



(OSID 码)

· 疗效比较研究 ·

3 种中枢神经营养药物治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效的对比研究及卫生经济学评价

万静, 游勇, 陈晓燕, 牛小玲

【摘要】 目的 比较脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的临床疗效并进行卫生经济学评价。**方法** 选取2016年2月—2019年2月鄂东医疗集团黄石市中心医院新生儿科收治的新生儿HIE患儿156例,采用随机数字表法分为A组、B组、C组,每组52例。在对症支持治疗基础上,A组患儿采用脑苷肌肽注射液治疗,B组患儿采用脑蛋白水解物注射液治疗,C组患儿采用注射用鼠神经生长因子治疗;三组患儿均连续治疗14 d。比较三组患儿临床疗效,治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)及S100 β 蛋白水平,治疗前及治疗7、10、14 d新生儿神经行为测定(NBNA)评分,治疗期间不良反应发生情况;采用成本-效果分析评价药物经济学效益,包括成本-效果比(C/E)和增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。**结果** (1)三组患儿临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)三组患儿治疗前后血清NSE、S100 β 蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);三组患儿治疗后血清NSE、S100 β 蛋白水平低于治疗前($P<0.05$)。(3)时间与方法在NBNA评分上不存在交互作用($P>0.05$);时间在NBNA评分上主效应显著($P<0.05$);方法在NBNA评分上主效应不显著($P>0.05$)。三组患儿治疗7、10、14 d NBNA评分高于治疗前($P<0.05$)。(4)三组患儿治疗期间均未出现明显药物不良反应。(5)A组患儿C/E为12.76元,B组患儿为6.47元,C组患儿为29.76元;以B组为对照,A组患儿每增加1个单位效果需增加成本154.51元,C组患儿每增加1个单位效果需增加成本1 079.31元。按照药品销售价格上下浮动15%进行一维敏感性分析,结果显示,以B组为对照,A组患儿每增加1个单位效果分别需增加成本177.69元和131.33元,C组患儿每增加1个单位效果分别需增加成本1 241.21元和917.42元。**结论** 脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE的短期临床疗效相似,均能有效改善患儿神经系统功能发育,且安全性较高,但脑蛋白水解物更具有经济学优势。

【关键词】 缺氧缺血性脑病;新生儿;脑苷肌肽;脑蛋白水解物;鼠神经生长因子;疗效比较研究;药物经济学

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.016

万静, 游勇, 陈晓燕, 等. 3种中枢神经营养药物治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床疗效的对比研究及卫生经济学评价[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7): 79-82. [www.syxnf.net]

WAN J, YOU Y, CHEN X Y, et al. Three kinds of central neurotrophic agents for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a comparative study of clinical effect and health economic benefits [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(7): 79-82.

Three Kinds of Central Neurotrophic Agents for Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: a Comparative Study of Clinical Effect and Health Economic Benefits

WAN Jing, YOU Yong, CHEN Xiaoyan, NIU Xiaoling
Department of Neonatology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group (the Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435000, China

Corresponding author: YOU Yong, E-mail: 35174426@qq.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect and health economic benefits of Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection (CEGI), Cerebroprotein Hydrolysate Injection (CHI) and Mouse Nerve Growth Factor (mNGF) in treating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** A total of 156 neonates with HIE were recruited from Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group from February 2016 to February 2019, and the were divided into groups A, B and C according to random number table method, with 52 cases in each group. Based on symptomatic supportive treatment, neonates in groups A, B and C received CEGI, CHI and mNGF, respectively; all of the three groups continuously treated for 14 days. Comparisons were made in the three groups in terms of clinical effect, pre- and post-treatment serum levels of NSE and S100 β protein, NBNA score before treatment, at the 7th, 10th and 14th days of treatment, and incidence of adverse

435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)新生儿科

通信作者: 游勇, E-mail: 35174426@qq.com

drug reactions during treatment; cost-effectiveness analysis was performed to estimate pharmacoeconomic benefits, including cost-effectiveness ratio (C/E) and incremental cost-effectiveness ratio ($\Delta C/\Delta E$). **Results** (1) There was no statistically significant difference in clinical effect in the three groups ($P>0.05$). (2) There was no statistically significant difference in serum level of NSE or S100 β protein in the three groups before or after treatment ($P>0.05$); after treatment, serum levels of NSE and S100 β protein were statistically significantly lower in the three groups compared with those before treatment ($P<0.05$).

(3) There was no statistically significant interaction between time and method in NBNA score ($P>0.05$); main effect of time was statistically significant in NBNA score ($P<0.05$), but main effect of method was not ($P>0.05$). NBNA score at the 7th, 10th and 14th days of treatment was statistically significantly higher than baseline in the three groups ($P<0.05$). (4) No one occurred any obvious adverse drug reactions during treatment in the three groups. (5) C/E in groups A, B and C was 12.76, 6.47 and 29.76 yuan, respectively. taking B group as control, treatment cost increased by 154.51 yuan in A group and increased by 1 079.31 yuan in C group when adding per unit effect. One-dimensional sensitivity analysis (according to sale price with 15% upward and downward fluctuations and taking B group as control) showed that, treatment cost increased by 177.69 yuan and 131.33 yuan in A group when adding per unit effect, that increased by 1 241.21 yuan and 917.42 yuan in C group. **Conclusion**

CEGI, CHI and mNGF have similar short-term clinical effect in treating neonatal HIE, all of them can effectively improve the development of neurological function with relatively high safety, while CHI is superior to other tow agents in terms of health economic benefits.

【Key words】 Hypoxic-ischemic encephalopathy; Neonate; Encephalin-inosine; Brain protein hydrolysate; Rat nerve growth factor; Comparative effectiveness research; Pharmacoeconomics

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)指围生期窒息导致的脑缺氧缺血性损伤,其发病率和病死率均较高,是目前危害我国新生儿身体健康的主要疾病之一。中枢神经营养药物是目前治疗新生儿HIE并具有确切临床疗效的药物^[1],包括神经营养因子、脑蛋白水解物、神经节苷脂、 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂等^[2]。既往研究表明,神经营养因子、脑蛋白水解物、神经节苷脂均能有效降低新生儿HIE患儿颅脑CT异常率、神经系统后遗症发生率及改善神经行为^[3-5]。脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子是临床常用的中枢神经营养药物,但三者价格相差较大。本研究比较了脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE的临床疗效并进行药物经济学评价,旨在为新生儿HIE选择中枢神经营养药物提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年2月—2019年2月鄂东医疗集团黄石市中心医院新生儿科收治的新生儿HIE患儿156例,均符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[6]中新生儿HIE的诊断标准。排除标准:(1)宫内感染、先天性畸形及严重中枢神经系统疾病患儿;(2)家属不配合治疗患儿;(3)中途退出治疗或转院患儿。采用随机数字表法将所有患儿分为A组、B组、C组,每组52例,三组患儿性别、胎龄、体质量、病情严重程度及Apgar评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经鄂东医疗集团黄石市中心医院医学伦理委员会审核批准,所有患儿家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 三组患儿均给予对症支持治疗,包括吸氧、镇静、控制惊厥、降低颅内压、控制血压、纠正酸中毒和电解质紊乱等。在对症支持治疗基础上,A组患儿给予脑苷肌肽注射液(吉林四环制药有限公司生产,国药准字H22025046,生产批号:20130321、20150403)2 ml加5%葡

表1 三组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in three groups

组别	例数	性别 (男/女)	胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	病情严重程度(例)			Apgar评分 ($\bar{x}\pm s$,分)
					轻度	中度	重度	
A组	52	27/25	38.3 \pm 1.4	3.3 \pm 0.8	14	23	15	4.6 \pm 2.0
B组	52	26/26	37.9 \pm 1.1	3.1 \pm 0.7	13	24	15	4.8 \pm 1.5
C组	52	27/25	38.4 \pm 1.5	3.3 \pm 0.8	13	22	17	4.8 \pm 1.9
检验统计量值		0.391 ^a	1.382	1.356	0.204 ^b			0.556
P值		0.688	0.107	0.168	0.841			0.573

注:A组患儿采用脑苷肌肽注射液治疗,B组患儿采用脑蛋白水解物注射液治疗,C组患儿采用注射用鼠神经生长因子治疗;^a为 χ^2 值,^b为 u 值,余检验统计量值为 F 值

萄糖溶液50 ml静脉滴注,1次/d;B组患儿给予脑蛋白水解物注射液(成都地奥九泓制药厂生产,国药准字H20020533,生产批号:140721、160213)2 ml加5%葡萄糖溶液30 ml静脉滴注,1次/d;C组患儿给予注射用鼠神经生长因子(武汉海特生物制药股份有限公司生产,国药准字S20060051,生产批号:201408024、201712089)20 μ g加注射用水2 ml溶解后肌肉注射,1次/d。三组患儿均连续治疗14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较三组患儿临床疗效,显效:治疗14 d内患儿面色红润,呼吸平稳,哭声有力,心率 >100 次/min,原始反射恢复,肌张力正常;好转:治疗14 d内患儿上述症状、体征改善,但未完全恢复正常;无效:治疗14 d内患儿上述症状、体征无变化甚至发生恶化^[7]。

1.3.2 血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白水平 采集两组患儿治疗前后外周静脉血3 ml,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清NSE、S100 β 蛋白水平,NSE、S100 β 蛋白试剂盒均购自江苏宝莱生物科技有限公司。

1.3.3 新生儿神经行为测定 (NBNA) 评分 三组患儿分别于治疗前及治疗 7、10、14 d 进行 NBNA, 该量表包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射和一般评估 5 个维度共 20 项内容, 满分 40 分, 评分越高提示患儿神经系统功能发育越好。

1.3.4 不良反应 观察三组患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.3.5 卫生经济学评价 采用成本-效果分析评价药物经济学效益, 包括成本-效果比 (C/E) 和增量成本-效果比 ($\Delta C/\Delta E$), 其中 C 代表直接治疗成本, E 代表总有效率; C/E 表示每产生 1 个单位效果所需成本; $\Delta C/\Delta E$ 表示与低成本方案相比, 其他方案每增加 1 个单位效果需增加的成本^[8]。由于住院期间患儿陪护人员的误工费、交通费、陪护费等成本不易计算, 床位费、检查费、护理费及治疗费基本相同, 且无处理不良反应费用, 因此 C 仅计算药品费用, 其中脑苷肌肽注射液价格为 82.38 元/支、脑蛋白水解物注射液价格为 40 元/支、注射用鼠神经生长因子价格为 188.02 元/支。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理, 胎龄、体质量、Apgar 评分、NSE、S100 β 蛋白为计量资料且符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验, 组内比较采用配对 t 检验; NBNA 评分为重复测量数据, 采用双因素重复测量方差分析; 性别为计数资料, 采用 χ^2 检验; 病情严重程度、临床疗效为等级资料, 采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 三组患儿临床疗效比较, 差异无统计学意义 ($u=0.256, P=0.741$, 见表 2)。

2.2 血清 NSE、S100 β 蛋白水平 三组患儿治疗前后 NSE、S100 β 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三组患儿治疗后血清 NSE、S100 β 蛋白水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 2 三组患儿临床疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of clinical effect in the three groups

组别	例数	显效	好转	无效
A 组	52	24	23	5
B 组	52	20	25	7
C 组	52	23	23	6

表 3 三组患儿治疗前后血清 NSE、S100 β 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
Table 3 Comparison of serum levels of NSE and S100 β protein in the three groups before and after treatment

组别	例数	NSE		S100 β 蛋白	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	52	33.37 \pm 6.85	16.52 \pm 4.33 ^a	3.52 \pm 1.13	1.96 \pm 0.82 ^a
B 组	52	32.84 \pm 5.58	15.78 \pm 3.56 ^a	3.48 \pm 1.17	1.85 \pm 0.78 ^a
C 组	52	33.65 \pm 5.74	16.16 \pm 4.21 ^a	3.41 \pm 1.08	1.93 \pm 0.81 ^a
F 值		0.732	1.049	0.513	0.697
P 值		0.467	0.302	0.601	0.792

注: NSE= 神经元特异性烯醇化酶; 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

2.3 NBNA 评分 时间与方法在 NBNA 评分上不存在交互作用 ($P > 0.05$); 时间在 NBNA 评分上主效应显著 ($P < 0.05$); 方法在 NBNA 评分上主效应不显著 ($P > 0.05$)。三组患儿治疗 7、10、14 d NBNA 评分高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 不良反应 治疗期间三组患儿均未出现明显药物不良反应。

2.5 成本-效果分析 A 组患儿 C/E 为 12.76 元, B 组患儿为 6.47 元, C 组患儿为 29.76 元; 以 B 组为对照, A 组患儿每增加 1 个单位效果需增加成本 154.51 元, C 组患儿每增加 1 个单位效果需增加成本 1 079.31 元, 见表 5。按照药品销售价格上下浮动 15% 进行一维敏感性分析, 结果显示, 以 B 组为对照, A 组患儿每增加 1 个单位效果分别需增加成本 177.69 元和 131.33 元, C 组患儿每增加 1 个单位效果分别需增加成本 1 241.21 元和 917.42 元, 见表 6。

表 4 三组患儿治疗前及治疗后 7、10、14 d NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of NBNA score in the three groups before treatment and at the 7th, 10th and 14th days of treatment

组别	例数	治疗前	治疗 7 d	治疗 10 d	治疗 14 d
A 组	52	15.83 \pm 6.44	27.87 \pm 7.48 ^a	31.54 \pm 8.73 ^a	37.68 \pm 8.75 ^a
B 组	52	16.16 \pm 6.52	26.46 \pm 8.24 ^a	32.27 \pm 9.17 ^a	38.17 \pm 9.36 ^a
C 组	52	15.35 \pm 5.75	26.54 \pm 7.41 ^a	32.76 \pm 8.56 ^a	38.23 \pm 8.62 ^a
F 值		$F_{\text{时间}}=14.500, F_{\text{组间}}=0.367, F_{\text{交互}}=0.311$			
P 值		$F_{\text{时间}} < 0.01, F_{\text{组间}}=0.718, F_{\text{交互}}=0.763$			

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$

表 5 三组患儿成本-效果分析

Table 5 Cost-effectiveness analysis in the three groups

组别	C (元)	E (%)	C/E (元)	$\Delta C/\Delta E$ (元)
A 组	1 153.32	90.38	12.76	154.51
B 组	560	86.54	6.47	-
C 组	2 632.28	88.46	29.76	1 079.31

注: C 为直接治疗成本, E 为总有效率, C/E= 成本-效果比, $\Delta C/\Delta E$ = 增量成本-效果比; “-”为对照

表 6 三组患儿成本-效果的一维敏感性分析

Table 6 One-dimensional sensitivity analysis in cost-effectiveness in the three groups

组别	C1 (元)	C2 (元)	E (%)	C1/E (元)	C2/E (元)	$\Delta C1/\Delta E$ (元)	$\Delta C2/\Delta E$ (元)
A 组	1 326.32	980.32	90.38	14.67	10.85	177.69	131.33
B 组	644.00	476.00	86.54	7.44	5.50	-	-
C 组	3 027.12 ^a	2 237.44 ^a	88.46	34.22	25.29	1 241.21	917.42

注: C1 为直接治疗成本上浮 15%, C2 为直接治疗成本下浮 15%; “-”为对照

3 讨论

新生儿 HIE 后遗症较严重, 病死率较高, 可严重影响患

儿生活质量并增加患儿家庭、社会经济负担。目前,新生儿HIE的具体发病机制尚不十分清楚,可能与神经元凋亡有关。因此,改善新生儿HIE患儿智力、降低神经系统后遗症发生率具有重要现实意义。中枢神经营养药物具有促进神经系统发育、维持神经系统功能等作用,其可有效延缓及阻止细胞凋亡,是临床治疗脑缺血、颅脑损伤、HIE的常用药物^[9]。

脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子是临床常用的中枢神经营养药物,其中脑苷肌肽有效成分神经节苷脂可有效阻止氧自由基产生,减轻脑缺血对 Na^+/K^+ -三磷酸腺苷(ATP)酶的抑制作用,上调HSP70和转化生长因子 β (TGF- β)表达,降低谷氨酸含量,进而减少细胞凋亡^[10]。脑蛋白水解物可调节神经元代谢,诱导神经元分化,修复和营养受损神经元,进而促进突触形成及保护神经元^[6, 11]。鼠神经生长因子具有维持神经系统正常发育及功能等作用,其可支持神经元生长、分化及迁移,对神经元间联系及损伤后神经元修复具有生物学效应^[12]。本研究结果显示,三组患儿临床疗效比较无统计学差异,提示脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE患儿的短期临床疗效相似。

脑组织损伤后神经元膜被破坏,使细胞内大量蛋白质进入细胞间隙,因此蛋白含量可反映中枢神经系统损伤严重程度。既往研究表明,新生儿HIE患儿血清NSE、S100 β 蛋白水平明显升高^[13-14]。本研究结果显示,三组患儿治疗前后血清NSE、S100 β 蛋白水平及NBNA评分比较无统计学差异,但三组患儿治疗后血清NSE、S100 β 蛋白水平低于治疗前,治疗7、10、14 d NBNA评分高于治疗前,提示脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子均能有效改善新生儿HIE患儿神经系统功能发育。本研究结果还显示,三组患儿治疗期间无明显不良反应,提示脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE患儿的安全性较高。

药物经济学是筛选最佳治疗方案的重要参考标准之一,在临床疗效和安全性相当条件下,优选治疗成本最小的治疗方案不仅能减轻患者经济负担,还能避免医疗资源浪费,具有良好的社会效益和经济效益。本研究结果显示,以B组为对照,A组患儿每增加1个单位效果需增加成本154.51元,C组患儿每增加1个单位效果需增加成本1 079.31元,提示脑蛋白水解物治疗新生儿HIE具有明显经济学优势;按照药品销售价格上下浮动15%进行一维敏感性分析结果支持上述结论,提示本研究结果受药品价格波动影响较小,稳定性较好。

综上所述,脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE的短期临床疗效相似,均能有效改善患儿神经系统功能发育,且安全性较高,但脑蛋白水解物更具有经济学优势。本研究观察时间较短,因此脑苷肌肽、脑蛋白水解物及鼠神经生长因子治疗新生儿HIE的长期临床疗效及经济学效益有待进一步研究。

参考文献

[1] 李芳,刘华,肖东杰,等.新生儿缺氧缺血性脑病神经保护研

究现状[J].中国实用儿科杂志,2017,32(8):631-635.
DOI: 10.19538/j.ek20170806018.

- [2] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师(药师)临床用药指南[M].2版.重庆:重庆出版集团,2014:1250-1273.
- [3] 黄静娴.神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的系统性评价[J].儿科药理学杂志,2016,22(8):10-15.DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.08.004.
- [4] 许马利,王杨.鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的Meta分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(7):652-654.DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.07.024.
- [5] 吴亚臻,徐睿霞.脑蛋白水解物对高原地区缺氧缺血性脑病新生儿血清超敏C反应蛋白、胰岛素样生长因子1和白细胞介素-18的影响[J].中国康复理论与实践,2016,22(10):1196-1199.DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.10.018.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J].中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-103.
- [7] “九五”攻关项目HIE治疗协作组.新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿)[J].现代实用医学,2003,15(3):195-196.
- [8] 谢嫣嫣,叶冬梅,张华君,等.国产与进口培美曲塞治疗晚期NSCLC的药物经济学分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(3):278-281.DOI: 10.13286/j.cnki.chinpharm.2019.03.13.
- [9] 丁瑛,彭芝萍,吴赛君,等.2014—2018年孝感市中心医院中枢神经营养药物用药情况分析[J].现代药物与临床,2019,34(6):1867-1872.
- [10] 杨军霞.神经节苷脂联合高压氧早期治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(9):714-716.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.09.023.
- [11] 魏婧,马玉玲,邵晓彤,等.脑蛋白水解物对小鼠记忆巩固能力的影响及机制[J].中国老年学杂志,2015,35(9):2362-2365.DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.09.023.
- [12] KAYS J, ZHANG Y H, KHORODOVA A, et al. Peripheral synthesis of an atypical protein kinase C mediates the enhancement of excitability and the development of mechanical hyperalgesia produced by nerve growth factor[J]. Neuroscience, 2018, 371: 420-432.DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.030.
- [13] LIU F, MCCULLOUGH L D. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(9): 1121-1130.DOI: 10.1038/aps.2013.89.
- [14] 徐文慧,刘娜娜,柳涛.新生儿缺氧缺血性脑病的机制研究和治疗新进展[J].南昌大学学报:医学版,2015,55(4):81-85.DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2015.04.022.

(收稿日期:2019-04-25;修回日期:2019-07-17)

(本文编辑:谢武英)