

腰方肌阻滞对经腹直肠癌根治术术后镇痛效果及T淋巴细胞亚群的影响

叶琦刚 叶克平 王以瑞 盛玲玲 王文伟 许丽华

浙江省台州市第一人民医院麻醉科,浙江台州 318020

[摘要] 目的 探讨腰方肌阻滞对经腹直肠癌根治术术后镇痛效果及T淋巴细胞亚群的影响,为临床提供参考。方法 选择本院2016年5月~2017年11月择期经腹直肠癌根治术患者30例,采用随机数字表法分为腰方肌阻滞组(实验组)和切口局部浸润阻滞组(对照组),每组15例。实验组患者全麻诱导后行超声引导下双侧前外侧路腰方肌阻滞,每侧注射0.375%罗哌卡因20mL,对照组则全麻诱导后切口部位0.375%罗哌卡因40mL进行局部浸润阻滞。观察并记录两组患者的手术时间、失血量、丙泊酚输注总量、有效镇痛时间、术后每12小时舒芬太尼输注量以及术后不同时间点(术后2、6、12、24、36、48 h)静息VAS评分。于麻醉前30 min(T0)、术后2 h(T1)、术后1 d(T2)和术后3 d(T3)抽取静脉血1 mL,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+)。结果 与对照组相比,实验组丙泊酚用量明显少于对照组($P<0.05$);实验组有效镇痛时间明显长于对照组($P<0.01$);实验组在术后0~12 h和12~24 h时间段内舒芬太尼用量明显少于对照组($P<0.05$);实验组在术后6 h和12 h静息VAS评分明显低于对照组($P<0.05$);实验组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+在T2时明显高于对照组($P<0.05$)。与T0比较,T1和T2时两组的CD3+、CD4+、CD4+/CD8+明显低于T0($P<0.05$);T2时对照组CD8+明显低于T0($P<0.05$)。结论 双侧腰方肌阻滞可以明显改善经腹直肠癌根治术患者术后镇痛效果,减轻手术应激对T淋巴细胞的抑制。

[关键词] 腰方肌阻滞;直肠癌根治术;术后镇痛;T淋巴细胞

[中图分类号] R614

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2018)14-0127-05

Effect of quadratus lumborum block on postoperative analgesia and T lymphocyte subsets in the patients receiving transabdominal radical resection of rectal cancer

YE Qigang YE Keping WANG Yirui SHENG Lingling WANG Wenwei XU Lihua

Department of Anesthesiology, Taizhou First People's Hospital in Zhejiang Province, Taizhou 318020, China

[Abstract] Objective To investigate the effect of quadratus lumborum block on postoperative analgesia and T lymphocyte subsets in patients receiving transabdominal radical resection of rectal cancer, so as to provide clinical references.

Methods From May 2016 to November 2017, 30 patients receiving selective radical resection of rectal cancer in our hospital were selected. The random number table was used to divide the patients into quadratus lumborum block group (experimental group) and incision partial infiltration block group (control group), with 15 patients in each group. After induction of general anesthesia, the experimental group underwent ultrasound-guided bilateral anterior lateral quadratus lumborum block. Each side was injected with 0.375% ropivacaine of 20 mL. The control group was induced by general anesthesia and 0.375% ropivacaine of 40 mL was injected for local infiltration block. The surgery time, volume of blood loss, total infusion volume of propofol, effective analgesia time, the amount of sufentanil infusion every 12 hours after surgery and resting VAS scores at postoperative different time points (2, 6, 12, 24, 36, 48 hours postoperatively) were observed and recorded. Venous blood (1 mL) was drawn 30 minutes before anesthesia(T0), 2 hours after surgery(T1), 1 day after surgery(T2) and 3 days after surgery(T3). T lymphocyte subsets were detected by flow cytometry(CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+). **Results** Compared with the control group, the dosage of propofol in the experimental group was significantly less than that in the control group ($P<0.05$); the effective analgesia time in the experimental group was significantly longer than that in the control group ($P<0.01$); the amount of sufentanil in the experimental group was significantly less than that in the control group at 0~12 h and 12~24 h after surgery ($P<0.05$); the resting VAS scores in the experimental group at 6 h and 12 h after the surgery were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$);

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY895)

the levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the experimental group were significantly higher than those in control group at T2 ($P<0.05$). Compared with T0, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ at T1 and T2 in the two groups were significantly lower than those at T0($P<0.05$); at T2, CD8+ in the control group was significantly lower than that at T0($P<0.05$). **Conclusion** Bilateral quadratus lumborum block can significantly improve postoperative analgesia effect in patients receiving radical resection of rectal cancer and reduce the inhibition of T lymphocytes by surgical stress.

[Key words] Quadratus lumborum block; Radical resection of rectal cancer; Postoperative analgesia; T lymphocytes

近年来,我国直肠癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,已快速跃升至全部恶性肿瘤的前五位,手术切除是重要的治疗手段之一^[1]。然而,长时间的手术又可激发应激反应,抑制机体的免疫功能,增加患者术后感染及肿瘤转移的风险^[2]。有研究显示全麻复合神经阻滞可以减少手术的应激反应,影响机体的免疫功能,进而影响肿瘤的治疗和预后^[3]。随着超声技术的不断发展,腰方肌阻滞作为多模式镇痛的一部分,已经广泛应用于腹部外科手术的术后镇痛^[4,5]。目前,腰方肌阻滞对直肠癌根治术免疫功能影响的研究较少,本研究旨在探讨腰方肌阻滞对经腹直肠癌根治术术后镇痛效果及T淋巴细胞亚群的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已获本院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。选择本院2016年5月~2017年11月拟择期经腹直肠癌根治术患者30例。纳入标准:年龄48~75岁,性别不限,体重48~75 kg,身高≥150 cm,体重指数BMI≤35 kg/m²,ASA分级I~II级,经肠镜下病理诊断为直肠癌、无远处淋巴结及脏器转移患者。排除标准:术前严重系统性疾病、免疫功能异常,凝血功能异常、穿刺部位感染及放疗化疗或激素治疗史者;存在肿瘤远处转移或拟经腹肛门联合切口的患者也将排除。采用随机数字表法分为腰方肌阻滞组(实验组)和切口局部浸润阻滞组(对照组),每组15例。

1.2 麻醉方法

术前患者常规禁食8 h禁饮2 h,除抗生素外无其他术前用药。入室后建立静脉通路,常规监测心电、无创血压、氧饱和度,局麻下建立有创动脉监测,监测BIS值。两组均采用静脉快诱导气管内插管全麻,麻醉诱导:丙泊酚(1.5~2)mg/kg,舒芬太尼0.4 μg/kg,顺式阿曲库铵0.2 mg/kg。实验组患者全麻诱导后行超声引导下双侧前外侧路腰方肌阻滞,每侧注射0.375%罗哌卡因(批号:PS05069,AstraZeneca公司,瑞典)20 mL,对照组则全麻后切口部位0.375%罗哌卡因40 mL进行局部浸润阻滞。麻醉维持:瑞芬太尼

0.2 μg/(kg·h),丙泊酚4~8 mg/(kg·h),间断追加顺式阿曲库铵,根据BIS值调节丙泊酚剂量,BIS维持于40~60。术中若血压心率低于基础值的20%,给予麻黄碱5 mg或阿托品0.5 mg静注升高血压或加快心率。

腰方肌阻滞操作如下:患者平卧,局部消毒铺巾,采用EDGE超声仪(SonoSite公司,美国),选用2~5 MHz凸阵探头,置于无菌镜套内,内涂超声耦合剂,探头放置于Petit三角,显示典型的三层腹肌结构,随后逐渐向后移动,追踪腹横肌直到出现腹横肌腱膜,腰方肌通常位于腹横肌腱膜的内侧^[6]。采用平面内技术,穿刺针(贝朗Stimuplex,22G,100 mm)从腹侧向背侧穿刺,将局麻药注射于腰方肌侧面,超声下可见药物在腰方肌与腹横筋膜的交界处扩散表示注射成功^[7]。所有的麻醉操作均由同一位麻醉医生完成。

两组患者术后镇痛均采用博创电子泵行PCIA,药物配为舒芬太尼400 μg,0.9%氯化钠液稀释至200 mL。参数设计为背景剂量2 mL/h,负荷剂量4 mL,单次按压剂量为2 mL,锁定15 min。所有患者当VAS评分(0分为不痛,10分为剧痛)>3分时,开启PCIA。

1.3 观察指标

观察并记录两组患者的手术时间、失血量、丙泊酚输注总量、有效镇痛时间、术后每12小时舒芬太尼输注量以及术后不同时间点(术后2、6、12、24、36、48 h)静息VAS评分。有效镇痛时间定义为局麻药注射至首次开启PCIA的时间。于麻醉前30 min(T0)、术后2 h(T1)、术后1 d(T2)和术后3 d(T3)抽取静脉血1 mL,抗凝后采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+)。所有观察由一位不知分组的麻醉医生进行随访观察记录,检测T淋巴细胞亚群由另一位不知分组的检验技师完成。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件和GraphPad prism5进行分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间资料比较采用成组t检验,组内资料比较采用重复测量方差分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用Fisher确切概率法,镇痛时间采用中位数(95%可信区间)表示,比较采用Kaplan-Meier生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入30例患者,每组15例,所有患者均完成研究。两组患者的性别、年龄、体重、身高差异无统计学意义(表1)。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 男/女 | 年龄(岁) | 体重(kg) | 身高(cm) |
|-----|----|------|-----------|----------|-----------|
| 实验组 | 15 | 10/5 | 66.3±9.6 | 64.7±9.6 | 165.3±6.1 |
| 对照组 | 15 | 11/4 | 61.5±10.3 | 61.7±9.8 | 163.2±6.3 |
| P值 | | 0.17 | 0.20 | 0.40 | 0.37 |

2.2 两组手术时间、出血量及术中丙泊酚用量比较

两组患者的手术时间及术中出血量差异无统计学意义;与对照组相比,实验组丙泊酚用量明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

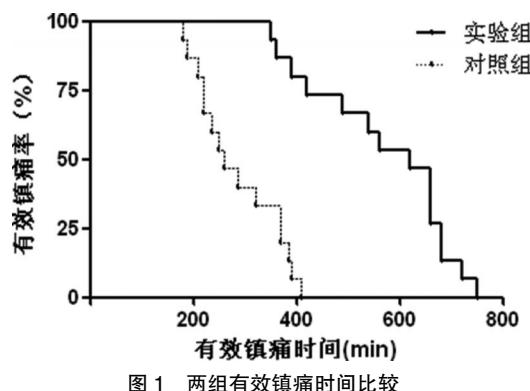
表2 两组手术时间、出血量及术中丙泊酚用量比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 手术时间(min) | 术中出血量(mL) | 丙泊酚用量(mg) |
|-----|----|------------|------------|--------------------------|
| 实验组 | 15 | 165.7±45.2 | 153.3±44.2 | 794.7±114.2 ^a |
| 对照组 | 15 | 161.7±25.0 | 146.7±55.0 | 914.7±113.4 |
| t值 | | 0.30 | 0.37 | -2.90 |
| P值 | | 0.77 | 0.72 | 0.01 |

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 两组有效镇痛时间比较

实验组有效镇痛时间为620 min(529.1~710.9 min),而对照组有效镇痛时间为260 min(195.6~324.4 min)。与对照组相比,实验组有效镇痛时间明显长于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)(图1)。



2.4 两组术后不同时间段舒芬太尼用量比较

与对照组相比,实验组在术后0~12 h和12~24 h时间段内舒芬太尼用量明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组在24~36 h和36~48 h时间段内舒芬太尼用量与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(图2)。

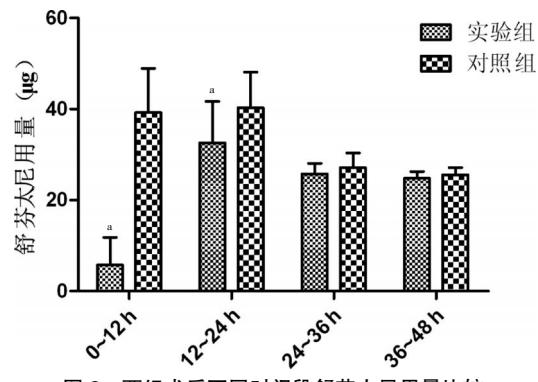


图2 两组术后不同时间段舒芬太尼用量比较

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.5 两组术后不同时间点静息VAS评分比较

与对照组相比,实验组在术后6 h和12 h静息VAS评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组在术后2 h、24 h、36 h和48 h静息VAS评分与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

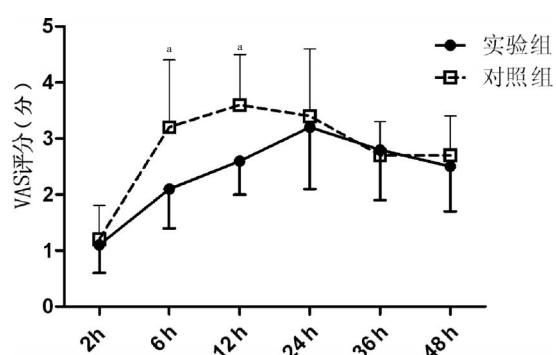


图3 两组术后不同时间点静息VAS评分比较

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.6 两组T淋巴细胞亚群比较

与对照组相比,实验组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+在T2时明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而在T0、T1和T3时差异无统计学意义;CD8+在T0~T3时差异均无统计学意义。与T0比较,T1和T2时两组的CD3+、CD4+、CD4+/CD8+明显低于T0,差异有统计学意义($P<0.05$),而T3时两组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+比较差异均无统计学意义;与T0比较,T2时对照组CD8+明显低于T0,差异有统计学意义($P<0.05$),而T1和T3时两组以及T2时实验组的CD8+比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

直肠癌是目前最为常见的恶性肿瘤之一,手术是肿瘤治疗的重要措施。然而,经腹直肠癌根治术虽为下腹部手术,但是手术时间冗长,手术范围较广,对机体生理的干扰及创伤明显大于一般下腹手术^[8]。手术

表3 两组T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

| 检验指标 | 组别 | n | T0 | T1 | T2 | T3 |
|-----------|-----|----|-----------|------------------------|-------------------------|-----------|
| CD3+ | 实验组 | 15 | 61.7±8.2 | 46.3±6.9 ^b | 47.9±6.3 ^{ab} | 58.6±7.5 |
| | 对照组 | 15 | 62.2±9.1 | 45.6±8.3 ^b | 40.3±8.6 ^b | 59.1±5.2 |
| CD4+ | 实验组 | 15 | 38.6±7.6 | 28.6±7.3 ^b | 26.3±5.6 ^{ab} | 36.9±8.5 |
| | 对照组 | 15 | 37.9±4.9 | 26.9±8.0 ^b | 21.1±4.4 ^b | 35.2±7.1 |
| CD8+ | 实验组 | 15 | 23.5±6.8 | 24.0±5.6 | 22.1±4.4 | 24.3±6.2 |
| | 对照组 | 15 | 25.2±5.2 | 23.9±6.3 | 20.9±7.6 ^b | 25.1±3.4 |
| CD4+/CD8+ | 实验组 | 15 | 1.62±0.31 | 1.17±0.42 ^b | 1.15±0.34 ^{ab} | 1.56±0.48 |
| | 对照组 | 15 | 1.54±0.30 | 1.12±0.31 ^b | 1.03±0.38 ^b | 1.45±0.37 |

注:与对照组比较,^aP<0.05,与T0比较,^bP<0.05

麻醉导致的机体应激又进一步损害机体的免疫功能,对肿瘤患者的治疗及预后产生深远的影响。因此,麻醉技术与肿瘤患者免疫功能的影响成为目前关注的焦点。

近年来,随着快速康复外科(ERAS)理念的不断深入,区域神经阻滞作为多模式镇痛的重要组成部分,越来越受到重视。腰方肌阻滞是一种新兴的神经阻滞技术^[9],目前,已经广泛应用于各类腹部手术围手术期的疼痛管理,并获得良好的效果^[10,11]。本研究通过比较腰方肌阻滞和切口浸润阻滞对经腹直肠癌根治术术后镇痛效果,结果显示腰方肌阻滞术后有效镇痛时间更长,术后舒芬太尼消耗量更少,术后静息VAS评分更低。可能的原因是腰方肌阻滞时药物可通过胸腰筋膜扩散至胸腰椎旁间隙,阻滞范围更加广泛,进而产生更加良好更为持久的镇痛效果^[12,13]。本研究发现腰方肌阻滞组术中丙泊酚用量明显少于切口局部浸润阻滞组,也提示了腰方肌阻滞有效镇痛和节俭全麻药的优势^[14]。另外,本研究结果显示腰方肌阻滞术后有效镇痛时间约为10 h,而Blanco等^[15]比较腰方肌阻滞与腹横肌平面阻滞用于剖宫产产妇术后镇痛效果的研究中发现腰方肌阻滞术后镇痛时间可达48 h,与本研究结果差距较大。可能的原因是研究人群以及研究方法的不同,本研究对象为经腹直肠癌根治术患者,手术创伤较大,术后疼痛明显,因此,术后有效镇痛的时间明显短于一般手术患者。本研究结果发现与切口浸润阻滞相比,腰方肌阻滞术后0~12 h和12~24 h时间段内舒芬太尼用量明显减少,术后6 h和12 h静息VAS评分明显降低,而对术后24 h以后的舒芬太尼用量及术后12 h后的VAS评分无影响,这些结果与Blanco等^[16]的研究结果相似。因此,有一些研究采用腰方肌置管持续输注局麻药用于腹部手术的术后镇痛^[17]。

细胞免疫在抗肿瘤免疫中起重要的作用,T淋巴细胞是细胞免疫中参与免疫应答的核心细胞。其中CD3+代表外周血成熟的T淋巴细胞,协助T细胞受体识别抗原;CD4+代表辅助性T淋巴细胞,辅助B细

胞分化产生抗体及其他细胞参与免疫应答;CD8+表达于抑制细胞与杀伤性T细胞,抑制T细胞增殖和B细胞产生抗体并对靶细胞产生杀伤作用;而CD4+/CD8+间的平衡非常重要,比值的变化反映免疫功能的紊乱^[3]。许多研究已经证明不同的麻醉方法对肿瘤患者T淋巴细胞产生影响,进而影响肿瘤的治疗和预后^[18,19]。目前,有关于腰方肌阻滞对直肠癌根治术患者T淋巴细胞亚群影响的研究较少,本研究结果显示所有患者术后2 h及术后1 d的CD3+、CD4+、CD4+/CD8+均明显低于术前,而术后3 d恢复至术前水平。提示无论是腰方肌阻滞抑或切口局部浸润阻滞,直肠癌根治术后1 d内患者细胞免疫功能均受到明显抑制,术后3 d趋于恢复。与切口局部浸润阻滞组相比,腰方肌阻滞组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+在术后1 d时明显高于切口局部浸润阻滞组。提示腰方肌阻滞可减轻患者手术应激对T淋巴细胞的抑制,改善直肠癌根治术后的免疫功能。其可能的机制是腰方肌阻滞增强了麻醉的镇痛效果,有效减轻了手术应激反应导致的免疫抑制;另外腰方肌阻滞明显节俭了全身麻醉药及阿片类镇痛药的应用,降低了这些药物对机体免疫功能的影响^[20]。

总之,本实验条件下得出,双侧腰方肌阻滞可以明显改善经腹直肠癌根治术患者术后镇痛效果,减轻手术应激对T淋巴细胞的抑制。因本研究为单中心研究,且样本量较小,有待于多中心大样品的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] 李鹏,王拥军,陈光勇,等.中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见[J].中国医刊,2015,2:14-30.
- [2] Hogan BV,Peter MB,Shenoy HG,et al. Surgery induced immunosuppression[J].Surgeon,2011,9(1):38-43.
- [3] 胡永华,王宏志,潘振宇,等.不同麻醉方法对胸部肿瘤患者围手术期T淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞的影响[J].中华麻醉学杂志,2003,23(11):848-849.
- [4] Kadam VR.Ultrasound-guided quadratus lumborum block as a postoperative analgesic technique for laparotomy[J].J Anaesthesiol Clin Pharmacol,2013,29(4):550-552.
- [5] Murouchi T,Iwasaki S,Yamakage M.Quadratus lumborum block:Analgesic effects and chronological ropivacaine concentrations after laparoscopic surgery [J].Reg Anesth Pain Med,2016,41(2):146-150.
- [6] Ueshima H,Otake H,Lin JA. Ultrasound-guided quadratus lumborum block:An updated review of anatomy and techniques[J].Biomed Res Int,2017:2752876.

- [7] 李刚,张建欣.超声引导下腰方肌阻滞对经腹直肠癌根治术后镇痛效果的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(10):987-990.
- [8] Sajid MS,Farag S,Leung P,et al.Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer[J].Colorectal Dis,2014,16(1):2-14.
- [9] Sebbag I,Qasem F,Dhir S.Ultrasound guided quadratus lumborum block for analgesia after cesarean delivery:Case series[J].Rev Bras Anestesiol,2017,67(4):418-421.
- [10] Ksiaz G,Bilal B,Gurkan Y,et al.Quadratus Lumborum Block Versus Transversus Abdominis Plane Block in Children Undergoing Low Abdominal Surgery:A Randomized Controlled Trial[J].Reg Anesth Pain Med,2017,42(5):674-679.
- [11] Ben-David B,Kaligozhin Z,Viderman D.Quadratus lumborum block in management of severe pain after uterine artery embolization[J].Eur J Pain,2018.
- [12] El-Boghdady K,Elsharkawy H,Short A,et al.Quadratus Lumborum Block Nomenclature and Anatomical Considerations[J].Reg Anesth Pain Med,2016,41(4):548-549.
- [13] Elsharkawy H,El-Boghdady K,Kolli S,et al.Injectate spread following anterior sub-costal and posterior approaches to the quadratuslumborum block:A comparative cadaveric study[J].Eur J Anaesthesiol,2017,34(9):587-595.
- [14] Baidya DK,Maitra S,Arora MK,et al.Quadratus lumbo-
- rum block:An effective method of perioperative analgesia in children undergoing pyeloplasty[J].Journal of Clinical Anesthesia,2015,27(8):694-696.
- [15] Blanco R,Ansari T,Girgis E.Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section:A randomised controlled trial[J].Eur J Anaesthesiol,2015,32(11):812-818.
- [16] Blanco R,Ansari T,Riad W,et al.Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for post-operative pain after cesarean delivery:A randomized controlled trial[J].Reg Anesth Pain Med,2016,41(6):757-762.
- [17] Chakraborty A,Goswami J,Patro V.Ultrasound-guided continuous quadratus lumborum block for postoperative analgesia in a pediatric patient[J].A Case Rep,2015,4(3):34-36.
- [18] 周荻,朱兰芳,缪长虹.不同麻醉和术后镇痛方法对大鼠原位肝癌切除术后辅助性T淋巴细胞免疫功能和肿瘤转移影响的比较[J].中华麻醉学杂志,2014,34(1):19-23.
- [19] 王芬,胡臻,周英杰.不同麻醉镇痛方式对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后转归的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(1):34-37.
- [20] 胡超力,王芬,周英杰,等.不同镇痛方式对腹腔镜结直肠癌根治术后早期细胞免疫功能的影响[J].同济大学学报(医学版),2016,37(5):54-57.

(收稿日期:2018-01-19)

(上接第126页)

- [11] Nie Y,Liu Y,Luo Q,et al.Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia:a randomised,placebo-controlled study[J].European Journal of Anesthesiology,2014,31(4):197-203.
- [12] 夏海燕.右美托咪定和丙泊酚用于宫腔镜检查术的效应比较[J].河南科技大学学报(医学版),2015,33(1):35-36.
- [13] 苏小军,李平,郭正刚,侯佚楠.右美托咪定持续输注用

于老年脊柱手术麻醉中的临床观察[J].医学研究杂志,2013,(4):108-111.

- [14] 钟毅,殷永强,蒋柯,等.右美托咪定对青年患者心率变异性的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,(10):953-956.
- [15] 钟毅,高鸿,殷永强,徐世元.右美托咪定对健康自愿者窦房结功能的影响[J].实用医学杂志,2015,(1):119-121.
- [16] 张丽.右美托咪定临床应用初探[D].天津医科大学,2013.

(收稿日期:2018-01-17)