疮”“肿瘤”“癌症”“癌”“肉瘤”。检索时间从建库起至 2020 年 11 月。

1.2 纳入和排除标准

文献纳入标准:(1)研究对象为玫瑰痤疮患者及普通对照人群,基线时无恶性肿瘤;(2)研究目的为评估玫瑰痤疮与恶性肿瘤的关系;(3)研究类型为病例对照研究或队列研究。排除标准:(1)研究类型非病例对照研究或队列研究;(2)个案、综述、会议报道;(3)研究数据缺失或无相关数据;(4)非中英文文献。

1.3 数据提取和偏倚评估

2 名研究者对纳入的文献,依据预先制订好的特征表,进行数据提取,包括:第一作者、发表时间、研究类型、地区、研究人群及风险预估。定量评估包括病例对照研究的比值比(OR)和队列研究的危险比(HR),以及 95%CI。2 名研究者依据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入研究进行偏倚风险评估^[10]。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.3 统计软件进行分析。采用 χ^2 检验对纳入的研究进行异质性检验,如果异质性较低($I^2 \leq 50\%$),选择固定效应模型,否则选择随机效应模型。若各研究结果间存在异质性,采用敏感性分析的方法寻找异质性来源。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究的特征

依据检索策略初次共获得 1 174 篇相关文献。采用 Endnote X8 去除重复文献 410 篇,阅读文章题目和摘要后,去除综述、会议摘要、个案报道及显著无相关性的文章共 751 篇。反复阅读全文后,去除非病例对照研究或队列研究 2 篇,研究对象为同一人群 2 篇,无法获取全文 2 篇。一共有 3 项病例对照研究^[11-13]和 4 项队列研究^[8-9,14-15]被纳入,其中 2 项研究^[13-14]未提供有效数据,故未进行 meta 分析。文献特征见表 1,文献筛选流程图见图 1。

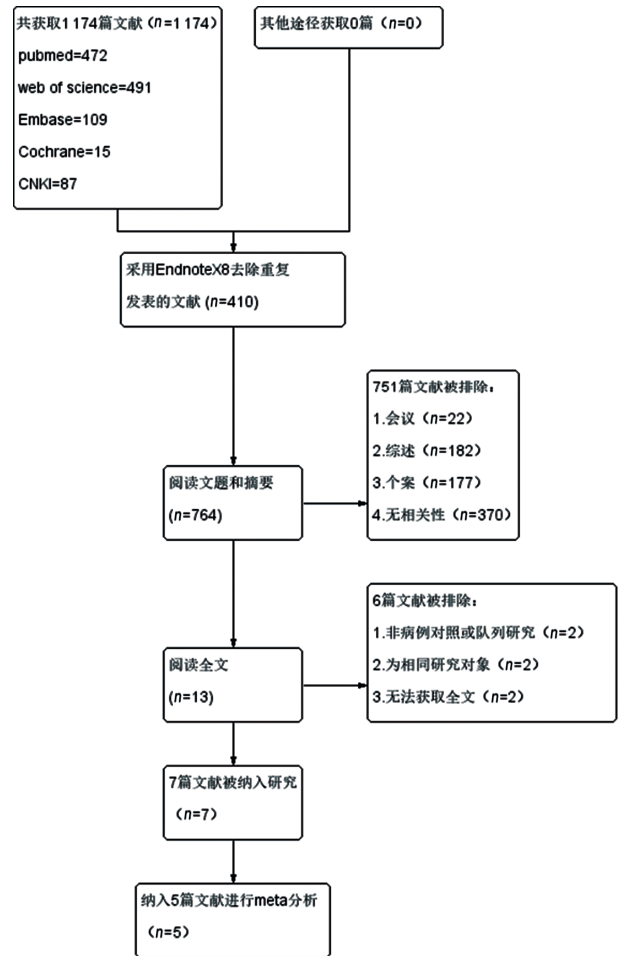


图 1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价

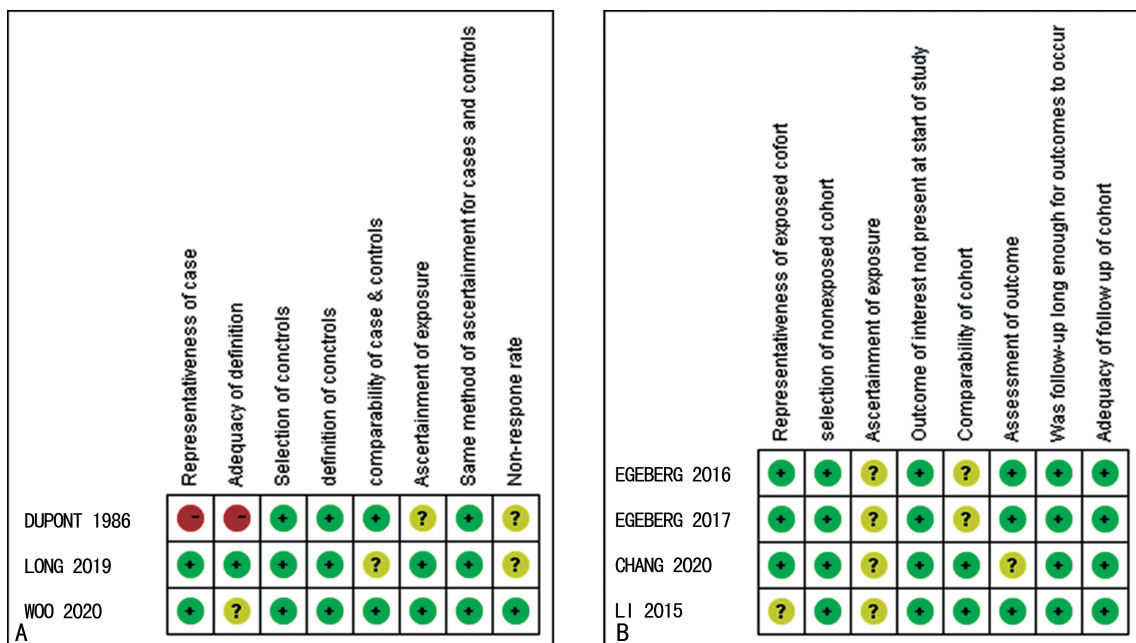
一项病例对照研究^[13]未提出玫瑰痤疮患者纳入标准,也未阐明纳入病例是否连续,在“病例定义是否充分”及“病例代表性”中被评为高风险。队列研究^[9]是依据相应的国际疾病分类和病历资料诊断玫瑰痤疮,在“病例定义是否充分”项目中为不确定。纳入的 4 项队列研究^[8-9,14-15],对暴露的确定主要依据病历资料,在“暴露的确定”中都为不清楚。有 1 项病例对照研究^[12]和 2 项队列研究^[8,14]仅针对恶性肿瘤重要的混杂因素中的 2 个或者 3 个进行调整,在“病例和对照或人群的可比性”项目中被判定为不清楚;LI 等^[9]是针对女护士进行的研究,在“暴露的代表性”中被评为不清楚。见图 2。

表 1 纳入文献特征表

第一作者	发表年份	国家/地区	研究类型	暴露组/病例组	对照组
EGEBERG	2017	丹麦	队列研究	49 475 例玫瑰痤疮患者	4 312 213 例普通人群
LI	2015	美国	队列研究	6 015 例玫瑰痤疮女护士	96 073 例女护士
EGEBERG	2016	丹麦	队列研究	68 372 例玫瑰痤疮患者	5 416 538 例普通人群
CHANG	2020	中国台湾	队列研究	65 526 例玫瑰痤疮患者	262 104 例普通人群
WOO	2020	韩国	病例对照研究	12 936 例玫瑰痤疮患者	12 936 例年龄和性别匹配的无玫瑰痤疮的痔疮或阑尾炎患者
LONG	2019	中国	病例对照研究	579 例玫瑰痤疮患者	12 981 例无玫瑰痤疮患者
DUPONT	1986	爱尔兰	病例对照研究	140 例玫瑰痤疮患者	140 例年龄性别匹配的无玫瑰痤疮患者

第一作者	HR/OR (95%CI)							
	恶性肿瘤总体	肝胆癌	肺癌	乳腺癌	甲状腺癌	消化道肿瘤	恶性黑色素瘤	NMSC
EGEBERG	—	HR=1.49 (1.12,1.98)	HR=0.77 (0.68,0.87)	HR=1.25 (1.15,1.36)	HR=1.14 (0.74,1.78)	—	HR=1.41 (1.22,1.63)	HR=1.99 (1.84,2.15)
LI	—	—	—	HR=1.03 (0.89,1.20)	HR=1.59 (1.07,2.36)	—	HR=0.96 (0.57,1.62)	—
EGEBERG	—	—	—	—	—	—	—	—
CHANG	HR=1.04 (0.98,1.11)	HR=1.09 (0.92,1.30)	HR=1.00 (0.82,1.21)	HR=1.08 (0.94,1.24)	HR=1.10 (0.85,1.44)	HR=0.93 (0.66,1.31)	HR=1.72 (0.61,4.83)	HR=1.04 (0.63,1.72)
WOO	—	—	OR=1.54 (1.06,2.21)	—	OR=1.01 (0.70,1.38)	OR=0.79 (0.60,0.78)	OR=1.43 (0.48,4.22)	OR=1.52 (0.94,2.46)
LONG	—	—	OR=0.74 (0.44,1.22)	OR=5.00 (4.02,6.20)	—	OR=0.91 (0.63,1.31)	—	—
DUPONT	—	—	—	—	—	—	—	—

—:无数据。



A: 病例对照研究风险偏倚图; B: 队列研究风险偏倚图。

图 2 文献质量评价

2.3 玫瑰痤疮与恶性肿瘤的病例对照研究

纳入 2 项^[11-12]病例对照研究, 异质性检验显示异

质性小($I^2=0$),采用固定效应模型。与对照组相比,玫瑰痤疮患者罹患肺癌的风险并未增加[$OR=0.97,95\%CI(0.70,1.34),P=0.85$],但合并消化道肿瘤的风险会降低[$OR=0.91,95\%CI(0.83,0.99),P=0.03$]。

2.4 玫瑰痤疮与恶性肿瘤的队列研究

2.4.1 玫瑰痤疮与内脏器官恶性肿瘤的关系

纳入 3 项队列研究^[8-9,15],异质性检验显示异质性小($I^2=0$),采用固定效应模型。玫瑰痤疮患者合并乳腺癌的风险大于普通人群[$HR=1.08,95\%CI(1.00,1.16),P=0.04$],而发生甲状腺癌的风险与普通人群并无明显差异[$HR=1.06,95\%CI(0.84,1.34),P=0.63$]。有 2 项研究^[8,15]分析了玫瑰痤疮与肺癌及肝胆癌的关系,异质性检验显示异质性小($I^2=0$),采用固定效应模型。玫瑰痤疮有降低肺癌发生风险的趋势[$HR=0.92,95\%CI(0.84,1.00),P=0.05$],但对肝胆癌的患病风险影响不大[$HR=1.06,95\%CI(0.89,1.26),P=0.52$]。

2.4.2 玫瑰痤疮与皮肤恶性肿瘤的关系

纳入 3 项队列研究^[8-9,15]还分析了玫瑰痤疮患者合并皮肤恶性黑色素瘤(malignant melanoma,MM)的风险,异质性检验显示异质性小($I^2=0$),采用固定效应模型。玫瑰痤疮患者与普通人群发生 MM 的风险无明显差异[$HR=1.14,95\%CI(0.94,1.37),P=0.18$]。有 2 项研究^[8,15]分析玫瑰痤疮患者罹患 NMSC 的风险,异质性检验显示异质性小($I^2=0$),采用固定效应模型。玫瑰痤疮患者发生 NMSC 的风险明显高于普通对照人群[$HR=1.32,95\%CI(1.14,1.53),P<0.05$]。

2.5 敏感性分析与发表偏倚分析

本研究各项研究间异质性小,结果稳定,未进行敏感性分析。依据 Cochrane 手册,应当对此次 meta 分析纳入的研究进行发表偏倚的检测,但共纳入 7 项研究,数量少于 10 项,故未进行发表偏倚检测。

3 讨 论

玫瑰痤疮患者持续的炎症反应和表皮较高的活性氧水平,可募集大量的细胞因子和趋化因子(IL-1、IL-6、IL-8、CCL1、CCL2),诱发免疫细胞浸润和新生血管形成,从而形成了有利于肿瘤生长的微环境^[16-18]。因此,慢性炎症、免疫功能的紊乱及新生血管形成可能是玫瑰痤疮与恶性肿瘤共同的病理生理机制。

长期的皮肤炎症反应,会导致患者皮肤屏障受到破坏,降低表皮中具有光保护作用的反式尿刊酸水平,增加了患者对光化学损伤的敏感性,从而增加了皮肤癌的发生风险^[18-19]。本研究显示玫瑰痤疮与

NMSC 的患病风险成正比,与 MM 的关系不大。这可能是因为 MM 主要与间歇性的紫外线照射相关,而 NMSC 对紫外线的累积照射量敏感性更大^[20]。所以,持续的紫外线照射可能是玫瑰痤疮与 NMSC 共同的致病原因。

已有研究证明幽门螺旋杆菌与胃癌密切相关。幽门螺旋杆菌可刺激机体产生大量炎症因子(TNF 和 IL-8),诱导补体激活,引起一系列的炎症反应,诱发面部丘疹、脓疱;同时幽门螺旋杆菌通过升高体内一氧化氮的水平导致面部血管扩张、潮红^[21]。而消化道、神经、表皮及其附属器都源于外胚层,皮肤和消化道具有共同的起源,在分化过程中,具有相似的分子和酶促途径^[22]。理论上,玫瑰痤疮患者出现消化道肿瘤的风险会增高,但本研究却得出了完全相反的结论。笔者猜测,这可能是因为口服抗生素是治疗玫瑰痤疮的重要方式,在抗生素治疗玫瑰痤疮的过程中,对部分幽门螺旋杆菌具有抑制或者杀灭作用,这可能会降低消化道肿瘤的患病风险。本研究并未对抗生素用药史进行调整,这可能是导致结果偏差的重要原因。但关于玫瑰痤疮与消化道肿瘤的关系目前也仅仅是猜测,二者是否存在共同的致病途径,仍需提供更直接、客观、科学的证据。

乳腺癌与年龄、性别、雌激素水平和家族史密切相关。玫瑰痤疮也具有类似的特征。本研究结果显示玫瑰痤疮患者发生乳腺癌的风险约是普通人群的 1.08 倍($P=0.04$)。在合并乳腺癌的玫瑰痤疮患者中,约 98.95%为红斑毛细血管扩张型^[12],因为玫瑰痤疮患者体内的炎症因子(IL-6、IL-1 和 TNF)可上调雌激素受体水平,激活的雌激素受体可诱发血管扩张剂的释放,导致血管功能障碍及新生血管形成^[23-25]。较高的雌激素受体水平和新生血管恰好是乳腺癌细胞良好的生长发育环境。

此外,有研究提出玫瑰痤疮患者合并甲状腺癌、肝胆癌的风险大于普通人群,而可能会降低患肺癌、血液系统恶性肿瘤的风险。但本研究并未得出类似的结果。尽管慢性炎症与甲状腺癌、肝胆癌、肺癌有关,但将玫瑰痤疮与恶性肿瘤的关系归结于炎症是不充分的,“炎症”是一个模糊的术语,需要更多科学的研究加以阐明。

本研究的不足之处:(1)虽然纳入的病例数量足够,但研究项目有限,并未评估发表偏倚;(2)纳入的研究大多未对恶性肿瘤的混杂因素(如吸烟、饮酒、抗生素使用情况、紫外线照射强度等)进行调整,对结果判定存在影响;(3)纳入的研究以西方白色人种为主,缺乏对不同种族玫瑰痤疮与恶性肿瘤之间的关系的评估;(4)所有的研究均未评估玫瑰痤疮的严重程度

及分析亚型,因而未分析各种亚型和不同严重程度的玫瑰痤疮与恶性肿瘤的相关性是否存在差异。

本研究表明,玫瑰痤疮患者发生 NMSC 和乳腺癌的风险增高,发生消化道肿瘤的风险降低,而与肺癌、肝胆癌、甲状腺癌和 MM 无相关性。当玫瑰痤疮患者合并乳房结节、乳头溢液、局部皮肤凹陷,或者面部皮肤出现边界欠清的黑色丘疹、结节、溃疡时,需要考虑合并乳腺癌或 NMSC 的可能性。

参考文献

- [1] GALLO R L, GRANSTEIN R D, KANG S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the national rosacea society expert committee[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1):148-155.
- [2] TAN J, BERG M. Rosacea: current state of epidemiology[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(6 Suppl 1):S27-35.
- [3] LI J L, WANG B, DENG Y X, et al. Epidemiological features of rosacea in Changsha, China: a population-based, cross-sectional study [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(5):497-502.
- [4] TSAI T Y, CHIANG Y Y, HUANG Y C. Cardiovascular risk and comorbidities in patients with rosacea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(17):adv00300.
- [5] CHRISTENSEN C E, ANDERSEN FREDERIKKE S, WIENHOLTZ N, et al. The relationship between migraine and rosacea: systematic review and meta-analysis [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(7):1387-1398.
- [6] LIM H, FISCHER A, KENDALL J, et al. Rosacea associated with increased prevalence of gastrointestinal disorders in absence of systemic antibiotics[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(5):S30.
- [7] INCEL U P, AKDOGAN N, HAYRAN Y, et al. Rosacea associated with increased risk of generalized anxiety disorder: a case-control study of prevalence and risk of anxiety in patients with rosacea [J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(6):704-709.
- [8] EGEBERG A, FOWLER J F, GISLASON G H, et al. Rosacea and risk of cancer in denmark [J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 47:76-80.
- [9] LI W Q, ZHANG M, DANBY F W, et al. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3):520-523.
- [10] 罗杰,冷卫东. 系统评价/Meta 分析理论与实践 [M]. 北京:军事医学科学出版社, 2013:81-82.
- [11] WOO Y R, KIM H S, LEE S H, et al. Systemic comorbidities in korean patients with rosacea: results from a multi-institutional case-control study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10):3336.
- [12] LONG J, LI J, YUAN X, et al. Potential association between rosacea and cancer: a study in a medical center in southern China[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(7):570-576.
- [13] DUPONT C. Rosacea is not associated with skin cancer[J]. *Arch Dermatol*, 1986, 122(10):1099.
- [14] EGEBERG A, HANSEN P R, GISLASON G H, et al. Association of rosacea with risk for glioma in a danish nationwide cohort study[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(5):541-545.
- [15] CHANG T H, HO H, CHANG Y T, et al. Is rosacea a risk factor for cancer: a population-based cohort study in Taiwan [J]. *Dermatol Sin*, 2020, 38(1):15-21.
- [16] NEWTON K, DIXIT V M. Signaling in innate immunity and inflammation [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2012, 4(3):a006049.
- [17] WANG M, ZHAO J, ZHANG L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis[J]. *J Cancer*, 2017, 8(5):761-773.
- [18] ELINAV E, OWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11):759-771.
- [19] HVID M, JOHANSEN C, DELEURAN B, et al. Regulation of caspase 14 expression in keratinocytes by inflammatory cytokines—a possible link between reduced skin barrier function and inflammation[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(8):633-636.
- [20] WU S, HAN J, VLEUGELS R A, et al. Cumulative ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7):1855-1861. (下转第 3911 页)

- [19] DONG V A, FONG K N, CHEN Y F, et al. Re-
mind-to-move treatment versus constraint-in-
duced movement therapy for children with
hemiplegic cerebral palsy: a randomized con-
trolled trial[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59
(2):160-167.
- [20] ZAFER H, AMJAD I, MALIK A N, et al. Ef-
fectiveness of Constraint induced movement
therapy as compared to bimanual therapy in
upper motor function outcome in child with
hemiplegic cerebral palsy[J]. *Pak J Med Sci*,
2016, 32(1):181-184.
- [21] TAUB E, RAMEY S L, DELUCA S, et al. Effi-
cacy of constraint-induced movement therapy
for children with cerebral palsy with asymmet-
ric motor impairment[J]. *Pediatrics*, 2004, 113
(2):305-312.
- [22] AL-ORAIBI S, ELIASSON A C. Implementa-
tion of constraint-induced movement therapy
for young children with unilateral cerebral pal-
sy in Jordan: a home-based model[J]. *Disabil
Rehabil*, 2011, 33(21/22):2006-2012.
- [23] ELIASSON A C, SHAW K, BERG E, et al. An
ecological approach of constraint induced move-
ment therapy for 2-3-year-old children: a ran-
domized control trial [J]. *Res Dev Disabil*,
2011, 32(6):2820-2828.
- [24] WALLEN M, ZIVIANI J, NAYLOR O, et al.
Modified constraint-induced therapy for chil-
dren with hemiplegic cerebral palsy: a random-
ized trial[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53
(12):1091-1099.
- [25] GELKOP N, BURSHTEIN DG, LAHAV A, et
al. Efficacy of constraint-induced movement
therapy and bimanual training in children with
hemiplegic cerebral palsy in an educational set-
ting[J]. *Phys Occup Ther Pediatr*, 2015, 35(1):
24-39.
- [26] JAEHO Y, HYUNGKYU K, JINHWA J. Effects
of modified constraint-induced movement thera-
py on hand dexterity, grip strength and activi-
ties of daily living of children with cerebral
palsy: a randomized control trial[J]. *J Phys Ther
Sci*, 2012, 24(1):1029-1031.
- [27] 李巧秀. 上肢双侧强化锻炼在偏瘫脑瘫患儿中
的应用效果[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017,
20(8):46-48.
- [28] 孙瑞雪. 手-臂双侧强化训练对痉挛型偏瘫脑瘫
儿童上肢功能及日常活动能力的影响研究[D].
佳木斯:佳木斯大学, 2015.
- [29] 陶静, 李金贤, 谢荣. 手-臂双侧强化训练对偏瘫
型脑瘫患儿上肢功能康复及日常生活能力的影
响[J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*,
2018, 8(1):15-19.
- [30] CHIU H C, ADA L. Constraint-induced move-
ment therapy improves upper limb activity and
participation in hemiplegic cerebral palsy: a
systematic review [J]. *J Physiother*, 2016, 62
(3):130-137.

(收稿日期:2021-02-11 修回日期:2021-07-28)

(上接第 3904 页)

- [21] YANG X Z. Relationship between *Helicobacter
pylori* and Rosacea: review and discussion[J].
BMC Infect Dis, 2018, 18(1):318.
- [22] ALEXOUDI A, ALEXOUDI I, GATZONIS S.
Association between rosacea and gastrointesti-
nal disorders[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(6):
1405.
- [23] TRAN Q K, FIRKINS R, GILES J, et al. Estro-
gen enhances linkage in the vascular endothelial
calmodulin network via a feedforward mecha-
nism at the G protein-coupled estrogen receptor
1[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20):10805-10823.
- [24] DAI X, XIANG L, LI T, et al. Cancer hall-
marks, biomarkers and breast cancer molecular
subtypes[J]. *J Cancer*, 2016, 7(10):1281-1294.
- [25] SCHAIRER C, PFEIFFER R M, GADALLA S
M. Autoimmune diseases and breast cancer risk
by tumor hormone-receptor status among eld-
erly women: autoimmune disease and breast
cancer risk [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6):
1202-1208.

(收稿日期:2021-02-10 修回日期:2021-09-08)