

康艾注射液辅助化疗治疗晚期肺癌的临床观察

路颜增^{1*}, 谭柏清^{2#}, 孙东平², 罗维晓²(1.胜利油田中心医院检验科, 山东 东营 257038; 2.山东博科生物产业有限公司, 济南 250200)

中图分类号 R730.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4984-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.24

摘要 目的:探讨康艾注射液辅助化疗治疗晚期肺癌的临床疗效及安全性。方法:选取2013年5月—2014年4月晚期肺癌患者146例,根据入院单双号分为观察组和对照组,各73例。对照组患者给予GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗;观察组患者在对照组基础上加用康艾注射液60 mL加入生理盐水250 mL中, qd, ivgtt, 每个化疗周期连用14 d。两组患者化疗期间均采用托烷司琼5 mg预防胃肠道反应。3周为一个疗程,两组患者均治疗3个疗程。比较两组患者临床疗效及治疗前后血清炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素10(IL-10)]、免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)50、CA72-4]水平,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的临床有效率、疾病控制率分别为39.73%、84.93%,显著高于对照组的23.29%、71.23%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者血清炎症因子、免疫指标、肿瘤标志物水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者hs-CRP、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于治疗前,IL-10显著高于治疗前,且观察组上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显示降低,且显著低于观察组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血清SCC-Ag、CEA、CA50、CA72-4水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者血小板减少、中性粒细胞减少、肝功能异常、恶心呕吐、贫血的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:康艾注射液辅助化疗能有效缓解晚期肺癌患者的炎症状态,减轻毒副反应,增强免疫功能,提高近期疗效,且安全性较高。

关键词 晚期肺癌;康艾注射液;炎症因子;免疫功能;肿瘤标志物

Clinical Observation of Kang'ai Injection Adjuvant Chemotherapy for Advanced Lung Cancer

LU Yanzeng¹, TAN Baiqing², SUN Dongping², LUO Weixiao²(1. Dept. of Laboratory, Shengli Oil Field Central Hospital, Shandong Dongying 257038, China; 2. Shandong Biobase Biological Industry Co., Ltd., Jinan 250200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of Kang'ai injection adjuvant chemotherapy for advanced lung cancer. METHODS: A total of 146 patients with advanced lung cancer during May 2013-Apr. 2014 were divided into observation group and control group according to odd-even admission number, with 73 cases in each group. Control group was given GP (gemcitabine+cisplatin) chemotherapy. Observation group was additionally given Kang'ai injection 60 mL added into normal saline 250 mL, qd, ivgtt, for consecutive 14 d each chemotherapy cycle, on the basis of control group. Both groups were given tropisetron 5 mg for preventing gastrointestinal reaction during chemotherapy. A treatment course lasted for 3 weeks, and both groups were treated for 3 courses. Clinical efficacies of 2 groups were compared; the levels of serum inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α , IFN- γ , IL-10), immune function indexes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) and tumor markers (SCC-Ag, CEA, CA50, CA72-4) were compared before and after treatment. The occurrence of ADR were recorded in 2 groups. RESULTS: The response rate and disease control rate of observation group were 39.73% and 84.93%, which were significantly higher than 23.29% and 71.23% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of serum inflammatory factors, immune function indexes or tumor markers between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, TNF- α and IFN- γ in 2 groups were significantly lower than before treatment, while the level of IL-10 was significantly higher than before treatment; above indexes of observation group were significantly better than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in control group were decreased significantly and lower than observation group, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum levels of SCC-Ag, CEA, CA50 and CA72-4 in 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of thrombocytopenia, neutropenia, abnormal liver function, nausea and vomiting, anemia in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Kang'ai injection adjuvant chemotherapy can effectively relieve inflammation symptoms of patients with advanced lung cancer, reduce toxic reactions, enhance immune

* 主管技师。研究方向:临床体外诊断研究。电话:0546-8551614。
E-mail:914438254@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:临床体外诊断项目开发。电话:0531-58626068。E-mail:tbq@biobase.cn

function, and improve short-term therapeutic efficacy with good safety.

KEYWORDS Advanced lung cancer; Kang'ai injection; Inflammatory factors; Immune function; Tumor markers

肺癌是我国城镇居民发病率最高的一种恶性肿瘤,给人民的生命健康造成了极大的威胁。晚期肺癌患者失去手术机会,只能采取化疗、放疗等姑息性治疗手段,以延长寿命、改善生活质量^[1]。化疗药物的副反应较重,在杀灭肿瘤细胞的同时,给患者体内正常组织细胞和免疫功能均造成了极大的损伤^[1]。康艾注射液是一种中药制剂,具有免疫调节作用,可以减轻化疗毒副反应并提高化疗效果^[2]。本研究探讨了用康艾注射液静脉注射辅助化疗对晚期肺癌患者血清炎症因子、免疫功能指标及肿瘤标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理学检查确诊为肺癌;(2)晚期肺癌且伴有不同程度的远处转移病灶;(3)原发灶和转移灶引起了较为明显的肿瘤相关症状;(4)卡氏功能状态评分(KPS)≥60分。

排除标准:(1)严重心、肝、肾等脏器功能不全者;(2)对化疗药物或康艾注射液过敏者。

1.2 研究对象

选择2013年5月—2014年4月我院收治的晚期肺癌患者146例,根据入院单双号分为观察组和对照组,各73例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	肿瘤类型,例			分期,例	
		男	女		鳞癌	腺癌	腺鳞癌	Ⅲb期	Ⅳ期
对照组	73	42	31	76.14±7.21	37	29	7	16	57
观察组	73	41	32	76.35±7.25	35	29	9	14	59

1.3 治疗方法

两组患者均采用GP化疗方案:注射用盐酸吉西他滨(辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H-20113371,规格:0.2 g)150 mg/m²,ivgtt(d1)+注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021357;规格:20 mg)75 mg/m²,ivgtt(d1、d3)。观察组患者在对照组基础上加用康艾注射液(长白山制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z20026868,规格:10 mL)60 mL加入生理盐水250 mL中,ivgtt,qd,每个周期连用14 d。每3周为1个疗程,两组患者均连续治疗3个疗程,化疗期间均常规应用托烷司琼5 mg预防胃肠道反应。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效。根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效判断标准^[3]——完全缓解(CR):可测病灶完全消失,时间至少维持1个月;部分缓解(PR):可测病灶直径缩小≥50%,时间至少维持1个月;稳定(NC):可测病灶直径缩小<50%或增大<25%;进展(PD):可测病灶直径增大≥25%。总有效=CR+PR,控

制=CR+PR+NC。(2)观察两组患者治疗前后血清炎症因子[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素10(IL-10)]、免疫指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)50(CA50)、CA72-4]水平。采集患者空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm),采用日立7600型全自动生化分析仪检测hs-CRP、TNF- α 、IFN- γ 、IL-10以及SCC-Ag、CEA、CA50、CA72-4水平,采用贝克曼库尔特CytoFLEX流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,计算CD4⁺/CD8⁺比值。检测方法为酶联免疫吸附法,所有试剂均购自北京晶美生物工程有限公司,严格按说明书操作。(3)参照WHO抗癌药物毒性分级标准^[4],记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为39.73%、控制率为84.93%,显著高于对照组的23.29%、71.23%,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	NC,例	PD,例	总有效,例(%)	控制,例(%)
对照组	73	1	16	35	21	17(23.29)	52(71.23)
观察组	73	2	27	33	11	29(39.73)*	62(84.93)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清hs-CRP、TNF- α 、INF- γ 、IL-10水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者hs-CRP、TNF- α 、INF- γ 水平均显著降低,IL-10水平显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factor levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	hs-CRP,mg/L	TNF- α ,pg/mL	INF- γ ,pg/mL	IL-10,pg/mL
对照组	73	治疗前	2.58±1.46	7.74±2.57	225.11±27.47	7.59±1.09
		治疗后	2.01±1.27*	5.42±1.19*	210.85±30.44*	12.85±1.88*
观察组	73	治疗前	2.57±1.45	7.76±2.47	224.52±26.46	7.58±1.11
		治疗后	1.57±0.56**	4.13±1.20**	201.68±20.58**	16.99±2.41**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较

治疗前,两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水

平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平显著降低,且显著低于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平及对照组患者治疗前后 $CD3^+$ 、 $CD8^+$ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 4 Comparison of immune function indexes levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	CD3 ⁺ , %	CD4 ⁺ , %	CD8 ⁺ , %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	73	化疗前	58.37±5.69	12.22±2.68	27.03±2.25	0.52±0.25
		化疗后	57.16±6.13	7.64±1.17*	26.87±2.28	0.11±0.56*
观察组	73	化疗前	58.32±6.62	12.49±2.33	27.35±2.58	0.56±0.38
		化疗后	57.69±5.78	11.53±2.38*	26.91±2.70	0.42±0.84*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清SCC-Ag、CEA、CA50、CA72-4水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清SCC-Ag、CEA、CA50、CA72-4水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 5 Comparison of serum tumor markers levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	SCC-Ag, ng/mL	CEA, μ g/L	CA50, U/mL	CA72-4, U/mL
对照组	73	化疗前	6.24±0.75	8.94±1.11	46.26±5.57	28.98±3.73
		化疗后	3.42±0.42*	3.68±0.77*	33.73±4.58*	8.47±1.12*
观察组	73	化疗前	6.23±0.74	8.93±1.01	45.77±5.68	29.36±3.57
		化疗后	1.04±0.33**	1.23±0.57**	14.63±2.25**	5.86±0.76**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者血小板减少发生率为35.62%、中性粒细胞减少发生率为45.21%、肝功能异常发生率为10.96%、恶心呕吐发生率为46.58%,显著低于对照组的73.97%、93.15%、23.29%、73.97%,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者贫血发生率为24.66%,与对照组的38.36%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

康艾注射液是从人参、黄芪、苦参素等中药中提取的有效成分制备的一种中药抗癌注射液。人参总皂苷可促进造血干细胞(CFU-A)增殖,进而影响骨髓基质细胞、IL-6的表达^[5];黄芪富含氨基酸与多种微量元素,能够调节骨髓造血微环境,增加骨髓基质细胞与造血干细胞接触机会,促进粒细胞集落刺激因子分泌,对免疫系统、血液系统有明显改善作用,可明显缓解化疗药物所致骨髓毒性;苦参素可抑制血管内皮细胞的增殖;黄芪多糖无明显细胞毒性,可诱导肿瘤细胞凋亡,其作用机制

可能与上调促凋亡蛋白与下调抑制凋亡蛋白的表达水平有关^[6]。相关研究表明,康艾注射液辅助化疗能够减轻肺癌化疗的骨髓抑制,缓解消化系统不良反应,保护造血系统^[7]。本文研究结果与其基本一致。

C反应蛋白是急性炎症反应的一种非特异性炎症标志物;IL-10由活化Th2细胞产生,主要生物学效应是抑制细胞因子的产生;TNF- α 、INF- γ 主要由活化巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、T细胞合成分泌。上述炎症因子与晚期肺癌恶性生物学行为密切相关^[8]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清hs-CRP、TNF- α 、INF- γ 明显低于对照组,IL-10明显高于对照组,提示康艾注射液辅助化疗能够发挥协同作用,有助于改善晚期肺癌患者血清炎症因子表达。

康艾注射液具有益气扶正、增强机体免疫力的作用,可减轻恶性肿瘤放疗化疗造成的副反应,尤其具有较好的升白细胞功效,能有效预防感染等并发症^[9]。人体免疫细胞中,CD4⁺为辅助性淋巴细胞,可分化产生抗体;CD8⁺细胞为效应细胞,主要抑制抗体的合成与分泌;CD4⁺/CD8⁺的动态平衡维持着机体正常免疫应答,若CD4⁺/CD8⁺比值下降意味着机体出现免疫抑制现象^[10]。本研究结果显示,观察组患者治疗后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平无明显下降,且均明显高于对照组,提示康艾注射液有助于缓解晚期肺癌患者化疗过程中的免疫功能受损。

SCC-Ag是从肿瘤相关抗原TA4提取的一个糖蛋白片段,是一种特异性鳞癌标志物;CEA为非器官特异性肿瘤相关抗原,其升高程度与癌细胞数量直接相关,在肺部肿瘤患者中表达明显升高,但在肺部良性病变中也有表达,诊断特异性较差^[11];CA50是一种唾液酸酯与唾液酸糖蛋白,为一种非特异性广谱肿瘤标志物;CA72-4在肺癌患者中均有不同程度的升高,且表达水平与肿瘤分期明显相关,是一种具有较高敏感性和特异性的肿瘤标志物^[12]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清SCC-Ag、CEA、CA50和CA72-4均明显降低,观察组表达水平明显低于对照组,且观察组患者的总有效率及控制率均显著高于对照组,这一方面证实化疗是治疗晚期肺癌的有效方法,另一方面说明康艾注射液可以增强化疗药物的抗肿瘤作用。

综上所述,康艾注射液辅助化疗能有效缓解晚期肺癌患者的炎症状态,减轻毒副反应,增强免疫功能,提高近期疗效,且安全性较高。因受到样本对象来源与数量的限制,本研究缺乏对血清炎症因子、免疫功能、肿瘤标志物的动态观察,也未对远期疗效进行比较,可能会对结论造成偏倚,有待于今后扩大样本作进一步的研究。

参考文献

- [1] Soria JC, Mark Z, Zatloukal P, et al. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4442-4451.

不同剂量阿托伐他汀预处理对经皮冠状动脉介入治疗患者的保护作用

丁胜华*, 作淑娟, 郑立娇(解放军第464医院心内科, 天津 300381)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4987-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.25

摘要 目的:探讨不同剂量阿托伐他汀预处理对行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者的保护作用。方法:选取2014年1月—2016年4月某院收治的NSTE-ACS患者81例,按随机数字表法分为高剂量组(40例)和低剂量组(41例)。高剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片80 mg,术前2 h再给予40 mg;低剂量组患者在PCI术前12~24 h给予阿托伐他汀钙片10 mg。观察两组患者术后血流储备分数(FFR)、冠脉血流储备分数(CFR)和微循环阻力指数(IMR),比较两组患者手术前后肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和高敏感性C反应蛋白(hs-CRP)水平。结果:两组患者术后FFR、CFR比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高剂量组患者术后IMR显著低于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前CK、CK-MB和CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,低剂量组患者CK-MB和CRP水平显著升高,且显著高于高剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后CK水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:在实施PCI术前,对NSTE-ACS患者预先使用高剂量阿托伐他汀(80→40 mg)可显著改善患者微循环障碍,同时抑制炎症反应。

关键词 急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;阿托伐他汀;剂量

Protective Effects of Different Doses of Atorvastatin Pretreatment on Patients Underwent Percutaneous Coronary Intervention

DING Shenghua, WU Shujuan, ZHENG Lijiao (Dept. of Cardiovascular Internal Medicine, No. 464 Hospital of PLA, Tianjin 300381, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate protective effects of different doses of atorvastatin pretreatment on non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). METHODS: A total of 81 NSTE-ACS patients in a hospital during Jan. 2014-Apr. 2016 were divided into high-dose group (40 cases) and low dose group (41 cases) according to random number table. High-dose group was given Atorvastatin calcium tablet 80 mg 12-24 h

- [2] 何曦冉,王权,姜雷,等.康艾联合顺铂加长春瑞宾化疗方案治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2011,19(12):2437-2441.
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts 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.
- [4] Kinoshita T, Azuma K, Sasada T, *et al.* Chemotherapy for non-small cell lung cancer complicated by idiopathic interstitial pneumonia[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(3):477-482.
- [5] 张建群.吉西他滨联合康艾注射液在30例非小细胞肺癌化疗中的应用观察[J].山东医药,2013,53(31):87-88.
- [6] 明海霞,陈彦文,张帆,等.黄芪多糖联合顺铂处理降低Lewis肺癌移植瘤CD44表达并降低血清IV型胶原蛋白和透明质酸的水平[J].细胞与分子免疫学杂志,2015, 31(7):909-913.
- [7] 赵晓光,宋明霞,徐洁.康艾注射液联合单药化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J].中国医师进修杂志,2013,36(s1):139-140.
- [8] Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez E, *et al.* Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4): 526-534.
- [9] 孙远南,陆明荣,倪慧,等.肺癌患者肺部真菌感染应用伏立康唑联合康艾注射液治疗的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5377-5379.
- [10] 郭玉娇,袁红宇.康艾注射液联合化疗对非小细胞肺癌疗效的Meta分析[J].中国药房,2012,23(35):3350-3353.
- [11] 高卓维,曾少容,黄景彬,等.康艾注射液对鼻咽癌患者外周血T细胞亚群的影响[J].中医研究,2015,28(7):5-7.
- [12] 张云,肖艳林,李贤斌.两种不同化疗方案对NSCLC的疗效和肿瘤标志物水平的影响及作用机制[J].海南医学院学报,2015,21(9):1265-1267.

* 主治医师,硕士。研究方向:心血管疾病。电话:022-84632888。E-mail:dingsh464@sina.com

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-09-16)
(编辑:黄欢)