

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906005

· 变应性鼻炎专栏 ·

# 舌下特异性免疫治疗对不同年龄变应性鼻炎患儿的疗效分析

张薇,唐力行,王蓬鹏,杨小健,段清川,韩阳,肖潇,葛文彤

(首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100045)

**摘要:** **目的** 评估不同年龄组变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患儿在经舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)后的起效时间及客观指标变化。**方法** 对282例接受2年舌下特异性免疫治疗的AR患儿的病例资料进行分析。所有患儿均为中重度粉尘螨AR患者,且均接受标准化舌下含服粉尘螨滴剂治疗,并辅以对症药物治疗。其中2~5岁年龄组83例,6~9岁年龄组102例,10~13岁年龄组97例。统计3组患儿在治疗前与治疗3、6、12、24个月时的鼻部症状总评分(total nasal symptom score, TNSS)、药物总评分(total medication score, TMS)、视觉模拟量表标尺(visual analogue scale, VAS)评分和嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)水平。**结果** ①全体患儿在接受SLIT治疗3个月后TNSS、TMS和VAS都显著降低,与治疗前比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗6个月与治疗3个月比较,VAS差异无统计学意义( $Z = 2.70, P > 0.05$ );②经各不同年龄组间比较,2~5岁组与10~13岁组在治疗3个月时,TNSS、VAS均具有统计学意义( $Z = 3.09, 3.99, P < 0.05$ );③接受SLIT半年后的EOS较基线明显下降( $Z = -4.544, P < 0.05$ )。**结论** 舌下粉尘螨滴剂治疗3个月后,不同年龄组患儿均观察到疗效,高龄儿童组起效更快;加强对3~12个月龄患儿宣传教育和管理工作有利于提升和巩固疗效;EOS水平的变化与免疫治疗相关。

**关键词:**变应性鼻炎,常年性;粉尘螨;舌下免疫治疗;治疗效果;儿童  
中图分类号:R765.21

## Therapeutic effect of sublingual specific immunotherapy on children with allergic rhinitis in different ages

ZHANG Wei, TANG Li-xing, WANG Peng-peng, YANG Xiao-jian, DUAN Qing-chuan, HAN Yang, XIAO Xiao, GE Wen-tong  
(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the onset time of sublingual immunotherapy (SLIT) and the objective index changes in children with allergic rhinitis (AR) in different age groups. **Methods** Case data of 282 children with AR who underwent 2-year SLIT with Dermatophagoides fannae drops were analyzed. All children with moderate to severe house dust mites-induced AR were divided into three groups according to the age (aged 2~5 years,  $n = 83$ ; aged 6~9 years,  $n = 102$ ; aged 10~13 years,  $n = 97$ ) and treated by SLIT with Dermatophagoides fannae drops and symptomatic drugs. Their total nasal symptom score (TNSS), total medication score (TMS), visual analogue scale (VAS) score, and eosinophil (EOS) level at baseline, 3 months, 6 months, 12 months, and 24 months of treatment were recorded. **Results** ① Compared with the baseline, the TNSS, TMS and VAS got reduced in all 3 groups at 3 months of SLIT, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ), but the differences between VAS at 3 and 6 months of SLIT were statistically insignificant ( $P > 0.05$ ). ② The differences of TNSS and VAS at 3 months of SLIT between the 2~5 year old group and the 10~13 year old group were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). ③ Compared with the baseline, the EOS decreased significantly after treatment for half a year of SLIT (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The onset of action of SLIT with

Dermatophagoides fannae drops can be observed at 3 months of treatment in children of all age groups, and that in the older group is more rapid than the younger group. In order to promote and consolidate the curative effect, it is necessary to strengthen the education and management during the 3rd to 12th month of treatment. The change of EOS has a certain correlation with immunotherapy.

**Keywords:** Allergic rhinitis, perennial; Dermatophagoides fannae; Sublingual immunotherapy; Treatment outcome; Children

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)已成为世界性的健康难题,每年超过5亿人深受其害<sup>[1]</sup>。特别是儿童AR患者的发病率高达26.9%,可独立诱发哮喘<sup>[2-3]</sup>。AR的发病普遍认为与遗传因素和环境因素相关联,其典型症状为阵发性喷嚏、清水样鼻涕、鼻痒和鼻塞,部分患者伴有眼痒、流泪、眼红或灼热感<sup>[4]</sup>。

世界卫生组织在1998年公布了针对变态反应性疾病的最佳治疗方案,包括“有效规避变应原”“药物治疗”“免疫治疗”和“医生及患者教育”,而免疫治疗被公认为AR的一线治疗方式,它是唯一可能改变变应性疾病自然进程的对因治疗措施。1986年,一种可以取代传统皮下注射免疫治疗的新型免疫治疗给药方式成功应用于临床,即舌下含服免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)<sup>[5]</sup>。SLIT的主要作用机制就是调解Th1/Th2平衡,降低特异性IgE的释放,减少炎症细胞的募集,从而达到治疗和预防变应性疾病的效果<sup>[6]</sup>,其中嗜酸性粒细胞已被证明与呼吸道变应性疾病的发展有关<sup>[7]</sup>。嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)水平是临床血常规检查项目之一,但其诊断价值鲜有报道。

目前针对SLIT治疗尘螨引起的儿童AR研究多集中于疗效、安全性等方面的分析,但对于临床起效时间、低龄儿童应用、客观指标的观察等方面的问题研究甚少<sup>[8]</sup>。而本研究旨在观察舌下免疫治疗对不同年龄组AR儿童患者的起效时间和EOS指标的变化,为治疗儿童AR提供必要的临床依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究搜集并整理了2015年3月—2018年5月本院收治并接受SLIT治疗2年以上的AR儿童患者共282例,其中男195例,女87例;年龄2~13岁(含2岁和13岁),分成2~5周岁组,6~9周岁组及10~13周岁组。

纳入标准<sup>[4]</sup>:①根据AR的诊断标准,临床诊断为中-重度持续性AR的患者;②粉尘螨皮肤点刺

试验(skin prick test, SPT)结果为阳性且阳性级别为“++”以上的患者;③临床病史与尘螨相关,具有一致性的患者。

排除标准<sup>[4]</sup>:①临床诊断为非AR患者;②重度持续性哮喘患者;③正在使用 $\beta_2$ -受体阻滞剂或血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂治疗;④除哮喘外,通过病史或体征证实患者有任何活动性、急性或慢性肺部阻塞性疾病;⑤最大呼气流速(peak expiratory flow, PEF)在入选前2周有3次低于预计值的60%;⑥影响药物吸收、分布、代谢、排泄等因素;⑦入组前3个月内参加过其他药物试验;⑧任何研究者认为不适合参加试验的情况。

### 1.2 治疗方案

本研究采用标准化舌下脱敏治疗药物粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技股份有限公司生产)。粉尘螨滴剂滴于舌下含服1~3 min后吞咽,每天1次。在第1周到第3周分别使用粉尘螨滴剂1号、粉尘螨滴剂2号和粉尘螨滴剂3号。每1周的第1天到第7天分别使用1, 2, 3, 4, 6, 8, 10滴的剂量逐级递增。从第4周开始使用粉尘螨滴剂4号,每日1次,每次3滴。在治疗过程中所有的患者仅使用规定的药物:口服抗组胺药物、鼻用糖皮质激素。

### 1.3 观察指标

本次研究在治疗前与治疗3、6、12、24个月共5个时间点,分别对患者的症状、用药情况、视觉模拟量表标尺(visual analogue scale, VAS)以及EOS水平进行记录。

鼻炎症状记分标准<sup>[4]</sup>为:①喷嚏:1次连续喷嚏个数, <3个为0分, 3~5个为1分, 6~10个为2分,  $\geq 11$ 个为3分;②流涕:每日擤鼻涕次数, 无症状为0分,  $\leq 4$ 个为1分, 5~9个为2分,  $\geq 10$ 个为3分;③鼻塞:无症状为0分, 有意识吸气时感觉为1分, 间歇性或交互性为2分, 几乎全天用口呼吸为3分;④鼻痒:无症状为0分, 间断鼻痒为1分, 蚁行感可忍受为2分, 蚁行感, 难忍受为3分。上述4个鼻部症状评分之和即为症状总评分(total nasal symptoms scores, TNSS)。

对症用药评分<sup>[4]</sup>:抗组胺药记1分,抗白三烯药记1分,局部糖皮质激素记2分,口服糖皮质激素记3分,累计总分即为药物总评分(total medication scores, TMS)。

视觉模拟量表标尺<sup>[4]</sup>:患者在0~10 cm标尺上划线标出各种症状上对应的分值,按0~10分进行评价,横线的一端为0,表示无症状;另一端为10,表示症状最严重;中间部分表示不同程度的症状。

EOS水平测定是根据患者自愿原则,提前告知并获得患儿及其家属知情同意,用全自动血液分析仪测定治疗前、治疗6个月后外周血水平。所有样本均在清晨禁食时(上午8:00)采集。

以上所有信息均由医生在患儿就诊现场,针对患儿就诊当天的临床表现,在监护人的协同下完成数据的收集工作。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理,数据分析采用重复测量设计的方差分析;数据不成正态分布时组间比较采用非参数检验Mann-Whitney U或者Wilcoxon秩和检验(Wilcoxon rank sum test),组内比较采用Friedman进行多个相关样本的比较,多组组间比较采用多样本的秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 全体患儿不同治疗时间段疗效比较

治疗3、6、12、24个月患儿的TNSS、TMS及VAS

与治疗前比较,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );而治疗3个月与治疗6个月的VAS比较,差异无统计学意义( $Z = 2.70, P > 0.05$ )。具体数据见表1。

### 2.2 3组患儿TNSS组间比较

如表2所示,在患者治疗不同时间后,对不同年龄组间的TNSS评分比较发现,治疗3个月的2~5岁组与10~13岁组比较,差异具有统计学意义( $Z = 3.09, P < 0.05$ )。其余治疗后不同时间组,各年龄组间TNSS评分差异不显著。

### 2.3 3组患者TMS组间比较

如表3所示,3个年龄(2~5岁组,6~9岁组,10~13岁组)组间比较,治疗3、6、12、24个月的TMS评分均无统计学差异( $Z = 0.61、0.18、0.58、0.14, P$ 均 $> 0.05$ )。

### 2.4 3组患者VAS组间比较

如表4所示,2~5岁组与10~13岁组在治疗3个月时VAS比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。在患者治疗不同时间后,对不同年龄组间的VAS评分比较发现,治疗3个月的2~5岁组与10~13岁组之间存在统计学差异( $Z = 3.99, P < 0.05$ )。其余治疗后不同时间组,各年龄组间VAS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.5 EOS水平治疗前后对比

充分听从患者意愿,282例患儿中仅44例在接受SLIT治疗半年后再次进行该项指标的检查,治疗半年后的EOS水平较治疗前明显下降( $Z = -4.544, P < 0.05$ ),如图1所示。

表1 全体患儿不同治疗阶段TNSS、TMS、VAS比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	治疗前	治疗后			
		3个月	6个月	12个月	24个月
TNSS	6.97 ± 1.67	3.47 ± 1.49*	2.54 ± 1.36* <sup>Φ</sup>	1.09 ± 0.91* <sup>Φ</sup>	0.76 ± 0.85* <sup>Φ</sup>
TMS	2.56 ± 0.64	1.01 ± 0.69*	0.68 ± 0.65* <sup>Φ</sup>	0.28 ± 0.65* <sup>Φ</sup>	0.28 ± 0.65* <sup>Φ</sup>
VAS	6.16 ± 1.58	2.39 ± 1.16*	2.02 ± 1.08*	1.36 ± 1.24* <sup>Φ</sup>	1.02 ± 1.07* <sup>Φ</sup>

注:与治疗前比较\* $P < 0.05$ ;与治疗3个月比较<sup>Φ</sup> $P < 0.05$

表2 不同治疗阶段3组患儿的TNSS比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别(岁)	例数	治疗前	治疗后			
			3个月	6个月	12个月	24个月
2~5	83	6.81 ± 1.84	3.81 ± 1.24	2.52 ± 1.24	0.93 ± 0.84	0.71 ± 0.82
6~9	102	7.01 ± 1.58	3.53 ± 1.50	2.45 ± 1.21	1.17 ± 0.97	0.86 ± 0.97
10~13	97	7.06 ± 1.61	3.11 ± 1.61*	2.66 ± 1.59	1.15 ± 0.91	0.72 ± 0.75

注:同一治疗时期与2~5岁年龄组比较\* $P < 0.05$

表3 不同治疗阶段3组患儿的TMS比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别(岁)	例数	治疗前	治疗后			
			3个月	6个月	12个月	24个月
2~5	83	2.55 ± 0.61	1.01 ± 0.61	0.78 ± 0.63	0.28 ± 0.45	0.31 ± 0.47
6~9	102	2.52 ± 0.63	0.96 ± 0.69	0.65 ± 0.68	0.31 ± 0.47	0.21 ± 0.41
10~13	97	2.61 ± 0.67	1.07 ± 0.74	0.63 ± 0.63	0.25 ± 0.43	0.32 ± 0.47

表4 不同治疗阶段3组患儿的VAS比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别(岁)	例数	治疗前	治疗后			
			3个月	6个月	12个月	24个月
2~5	83	6.18 ± 1.45	2.75 ± 1.22	2.02 ± 1.12	1.33 ± 1.23	1.01 ± 1.08
6~9	102	6.12 ± 1.61	2.43 ± 1.19	2.15 ± 1.08	1.27 ± 1.08	0.95 ± 0.92
10~13	97	6.18 ± 1.67	2.05 ± 0.99*	1.89 ± 1.03	1.47 ± 1.39	1.09 ± 1.22

注:同一治疗时期与2~5岁年龄组比较\* $P < 0.05$



图1 SLIT治疗前后的EOS水平对比

### 3 讨论

目前,国内外学者对SLIT在AR中的治疗和预防作用已毫无争议,在正确选择患者和持续足够脱敏疗程的前提下,AR患者可以获得可观的治疗效果<sup>[9]</sup>。在我国,以尘螨为主要变应原的AR发病率仍以惊人的速度不断增长,部分地区儿童AR的发病率甚至已超过20%<sup>[10]</sup>,故针对儿童尘螨特异性免疫治疗的规范化治疗方案亟待开发和完善。

WAO舌下变应原特异性免疫治疗白皮书:年龄不是SLIT的禁忌;建议SLIT作为初期、早期的治疗策略用于呼吸道变应性疾病;儿童免疫系统可塑性更强,效果更好<sup>[11]</sup>。陈志凌等<sup>[8]</sup>应用标准化舌下尘螨滴剂对AR患儿进行治疗,并对起效时间进行观察和总结,结果显示SLIT在儿童AR患者中的起效时间约为3个月,这与本项研究的结果基本一致。钟文伟等<sup>[12]</sup>应用标准化舌下尘螨滴剂治疗成人和儿童AR患者共301例,总有效率为81.9%,观察并记录大部分患者的SLIT起效时间约10周,这也基本与本研究结果契合,但该研究未将受试者按成人和儿童进行年龄区分或分组研究。

本研究在总体观察SLIT治疗AR儿童起效时间的基础上,按4岁为一级年龄将受试儿童分组<sup>[13-14]</sup>,分别考察SLIT治疗不同年龄段(低龄儿童、学龄期儿童及高龄儿童等)AR患儿起效时间是否存在差异。通过治疗前和治疗3、6、12、24个月的

主观指标及部分患者的EOS水平,发现入组的282例受试患儿的TNSS、VAS和TMS等指标,治疗第3个月症状开始出现改善,而治疗3~6个月,患儿TNSS、VAS和TMS均有小幅下降,但VAS和TMS比较,均无明显差异;治疗9个月前后,患儿的TNSS、VAS和TMS与治疗6个月时相比,显著下降。上述结果启示临床医师应加强对免疫治疗患者3~9个月的宣传教育和管理工作,防止这一期间患者因可能出现的效果不显著而降低用药依从性甚至是脱落的发生。

本研究发现,10~13岁患儿在治疗3个月前后,TNSS、VAS组间比较有统计学差异,提示我们高龄患儿(10~13岁)疗效的缓解比低龄患儿(2~5岁)更快,一方面可能是患儿年龄太小免疫系统的建立还不十分完善,同时高龄患儿可能更能从容地应对免疫治疗期间出现的各种问题,和更能充分地理解并执行医生的建议。但是随着治疗时间的延长,不管是高龄儿童还是低龄儿童,都取得了相似的疗效,表明年龄似乎对儿童AR起效时间有一定的影响,但是并不影响后期脱敏治疗的效果。这为免疫治疗的年龄选择提供一定的临床证据支持。

WAO白皮书指出,IgG4对预防依赖变应原IgE的外周嗜碱性粒细胞活化具有重要的生物学作用<sup>[13]</sup>。一些临床试验也表明特异性免疫疗法可以降低EOS水平<sup>[15]</sup>。本研究中,由于需患者知情同意,282例患儿仅有44例在治疗6个月进行了该项检测。结果表明,治疗半年后的EOS水平较治疗前明显下降( $Z = -4.544, P < 0.05$ ),提示我们EOS水平似乎可能作为免疫治疗的一个客观评估指标,但因样本量受限,而且EOS水平的变化受很多因素的影响,还需要进一步的研究。

综上所述,舌下含服粉尘螨滴剂可有效治疗儿童 AR,起效时间约为治疗第 3 个月左右,高龄儿童起效时间更快,SLIT 治疗 3~9 个月患者能获得的疗效仍有提升,临床医师应加强对免疫治疗患者 3~9 个月的宣传教育和管理工作,EOS 指标对免疫治疗有一定的参考价值,还需进一步的详尽研究。

#### 参考文献:

- [1] Bröek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
- [2] Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(2): 343-347.
- [3] Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(3): e1001611.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.
- Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2015, Tianjin) [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2016, 51(1): 6-24.
- [5] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(4 Pt 1): 558-562.
- [6] Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100(1): 122-129.
- [7] Jacobsen EA, Lee NA, Lee JJ. Re-defining the unique roles for eosinophils in allergic respiratory inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(9): 1119-1136.
- [8] 陈志凌, 钱亚昇, 刘素琴, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎起效时间和疗效观察 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8): 622-626.
- Chen ZL, Qian YS, Liu SQ, et al. Onset time and efficacy of sub-

lingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in children with allergic rhinitis [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 50(8): 622-626.

- [9] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. World Allergy Organization (WAO) white book on allergy [M]. Wisconsin: World Allergy Organisation, 2011.
- [10] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011 [J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [11] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update [J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1): 6.
- [12] 钟文伟, 赵云峰, 黄锦葵, 等. 粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎患者的疗效和起效时间的研究 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(32): 141-142.
- Zhong WW, Zhao YF, Huang JK, et al. Study on the efficacy and onset time of *Dermatophagoides farinae* drops in the treatment of allergic rhinitis [J]. *China Practical Medicine*, 2011, 6(32): 141-142.
- [13] 赵顺英, 王兴兰. 探讨不同年龄段哮喘儿童使用孟鲁司特的剂量选择 [J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(11): 1171-1173.
- Zhao SY, Wang XL. The different doses selection of montelukast in children of different age groups with asthma [J]. *Chinese Journal of Medical Guide*, 2017, 19(11): 1171-1173.
- [14] 吴少皎, 陈实, 陈冰, 等. 规范化舌下特异性免疫治疗不同年龄组儿童过敏性哮喘伴鼻炎的疗效观察 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(10): 761-769.
- Wu SJ, Chen S, Chen B, et al. Efficacy of standardized sublingual immunotherapy of allergic asthma with rhinitis in children between different age groups [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 31(10): 761-769.
- [15] Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(3): 288-298.

(收稿日期: 2019-10-23)

**本文引用格式:**张 薇,唐力行,王蓬鹏,等. 舌下特异性免疫治疗对不同年龄变应性鼻炎患儿的疗效分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(6): 595-599. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201906005

**Cite this article as:**ZHANG Wei, TANG Li-xing, WANG Peng-peng, et al. Therapeutic effect of sublingual specific immunotherapy on children with allergic rhinitis in different ages [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2019, 25(6): 595-599. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201906005