

•肾脏病专题

西格列汀联合赖诺普利治疗早期糖尿病肾病的临床研究

罗雯璐

(上海市徐汇区长桥街道社区卫生服务中心全科, 上海 200231)

摘要: **目的** 探讨西格列汀联合赖诺普利治疗早期糖尿病肾病患者对其胱抑素 C (CysC)、24 h 尿微量白蛋白 (24 h-UmAlb)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率 (eGFR) 水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将上海市徐汇区长桥街道社区卫生服务中心于 2018 年 10 月至 2020 年 10 月期间诊治的 112 例早期糖尿病肾病患者分为对照组和观察组 (各 56 例), 对照组患者采用西格列汀治疗, 观察组患者采用西格列汀联合赖诺普利治疗。两组患者均连续治疗 1 个月。对比两组患者治疗效果, 治疗前后血管内皮功能、肾功能、凝血功能及血脂指标水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床总有效率与对照组比显著升高; 治疗后, 两组患者内皮素-1 (ET-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1)、CysC、Scr、BUN、纤维蛋白原 (FIB)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 及 24 h-UmAlb 水平较治疗前均显著降低, 观察组显著低于对照组; 血清一氧化氮 (NO) 与 eGFR 较治疗前均显著升高, 观察组显著高于对照组; 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 较治疗前显著延长, 观察组显著长于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 将西格列汀联合赖诺普利应用于早期糖尿病肾病患者治疗中, 有助于改善患者血管内皮功能与肾功能, 同时可对凝血功能指标与血脂水平进行调节, 疗效显著, 且安全性良好, 可促进病情恢复。

关键词: 糖尿病肾病; 西格列汀; 赖诺普利; 血糖; 肾功能; 凝血功能; 血脂

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.14.0007.04

作者简介: 罗雯璐, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 全科诊疗。

- 研究, 2019, 17(1): 22-24.
- [3] 庞鹏, 赵宏伟, 王林, 等. 超微经皮肾镜取石术与输尿管软镜碎石术治疗肾盏憩室结石的临床疗效比较 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(3): 475-479.
- [4] 王春涛, 郝斌. 输尿管软镜钬激光碎石术治疗肾盏憩室结石术后全身炎症反应综合征及残石存在的研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(17): 2079-2084.
- [5] 何小舟. 常见泌尿系统疾病诊治新方略 [M]. 北京: 金盾出版社, 2010: 168.
- [6] 刘星明, 吴元昱, 桑乾宏, 等. 输尿管软镜钬激光碎石术治疗肾盏憩室结石疗效观察 (附 20 例报告) [J]. 现代实用医学, 2018, 30(1): 82-84.
- [7] 黄裕棱, 李卓航, 刘成, 等. 斜跨位多通道经皮肾镜碎石术与单通道经皮肾镜联合输尿管软镜碎石术治疗鹿角形肾结石的疗效对比 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3121-3126.
- [8] 席俊华, 张艳斌, 吴畏, 等. 同期与分期单通道经皮肾镜取石术联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石的对比研究 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(1): 72-75.
- [9] 李升平, 陈如, 马锋, 等. 单通道微创经皮肾镜钬激光碎石术联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石的临床价值研究 [J]. 微创泌尿外科杂志, 2020, 9(5): 321-323.
- [10] SHEN P F, LIU N, WEI W R, et al. Simultaneous ureteroscopic lithotripsy and contralateral percutaneous nephrolithotomy for ureteral calculi combined with renal staghorn calculi [J]. Int J Urol, 2015, 22(10): 943-948.
- [11] 顾九零, 杨堃, 管兆龙, 等. 经皮肾镜碎石术与输尿管软镜碎石术治疗输尿管上段结石的疗效比较及其对炎性因子的影响 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(3): 422-425.
- [12] 向芹, 刘跃光, 李文科, 等. 输尿管软镜碎石术和经皮肾镜碎石术治疗肾结石的疗效及对机体应激反应的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(14): 1957-1959.
- [13] 梁苏东, 吕高飞, 阮亚石, 等. 输尿管软镜碎石术与经皮肾镜碎石术对肾结石患者炎性因子、氧化应激及应激激素水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2783-2786.
- [14] 朱家红, 高华廷, 邵焕军, 等. 经皮肾镜与经尿道输尿管镜取石术对老年输尿管上段嵌顿性结石患者的疗效及对肾功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2238-2239.
- [15] 付星, 黄考平, 江春强, 等. 微通道经皮肾镜取石术对复杂性肾结石患者肾功能的影响及手术清石率的研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(4): 301-303.

随着病情进展，糖尿病患者相关的各大血管、微血管并发症随之而来，糖尿病肾病即其中重要的微血管并发症之一，如果不能给予患者及时有效的对症治疗，有可能发展为终末期肾衰竭，严重危害患者身体健康。目前，对于早期糖尿病肾病的临床治疗，多采用药物干预，西格列汀作为二肽基肽酶 4（DPP-4）抑制剂，其能够通过抑制 DPP-4 的活性，从而升高患者体内胰高糖素样肽-1（GLP-1）水平。而 GLP-1 具有促进胰岛素分泌，增加机体对葡萄糖的摄取的作用，起到降糖效果，但对肾功能的改善作用效果不佳^[1]。赖诺普利作为一种长效血管紧张素转换酶抑制剂药物，可通过提高肾内一氧化氮（NO）的活性，清除体内多余的游离氧自由基，从而起到扩张血管、改善滤过膜通透性、延缓肾小球滤过率（eGFR）下降及减轻肾小球细胞肥大的作用^[2]。因此本研究旨在探讨西格列汀联合赖诺普利治疗早期糖尿病肾病患者，对其胱抑素 C（CysC）、24 h 尿微量白蛋白（24 h-UmALB）、血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）、eGFR 水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将上海市徐汇区长桥街道社区卫生服务中心于 2018 年 10 月至 2020 年 10 月期间诊治的 112 例早期糖尿病肾病患者，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组 56 例。对照组患者中男性 29 例，女性 27 例；年龄 46~75 岁，平均（65.61±3.84）岁；糖尿病病程 2~8 年，平均（3.82±1.26）年。观察组患者中男性 30 例，女性 26 例；年龄 45~74 岁，平均（65.47±4.05）岁；糖尿病病程 2~8 年，平均（3.78±1.32）年。对比两组患者一般资料，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），组间可比。纳入标准：符合《糖尿病肾病防治专家共识（2014 年版）》^[3]中的相关诊断标准者；糖尿病病程在 2 年以上者；尿蛋白排泄率（UAER）为 20~199 μg/min 者等。排除标准：4 周内曾发生过糖尿病酮症酸中毒及其他并发症者；继发性肾脏疾病或有泌尿系统疾病者；近期有服用肾毒性药物史者或口服生长激素、糖皮质激素者等。患者均签署知情同意书，且院内医学伦理委员会已批准此研究。

1.2 治疗方法 所有患者采用常规治疗+辅助治疗[降糖药物或者皮下注射胰岛素进行治疗，同时行低蛋白、低钠的合理饮食，以及适量的运动]。在此基础上，对照组患者口服磷酸西格列汀片（Merck Sharp & Dohme Ltd.，注册证号 J20140095，规格：100 mg/片）治疗，100 mg/次，1 次/d。在对照组患者治疗的基础上，观察组患者口服赖诺普利片（浙江华海药业股份有限公司，国药准字 H20094033，规格：10 mg/片）治疗，10 mg/次，1 次/d，两组患者均连续治疗 1 个月。

1.3 观察指标 ①治疗效果，显效：治疗后患者临床症

状消失，血糖降幅≥30%，UAER 降幅≥50%或达到正常水平；有效：治疗后患者临床症状有所改善，血糖降幅≥10%但<30%，UAER 降幅≥10%但<50%；无效：患者临床症状无改善甚至加重，血糖降幅<10%，UAER 降幅<10%^[3]。总有效率=显效率+有效率。②血管内皮功能，抽取两组患者治疗前后空腹静脉血 3 mL，经 3 000 r/min 转速离心 10 min 后取血清，采用放射免疫法测定内皮素-1（ET-1）水平，采用硝酸还原酶法测定 NO 水平，采用酶联免疫吸附实验法检测可溶性血管细胞黏附分子-1（sVCAM-1）水平。③肾功能，血液采集、血清制备方式同②，采用全自动生化分析仪检测 CysC、Scr 水平，采用放射免疫法检测 BUN 水平，并计算 eGFR， $eGFR=186\times(Scr)^{-1.154}\times(年龄)^{0.203}\times0.742$ （女性）；收集 24 h 尿液，混匀后采用免疫比浊法测定 24 h-UmALB。④凝血与血脂指标，血液采集方式同②，经抗凝处理，进行离心操作（3 000 r/min，10 min）后取血浆，经凝血分析仪检测活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（FIB）水平；血液采集、血清制备方式同②，使用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）水平。⑤不良反应，比较两组患者头晕头痛、胃肠道反应、皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件分析数据，计数资料[治疗后治疗效果、治疗期间不良反应]以[例(%)]表示，采用 χ^2 检验；本研究计量资料[治疗前后血管内皮功能指标（ET-1、sVCAM-1、NO）、肾功能指标（CysC、Scr、BUN、24 h-UmALB、eGFR）、凝血功能及血脂指标（FIB、TC、TG、APTT）]均经 K-S 法检验证实符合正态分布，以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组患者临床总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	56	28(50.00)	20(35.71)	8(14.29)	48(85.71)
观察组	56	44(78.57)	11(19.64)	1(1.79)	55(98.21)
χ^2 值					4.350
P 值					<0.05

2.2 两组患者血管内皮功能指标比较 相较于治疗前，治疗后两组患者 ET-1、sVCAM-1 水平均显著降低，观察组显著低于对照组；NO 水平显著升高，观察组显著高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者肾功能指标比较 相较于治疗前，治疗后两组患者血清 CysC、Scr、BUN 及 24 h-UmALB 水平均显

著降低, 观察组显著低于对照组; eGFR 显著升高, 观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者凝血指标与血脂水平比较 相较于治疗前, 治疗后两组患者 FIB、TC、TG 水平均显著降低, 观察组显著低于对照组; APTT 显著延长, 观察组显著长于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生率比较 两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	头晕头痛	胃肠道反应	皮疹	总发生
对照组	56	2(3.57)	3(5.36)	1(1.79)	6(10.71)
观察组	56	4(7.14)	5(8.93)	3(5.36)	12(21.43)
χ^2 值					2.383
P 值					> 0.05

3 讨论

糖尿病肾病主要以持续性蛋白尿、渐进性肾功能损害及高血压为临床表现, 是糖尿病代谢异常引起的微血管并发症, 尽早诊断与治疗对于患者预后具有重大意义。西格列汀可大幅提高胰腺 β 细胞对葡萄糖的反应性, 进一步促

进胰岛素的合成与释放, 从而强化了机体的摄糖作用, 实现有效的血糖调控^[4]; 同时 GLP-1 对胰腺 α 细胞也具有抑制作用, 限制其对胰高糖素的分泌作用, 而胰高糖素浓度与胰岛素水平在肝葡萄糖的合成中发挥着重要作用, 能进一步降低血糖水平, 但长期应用容易使患者肝酶升高, 肾功能减退^[5]。

糖尿病患者在高血糖状态下导致机体内氧化应激加强, 进而引起脂质氧化和蛋白质修饰, 从而促进动脉粥样硬化的发生。ET-1 主要由上皮细胞、肝细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、神经细胞及星形胶质细胞分泌, 能刺激肾小管上皮细胞生成醛固酮增多, 进一步加重病情; sVCAM-1 介导了白细胞与内皮细胞黏附, 导致内皮细胞损伤, 细胞外基质大量堆积, 增加血管通透性, 同时促使白细胞在肾小球和肾间质浸润, 加速肾小球硬化; NO 是一种重要的内源性血管舒张因子, 主要作用是舒张血管, 抑制白细胞黏附于血管内皮细胞的表面, 进一步抑制血管内皮细胞释放 ET-1、血管紧张素 II 等血管活性物质, 减少血管内皮损伤。血管内皮本身对外界刺激的敏感性高, 易受到来自血液和组织各种理化因子的刺激, 而上述因子可以对内皮细胞的增殖进行抑制, 激活核转录因子- κ B, 利于许多

表 2 两组患者血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET-1(ng/L)		NO(μ mol/L)		sVCAM-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	113.28 \pm 10.75	96.83 \pm 7.45*	34.98 \pm 5.06	49.54 \pm 7.35*	913.82 \pm 81.71	813.59 \pm 58.63*
观察组	56	113.79 \pm 11.06	82.17 \pm 6.94*	34.71 \pm 4.99	62.71 \pm 8.28*	916.58 \pm 79.52	720.61 \pm 41.74*
t 值		0.247	10.775	0.284	8.902	0.181	9.668
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。ET-1: 内皮素-1; NO: 一氧化氮; sVCAM-1: 可溶性血管细胞黏附分子-1。

表 3 两组患者肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CysC(mg/L)		24 h-UmALB(mg/24 h)		Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		eGFR(mL/min \cdot 1.73 m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	2.15 \pm 0.41	1.24 \pm 0.21*	226.75 \pm 14.67	183.26 \pm 12.38*	113.95 \pm 10.39	94.83 \pm 8.18*	8.42 \pm 1.49	6.25 \pm 0.63*	74.57 \pm 5.94	85.92 \pm 3.18*
观察组	56	2.13 \pm 0.32	0.89 \pm 0.13*	226.39 \pm 15.12	152.64 \pm 10.71*	114.01 \pm 10.56	82.24 \pm 7.48*	8.37 \pm 1.65	5.37 \pm 0.42*	74.61 \pm 5.72	95.34 \pm 4.05*
t 值		0.288	10.605	0.128	13.998	0.030	8.500	0.168	8.697	0.036	13.690
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。CysC: 胱抑素 C; 24 h-UmALB: 24 h 尿微量白蛋白; Scr: 血肌酐; BUN: 尿素氮; eGFR: 肾小球滤过率。

表 4 两组患者凝血指标与血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIB(g/L)		APTT(s)		TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	4.01 \pm 0.41	2.85 \pm 0.37*	24.27 \pm 2.83	28.08 \pm 4.64*	7.01 \pm 0.73	5.74 \pm 0.52*	2.24 \pm 0.23	1.85 \pm 0.23*
观察组	56	3.98 \pm 0.42	2.42 \pm 0.34*	24.32 \pm 2.54	31.79 \pm 5.16*	7.08 \pm 0.64	5.13 \pm 0.46*	2.22 \pm 0.24	1.62 \pm 0.19*
t 值		0.383	6.404	0.098	4.001	0.540	6.575	0.450	5.769
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。FIB: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血活酶时间; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油。

靶基因的表达,可加强内皮细胞与白细胞的相互作用,进而对血管内皮功能损伤的发生和发展起到促进作用^[6]。赖诺普利作为一种可使缓激肽积聚的血管紧张素转化酶抑制剂,可降低超氧阴离子的水平,促进NO在冠状动脉微血管中的积累,从而改善血管内皮功能^[7];同时其在机体中无需通过肝脏转化,可直接产生药理效应,安全性良好。本研究中,相较于对照组,观察组患者治疗总有效率显著升高,ET-1、sVCAM-1水平均显著降低,NO水平显著升高;两组患者不良反应总发生率组间经比较,差异无统计学意义,提示将西格列汀联合赖诺普利应用于早期糖尿病肾病患者的治疗中,有助于血管内皮功能的改善,提高临床疗效,且不增加不良反应,安全性较好。

高血糖可以导致肾血流的增加,使得肾小球滤过率增高,激活肾素-血管紧张素系统,进而引起肾小球高灌注、高压及高滤过的异常状态。本研究中,治疗后,观察组患者CysC、24 h-UmALB、Scr、BUN水平均显著低于对照组,eGFR显著高于对照组,提示将西格列汀联合赖诺普利应用于早期糖尿病肾病患者的治疗中,有助于肾功能的改善,促进病情恢复。分析其原因可能为,赖诺普利不仅可以提高机体血浆肾素活性,下调血管紧张素Ⅱ和醛固酮的表达水平,还可通过抑制缓激肽降解酶的活性,延长肾脏内缓激肽的作用时间,增加其扩张血管、改善血流动力学,提高eGFR,减少尿蛋白排泄,恢复患者肾脏功能^[8-9]。

相关研究显示,长期高血糖引起全身血管内皮损伤,并且会降低功能性脂蛋白脂酶水平,导致TC、TG水平升高^[10];由于糖尿病患者早期体内的糖代谢发生了紊乱,会导致血脂水平升高,同时由于各种致炎因子持续存在,并且造成血管内皮组织损伤,而血管内皮受损后,血小板开始聚集并形变,形成血小板血栓,导致冠心病、脑梗塞、糖尿病眼病、糖尿病肾病等各种血管并发症,从而导致FIB水平升高,APTT缩短,凝血功能进一步受损^[11]。本研究中,相较于对照组,观察组患者FIB、TC、TG水平均显著降低,APTT水平显著延长,提示将西格列汀联合赖诺普利应用于早期糖尿病肾病患者的治疗中,可对其凝血功能指标与血脂水平进行调节,控制病情发展。分析原因可能为,由于巨噬细胞可以刺激肾小球系膜细胞产生纤维连接蛋白,进而影响凝血功能指标,西格列汀能够降低巨噬细胞的滤过性并阻止其聚集,从而降低FIB水平,延长APTT^[12];赖诺普利可通过对血管紧张素转换酶的活性进行抑制,降低醛固酮、血管紧张素Ⅱ的浓度,增强血浆肾素活性(PRA),导致外周血管的扩张和血管阻力降低,减少心肌耗氧,促进侧支循环,降低血液黏度,进而改善血脂状况和凝血功能^[13-14]。

综上,将西格列汀联合赖诺普利应用于早期糖尿病

肾病患者的治疗中,有助于血管内皮功能与肾功能的改善,同时可对凝血功能指标与血脂水平进行调节,疗效显著,且安全性良好,可促进病情恢复,值得临床应用。

参考文献

- [1] WANG D D, ZHANG G Y, CHEN X, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2784-2792.
- [2] 马丽华. 匹伐他汀联合赖诺普利治疗糖尿病肾病肾间质纤维化的临床研究[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(5): 105-106.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801.
- [4] 杨腾舜, 李大勇, 赵晋晋, 等. 西格列汀对早期2型糖尿病肾病患者肾功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(19): 3690-3693.
- [5] 张坤, 任巧华, 吴韬, 等. 西格列汀单用或联合厄贝沙坦对早期糖尿病肾病白细胞介素18等指标的影响[J]. *空军医学杂志*, 2016, 32(1): 56-58.
- [6] 周瑞琴, 李小巧, 杨艳琴. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病患者的血管内皮功能及T淋巴细胞亚群的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1840-1843.
- [7] 吴康祺, 梁思爱. 坎地沙坦联合赖诺普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(7): 1223-1225.
- [8] 刘红, 孙伟, 顾刘宝, 等. 黄葵胶囊联合ACEI或ARB类药物治疗糖尿病肾病的Meta分析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5): 1712-1718.
- [9] SCHALKWIJK C G, CHATURVEDI N, TWAAFHOVEN H, et al. Amadori-albumin correlates with microvascular complications and precedes nephropathy in type 1 diabetic patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 32(7): 500-506.
- [10] MAEZAWA Y, TAKEMOTO M, YOKOTE K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes[J]. *J Diabetes Invest*, 2015, 6(1): 3-15.
- [11] 吴秀继, 唐爱国, 吴剑英, 等. 2型糖尿病肾病患者凝血四项与血脂检测的意义[J]. *海南医学*, 2014, 25(10): 1473-1475.
- [12] 王兴洲, 张红, 章向成, 等. 西格列汀对早期糖尿病肾病患者血清趋化素的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2015, 35(12): 825-828.
- [13] 张娟, 周庆元, 赵晓宏, 等. 环磷酰胺联合赖诺普利氢氯噻嗪治疗2型糖尿病肾病临床效果观察[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(3): 287-289.
- [14] 肖峰. 益气活血平肝汤联合赖诺普利对高血压肾病患者血液流变学、尿蛋白、肾功能和血管内皮功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(32): 3568-3571.