

论著·临床研究

中老年人肾小球滤过率与急性缺血性脑卒中的关系

张萃萍, 欧阳晓春, 余小骊, 熊文娟, 王艳秋, 马 遥

中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院神经内科, 南昌 330002

[摘要] **目的**·探讨中老年人肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 与急性缺血性脑卒中的发生风险及临床意义。**方法**·回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 6 月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院神经内科的 292 例住院患者的临床资料, 包括性别、年龄、舒张压、体质量指数、吸烟与饮酒史、红细胞计数、头颅影像, 以及血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、GFR、血尿素氮、血尿酸、血肌酐、谷草转氨酶、同型半胱氨酸水平等。按 GFR 水平将患者分为 GFR 正常组与 GFR 偏低组, 比较 2 组患者的临床特征。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 GFR 与急性缺血性脑卒中中发生的关系。**结果**·292 例患者中, GFR 正常组 154 例 (52.74%)、GFR 偏低组 138 例 (47.26%)。采用 χ^2 检验或 t 检验分析的结果显示, 2 组患者的性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、红细胞计数、血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、谷草转氨酶、同型半胱氨酸等指标间差异均无统计学意义, 而年龄、舒张压、GFR、血尿素氮、血尿酸、血肌酐等指标间差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。2 组患者的急性缺血性脑卒中发生率分别为 41.56% (64/154)、59.42% (82/138) ($\chi^2=9.291$, $P=0.002$)。与 GFR 正常组比较, GFR 偏低组患者的急性缺血性脑卒中发生风险 OR (95% CI) 在调整相关危险因素前为 2.06 (1.29 ~ 3.29) ($P=0.002$), 而在调整后为 2.04 (1.01 ~ 4.12) ($P=0.047$)。**结论**·中老年人 GFR 偏低与急性缺血性脑卒中的发生相关。

[关键词] 卒中; 急性缺血性脑卒中; 肾小球滤过率; 多因素 Logistic 回归分析

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.01.012 **[中图分类号]** R743.3 **[文献标志码]** A

Relationship between glomerular filtration rate and acute ischemic stroke in middle-aged and elderly population

ZHANG Cui-ping, OUYANG Xiao-chun, YU Xiao-li, XIONG Wen-juan, WANG Yan-qi, MA Yao

Department of Neurology, No.908 Hospital of the People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Nanchang 330002, China

[Abstract] **Objective**·To explore the occurrence risk and clinical significance of glomerular filtration rate (GFR) level and acute ischemic stroke in middle-aged and elderly population. **Methods**·The clinical data of 292 hospitalized patients in the Department of Neurology at the No.908 Hospital of the People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from Jan. 2016 to Jun. 2018 were retrospectively analyzed, including gender, age, diastolic blood pressure, body mass index, smoking and drinking history, erythrocyte count, brain images, and the level of blood glucose, low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, total cholesterol, GFR, blood urea nitrogen, blood uric acid, serum creatinine, glutamic-oxaloacetic transaminase, homocysteine. According to the GFR level, patients were divided into normal GFR group and low GFR group. The clinical characteristics were compared between two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between GFR level and the occurrence of acute ischemic stroke. **Results**·The number of patients in normal GFR group and low GFR group was 154 (52.74%) and 138 (47.26%), respectively. Chi-square test or t test analysis showed that there was no significant difference in gender, body mass index, smoking history, drinking history, erythrocyte count, blood glucose, low density lipoprotein-cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol, total cholesterol, glutamic-oxaloacetic transaminase and homocysteine between two groups, and significant difference in age, diastolic blood pressure, GFR, blood urea nitrogen, blood uric acid, serum creatinine (all $P<0.05$). The incidence rate of acute ischemic stroke in normal GFR group and low GFR group was 41.56% (64/154) and 59.42% (82/138), respectively ($\chi^2=9.291$, $P=0.002$). Compared with the normal GFR group, the occurrence risk OR (95% CI) of acute ischemic stroke in lower GFR group was 2.06 (1.29~3.29) ($P=0.002$) and 2.04 (1.01~4.12) ($P=0.047$) before and after adjusted the related risk factors. **Conclusion**·The low GFR levels are associated with the occurrence of acute ischemic stroke in middle-aged and elderly population.

[Key words] stroke; acute ischemic stroke; glomerular filtration rate (GFR); multivariate Logistic regression analysis

急性缺血性脑卒中在中老年人群中易发, 常见诱发因素包括高血压、高血脂、糖尿病、房颤等。临床上, 部分患者针对上述因素进行干预后, 仍会有急性缺血性脑卒

中的发生。因此, 探寻其他潜在的诱发因素对中老年人群卒中的防治十分重要。随着年龄的增加, 人体肾功能也随之衰减, 而评估肾功能的重要指标之一即为肾小球滤过率

[基金项目] 南京军区医药卫生课题资助项目 (11MB015) (Medical and Health Project of Nanjing Military Region, 11MB015)。

[作者简介] 张萃萍 (1980—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: zhang19800401@sina.com。

[通信作者] 欧阳晓春, 电子信箱: ouyangxc@yeah.net。

(glomerular filtration rate, GFR)。截至目前,关于 GFR 与急性缺血性脑卒中发生风险的研究极少。基于此,本研究回顾性分析神经内科住院患者的临床资料,探讨 GFR 水平与急性缺血性脑卒中发生之间的关系,为中老年人临床卒中的防治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月—2018 年 6 月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院神经内科的住院患者为研究对象。入组标准:①确诊为急性缺血性脑卒中患者需符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中有关的诊断标准^[1];而非急性缺血性脑卒中患者则为同期住院,临床表现为头晕且经检查显示无脑组织与脑血管器质性损伤。②年龄 50 ~ 75 岁。③完成头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查。④临床资料完整。⑤对该研究知情同意。排除标准:①伴有以下 1 种或多种可诱发急性缺血性脑卒中的疾病,包括高血压、糖尿病、冠心病、房颤、重症肌无力、脑或脊髓肿瘤、脑脓肿等。②既往诊断为腔隙性脑梗死、痛风或肾功能不全,并在入院前已长期服用阿司匹林、阿托伐他汀钙片、别嘌醇或苯溴马隆等影响急性缺血性脑卒中发生与 GFR 水平变化的药物。

本研究共纳入患者 292 例;其中,急性缺血性脑卒中患者 146 例、非急性缺血性脑卒中患者 146 例;男性 166 例、女性 126 例;患者年龄为 51 ~ 74 岁,平均年龄为(64.13±5.75)岁。所有患者入院时,均签署了知情同意书。本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 通过中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院电子病例系统回顾性收集患者资料,基本资料如下:①基本信息,包括性别、年龄、舒张压、体质指数(body mass index, BMI)。②生活习惯,包括吸烟史、饮酒史。③血液指标,包括红细胞计数、血糖。④血脂指标,包括低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-Ch)、总胆固醇(total cholesterol, TC)。⑤肾功能指标,包括 GFR、血尿素氮、血尿酸、血肌酐。⑥肝功能指标,包括谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、同型半胱氨酸

(homocysteine, Hcy)。另外,还需收集患者的影像资料,包括头颅 CT、MRI 等指标,用以辅助诊断患者急性缺血性脑卒中的发生情况。

1.2.2 检测方法 患者入院后,次日早晨经肘静脉取空腹血 4 mL,离心后采集血清 2 mL,采用 BC-2800 迈瑞全自动血液细胞分析仪检测血常规,URIT-8031 分立式全自动生化分析仪检测血糖、血脂、肾功能、肝功能等血液与生化指标,同型半胱氨酸即时检测仪检测 Hcy 水平。根据肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)方程计算患者 GFR,公式如下: $GFR=175 \times \text{血肌酐}^{-1.225} \times \text{年龄}^{-0.178} \times \text{尿氮素}^{-0.170} \times \text{性别}$ (男性=1,女性=0.79)^[2]。BMI 的计算方法如下:体质量/身高的平方。

1.2.3 患者分组 为了验证依据不同 GFR 水平分组时急性缺血性脑卒中发生率变化趋势是否一致,本研究分别按照 GFR 临床正常参考值、统计学三等分法对患者进行分组。临床正常参考值分组:基于患者 GFR 正常值 $\geq 90 \text{ mL/min}$,故将 $GFR \geq 90 \text{ mL/min}$ 定义为 GFR 正常组, $GFR < 90 \text{ mL/min}$ 定义为 GFR 偏低组。统计学三等分法分组:将患者的 GFR 水平由低到高进行排列,采用统计学三等分法分组,分为 GFR 低水平组、GFR 中水平组、GFR 高水平组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对研究数据进行统计分析。定性资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率计算法;正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。结合样本量大小,本研究采用单因素 Logistic 回归分析筛选 $P < 0.2$ 的指标,并将其纳入多因素 Logistic 回归分析法中以探讨 GFR 与急性缺血性脑卒中间的关系。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GFR 正常组与 GFR 偏低组患者资料比较

本研究中,GFR 正常组与 GFR 偏低组患者的性别、BMI、吸烟史、饮酒史、红细胞计数、血糖、LDL-Ch、HDL-Ch、TC、GOT、Hcy 等指标比较,差异均无统计学意义;2 组间年龄、舒张压、GFR、血尿素氮、血尿酸、血肌酐等指标比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 1、表 2)。

表 1 GFR 正常组与 GFR 偏低组患者基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of baseline characteristics of patients in normal GFR group and low GFR group ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 基本信息 | | | | 生活习惯 | | 血液指标 | |
|-----------------|--------------|------------|------------|---------------------------|------------|------------|-------------------------------|---------------|
| | 性别 (女)/n (%) | 年龄 / 岁 | 舒张压 /mmHg | BMI/ (kg/m ²) | 吸烟史 /n (%) | 饮酒史 /n (%) | 红细胞计数 / (×10 ⁹ /L) | 血糖 / (mmol/L) |
| GFR 正常组 (N=154) | 71 (46.10) | 62.29±5.75 | 83.31±6.42 | 25.86±4.38 | 86 (55.84) | 87 (56.49) | 4.69±1.03 | 5.76±0.88 |
| GFR 偏低组 (N=138) | 55 (39.86) | 66.19±5.02 | 85.10±8.29 | 24.97±3.82 | 71 (51.45) | 86 (62.32) | 4.52±1.00 | 5.73±0.90 |
| P 值 | 0.282 | 0.000 | 0.042 | 0.067 | 0.481 | 0.312 | 0.166 | 0.136 |

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 GFR 正常组与 GFR 偏低组患者生化资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of biochemical characteristics of patients in normal GFR group and low GFR group ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 血脂指标 | | | 肾功能指标 | | | | 肝功能指标 | |
|-----------------|------------------|------------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|------------|---------------|
| | LDL-Ch/ (mmol/L) | HDL-Ch/ (mmol/L) | TC/ (mmol/L) | GFR/ (mL/min) | 血尿素氮 / (mg/dL) | 血尿酸 / (μmol/L) | 血肌酐 / (μmol/L) | GOT/ (U/L) | Hcy/ (μmol/L) |
| GFR 正常组 (N=154) | 3.31±0.95 | 1.26±0.33 | 5.39±1.12 | 97.25±5.27 | 5.78±1.54 | 326.00±87.60 | 61.59±10.86 | 24.30±9.67 | 12.63±5.16 |
| GFR 偏低组 (N=138) | 3.26±1.05 | 1.23±0.29 | 5.17±1.14 | 76.19±12.36 | 6.60±2.11 | 372.97±80.42 | 84.72±20.69 | 24.49±9.00 | 12.55±5.20 |
| P 值 | 0.683 | 0.459 | 0.089 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.863 | 0.781 |

2.2 不同分组方法下患者急性缺血性脑卒中发生率比较

依照临床正常参考值对患者进行分组, GFR 偏低组与 GFR 正常组患者的急性缺血性脑卒中发生率分别为 59.42% (82/138)、41.56% (64/154), 2 组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.291$, $P=0.002$)。

依照统计学三等份法对患者进行分组, GFR 低水平组、GFR 中水平组及 GFR 高水平组患者的急性缺血性脑卒中发生率分别为 62.89% (61/97)、40.21% (39/97)、46.94% (46/98), 3 组间比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.530$, $P=0.005$) (表 3)。

表 3 不同分组方法下患者急性缺血性脑卒中发生率比较
Tab 3 Comparison of the incidence rate of acute ischemic stroke in different grouping methods

| 项目 | 按临床正常参考值分组 | | 按统计学三等份法分组 | | |
|--------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| | GFR 偏低组 | GFR 正常组 | GFR 低水平组 | GFR 中水平组 | GFR 高水平组 |
| 患者例数 /n | 138 | 154 | 97 | 97 | 98 |
| GFR/ (mL/min) | 29.15 ~ 89.85 | 90.11 ~ 113.65 | 29.15 ~ 84.87 | 85.40 ~ 94.51 | 94.51 ~ 113.65 |
| 急性缺血性脑卒中发生率 / (n%) | 82 (59.42) | 64 (41.56) | 61 (62.89) | 39 (40.21) | 46 (46.94) |
| P 值 | 0.002 | | 0.005 | | |

2.3 GFR 水平与急性缺血性脑卒中的关系

将常规指标如性别、年龄以及经单因素 Logistic 回归分析筛选出的舒张压、BMI、血糖、TC、血尿酸、血肌酐及血尿素氮等 $P<0.2$ 的指标纳入多因素分析, 进行多因素 Logistic 回归分析研究; 结果显示, 与 GFR 正常组比较, GFR 偏低组患者急性缺血性脑卒中的发生风险 OR (95% CI) 在调整相关诱发因素前为 2.06 (1.29 ~ 3.29) ($P=0.002$), 而调整后为 2.04 (1.01 ~ 4.12) ($P=0.047$) (表 4)。上述结果提示, GFR 偏低可能与急性缺血性脑卒中的发生相关。

表 4 GFR 水平与急性缺血性脑卒中发生关系的多因素 Logistic 回归分析
Tab 4 Multivariate Logistic regression analysis of the relationship between GFR level and the occurrence of acute ischemic stroke

| 指标 | OR (95% CI) | | P 值 |
|-------|-------------|--------------------|-------|
| | GFR 正常组 | GFR 偏低组 | |
| 调整因素前 | 1.0 | 2.06 (1.29 ~ 3.29) | 0.002 |
| 调整因素后 | 1.0 | 2.04 (1.01 ~ 4.12) | 0.047 |

3 讨论

截至目前, 国内外有关 GFR 与急性缺血性脑卒中风险的研究极少。本研究发现, 中老年人群急性缺血性脑卒中风险随着 GFR 的降低而升高, 继而提示 GFR 偏低可能是引发中老年人群急性缺血性脑卒中的一个潜在危险因素。

由于 GFR 的降低常早于肾功能的衰竭, 因此 GFR 可作为预测肾脏疾病的最佳指标, 以反映肾脏的血管损害。GFR 是指单位时间内两肾生成滤液的量。研究^[3]显示, 正常成人的 GFR 为 80 ~ 120 mL/min, 而中老年人群则随着年龄的增加 GFR 逐渐下降, 于 40 岁以后每年下降 1.15 mL/min。本研究结果发现: 与 GFR 正常组比较, GFR 偏低组患者的总体年龄相对较高, 并伴有较高的舒张压以及较高水平的血尿素氮、血尿酸、血肌酐等脂肪、蛋白的代谢产物。因此, 在多因素 Logistic 回归分析中研究

GFR 与急性缺血性脑卒中的发生风险时,将常规指标如性别、年龄以及经单因素 Logistic 回归分析筛选出的舒张压、BMI、血糖、TC、血尿酸、血肌酐及血尿素氮等指标纳入多因素分析,以排除上述因素对研究结果的干扰。经多因素 Logistic 回归分析结果显示,随着 GFR 的下降急性缺血性脑卒中的发生率则逐渐增加;进而说明,肾脏滤过功能的下降会减少体内代谢产物的排泄,加重动脉的僵硬程度,从而增加急性缺血性脑卒中的发生风险。

近年来,国内外已有研究^[4-5]显示,GFR 的降低与急性缺血性脑卒中的发病率、预后以及其他缺血性相关疾病的发生密切相关。首先,GFR 下降可增加急性缺血性脑卒中发病率。Hojs Fabjan 等^[6]研究显示,与肾功能正常的原发性高血压患者比较,肾功能下降患者急性缺血性脑卒中的发病率显著增加;且进一步分析发现,肾功能失代偿可增加无症状性急性缺血性脑卒中发病率。Lee 等^[7]研究发现,临床 GFR 严重下降并发展为轻到中度的慢性肾病患者,其脑卒中发生风险可增加 30%~60%,并且他们的中枢神经影像亚临床脑梗死病灶也显著增多。其次,GFR 下降可以预测急性缺血性脑卒中的远期不良预后^[8]。有研究^[9-10]发现,随着 GFR 的降低患者的急性缺血性脑卒中死亡率、神经功能恶化率、不良转归率均显著提高。第三,GFR 水平与中枢神经其他缺血性疾病的发生相关。GFR 的下降与血管周围间隙扩大、脑深部白质病变均呈负相关,而间隙扩大、白质病变均能阻断中枢神经纤维通路,从而影响患者的高级认知功能、肢体运动与感觉传导、协调功能等。罗洋^[11]的研究显示,GFR 的降低可加剧动脉狭窄的程度,从而促进脑血管相关疾病的发生发展。

目前,有关 GFR 下降可增加急性缺血性脑卒中发生

的机制尚不明确。查阅国内外已有文献,从中总结出可能的机制如下:①从病理生理特点分析,肾功能下降的表现之一即为 GFR 下降,是肾小球和肾小管滤过功能下降的结果,而肾小球和肾小管功能下降的原因则是肾小球毛细血管内皮细胞和肾小管内上皮细胞功能被破坏。肾血管与脑血管的血管解剖结构和功能特点相似,均具有类似的小动脉内膜增厚及透明样变性等病理特点,且二者的血流动力学相似,上述特点决定了肾血管病变与脑血管病变是同步的,因此肾血管的病变能够反映脑血管的病变。基于此,GFR 下降表明肾血管内皮细胞受到损伤,也预示出脑血管内皮细胞的受损与功能下降,从而提示急性缺血性脑卒中的发生及预后的不良^[12-14]。②从免疫学特点分析,GFR 的下降可促进血管免疫炎症反应,包括肾血管与脑血管的炎症反应和氧化应激反应,导致血液循环处于高凝状态;同时,血液中活化的炎症因子可诱导血管内皮细胞损伤进而破坏血-脑屏障,最终导致血管狭窄、血液高凝、血管周围间隙增宽等病理改变,引发急性缺血性脑卒中^[15]。

综上所述,中老年人群 GFR 偏低与急性缺血性脑卒中的发生相关,偏低的 GFR 可能是中老年人群急性缺血性脑卒中的一个潜在危险因素。因此,本研究的发现对于中老年人群急性缺血性脑卒中的防治具有一定的临床意义。虽然本研究为小样本量的观察性研究,但纳入研究的患者既往无肾功能不全、高血压、糖尿病、冠心病及相应药物治疗史,排除了上述疾病与药物对卒中发生风险的影响。随后,本课题组还将采用大样本量、前瞻性的研究设计以及多因素 Logistic 回归分析来论证本次研究的结果,并为中老年人群急性缺血性脑卒中的防治提供依据。

参·考·文·献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [2] 俞翀盟,曹芸,陈凤,等.肾小球滤过率估算方程诊断性能评价[J].上海交通大学学报(医学版),2013,33(11):1496-1500.
- [3] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查:诊断及防治指南[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):28-34.
- [4] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam study[J]. Stroke, 2007, 38(12): 3127-3132.
- [5] 卢涛声,徐珍瑾,王国军,等.慢性肾功能不全对老年急性脑梗死患者远期预后的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(9):934-937.
- [6] Hojs Fabjan T, Penko M, Hojs R. Newer glomerular filtration rate estimating equations for the full age spectrum based on serum creatinine and cystatin C in predicting mortality in patients with ischemic stroke[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52: 67-72.
- [7] Lee SJ, Lee DG. Relationship between kidney dysfunction and ischemic stroke outcomes: albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with the risk of further vascular events and mortality after stroke[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e155939.
- [8] 卢涛声,徐珍瑾,王国军,等.慢性肾功能不全对老年急性脑梗死患者远期预后的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(9):934-937.
- [9] Dong K, Huang X, Zhang Q, et al. A lower baseline glomerular filtration rate predicts high mortality and newly cerebrovascular accidents in acute ischemic stroke patients[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(5): e5868.
- [10] Kim HJ, Kim JK, Oh MS, et al. A low baseline glomerular filtration rate predicts poor clinical outcome at 3 months after acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurol, 2015, 11(1): 73-79.
- [11] 罗洋.基于大数据研究慢性肾脏病与脑卒中的关系[J].中华肾病研究电子杂志,2014,3(6):304-308.
- [12] Lee JG, Lee KB, Jang IM, et al. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 53-59.
- [13] Liu MS, Liao Y, Li GQ. Glomerular filtration rate is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients without thrombolytic therapy[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(14): 1639-1644.
- [14] 程娟,刘晓敏,韩丽珠,等.肾小球滤过率、尿微量蛋白在老年患者脑血管病中的意义[J].中国临床保健杂志,2015(3):257-260.
- [15] Wang Y, Ma H, Yang J, et al. Association between estimated glomerular filtration rate, ankle-brachial index, and recurrent ischemic stroke in a Chinese population of ischemic stroke patients[J]. Vasa, 2013, 42(3): 177-183.

[收稿日期] 2018-09-03

[本文编辑] 邢宇洋

