

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001509

A型肉毒毒素局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形有效性及安全性的 Meta 分析

唐青松, 李明, 刘星, 罗聪, 翁刘其, 郑超

(重庆医科大学附属儿童医院骨科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:通过分析国内外相关文献,系统评价 A 型肉毒毒素局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形的有效性及安全性。**方法:**参考 Cochrane 协作网制定的随机对照试验(randomized controlled trials,RCTs)检索策略,计算机检索 Cochrane Library、Medline、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库等中英文数据库,以及手工检索相关期刊、会议论文汇编中所有关于 A 型肉毒毒素局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形疗效的临床对照研究。对纳入研究进行质量评价,采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析的相关计算。**结果:**共纳入 7 项研究,患者共 576 例,A 型肉毒毒素组 360 例,安慰剂组 216 例。A 型肉毒毒素与安慰剂局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形比较,不良事件发生率($RR=1.40, 95\%CI=0.99\sim1.97, P=0.060$)无统计学差异,在步态分析($RR=2.29, 95\%CI=1.56\sim3.37, P=0.000$)、主动状态下肌肉痉挛程度($MD=8.76, 95\%CI=5.86\sim11.66, P=0.000$)、被动状态下肌肉痉挛程度($MD=4.88, 95\%CI=0.96\sim8.80, P=0.010$)、生活质量变化($RR=1.49, 95\%CI=1.08\sim2.06, P=0.020$)上差异有统计学意义。**结论:**A 型肉毒毒素局部注射是治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形安全有效的方法,值得在临床上推广。

【关键词】A 型肉毒毒素;脑瘫;儿童;痉挛型马蹄足;Meta 分析**【中图分类号】**R726.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-03-28

Efficacy and safety of botulinum toxin A injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: a meta-analysis

Tang Qingsong, Li Ming, Liu Xing, Luo Cong, Weng Liuqi, Zheng Chao

(Department of Orthopaedics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To systematically review the efficacy and safety of botulinum toxin A injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy by analyzing the domestic and foreign relevant literature. **Methods:** All relevant controlled clinical researches (randomized controlled trials, RCTs) about the efficacy and safety of botulinum toxin A injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy from Cochrane Collaboration, Cochrane Library, Medline, PubMed, Chinese periodical full-text database, Wanfang Standards Database and other Chinese and English database were searched, as well as the relevant literatures and conference proceedings. Quality of enrolled literatures was assessed; Meta analysis calculations are made by RevMan 5.3. **Results:** A total of seven studies with a total of 576 cases were enrolled including 360 cases of botulinum toxin A and 216 cases of placebo. There was no significant differences in the incidence of adverse events ($RR=1.40, 95\%CI=0.99$ to $1.97, P=0.06$) between botulinum toxin A and placebo in the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. In the gait analysis ($RR=2.29, 95\%CI=1.56$ to $3.37, P=0.000$), There were significant differences in the degree of dynamic muscle spasm ($MD=8.76, 95\%CI=5.86$ to $11.66, P=0.000$), the degree of arrest muscle spasm ($MD=4.88, 95\%CI=0.96$ to $8.80, P=0.01$), quality of life change difference ($RR=1.49, 95\%CI=1.08$ to $2.06, P=0.02$) between two groups. **Conclusion:** Botulinum toxin A injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy is safe and effective. Therefore, it is worth promoting and applying in clinic.

【Key words】botulinum toxin A; cerebral palsy; children; the spastic equinus foot; Meta analysis

作者介绍:唐青松, Email: 329177897@qq.com,

研究方向:小儿骨科。

通信作者:李明, Email: LM3180@163.com。

基金项目:国家临床重点专科建设经费项目资助(编号:国卫办医函[2013]544)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180202.1335.002.html>
(2018-02-02)

痉挛型马蹄足是脑性瘫痪(简称脑瘫)患儿常见的肌肉骨骼并发症,严重影响姿势维持、步行和日常生活^[1]。目前治疗方法很多,包括物理治疗、A型肉毒毒素局部注射治疗、手术及适当的矫形器辅助治疗。由于A型肉毒毒素具有解除痉挛见效快、选择性强、局部注射副作用小等优点,临床上广泛使用其治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足^[2]。但目前并没有明确的循证医学依据支持A型肉毒毒素治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形的有效性及安全性,本文采用循证医学的研究方法,对国内外有关A型肉毒毒素治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形的有效性及安全性研究进行Meta分析,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 临床对照研究,包括前瞻性随机对照研究和回顾性对照研究。

1.1.2 研究对象 ①纳入标准:诊断为儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形患者,不限定分型、性别、种族及地域。②排除标准:无对照的临床病例报告及重复的临床试验,研究对象有关节固定畸形、手术治疗指征、患有各种疾病而禁用A型肉毒毒素、注射后不能坚持9个月治疗、合并有重症肌无力或其他神经肌肉接头疾病的研究。

1.1.3 干预措施 试验组为A型肉毒毒素,对照组为安慰剂。

1.1.4 结局指标 步态分析、肌肉痉挛程度、生活质量、不良事件发生率。

1.2 文献检索

参考Cochrane协作网制定的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)检索策略,以botulinum toxin type A、abobotulinumtoxinA、placebo、equinus foot deformity in cerebral palsy、spasticity in diplegic cerebral palsy、the spastic equinus foot in cerebral palsy、A型肉毒毒素、安慰剂、儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形为检索词并合并不同的检索方式,检索Cochrane Library、Medline(1964年至2016年3月)、Embase(1974年至2016年3月)、中国生物医学文献数据库(CMB, 1978年至2016年3月)、PubMed数据库、中文科技期刊数据库(VIP, 1989年至2016年3月)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1979年至2016年3月)、万方数字化期刊全文数据库(1997年至2016年3月)以及手工检索相关期刊、会议论文汇编中所有关于A型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形的临床对照研究,检索语种限制为中文与英文。

1.3 文献质量评价

采用Cochrane RCTs的6条质量评价标准实施:随机分配方案的产生、分配方案的隐藏、盲法的实施、结果数据的完整性、无选择性报告结果、其他偏倚来源。基于此标准,纳入

研究的质量等级可分为3级:A级为所有评价标准都充分满足,其发生偏倚并对结果影响的可能性最小;B级为只有1项评价标准部分不满足,则具有发生相应偏倚的中等度可能性;C级为只有1项评价标准完全不满足,则有发生相应偏倚的高度可能性。若报告中未提供有关资料,则联系原作者取得相关数据。

1.4 数据提取

由2名研究员独立对检索到的文献按照纳入及排除标准进行筛选、数据提取和质量评价,并交叉核对确保结果一致性,如遇分歧,则通过协商或由第3位研究员解决。按照提前制定的统一表格提取资料,内容包括研究题目、第1作者、发表时间、平均年龄、性别构成、研究类型、干预措施、随访指标。

1.5 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3统计学软件进行Meta分析。对于连续性变量,使用均数差(mean differences, MD)以及其95%可信区间(confidence interval, CI)进行分析;对于二分类变量,采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI进行分析。首先分析所有纳入文献的异质性,采用Q统计量检验法(Q服从于自由度为k-1的r分布的方法)进行检验。异质性阈值设为 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,各研究间具有同质性时,采用固定效应模型进行Meta分析;各研究问题存在异质性时,采用随机效应模型进行Meta分析。检验标准 $\alpha = 0.10$ 。

2 结果

2.1 检索结果

按检索策略和资料收集方法,初检出相关文献4574篇,初筛删除重复文献后获得3698篇,通过阅读标题、摘要,排除与本次研究不相关的文献3660篇,对剩余38篇文献查找原文,排除未达到纳入标准的文献31篇。最终纳入7项研究,均以全文形式发表,且均为外文文献,共576例(A型肉毒毒素组360例,安慰剂组216例),文献检索流程及结果如图1所示。纳入文献的基本特征详见表1。

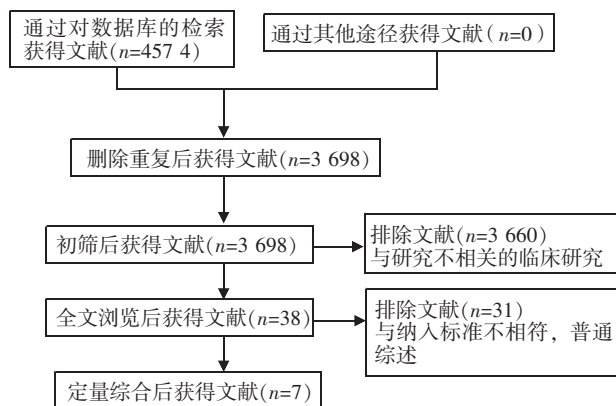


图1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

表 1 各纳入文献的基本特征
Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	年代	纳入(完成)例数	年龄(岁)		性别(男:女)		类型		随访指标
			A组	B组	A组	B组	A组	B组	
Koman ^[3]	1994	12(12)	(4~11)		—		H:4;D:8		①②③⑩
Sutherland ^[4]	1999	20(19)	6.1(2.4~12.5)		8:2	8:2	H:4;D:6	H:6;D:4	①②③⑩
Koman ^[5]	2000	114(108)	(2~16)		68:46		H:15;D:41	H:17;D:41	①②⑩
Ubhi ^[6]	2000	40(40)	5.5(2.8~13.9)	6.2(3.4~16.4)	10:12	13:5	H:9;D:13	H:3;D:15	①④⑦⑩
Love ^[7]	2001	24(24)	6.4(3~13)		—		—		④⑤⑥⑦
Baker ^[8]	2002	126(124)	(2~9)		68:58		—		③④⑩
Delgado ^[9]	2016	241(235)	(2~17)		93:65	48:29	粗大运动功能分类 I 级-III 级		⑤⑥⑩

注:A组为A型肉毒毒素组;B组为安慰剂组;H 偏瘫;D 双侧瘫痪;①步态分析;②踝关节活动范围;③父母调查问卷;④粗大运动功能评分;⑤Tardieu 量表;⑥改良 Ashworth 痉挛量表;⑦被动关节活动度和主动关节活动度;⑧肌电图;⑨跖屈肌力量;⑩不良事件指注射部位疼痛、肌肉无力、步态障碍、关节痛、大便失禁、发热、恶心、呕吐等

表 2 纳入研究方法学质量评价
Tab.2 Evaluation on quality evaluation of included trials

纳入研究	设计	随机方法	盲法	分配隐藏	随访(%)	数据完整	其他偏倚	质量等级
Koman 1994 ^[3]	RCT	正确	双盲	未描述	100	完整	无	A
Sutherland 1999 ^[4]	RCT	正确	双盲	未描述	95	完整	无	A
Koman 2000 ^[5]	RCT	正确	双盲	未描述	100	完整	无	A
Ubhi 2000 ^[6]	RCT	正确	双盲	未描述	100	完整	无	A
Love 2001 ^[7]	RCT	正确	不清楚	未描述	100	完整	无	B
Baker 2002 ^[8]	RCT	正确	双盲	未描述	98.4	完整	无	A
Delgado 2016 ^[9]	RCT	正确	双盲	未描述	94.6	完整	无	A

2.2 文献方法学质量评价

纳入的 7 项随机对照研究中,6 项研究质量分析为 A 级,1 项研究质量分级为 B 级,详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 步态分析变化 纳入的 4 篇文献中均报道步态分析变化^[3-6]。共有 183 例纳入比较,其中 A 型肉毒毒素组 92 例,安慰剂组 91 例。Meta 分析表明:各组间异质性无统计学意义($P=0.44$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。由图 2 可看出,A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比差异有统计学意义($RR=2.29$, $95\%CI=1.56\sim3.37$, $P=0.000$),认为 A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比,A 型肉毒毒素可以明显改善患者的步态。

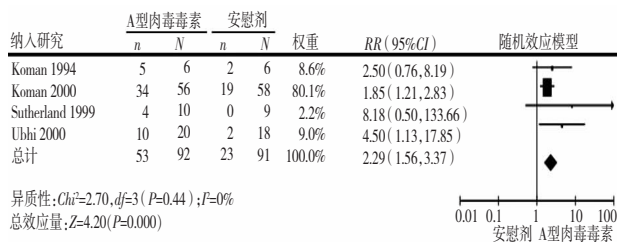


图 2 A 型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛性

脑瘫马蹄足畸形步态分析变化的 Meta 分析:步态分析

Fig.2 A Meta-analysis of botulinum toxin A and placebo injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: gait analysis

2.3.2 肌肉痉挛程度变化 纳入的 2 篇文献中均报道肌肉痉挛程度变化^[7,9]。共有 179 例纳入比较,其中 A 型肉毒毒素组 91 例,安慰剂组 88 例。被动状态下 Meta 分析表明:各组间异质性有统计学意义($P=0.000$, $I^2=97\%$),采用随机效应模型。由图 3 可以看出,A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比差异有统计学意义($MD=8.76$, $95\%CI=5.86\sim11.66$, $P=0.000$),认为 A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比,A 型肉毒毒素可以明显改善患者肌肉被动状态下的痉挛程度。主动状态下 Meta 分析表明:各组间异质性无统计学意义($P=0.15$, $I^2=53\%$),采用固定效应模型。由图 4 可看出,A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比差异有统计学意义($MD=4.88$, $95\%CI=0.96\sim8.80$, $P=0.01$),认为 A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比,A 型肉毒毒素可以明显改善患者主动状态下的痉挛程度。

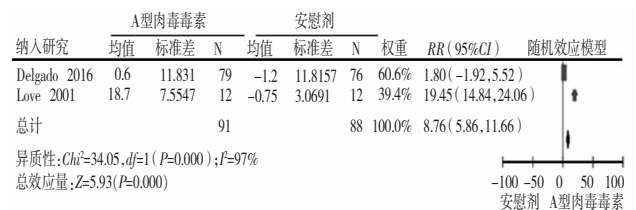


图 3 A 型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛性脑瘫马蹄足畸形肌肉痉挛程度变化的 Meta 分析:被动状态下的痉挛程度

Fig.3 A Meta-analysis of botulinum toxin A and placebo injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: angle of arrest

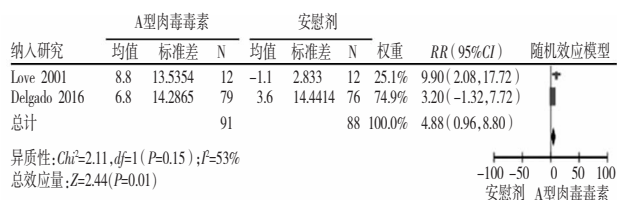


图 4 A 型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形肌肉痉挛程度变化的 Meta 分析:主动状态下的痉挛程度

Fig.4 A Meta-analysis of botulinum toxin A and placebo injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: angle of catch at fast speed

2.3.3 生活质量变化 纳入的 2 篇文献中报道生活质量变化^[3,8]。共有 136 例纳入比较,其中 A 型肉毒毒素组 99 例,安慰剂组 37 例。Meta 分析表明:各组间异质性无统计学意义 ($P=0.63, I^2=0\%$),采用固定效应模型。由图 5 可看出, A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比差异有统计学意义 ($RR=1.49, 95\%CI=1.08\sim2.06, P=0.02$),认为 A 型肉毒毒素组与安慰剂组相比, A 型肉毒毒素可以明显改善患者的生活质量。

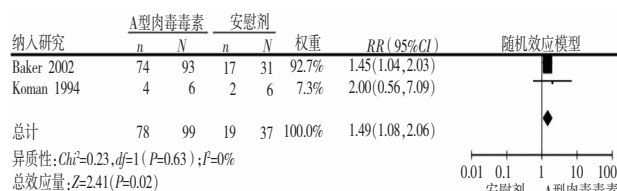


图 5 A 型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形生活质量变化的 Meta 分析:生活质量变化

Fig.5 A Meta-analysis of botulinum toxin A and placebo injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: quality of life change

2.3.4 不良事件发生率 纳入的 5 篇文献中报道了不良事件发生率^[3,5-6,8-9]。共有 561 例纳入比较,其中 A 型肉毒毒素组 354 例,安慰剂组 207 例。Meta 分析表明:各组间异质性无统计学意义 ($P=0.06, I^2=56\%$),采用固定效应模型。由图 6 可看出, A 型肉毒毒素组与安慰剂组之间不良事件发生率的差异无统计学意义 ($RR=1.40, 95\%CI=0.99\sim1.97, P=0.06$)。

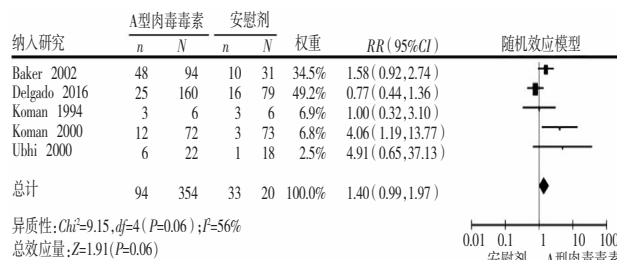


图 6 A 型肉毒毒素组与安慰剂组局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形不良事件发生率的 Meta 分析:不良事件发生率

Fig.6 A Meta-analysis of botulinum toxin A and placebo injection for the spastic equinus foot in children with cerebral palsy: the incidence of adverse events

3 讨论

3.1 纳入研究的总体质量

本 Meta 分析纳入的 7 个研究中有 6 个质量评价为 A 级,1 个质量评价为 B 级(表 2),表明纳入的文献具有良好的代表性和同质性。7 个研究均为随机对照试验,各研究均未描述分配隐藏,患者的基线数据均一致,其中 6 个研究使用双盲,1 个研究未描述,但是各研究患者的依从性均好。7 个研究中 3 个研究的患者失访情况可接受。

3.2 研究的结果分析

A 型肉毒毒素局部肌肉注射可降低痉挛肌的肌张力,缓解肌肉痉挛程度,改善关节活动度及步态。Bjornson 等^[10]的前瞻性研究发现在生活质量方面, A 型肉毒毒素与安慰剂组比较无显著差异,表明 A 型肉毒毒素不能有效改善患者生活质量,增加家长的满意度。本 Meta 分析结果显示: A 型肉毒毒素组和安慰剂组在改善患者的步态、肌肉痉挛程度、生活质量方面存在明显的统计学差异,表明 A 型肉毒毒素局部注射能有效治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形,这一结果与国内外某些的临床研究报告^[11-13]相符合。在安全性方面, A 型肉毒毒素组出现的不良事件主要有注射部位疼痛、肌肉无力、步态障碍等,但 Meta 分析结果表明,2 组的不良事件发生率并没有显著差异,与 Lukban 等^[14]的临床研究结果相似。

A 型肉毒毒素注射剂量、注射点数与疗效密切相关^[15]。目前尚无循证依据来支持 A 型肉毒毒素的具体用法。Carr 等^[16]认为注射有效安全剂量为 0.25~35 U/kg、每处剂量小于 200 U、总体剂量小于 900 U。Delgado 等^[9]认为 A 型肉毒毒素注射剂量为 10~15 U/kg 可以显著降低肌肉痉挛程度。雷从杰等^[17]认为 A 型肉毒毒素多点肌肉注射与非多点肌肉注射具有同样的疗效。本 Meta 分析所纳入的研究中,注射剂量及注射点数无统一标准,无法进行数据合并得出结论。

3.3 研究的局限性和对未来研究的启示

本 Meta 分析的局限性:①本研究所纳入的 7 项研究均由数据库检索得到,不包括内部文献、未发表文章及其他途径获得文献,结论可能存在一定偏倚。②纳入文献均为随机对照研究,样本量较小,有测量偏倚风险,故对待疗效评价结果应谨慎。③由

于步态分析、肌肉痉挛程度、生活质量的有效性评价指标太多,无法对纳入文献的结果进行全部合并,故仅选择常用指标,可靠性稍差。④不同评价者运用同一评价方法时可能存在主观差异,对文献的结论产生影响。

本 Meta 分析对未来研究的启示:①A 型肉毒毒素局部注射能有效治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形,其疗效受到很多因素影响,如注射剂量、注射点数等。要想更好地为临床决策提供依据,分清楚各种因素对疗效影响的权重很重要。②本研究得出 A 型肉毒毒素局部注射能有效治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形,但未与其他治疗方案进行比较,不能体现 A 型肉毒毒素局部注射的优势,且纳入文献未列出详细适应证,要想更好地在临床广泛推广还需进一步论证,这也是未来 Meta 分析研究的方向。

综上所述,A 型肉毒毒素与安慰剂局部注射治疗儿童痉挛型脑瘫马蹄足畸形相比,不良事件发生率没有显著差异,但 A 型肉毒毒素能明显改善患者的步态、肌肉痉挛程度、生活质量。本项研究存在一定的局限性,得出的结论不一定充分,尚需新的大规模、多中心、高质量的前瞻性随机对照试验进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Park ES, Kim HW, Park CI, et al. Dynamic foot pressure measurements for assessing foot deformity in persons with spastic cerebral palsy [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2006, 87(5): 703–709.
- [2] Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(S2): 9–37.
- [3] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial [J]. J Pediatr Orthop, 1994, 14(3): 299–303.
- [4] Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy [J]. Gait Posture, 1999, 10(1): 1–9.
- [5] Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Pediatr Orthop, 2000, 20(1): 108–115.
- [6] Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, et al. Randomized double blind placebo controlled trial of the effects of botulinum toxin on walking in cerebral palsy [J]. Arch Dis Child, 2000, 83(6): 481–487.
- [7] Love SC, Valentine JP, Blair EM, et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial [J]. Eur J Neurol, 2001, 8(s5): 50–58.
- [8] Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymiecka I, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study [J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(10): 666–675.
- [9] Delgado MR, Tilton A, Russman B, et al. AbobotulinumtoxinA for equinus foot deformity in cerebral palsy: a randomized controlled trial [J]. Pediatrics, 2016, 137(2): 1–9.
- [10] Bjornson K, Hays R, Graubert C, et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation [J]. Pediatrics, 2007, 120(1): 49–58.
- [11] 关丽君, 闫薪如, 高 珊, 等. 超声定位 A 型肉毒毒素肌肉注射治疗痉挛型脑性瘫痪 30 例疗效观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(6): 517–520.
- [12] Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, et al. The effects of botulinum toxin injection frequency on calf muscle growth in young children with spastic cerebral palsy: a 12-month prospective study [J]. J Child Orthop, 2013, 7(5): 425–433.
- [13] Albavera-Hernández C, Rodríguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials [J]. Clin Rehabil, 2009, 23(5): 394–407.
- [14] Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence [J]. J Neural Transm (Vienna), 2009, 116(3): 319–331.
- [15] 中国康复医学会. 肉毒毒素治疗成人肢体痉挛状态中国指南 (2015) [J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(1): 81–110.
- [16] Carr LJ, Cosgrove AP, Gringras P, et al. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy. UK Botulinum Toxin and Cerebral Palsy Working Party [J]. Arch Dis Child, 1998, 79(3): 271–273.
- [17] 雷从杰, 钟 慧, 张 红, 等. 肉毒毒素多点注射治疗痉挛型脑性瘫痪患儿临床疗效的多水平分析 [J]. 华西医学, 2015, 30(7): 1239–1242.

(责任编辑: 冉明会)