·临床论著·

# 扶正抗癌颗粒联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌随机双盲对照试验

赵越洋[1,2]　龙顺钦[1]　周宇姝[1]　杨小兵[1]　刘丽荣[1]　李秋萍[1]　曲　鑫[1]　黄锦鹏[1]　河文峰[1]　陈　显[1]
白建平[1]　瞿燕春[1]　廖桂雅[1]　甘紫胭[1]　李龙妹[1]　李　勇[1]　张海波[1]　吴万垠[1]

**摘要**　**目的**　评价扶正抗癌颗粒联合吉非替尼治疗表皮细胞生长因子受体(EGFR)基因突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者疗效。**方法**　采用随机、双盲、安慰剂对照的方法,纳入 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者 70 例,随机分为治疗组(吉非替尼+扶正抗癌颗粒)和对照组(吉非替尼+安慰剂颗粒剂)。治疗至肿瘤进展或发生不可耐受的毒副反应或死亡。观察两组患者疾病控制率(DCR)、疾病无进展生存时间(PFS)及毒性反应。**结果**　治疗组与对照组 DCR 分别为 93.90%和 90.30%,两组差异无统计学意义($P$>0.05)。治疗组 PFS 为 13.5 个月,对照组 PFS 是 11.7 个月,两组差异有统计学意义($P$<0.05)。治疗组 2 例患者出现皮疹,对照组中 8 例患者出现皮疹,两组差异有统计学意义($P$<0.05)。**结论**　扶正抗癌颗粒联合吉非替尼在可延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者 PFS,减轻酪氨酸激酶抑制剂引起的不良反应。

**关键词**　扶正抗癌颗粒;吉非替尼;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

**Effect of Fuzheng Kang′ai Granule and Gefitinib on Non-small Cell Lung Cancer: A Randomized Double-blinded Controlled Trial**

ZHAO Yue-yang[1,2], LONG Shun-qin[1], ZHOU Yu-shu[1], YANG Xiao-bing[1], LIU Li-rong[1], LI Qiu-ping[1], QU Xin[1], HUANG Jin-peng[1], HE Wen-feng[1], CHEN Xian[1], BAI Jian-ping[1], QU Yan-chun[1], LIAO Gui-ya[1], GAN Zi-yan[1], LI Long-mei[1], LI Yong[1], ZHANG Hai-bo[1], and WU Wan-yin[1]　*1 Department of Oncology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Department of Hematology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120)*

**ABSTRACT**　**Objective**　To evaluate the efficacy of Fuzheng Kang′ai Granule and Gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation. **Methods**　A randomized double-blinded controlled trial was conducted. Seventy advanced NSCLC patients with EGFR gene mutation were randomly assigned to experimental group (Gefitinib + Fuzheng Kang′ai Granule) and control group (Gefitinib + placebo). Treatment were given until cancer progression, intolerable toxic side effects or death. The disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and toxicity of two groups were observed. **Results**　The DCR of the treatment group and the control group were 93.90% and 90.30%, respectively, but without significant difference ($P$>0.05). The median PFS was 13.5 months in the treatment group and 11.7 months in the control group, there were significant differences between the two groups ($P$<0.05). Two patients in the treatment group and 8 patients in the control group had skin rash, and the difference was significant ($P$<0.05). **Conclusion**　Fuzheng Kang′ai Granule combined with Gefitinib can prolong the PFS of NSCLC patients with EGFR gene mutation, alleviate toxicity and side effects caused by tyrosine kinase inhibitor.

基金项目:国家中医药管理局资助项目(No. 2016KT1281);2014 年度加拿大泰瑞福克斯癌症基金(No. 2014KT1109)
作者单位:1. 广东省中医院肿瘤科(广州 510120);2. 广东省中医院血液科(广州 510120)
通讯作者:吴万垠,Tel:020-81499399 转 8642,E-mail:wwanyin@126.com
DOI:10.7661/j.cjim.20200928.188

中国中西医结合杂志

**KEYWORDS** Fuzheng Kang'ai Granule; Gefitinib; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率逐年增长。2019 年美国癌症报告显示,在癌症死亡中肺癌的死亡率排名第一,严重危害人类健康[1]。肺癌根据病理可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 约占 85%。手术治疗联合术前或术后放化疗,是早期肺癌最主要的治疗手段,但大部分肿瘤患者,临床确诊时已经属于晚期,失去了早期手术的机会。对于这类患者,化疗是常用的治疗方法,但临床疗效尚非可观,很多患者因不能耐受毒副反应而中止治疗[2]。

吉非替尼是第一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类分子靶向药物[3],最早是用于 NSCLC 的二、三线治疗,目前已成为治疗 EGFR 基因突变肺癌患者的一线治疗药物。不同于普通的化疗,吉非替尼不良反应更轻[4],患者更容易耐受,但大部分患者在服药后 10~12 个月出现耐药现象,影响临床疗效。研究发现,靶向药物联合中医药治疗晚期 NSCLC 不仅具有减毒作用[5,6],可能也有一定增加疗效的作用[7]。

扶正抗癌方是吴万垠教授总结长期的临床经验同时辨证辨病相结合而拟定的经验方,此方已在广东省中医院使用十余年。该方以四君子汤为基础方,方中包含太子参、黄芪、白术、炒薏苡仁、甘草,另配伍山慈菇、白花蛇舌草、龙葵清热解毒,石见穿活血化瘀、清热散结,八月札活血理气,莪术破血行气消积,组方从整体观念出发,辨证与辨病相结合。补益脾肺之气而扶正,清热解毒以祛瘀散结,共奏扶正抗癌之力。

## 资料与方法

1 诊断标准 参照"中国原发性肺癌诊断规范(2015 年版)"[8]。

病理学诊断:(1)肺手术标本经病理、组织学证实者。(2)行开胸探查,肺穿刺或经纤维支气管镜检查采得肺或支气管活检组织,标本经组织学诊断为原发性支气管 NSCLC。(3)颈和腋下淋巴结、胸壁、胸膜或皮下结节等转移灶活检,组织学表现符合原发性支气管 NSCLC,且肺或支气管壁内疑有肺癌存在,临床上又能排除其他器官原发癌者。

细胞学诊断:痰液、纤支镜毛刷、抽吸、冲洗等获得细胞学标本,镜下所见符合 NSCLC 细胞学标准者,诊断可以确立。

肺癌分期标准:参照 2009 年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)修定的第七版肺癌国际分期标准[9]。

2 研究方案 采用随机、双盲、安慰剂对照的临床研究方法。按纳入与排除标准,纳入表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的ⅢB/Ⅳ期 NSCLC 患者 70 例,治疗组(吉非替尼+扶正抗癌方颗粒剂)和对照组(吉非替尼+安慰剂颗粒剂),分组按照随机数字表法,随机数字表由广州中医药大学 DME 中心生成,专人按照分配方案填写随机数字卡,放入不透明信封中密封,盲底妥善保管;受试者入组时,依次按其进入顺序开启信封,根据其中的随机卡号进行分组;试验期间由医院药房根据试验方案发放药物。试验结束后,统计者进行一次揭盲进行数据统计。统计完成后,研究人员再次揭盲。

3 样本量估算 治疗组和对照组按 1∶1 比例分配病例数,根据既往研究文献数据及预实验结果,IPASS 研究[10]中,吉非替尼治疗 EGFR 基因突变晚期肺癌患者疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 9.5 个月,笔者团队既往临床研究中,吉非替尼联合扶正抗癌方治疗 EGFR 基因突变晚期肺癌患者 PFS 为(10.5±1.5)个月,按 $\alpha=0.05$,$\beta=0.10$ 的概率下进行估算,依据优效性样本检验公式

$$anc=\frac{(Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta})^2\sigma^2(1+\frac{1}{K})}{(\mu T-\mu c-\Delta)^2}$$

$\mu T$、$\mu c$ 分别是治疗组和对照组的均数,假设两组的标准差相同,K 为治疗组与对照组例数分配比[11],经 PASS 11 软件进行优效性检验(Non-Zero Null)得出两组样本量各 28 例,考虑失访例数为 20%,最后得出样本量估计总例数为 70 例。

4 纳入标准、排除标准、脱落与处理

纳入标准:病理诊断属 NSCLC;临床分期为ⅢB或Ⅳ期的患者;EGFR 基因突变(外显子 19 缺失或外显子 21 突变,ARMS 法);年龄 18~80 岁;行为状态(performance status, PS, ECOG)0~2 分;局部病灶和(或)远处转移病灶可测量或可评估;骨髓、肝、肾、心、肺机能正常者;知情同意参加本研究,签署知情同意书,依从性好,可随访者。

排除标准:有症状脑转移未得到控制者;有活动性的重复癌者;精神病患者,或认知功能障碍;合并活动

性结核及其他严重的感染性疾病者;预计依从性差,不能定期访视,或不能按照要求填写患者日记卡者;最近 3 个月内参加过其他临床试验或已接受过本临床试验的随机分组者;研究者认为存在不适合参加该试验的其他情况。

脱落与处理:在本次试验过程中,如果有患者要求退出本次随机对照试验研究,要记录患者退出原因,并对该患者采取其愿意接受的治疗方案;如果在治疗过程中患者出现药物(扶正抗癌颗粒、安慰剂、吉非替尼)过敏或严重不良反应者,如果考虑可能与试验药物有关,应及时停止治疗,并给予患者对症治疗。

5　一般资料　本研究经广东省中医院伦理委员会批准(No.B2014-059-01)。严格按照纳入与排除标准,共收集 2015 年 5 月 1 日—2018 年 12 月 31 日在广东省中医院肿瘤科住院部及门诊治疗的 70 例 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 病例,其中 6 例患者因失访而脱落,最终数据统计为 64 例,其中治疗组 33 例,对照组 31 例。治疗前治疗组与对照组性别、年龄、吸烟、病理类型、EGFR 突变情况、TNM 分期、PS 评分及治疗选择等方面比较,差异无统计学意义($P$>0.05),见表 1。

**表 1**　两组患者一般资料比较　(例)

| 项目 | 治疗组(33 例) | 对照组(31 例) | $P$ 值 |
|---|---|---|---|
| 性别 | | | |
| 　男 | 10 | 14 | 0.302 |
| 　女 | 23 | 17 | |
| 年龄 | | | |
| 　<65 岁 | 16 | 20 | 0.218 |
| 　≥65 岁 | 17 | 11 | |
| 吸烟 | | | |
| 　是 | 2 | 7 | 0.078 |
| 　否 | 31 | 24 | |
| 病理类型 | | | |
| 　腺癌 | 32 | 29 | 0.607 |
| 　非腺癌 | 1 | 2 | |
| EGFR 突变情况 | | | |
| 　19 缺失 | 18 | 20 | 0.455 |
| 　21 突变 | 15 | 11 | |
| TNM 分期 | | | |
| 　ⅢB 期 | 2 | 3 | 0.667 |
| 　Ⅳ期 | 31 | 28 | |
| ECOG | | | |
| 　0~1 | 31 | 26 | 0.250 |
| 　2 | 2 | 5 | |
| 治疗方法 | | | |
| 　一线 | 30 | 26 | 0.468 |
| 　二线 | 3 | 5 | |

6　治疗方法　治疗组:吉非替尼(250 mg/粒,阿斯利康有限公司,批号:J20070047)250 mg,口服,每日 1 次;扶正抗癌颗粒(组成:太子参 30 g　白术 15 g　黄芪 30 g　白花蛇舌草 30 g　龙葵 30 g　石见穿 30 g　山慈菇 30 g　炒薏仁 30 g　八月札 30 g　蛇泡簕 30 g　莪术 15 g　甘草 10 g,20 g/袋,广东一方制药有限公司,批号:J1503001),1 袋,口服,每日 2 次;对照组:吉非替尼 250 mg,口服,每日 1 次;安慰剂(成分:玉米淀粉,20 g/袋,外观和口感与扶正抗癌颗粒一致,由广东一方制药有限公司制备,批号:J1503002),1 袋,口服,每日 2 次。

7　观察指标及方法

7.1　治疗前后检查项目　(1)临床分期(入组前 4 周内及每 8 周复查):胸部 CT、腹部 CT 或 B 超、头部 CT 或 MRI、骨扫描;(2)ECOG;(3)血液、生化(入组前 1 周内及每 8 周复查):血常规、生化;肿瘤标志物[癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA),鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA),组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen,TPA),糖类抗原(carbohydrate antigen 199,CA199)等]。

7.2　疗效评价指标　疗效评价标准按照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)[12]。(1)首要终点:PFS;(2)次要终点:疾病控制率(disease control rate,DCR)、总体生存期(overall survival,OS)及毒性反应。

7.3　安全性与毒性评价　根据不良反应评价系统(CTCAE v3.0)[13],主要观察皮疹、腹泻。

8　统计学方法　统计学处理以 SPSS 18.0 统计软件包对所有数据进行。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量资料使用 $M(P_{25},P_{75})$ 进行描述。满足正态分布且方差齐同的计量资料,两组比较时使用 $t$ 检验,多组比较时使用方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。采用 *Kaplan-Meier* 对数据进行生存分析,可采用 *Log-rank Test* 进行组间生存率的单因素比较,$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 结　果

1　病例流程(图 1)　纳入 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者 70 例,6 例患者因失访而脱落,可评价病例为 64 例,其中治疗组 33 例,对照组 31 例。

2　两组患者近期疗效评价(表 2)　所有个体未见 CR,治疗组与对照组 DCR 分别为 93.90% 和 90.30%,两组比较,差异无统计学意义($P$>0.05)。

中国中西医结合杂志

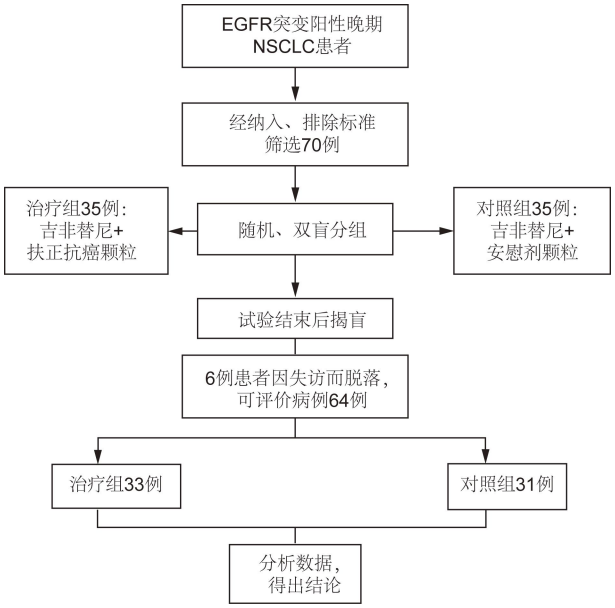


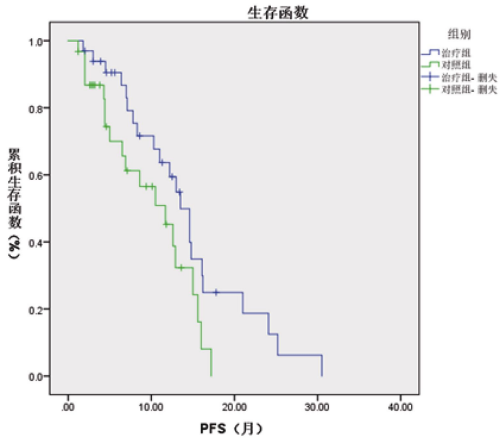

**图 1** 病例流程图

**表 2** 两组患者近期疗效比较

| 组别 | 例数 | CR（例） | PR（例） | SD（例） | PD（例） | DCR（%） | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗 | 33 | 0 | 7 | 24 | 2 | 93.90 | 0.667 |
| 对照 | 31 | 0 | 5 | 23 | 3 | 90.30 | |

3 两组患者无进展生存期比较（图 2） 截至末次随访时间，治疗组（吉非替尼+扶正抗癌颗粒）进展 19 例，对照组（吉非替尼+安慰剂）进展 19 例，其余病例随访至研究终止。治疗组中位 PFS 为 13.5 个月，对照组中位 PFS 为 11.7 个月，治疗组优于对照组（*P*<0.05）。

4 两组不良反应比较（表 3、4） 在试验过程中，治疗组共有 10 例（30.3%）患者出现不良反应，对照组共有 14 例（45.2%）患者出现不良反应，两组比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）。治疗组中，2 例患者出现皮疹，2 例患者出现腹泻，1 例患者出现口腔黏膜炎，8 例患者出现肝功能异常；对照组中，8 例患者出现皮疹，2 例患者出现腹泻，1 例患者出现口腔黏膜炎，9 例患者出现肝功能异常，不良反应经对症治疗可缓解，未见间质性肺炎病例出现。其中，对照组皮疹发生率高于治疗组，差异有统计学意义（*P*=0.041）。研究中未出现严重不良事件，未见患者因不良反应退出，在本试验中无治疗相关死亡。




注：删失为在随访结束时无进展或死亡的病例，*P*=0.045

**图 2** 两组无进展生存期比较

**表 3** 两组各级不良反应比较 （例）

| 组别 | 例数 | 分级 | 皮疹 | 腹泻 | 口腔黏膜炎 | 肝功能异常 | 间质性肺炎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗 | 33 | Ⅰ | 1 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | | Ⅱ | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | Ⅲ | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| | | Ⅳ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 对照 | 31 | Ⅰ | 7 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| | | Ⅱ | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | Ⅲ | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| | | Ⅳ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 讨 论

扶正抗癌方是吴万垠教授总结长期的临床经验同时辨证辨病相结合而拟定的经验方。本方以补益脾肺之气而扶正，清热解毒以祛邪、祛瘀散结为主，共奏扶正抗癌之力。前期回顾性病例配对研究发现，在整体人群中，扶正抗癌方联合吉非替尼治疗较单用吉非替尼的疾病无进展生存期及总生存期均延长[14]；小样本随机对照研究发现，对于 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者，扶正抗癌方联合吉非替尼的 PFS 较吉非替尼单药延长[15]。

此次研究共纳入 70 例晚期 EGFR 基因 19 外显子缺失或 21 外显子突变的晚期 NSCLC 患者。治疗组予吉非替尼+扶正抗癌颗粒，对照组予吉非替尼+安

**表 4** 两组总体不良反应比较 ［例（%）］

| 组别 | 例数 | 不良事件 | 皮疹 | 腹泻 | 口腔黏膜炎 | 肝功能异常 | 间质性肺炎 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗 | 33 | 10（30.3） | 2（6.1） | 2（6.1） | 1（3.0） | 8（24.2） | 0 |
| 对照 | 31 | 14（45.2） | 8（25.8） | 2（6.5） | 1（3.2） | 9（29.0） | 0 |
| *P* 值 | | 0.302 | 0.041 | 1 | 1 | 0.779 | — |

慰剂,共 64 例患者进行疗效评价。在近期疗效上,本研究中治疗组与对照组均无患者评价为 CR,治疗 8 周后评估疗效,治疗组疾病控制率 DCR 为 93.90%,对照组 DCR 为 90.30%,提示扶正抗癌颗粒联合吉非替尼一定程度上可以更好地稳定病灶,但两者之间差异无统计学意义,考虑可能与样本量过少以及随访时间过短相关。远期疗效方面,截止最后随访时间,治疗组患者中位 PFS 为 13.5 个月,对照组患者的中位 PFS 为 11.7 个月,治疗组中位 PFS 大于对照组。其中治疗组中位 PFS 长于既往国际研究中 IPASS 研究[10],EGFR 基因突变晚期肺癌患者一线治疗的中位 PFS (9.5 个月),提示扶正抗癌颗粒联合吉非替尼治疗 EGFR 基因突变晚期 NSCLC 患者在一定程度上可延长患者 PFS。因大部分入组患者未达到死亡结局终点,本研究未进行 OS 分析。

毒副反应方面,在试验过程中,治疗组共有 10 例(30.3%)患者出现不良反应,对照组共有 14 例(45.2%)出现不良反应,均为Ⅰ~Ⅲ度不良反应,两者比较,差异无统计学意义($P$>0.05)。在不良反应方面,两组在腹泻、口腔黏膜炎、肝功能异常发生率相当,但皮疹发生率上,治疗组明显低于对照组,扶正抗癌颗粒可减轻吉非替尼引起的皮疹毒副反应。与相关研究报道中医药联合吉非替尼可以减轻药物性相关性皮疹一致[5]。研究中未出现严重不良事件,没有病例因不良反应退出治疗,无本次试验治疗相关死亡病例。

综上所述,扶正抗癌颗粒联合吉非替尼可延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者无进展生存期,同时减轻吉非替尼引起毒副反应。

但本研究仍存在一定的局限性,首先本研究病例全部来源广东省中医院门诊或住院患者,来源相对单一。本研究入组病例较少,可能影响了研究结果。部分结论及相关机制仍然需要更大样本、多中心随机对照试验开展,以及实验加以进一步验证相关机制。而且本研究随访时间相对不够充足,本次试验大部分患者的 PFS 在末次随访时尚未达到,在以后的临床试验中,要设计更长随访时间,进一步评估远期疗效。

**利益冲突**:本试验不存在利益冲突。

## 参 考 文 献


[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[2] Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase Ⅲ study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(12): 1135-1142.

[3] Díaz-Serrano A, Gella P, Jiménez E, et al. Targeting EGFR in lung cancer: current standards and developments[J]. Drugs, 2018, 78(9): 893-911.

[4] Zhou JG, Tian X, Wang X, et al. Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherap y alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Med Oncol, 2015, 32(2): 471.

[5] 陈学武, 姜靖雯, 林海峰. 五味消毒饮治疗肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关皮疹 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 847-851.

[6] 张琇文, 邵怿, 张欣欣, 等. 参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗脾气虚型晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2014, 46(1): 127-129.

[7] 刘浩, 侯炜, 王辉, 等. 参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 50 例临床研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 933-935.

[8] 王丽. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)解读[J]. 世界临床药物, 2011, 37(7): 433-436.

[9] 叶波, 杨龙海, 刘向阳. 最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 7 版)修订稿解读[J]. 中国医刊, 2008, 43(1): 21-23.

[10] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[11] 吴兴, 李婵娟, 丁伯福, 等. 两均数比较的优效性临床试验样本量估计[J]. 数理医药学杂志, 2013, (5): 517-519.

[12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[13] Trotti A, Colevas A, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.

[14] Yang XB, Wu WY, Long SQ, et al. Effect of gefitinib plus Chinese herbal medicine (CHM) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study[J]. Complement Ther Med, 2014, 22(6): 1010-1018.

[15] Yang XB, Chai XS, Wu WY, et al. Gefitinib plus Fuzheng Kang′ai Formula in patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: a randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(10): 734-740.


(收稿:2020-04-06　在线:2020-10-28)
责任编辑:赵芳芳