

· 临床论著 ·

# 麝香保心丸对冠心病支架植入后靶血管血流改善作用的随机、双盲、对照研究

李慧洋 李 剑 吴帮卫 谢 坤 高 稳 沈蕴芝 周丽慧 倪唤春 施海明 罗心平

**摘要 目的** 采用随机、双盲、对照临床试验,观察短期口服麝香保心丸对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者靶血管血流的改善作用。**方法** 将 180 例 PCI 冠心病患者按 2:1 分为保心丸组(120 例)和安慰剂组(60 例)。两组均给予冠心病标准治疗,再此基础上保心丸组予冠脉造影术前 2 日服用麝香保心丸(22.5 g/粒,每次 2 粒,每日 3 次);安慰剂组予口服安慰剂。检测冠状动脉校正的 TIMI 血流帧数(cTFC)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平(suPAR)、肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸磷酸酶-同工酶 MB(CK-MB)和中性粒淋巴细胞比值(NLR)水平;观察患者冠脉造影术中情况和随访 1 个月内的主要不良心血管事件。**结果** 最终纳入分析 112 例,其中保心丸组 74 例,安慰剂组 38 例。与安慰剂组比较,保心丸组 PCI 术前后 cTFC 改变值为  $4.78 \pm 2.83$ , suPAR 差值为  $3.31 \pm 4.24$ , NLR 术后为  $2.66 \pm 1.56$ , 均优于安慰剂组( $-0.26 \pm 12.60$ 、 $-0.20 \pm 5.33$ 、 $3.47 \pm 1.51$ , 均  $P < 0.05$ );两组患者 cTnT、CK-MB 水平及术后 1 月内主要不良心血管事件差异未见统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,校正相关因素高血压及吸烟后服用麝香保心丸与 cTFC 改变值呈正性相关( $OR = 3.753$ ,  $P = 0.013$ )。**结论** 麝香保心丸可改善 PCI 靶血管区域血流速度及心肌灌注水平,降低炎症反应。

**关键词** 经皮冠状动脉介入治疗;麝香保心丸;支架植入;血流速度

Effect of Shexiang Baoxin Pill on Coronary Blood Flow after Selective Percutaneous Coronary Intervention: a Double-blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial LI Hui-yang, LI Jian, WU Bang-wei, XIE Kun, GAO Wen, SHEN Yun-zhi, ZHOU Li-hui, NI Huan-chun, SHI Hai-ming, and LUO Xin-ping Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of Shexiang Baoxin Pill (SBP) on coronary blood flow after selective percutaneous coronary intervention(PCI) by randomized, double-blinded, controlled method. **Methods** Totally 180 PCI patients were randomly assigned to two groups in the ratio of 2:1, the SBP group(120 cases) and the placebo group(60 cases). All patients took routine treatment of CHD. Patients in the SBP group additionally took SBP, 22.5 g per pill, 2 pills each time, 3 times per day since 2 days before PCI. Meanwhile, patients in the placebo group took placebo in the same way. Corrected TIMI frame count (cTFC) of infarction related artery was performed before and after PCI. Soluble urokinase plasminogen activator receptor(suPAR), cardiac troponin T(cTnT), MB isoenzyme of creatine kinase(CK-MB), and neutrophile granulocyte lymphocyte ratio(NLR) level were measured. The major adverse cardiovascular event was observed during 1 month follow-up. **Results** Totally 112 patients were enrolled after coronary angiography, including 74 cases in the treatment group and 38 cases in the placebo group. The mean change of cTFC, suPAR, and NLR in the treatment group were obviously better than those of the placebo group ( $4.78 \pm 2.83$  vs.  $-0.26 \pm 12.60$ ,  $3.31 \pm 4.24$  vs.  $-0.20 \pm 5.33$ , and  $2.66 \pm 1.56$  vs.  $3.47 \pm 1.51$ , all  $P < 0.05$ ). The difference of cTnT, CK-MB level and major adverse cardiovascular event between the two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). In multivariate Logistic regression analysis, after adjusting hyperten-

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金(No. 2014JZ006A)

作者单位:复旦大学附属华山医院心内科(上海 200040)

通讯作者:李 剑, Tel: 021-52887065, E-mail: 13816066763@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180131.043

sion and smoking, SBP use was found as independently associated with the mean change of cTFC (odds ratio: 3.753,  $P=0.013$ ). Conclusion Perioperative prescription of SBP can improve the coronary blood flow of stented artery and reduce inflammatory reaction.

KEYWORDS percutaneous coronary intervention; Shexiang Baoxin Pill; stents; blood flow velocity

现有研究表明,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后,围手术期心肌损伤及微循环障碍可达 11.5%~37.0%。其导致靶血管区域血流减慢,心肌血流灌注减少,影响 PCI 的临床疗效以及冠心病患者的临床预后<sup>[1]</sup>。

麝香保心丸是经典的抗心绞痛药物,可改善血管内皮功能,减少氧化应激及炎症反应<sup>[2]</sup>。但目前仍缺乏麝香保心丸对择期 PCI 后冠脉血流改善的临床研究。本研究采用双盲、随机、安慰剂对照试验研究择期 PCI 术前短期服用麝香保心丸对术后即刻靶血管区域血流、冠脉相关炎症因子及短期主要临床事件的影响。

## 资料与方法

1 诊断标准 冠心病诊断按《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》(2007 版)标准<sup>[3]</sup>。

2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合冠心病诊断标准;(2)年龄 18~80 岁;(3)因典型心肌缺血症状(胸痛、胸闷等)而就诊,心电图具有缺血性 ST-T 改变/平板试验阳性,或(和)经冠脉 CTA 明确有冠状动脉狭窄 >50% 的患者;(4)既往在外院确诊为急性冠脉综合征未行冠状动脉支架植入术的患者;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并肥厚型心肌病者;(2)合并严重内科疾病(肝、肾、造血系统等严重疾病)者;(3)严重心功能不全者;(4)存在麝香保心丸使用禁忌者;(5)近期使用抗缺血中药者。

3 剔除及脱落标准 剔除标准:(1)经冠脉造影无介入指征者;(2)未规律服药者;(3)拒绝 PCI 者。脱落标准:(1)失访者;(2)受试者因工作或交通原因无法配合随访者;(3)泄盲或紧急揭盲者。

4 一般资料 患者均为 2016 年 3 月 10 日—2016 年 11 月 15 日复旦大学附属华山医院行择期 PCI 患者 180 例。预设保心丸组和安慰剂组比例为 2:1。根据已有研究服用麝香保心丸 PCI 后肌钙蛋白(cardiac troponin T, cTnT)较对照组的减少量<sup>[4]</sup>,估算诊断试验  $N = u\alpha^2 p(1-p)/d^2$  计本研究样本量为保心丸组 60 例,安慰剂组 30 例,考虑造影后无须支架治疗者约 40%,拟入组保心丸组 120 例,安慰剂组 60 例,共 180 例。由独立第三方采用计算机软件生成随机数;建立盲底信封,并以数字序列标注药物,隐藏药

物分配;实现试验用药对研究者和受试者双盲。将受试者随机双盲地以 2:1 比例分配至保心丸组和安慰剂组。最终纳入分析 112 例。两组一般资料比较(表 1),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会审议通过(批号:KY2016-006)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	保心丸组 (74 例)	安慰剂组 38(例)	P 值
年龄[年,中位数(四分位距)]	64(51,77)	67(49,85)	0.767
男/女(例)	58/16	27/11	0.391
吸烟/不吸烟(例)	27/47	12/26	0.606
有/无高血压(例)	54/20	29/9	0.702
有/无糖尿病(例)	55/19	24/14	0.389
无/有冠脉介入或搭桥史(例)	68/6	34/4	0.671
估算的肾小球滤过率( $\bar{x} \pm s$ )	73.47 $\pm$ 11.76	76.27 $\pm$ 10.56	0.205
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.59 $\pm$ 1.59	3.54 $\pm$ 1.70	0.849
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.77 $\pm$ 1.26	2.05 $\pm$ 2.16	0.487
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.35 $\pm$ 0.91	2.39 $\pm$ 0.94	0.810
双联抗血小板药物(例)	74	38	—
ACEI/ARB*(例)	64	32	0.744
钙离子拮抗剂(例)	61	30	0.655
$\beta$ 受体阻滞剂(例)	69	35	0.825
利尿剂(例)	4	1	0.485

注:\*ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体阻滞剂

5 治疗方法 所有受试者均接受冠心病标准二级预防治疗(包括常规剂量阿司匹林、氯吡格雷、美托洛尔缓释片、阿托伐他汀和一种血管紧张素 II 受体阻滞剂)。入组后根据编号获得预先封装好的试验药物,安慰剂和麝香保心丸的外包装相同,以对研究者和受试者设盲。保心丸组于冠脉造影 2 日前至手术日结束予口服麝香保心丸(微丸每丸 22.5 mg,上海和黄药业有限公司,批号:160397),安慰剂组给予安慰剂口服(批号:160399,上海和黄药业有限公司),每次 2 粒,每日 3 次,餐后服用,共 3 日。麝香保心丸成分为人工麝香、合成冰片、苏合香脂、人工牛黄、人参提取物、肉桂和蟾酥;安慰剂为由上海和黄药业特制的与原药性状相近的药物。冠脉造影明确存在 PCI 指征并接受的患者,植入使用涂有相同涂层的药物洗脱支架。所有研究数据录入后统一揭盲。

## 6 观察指标及检测方法

6.1 术中情况 记录病变累及支数、靶血管部位、植入支架数量、术中球囊扩张时间、术中并发症发生情况。

**6.2 靶血管血流评价** 应用 DICOM RADIANT 软件分析患者 PCI 前后靶血管流域的 TIMI 帧数,将前降支 TIMI 帧数除以 1.7 以排除血管长度的影响。得到校正的 TIMI 帧数 (corrected TIMI frame count, cTFC)<sup>[4]</sup>,每位受试者图像由两名经验丰富的介入医师独立评价并取平均值。以 TIMI 帧数 40 帧以上为慢血流。以 PCI 前后 TIMI 帧数差值(ΔcTFC)为血流变化指标。

**6.3 生化指标的检测** BD EDTA 采血管采集 5 mL 血样,在 2 h 之内使用 eppendorf 离心机 3 000 r/min 低温离心 10 min 后立即冻存于 -80 °C 冰箱中。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)水平的检测采用 ViroGates 公司 suPARnostic ElisaKit 试剂盒用 ELISA 法检测。并计算术前术后血浆中 suPAR 水平的差值。使用 Access2 化学发光免疫检测系统及其试剂盒监测 cTnT 水平,7600-120 生化自动分析仪及德国罗氏肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)试剂盒监测 CK-MB 水平。血常规测定中性粒细胞和淋巴细胞水平,计算术后中性粒淋巴细胞比值(neutrophil tolymphocyte ratio, NLR)。

**6.4 心血管事件** 记录术后 1 个月中主要不良心血管事件。包括:心血管死亡,非心血管死亡,心肌梗死,因不稳定心绞痛住院,短暂脑缺血发作和脑卒中,心力衰竭等。

**7 安全性及依从性评价** 通过服药日志记录患者服药及不良反应(如口唇麻木、荨麻疹、恶心、呕吐等),评价用药安全性及依从性。

**8 统计学方法** 使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  描述,组间比较使用非配对 *t* 检验;非正态计量资料采用中位数(四分位距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Pearson 卡方检验,比较计数资料各组间率或比例,如任一项频数 <5,采用 Fisher 精确检验。使用多因素 Logistic 回归分析麝香保心丸与 PCI 术 cTFC 改变的关系。将靶血管类型设置哑变量、其他基线指标及观察指标为自变量,采用向前法似然比检验筛选自变量,矫正混杂因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**结 果**

**1 病例完成情况(图 1)** 112 例患者于入组后观察 1 个月,未出现提前揭盲患者,分配隐藏未破坏,完成随访率 100%。

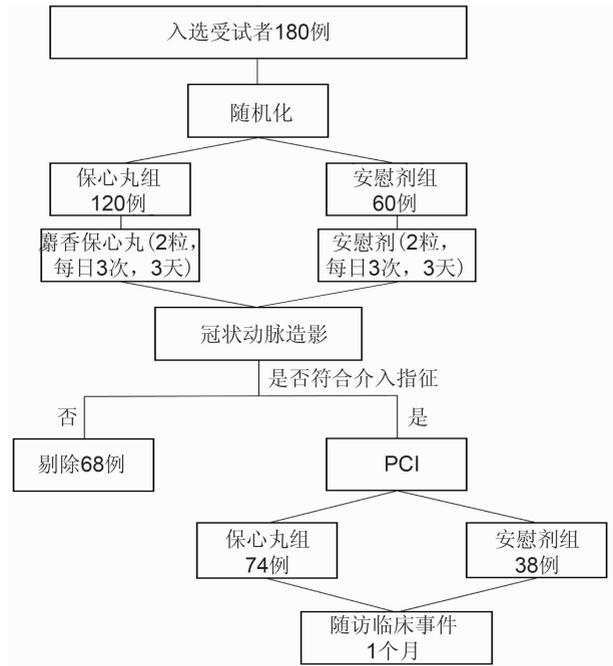


图 1 受试者流程图

**2 两组患者冠脉造影以及支架植入情况比较(表 2)** 两组病变累及支数、靶血管部位、植入支架数量、术中球囊扩张时间和术中事件比较,差异未见统计学意义(*P* > 0.05)。

表 2 两组患者冠脉造影以及支架植入情况比较

项目	保心丸组 (74 例)	安慰剂组 (38 例)	<i>P</i> 值
靶血管部位(例)			
左前降支	42	14	0.05
左旋支	16	12	0.25
右冠状动脉	15	12	0.19
左主干	1	0	1.00
病变累及支数中位数(个)	1	1	
球囊扩张时间*(s, $\bar{x} \pm s$ )	17.54 ± 6.78	18.32 ± 7.62	0.843
动脉内用药(例)	7	3	1.00
术中并发症情况(次)	0	0	

注: \* 为扩张时间指支架植入过程中球囊扩张时间的总和,包括每一次预扩张和后扩张时间

**3 两组治疗前后靶血管血流 cTFC 比较(表 3)** 与安慰剂比较,治疗组手术前后靶血管血流 cTFC 差值比较,差异有统计学意义(*P* = 0.023)

表 3 两组治疗前后靶血管血流 cTFC 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	术前 cTFC	术后 cTFC	ΔcTFC
保心丸	74	16.48 ± 5.58	11.70 ± 4.98	4.78 ± 2.83*
安慰剂	38	13.36 ± 11.11	13.62 ± 8.42	-0.26 ± 12.60
<i>P</i> 值		0.204	0.206	0.023

注:与安慰剂组比较, \**P* < 0.05

4 两组 cTnT、CK-MB、suPAR 水平及 NLR 比较(表 4) 两组手术前后 cTnT、CK-MB 及 suPAR 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );保心丸组 suPAR 前后差值为  $3.31 \pm 4.24$ ,术后 NLR 为  $2.66 \pm 1.56$ ;安慰剂组差值为  $-0.20 \pm 5.33$ ,术后 NLR 为  $3.47 \pm 1.51$ ;两组比较,suPAR 差值和术后 NLR 差异均有统计学意义( $P = 0.031, P = 0.019$ )。

表 4 两组 cTnT、CK-MB、suPAR 水平比较

组别	例数	时间	cTnT	CK-MB	suPAR
保心丸	74	术前	$0.43 \pm 1.08$	$8.72(6.14, 11.30)$	$14.76 \pm 3.54$
		术后	$0.41 \pm 1.02$	$4.91(4.18, 5.64)$	$11.45 \pm 4.74$
安慰剂	38	术前	$0.66 \pm 1.70$	$14.13(10.95, 17.32)$	$12.21 \pm 6.11$
		术后	$0.67 \pm 1.21$	$3.80(2.99, 4.61)$	$12.40 \pm 6.25$

5 NLR、suPAR 与  $\Delta$ cTFC 行相关性分析(表 5) 将术前与术后 NLR、suPAR 与  $\Delta$ cTFC 相关性分析,各项指标与  $\Delta$ cTFC 未见明显相关性(均  $P > 0.05$ )。

表 5 NLR、suPAR 与  $\Delta$ cTFC 相关性分析

项目	与 $\Delta$ cTFC 的 Pearson 相关系数( $r$ )	$P$ 值
术前 cTnT	-0.730	0.630
术后 cTnT	-1.090	0.482
术前 suPAR	0.008	0.974
术后 suPAR	-0.178	0.416
$\Delta$ suPAR	0.194	0.401
NLR	0.209	0.852

6 两组 PCI 前后  $\Delta$ cTFC 的多因素 Logistic 分析(表 6) 采用向前法似然比检验筛选自变量,提示高血压、吸烟、服用保心丸模型与  $\Delta$ cTFC 拟合最佳。在校正高血压和吸烟后,提示  $\Delta$ cTFC 与使用麝香保心丸呈正性相关( $P = 0.013$ )。

表 6 两组 PCI 前后  $\Delta$ cTFC 的多因素 Logistic 回归分析

$\Delta$ cTFC	回归系数	标准误差	Z 值	P 值	OR 值	95% CI
是否服用麝香保心丸	1.323	0.53	6.23	0.013	3.753	1.329 - 10.605

7 心血管事件 入组 112 例患者 1 个月的随访中未观察到主要临床事件。因心脏相关症状至急诊并住院 6 例,其中安慰剂组 4 例,治疗组 2 例,均排除心肌梗死。用 Fisher's 精确检验,两组差异无统计学意义( $P = 0.088$ )。

8 安全性评价 随访过程中未发现不良事件。

## 讨 论

PCI 后出现的冠脉慢血流现象与术后并发症及心功能不全密切相关<sup>[5,6]</sup>。靶血管区域血流减慢将导致术后主要心血管事件发生率升高<sup>[7]</sup>。cTFC 是一个量化

的血流速度指标,是公认的描述心肌灌注和冠脉血流的重要标准,是急性心肌梗死患者的 5 年生存率的独立影响因素<sup>[8]</sup>。与经典的 TIMI 血流分级标准比较,校正的 TIMI 血流帧数可重复性更强<sup>[9,10]</sup>。

近年来在围手术期心肌保护方面中成药得到重视,周维伟等<sup>[11]</sup>的一项纳入 100 例不稳定性心绞痛的研究报道丹红注射液可提高患者临床疗效。陈章强等<sup>[12]</sup>报道了通心络对 ACS 患者 PCI 围手术期血小板的活化、改善冠脉内皮功能的作用。这些中成药研究为使用中药进行 PCI 围手术期心肌保护开辟了一个新的领域,但对冠脉靶血管血流的改善作用尚无研究。

麝香保心丸是“芳香温通”治疗冠心病的代表性药物,经过多年的基础实验研究及临床研究,在心肌保护方面取得了丰富的理论依据<sup>[2]</sup>。麝香保心丸的中药组方共 7 位中药:人工麝香、合成冰片、苏合香脂、人工牛黄、人参提取物、肉桂和蟾酥。基础药理研究已证实麝香保心丸的各组分对心脏的不同药理作用:麝香提取物可扩冠强心;人参皂甙可抗氧化、降脂、强心;苏合香酯、冰片则具解除冠脉痉挛、降低心率的功用;蟾酥有强心作用。

本研究为国内首个评价麝香保心丸改善 PCI 术后血流的随机对照临床试验,采用了双盲法和分配隐藏设计。研究发现保心丸组和对照组术前的 cTFC 差异无统计学意义。在支架植入以后,保心丸组的 cTFC 较安慰剂组加快,两组术前术后  $\Delta$ cTFC 在保心丸组更大,差异有统计学意义。提示在围手术期麝香保心丸的短期干预增大了对 PCI 靶血管冠脉血流的改善作用。多因素 Logistic 回归校正其他混杂因素后发现围手术期服用麝香保心丸可增加冠脉血流的改善幅度( $OR = 3.753, 95\% CI 1.329 - 10.605, P = 0.013$ ),这证实麝香保心丸的围手术期使用是 cTFC 改善的独立影响因素。

既往研究发现麝香保心丸具有一定的抗炎作用<sup>[13]</sup>。NLR<sup>[14,15]</sup>和 suPAR<sup>[16]</sup>是与冠心病及其预后密切相关的炎症因子。比较两组用药后 NLR 及 PCI 前后 suPAR 水平,本研究发现麝香保心丸组 NLR 更低, suPAR 明显下降,两组差异有统计学意义。提示通过降低机体的炎症水平是麝香保心丸改善靶血管血流的可能机制。但研究未得出炎症水平下降与 cTFC 改变的相关性,与部分报道结果不一致<sup>[18]</sup>。因研究纳入择期手术患者,基线炎症水平较急性冠脉综合征者低,围术期变化未能观察出现统计学差异。本研究样本量较小,短期应用麝香保心丸对患者预后的影响有待进一步研究。

利益冲突:无。

## 参 考 文 献

- [1] 世界中医药学会联合会介入心脏病专业委员会等. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 11(4): 377-380.
- [2] 罗心平, 施海明, 范维琥, 等. 麝香保心丸的基础与临床[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(9): 718-720.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [4] 马元吉, 郑兴. 大剂量麝香保心丸对经皮冠状动脉介入疗法围手术期病人心肌损伤的影响[J]. 药学服务与研究, 2010, 10(2): 120-123.
- [5] Gibson CM, Cannon CP, Dalev WL, et al. TIMI frame count a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. Circulation, 1996, 93(5): 879-888.
- [6] Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era [J]. Am Heart J, 2005, 150(4): 814-820.
- [7] Giri S, Ahlberg A, Mitchel J, et al. Corrected Timi Frame Count (CTFC) and quantitative stress myocardial perfusion imaging defect score independently predict major adverse cardiac events following successful primary angioplasty: a dipyridamole Tc99m sestamibi gated SPECT imaging study[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 294.
- [8] French JK, Hyde TA, Straznicky IT, et al. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(6): 1516-1524.
- [9] Ross AM, Neuhaus KL, Ellis SG. Frequent lack of concordance among core laboratories in assessing TIMI flow grade after reperfusion therapy [J]. Circulation, 1995, 92: 345.
- [10] Huizenga A, Aengevaeren WRM, Werf TVD, et al. TIMI frame count, a reproducible quantitative index of coronary flow? [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(2): 137.
- [11] 周维伟, 周迎, 张华巍. 丹红注射液对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 3(3): 336-338.
- [12] 陈章强, 赖云英, 洪浪, 等. 通心络对急性冠脉综合征患者介入术后血小板活化及血管内皮功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(7): 460-463.
- [13] Yimaz M, Korkmaz H, Bilen MN, et al. Could neutrophil/lymphocyte ratio be an indicator of coronary artery disease, coronary artery ectasia and coronary slow flow? [J]. J Int Med Res, 2016, 44(6): 1443-1453.
- [14] Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography [J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2): 450-460.
- [15] Margaretha P, Gerd O, Gustav S, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease [J]. Stroke, 2014, 45(1): 18-23.
- [16] Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, et al. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(4): 322-327.

(收稿: 2017-08-09 在线: 2018-03-01)

责任编辑: 白霞