

三种方法治疗糖尿病性黄斑水肿的对比研究

李海辉, 王彦荣, 刘洋, 顾莉莉

延安市人民医院眼科, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 探讨黄斑区格栅样激光光凝(MLG)、雷珠单抗(R)联合 MLG 和曲安奈德(TA)联合 MLG 治疗糖尿病性黄斑水肿(DME)的疗效及安全性。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月收治的 102 例 DME 患者作为研究对象。根据治疗方案的不同,将患者分为 A 组(31 例,36 眼)、B 组(34 例,44 眼)和 C 组(37 例,54 眼)。A、B、C 组分别行 MLG 术、R 联合 MLG 术和 TA 联合 MLG 术。检测 3 组患眼的最小分辨视角的对数值(logMAR)、黄斑中央视网膜厚度(CMT)和眼底荧光渗漏情况;检测 3 组被研究眼对侧正常眼的 logMAR 和 CMT;统计 3 组的不良反应情况。**结果** 3 组治疗后的 logMAR 和 CMT 均明显低于治疗前(P 均 < 0.05);治疗 3 个月时,B 组的 logMAR 和 CMT 均明显低于 C 组($P < 0.05$),A 组无渗漏的构成比在 3 组中最低($P < 0.0167$);治疗 3 个月和 6 个月时,A 组的 logMAR 和 CMT 均明显高于其他两组(P 均 < 0.05);治疗 6 个月时,B 组和 C 组的水肿减轻构成比均明显高于 A 组(P 均 < 0.0167);B 组和 C 组的不良反应总发病率均明显高于 A 组(P 均 < 0.0167)。**结论** MLG、R 联合 MLG 和 TA 联合 MLG 治疗 DME 的疗效均明确,其中以 R 联合 MLG 和 TA 联合 MLG 的疗效更为显著,但联合治疗的不良反应也明显增多。

关键词: 黄斑区格栅样激光光凝; 雷珠单抗; 曲安奈德; 糖尿病; 黄斑水肿

中图分类号: R 587.2 R 774.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)09-1248-04

我国糖尿病发病率逐年增加,其中 10% ~ 25% 的糖尿病患者存在糖尿病性黄斑水肿(DME)^[1]。DME 是糖尿病性视网膜病变的顽固并发症,也是糖尿病患者视力下降甚至丧失的重要原因,严重威胁患者的生活质量^[2-3]。目前虽然有许多学者仍然认为黄斑区格栅样激光光凝(MLG)是治疗 DME 的“金标准”,但鉴于 MLG 破坏视网膜结构等问题,越来越多学者倾向于使用两种方法联合治疗 DME^[1,4]。本研究通过探讨 MLG、雷珠单抗(R)联合 MLG 和曲安奈德(TA)联合 MLG 治疗 DME 的疗效,为 DME 的治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 6 月我院收治的 102 例(134 眼)DME 患者为研究对象,所有患者均经荧光素眼底血管造影(FFA)及光学相干断层扫描等检查确诊和符合纳入研究的标准:(1)黄斑中央视网膜厚度(CMT) $> 400 \mu\text{m}$;(2)FFA 显示黄斑区荧光素渗漏;(3)2 型糖尿病的病史和诊断明确,研究期间血糖稳定,空腹血糖 $< 8 \text{ mmol/L}$;(4)依从性好,能配合完成相关检查和指标记录;(5)DME

病程 < 10 个月;(6)糖尿病视网膜病变 II ~ IV 期。排除标准:(1)屈光间质明显混浊;(2)合并青光眼、葡萄膜炎等影响指标观察的眼病;(3)有激光治疗史及眼内手术史;(4)除糖尿病外,还有其他引起黄斑水肿的疾病;(5)近半年有应用糖皮质激素史;(6)严重的肝肾功能异常或全身疾病。医生详细介绍 MLG、R 联合 MLG 和 TA 联合 MLG 的治疗方法和相应优缺点后,根据患者的意愿采取不同的治疗方案。根据治疗方法的不同分为 3 组:MLG 组(A 组,31 例 36 眼)、R 联合 MLG 组(B 组,34 例 44 眼)和 TA 联合 MLG(C 组,37 例 54 眼)。3 组治疗前的年龄、CMT、病程、眼压、最小分辨视角的对数值(logMAR)等一般情况比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。研究经本院伦理委员会批准,均取得受试患者和家属知情同意。

1.2 方法 (1)A 组行 MLG,采用美国 LIGHTMED 公司的 LIGHTLAS 532 眼底激光治疗仪进行黄斑区“C”型格栅样光凝(分布在距中心凹 $500 \mu\text{m}$ 以外的视网膜),光斑直径为 $100 \sim 200 \mu\text{m}$,曝光时间为 $0.1 \sim 0.2 \text{ s}$,能量为 $100 \sim 300 \text{ mW}$,光凝斑间隔是 1 个光斑直径,共 2 ~ 3 排,产生 I 级光凝斑。(2)B 组行 R 联合 MLG,术前使用氧氟沙星滴眼液(日本参天制药公司)滴眼 3 d,4 次/d。玻璃体腔注射 R 在手术室内进行,患者平卧位,采用盐酸奥布卡因眼液行表面麻醉,使用妥布霉素 + 生理盐水 10 ml 常规冲洗结

表 1 各组的一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	CMT(μm)	糖尿病病程(年)	CMT 病程(月)	眼压(mm Hg)	术前 logMAR
A 组	31	58.12 \pm 7.86	540.56 \pm 89.57	14.76 \pm 10.01	4.41 \pm 1.26	13.58 \pm 2.27	1.04 \pm 0.30
B 组	34	57.26 \pm 8.45	536.54 \pm 80.11	15.84 \pm 9.56	4.00 \pm 1.18	13.32 \pm 2.30	1.04 \pm 0.42
C 组	37	56.71 \pm 8.06	541.77 \pm 91.94	15.29 \pm 9.09	3.89 \pm 1.34	13.41 \pm 2.76	1.03 \pm 0.46

膜囊。用 1 ml 注射器抽取 10 mg/ml 的 R(瑞士诺华公司)0.05 ml 备用,接用 4 号半针头于角膜缘 10 点钟方位处穿刺进入前房吸取 0.05 ml 房水,将备用的 R 从下方距角巩缘后 4 mm 处(7 点钟方位)垂直进针刺入玻璃体腔内后缓慢注入 R,注射完毕后棉签压住进针处,嘱患者保持头高位 4 h。术后根据眼压等情况做相应处理(如术毕涂抗生素眼膏包眼等)。每间隔 1 个月重复注射 1 次,连续 3 次。行 MLG 的时间是注射 R 治疗的 1 个星期前。MLG 的方法同 A 组。(3)C 组行 TA(Bristol Myers Squibb 公司)联合 MLG,玻璃体腔注射 TA 的时间、术前准备、方法、术后处理和疗程均与玻璃体腔注射 R 一样,不同的是每次抽出 0.1 ml 房水和注射 0.1 ml 浓度为 40 mg/ml 的 TA。行 MLG 的方法同 A 组。

1.3 观察指标 在治疗第 1、3、6 个月时各组患眼行 logMAR、CMT、FFA 检测;统计 3 组在治疗 6 个月内出现的不良反应;在治疗 6 个月时检测各组被研究眼对侧正常眼的 logMAR 和 CMT。把 FFA 结果分为三个等级:无荧光渗漏、渗漏明显减轻、荧光渗漏减轻不明显或加重,其中无荧光渗漏 + 渗漏明显减轻视为水肿减轻,而荧光渗漏减轻不明显或加重视为黄斑水肿无改善^[5]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数

据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差检验或两两比较的 q 检验(Newman-Keuls 法)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料以频数和百分率(%)表示,采用行 \times 列表 χ^2 检验及其分割法,以 $\alpha' = 0.0167$ 为检验水准。

2 结果

2.1 3 组各时间点的 logMAR 情况比较 3 组治疗前后的 logMAR 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗 3 个月时,logMAR 在 B 组和 C 组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月时,A 组的 logMAR 与其他两组的差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.2 3 组各时间点的 CMT 情况 3 组治疗后的 CMT 均明显小于治疗前(P 均 < 0.05)。治疗 3 个月时各组的 CMT 均达到最小,其中 B 组的 CMT 在 3 组中最小($P < 0.05$)。治疗 3 个月和 6 个月时,A 组的 CMT 明显大于其他两组(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 3 组各时间点的 FFA 结果 治疗 3 个月时,A 组无渗漏的构成比在 3 组中最低($P < 0.0167$)。治疗 6 个月时,B 组和 C 组的水肿减轻构成比均明显高于 A 组(P 均 < 0.0167)。见表 4。

表 2 3 组各时间点的 logMAR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
A 组	36	1.04 \pm 0.22	0.83 \pm 0.29 ^a	0.77 \pm 0.20 ^a	0.81 \pm 0.28 ^a
B 组	44	1.04 \pm 0.25	0.78 \pm 0.31 ^a	0.56 \pm 0.26 ^{abcd}	0.65 \pm 0.23 ^{abd}
C 组	54	1.03 \pm 0.26	0.82 \pm 0.27 ^a	0.67 \pm 0.24 ^{abcd}	0.69 \pm 0.25 ^{abd}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;相同时间点,与 A 组比较,^b $P < 0.05$,与 B 组比较,^c $P < 0.05$;与同组治疗 1 个月比较,^d $P < 0.05$ 。

表 3 3 组各时间点 CMT 的比较 ($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)

组别	眼数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
A 组	36	540.56 \pm 65.57	389.52 \pm 71.74 ^a	365.67 \pm 69.11 ^a	376.48 \pm 52.11 ^a
B 组	44	536.54 \pm 64.11	357.52 \pm 66.79 ^a	280.66 \pm 60.56 ^{abd}	300.16 \pm 57.26 ^{abd}
C 组	54	541.77 \pm 70.94	364.41 \pm 68.56 ^a	316.66 \pm 64.46 ^{abcd}	325.36 \pm 61.26 ^{abd}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;相同时间点,与 A 组比较,^b $P < 0.05$,与 B 组比较,^c $P < 0.05$;与同组治疗后 1 个月比较,^d $P < 0.05$ 。

表 4 3 组各时间点的 FFA 比较 例(%)

组别	眼数	治疗 1 个月			治疗 3 个月			治疗 6 个月		
		水肿减轻	无渗漏	渗漏明显减轻	水肿减轻	无渗漏	渗漏明显减轻	水肿减轻	无渗漏	渗漏明显减轻
A 组	36	27(75.00)	17(47.22)	10(27.78)	26(72.22)	15(41.67)	11(30.56)	23(63.89)	14(38.89)	9(25.00)
B 组	44	36(81.82)	22(50.00)	14(31.82)	40(90.91)	31(70.45) ^a	9(20.46)	39(88.64) ^a	24(54.55)	15(34.09)
C 组	54	43(79.63)	26(48.15)	17(31.48)	48(88.89)	37(68.52) ^a	11(20.37)	47(87.04) ^a	33(61.11)	11(20.37)

注:与 A 组相比,^a $P < 0.0167$ 。

表 5 3 组不良反应情况比较 例(%)

组别	例数	结膜下出血	眼压升高	白内障加重	假性眼内炎	晶状体浑浊增加	总计
A 组	36	0	0	3(8.33)	0	0	3(8.33)
B 组	44	6(13.64)	5(11.36)	2(4.55)	1(2.27)	0	14(31.82) ^a
C 组	54	7(12.96)	12(22.22)	2(3.70)	1(1.85)	1(1.85)	23(42.59) ^a

注:与 A 组相比,^a $P < 0.0167$ 。

表 6 3 组被研究眼对侧正常眼的术前、术后 logMAR

和 CMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	logMAR		CMT(μm)	
		术前	术后	术前	术后
A 组	26	0.41 \pm 0.49	0.41 \pm 0.53	264.55 \pm 36.69	260.55 \pm 40.11
B 组	24	0.39 \pm 0.51	0.38 \pm 0.47	258.99 \pm 40.01	263.33 \pm 43.11
C 组	20	0.40 \pm 0.52	0.39 \pm 0.49	263.59 \pm 41.71	260.14 \pm 45.76

2.4 3 组不良反应发生情况 各组不良反应经过对症处理后均不影响疗程。各种不良反应的发生率在 3 组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05),但 A 组的不良反应总发病率明显低于 B 组和 C 组(P 均 <0.0167)。见表 5。

2.5 3 组被研究眼对侧正常眼的术前术后 logMAR 和 CMT 比较 3 组被研究眼对侧正常眼的术前术后 logMAR 和 CMT 均变化不大(P 均 >0.05)。见表 6。

3 讨论

与治疗前相比,3 组治疗后的 logMAR 和 CMT 均明显下降,提示 3 种治疗方案均有良好的疗效,但在治疗 3 个月和 6 个月时,B 组和 C 组的 logMAR 和 CMT 均明显低于 A 组,且 B 组和 C 组的 logMAR 和 CMT 在治疗 3 个月内持续明显下降,提示联合治疗较单纯治疗更有优势,其他地区也有类似的报道^[6-7],其原因可能:(1)单纯的 MLG 虽可通过破坏光感受器,把视网膜变薄,损伤色素上皮等手段增加内层视网膜供血,减少血管渗漏和改善局部代谢等使水肿消退和提高视力,但对一些难治性 DME 的疗效差^[4];(2)TA 是人工合成的长效糖皮质激素,其可以通过花生四烯酸途径减少前列腺素的释放和下调血管内皮生长因子(VEGF)的表达,起到稳定血管内皮屏障和抑制眼内新生血管生长等作用,尤其在难治性 DME 中其有效性非常显著,与 MLG 联合后,可弥补 MLG 不足^[1,4];(3)R 是一种新型抗 VEGF 药物,可抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障的通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善水肿的目的,与 MLG 联合后,同样可弥补 MLG 不足^[8];(4)MLG 本身是一种破坏性治疗,其可能加重炎症反应而增强 VEGF 的表达,从而加重 DME 病情,而 TA 和 R 均有抗炎、抑制新生血管生成等作用,可减轻 MLG 这方面的副作用^[9]。

各组的 logMAR 和 CMT 在治疗 3 个月时达到最小,其中 B 组的 logMAR 和 CMT 明显小于其他两组,可能与 VEGF 浓度与 DME 的严重程度相关^[10],VEGF 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化,破坏内皮细胞间的细胞连接,从而增加血管通透性,导致水肿形成^[11],作为抗 VEGF 药物 R 可明显减低 VEGF 的浓度,显著抑制病变血管的渗漏和促进水肿吸收,从而改善患眼视力和减轻水肿有关^[12]。在治疗 6 个月时,B 组和 C 组之间的 logMAR 和 CMT 差异不明显,可能与 TA 的半衰期比 R 长有关。

在治疗 3 个月时,B 组和 C 组的无渗漏构成比均明显比 A 组高,再次提示 B 组和 C 组治疗方案的疗效显著,其原因可能与 DME 有局灶性 DME 和弥漫性 DME 两种类型,而局灶性 DME 以局部微动脉瘤渗漏为主,所以对 MLG 治疗可能较为敏感,弥漫性 DME 存在广泛的视网膜血管损伤,VEGF 和细胞间黏附分子-1 表达上调等机制可能起主要作用,可能通过抗 VEGF 治疗和通过注射 TA 抑制细胞间黏附分子-1 的效果会较好^[13-14],而 B 组和 C 组均采用联合治疗方案,两种类型 DME 均可顾及。在治疗 6 个月时,B 组和 C 组水肿较 A 组明显减轻,提示 B 组和 C 组的疗效均比 A 组持久,其他地区也有类似的报道^[15-16],而无渗漏的构成比此时在 3 组间无显著差异,甚至 C 组的构成比略高于 B 组,其原因可能与治疗 3 个月, R 和 TA 均已停用有关,随着 R 和 TA 在体内浓度的减少和消失,患者病情可能有反复,再者 R 的半衰期约为 9 d,而 TA 的半衰期约为 18.6 d,TA 作用的时间稍长。

B 组和 C 组的总不良反应发生率均明显高于 A 组,而且 B 组和 C 组不良反应的种类也相对较多,其可能与 R 和 TA 均可引起眼压升高、白内障、眼内炎等不良反应有关^[17-19]。值得注意的是,VEGF 也是神经生长因子,少量的 VEGF 可以维护血管的正常生长和神经组织的正常发育,所以干扰 VEGF 的正常表达可能会引起黄斑区视网膜萎缩、黄斑区缺血等并发症,从而导致患者视功能进一步损伤^[13],这应引起眼科临床工作者的注意。各组被研究眼对侧正常眼的术前后 logMAR 和 CMT 均无显著变化,提示 3 种方案均不影响对侧的非治疗眼。Bakbak 等^[20]在研究 R

治疗 DME 的过程中也得出类似的结果。

综上所述,MLG、R 联合 MLG 和 TA 联合 MLG 治疗 DME 均在一定程度上提高患眼视力、减轻水肿程度,且均不影响非治疗眼的视力,其中以 R 联合 MLG 和 TA 联合 MLG 的疗效更为显著,但联合治疗的不良反应率也明显增多。

参考文献

[1] 王星力,黄韵洁,陈晓隆. 糖尿病性黄斑水肿治疗进展[J]. 中国实用眼科杂志,2013,31(5):519-522.

[2] Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Curr Diab Rep*,2012,12(4):346.

[3] Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2011,249(1):15-27.

[4] 许立帅,杨小丽,兰长骏. 曲安奈德联合合格栅样光凝治疗糖尿病性黄斑水肿的临床观察[J]. 激光杂志,2014,35(6):81-83.

[5] 朱晶,吴超琼,鲁铭,等. 中药联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(4):327-330.

[6] 孟王乐,刘雪芳,韩晓冬,等. 玻璃体腔注射曲安奈德联合激光凝治疗糖尿病黄斑水肿疗效观察[J]. 中华眼底病杂志,2012,28(5):517-519.

[7] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*,2011,118(4):615-625.

[8] 王博,吴京,马明,等. 玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析[J]. 眼科新进展,2015,35(3):246-249.

[9] 邹刚,张少弛,容维宁. 黄斑区格栅样光凝在雷珠单抗治疗糖尿病黄斑囊样水肿过程中的应用时机[J]. 宁夏医学杂志,2015,37(5):416-419.

[10] Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*,2013,4(6):151-169.

[11] 姜虎林,韩旭巍,张生奇,等. 玻璃体腔内注射雷珠单抗联合黄斑格栅样光凝治疗糖尿病黄斑水肿[J]. 国际眼科杂志,2014,14(7):1253-1256.

[12] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials; RISE and RIDE[J]. *Ophthalmology*,2012,119(4):789-801.

[13] 刘堃,许迅. 糖尿病黄斑水肿的治疗:富有挑战的未尽探索[J]. 中华眼底病杂志,2013,29(1):1-4.

[14] 王丽丽,张雯,李立婕,等. 贝伐单抗与曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿近期疗效的比较[J]. 中华实验眼科杂志,2011,29(6):559-563.

[15] Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema[J]. *Retina*,2010,30(10):1638-1645.

[16] Kim YT, Kang SW, Kim SJ, et al. Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2012,250(5):679-684.

[17] Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*,2012,96(2):167.

[18] Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2011,249(1):15-27.

[19] 葛嫣然,邵宏超,王林洪,等. 曲安奈德玻璃体腔注射治疗糖尿病性黄斑水肿 17 例[J]. 山东医药,2014,54(39):106-107.

[20] Bakbak B, Ozturk BT, Gonul S, et al. Comparison of the effect of unilateral intravitreal bevacizumab and ranibizumab injection on diabetic macular edema of the fellow eye[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*,2013,29(8):728-732.

收稿日期:2016-04-15 编辑:王国品

(上接第 1247 页)

[5] 张海鹏. 不同剂量伐昔洛韦联合胸腺肽治疗带状疱疹的临床效果和安全性评价[J]. 中国医药导报,2014,11(18):104-106.

[6] 高婷婷,高慈. 伐昔洛韦颗粒联合复方甘草酸苷片治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中国临床研究,2013,26(2):165-165.

[7] Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life[J]. *BMC Med*,2010,8(1):1-13.

[8] Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2010,11(16):2751.

[9] Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2006,6(1):108-113.

[10] Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain[J]. *Eur J Neurol*,2006,13(11):1153-1169.

[11] 宗海军,唐梅. 甲钴胺联合加巴喷丁或普瑞巴林治疗痛性糖尿

病周围神经病变疗效的比较[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(3):210-212.

[12] 张清安,郭卫春. 普瑞巴林辅助治疗坐骨神经痛 30 例[J]. 医药报,2012,31(4):442-443.

[13] Kanodia SK, Singhal KC. A study on efficacy of pregabalin in acute herpetic neuralgia[J]. *Ann Neurosci*,2011,18(4):148-150.

[14] 林孙枝,黄志雄,黄孟华,等. 评价普瑞巴林联合曲马多治疗中重度急性带状疱疹疼痛的临床效果[J]. 中国实用医药,2014,9(33):148-149.

[15] Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies[J]. *Bmc Family Practice*,2010,11(13):627.

收稿日期:2016-05-25 修回日期:2016-06-10 编辑:石嘉莹