

睡眠呼吸暂停综合征与肺高血压*

白 蕾^① 颜 平^① 荆志成^{②△}

摘要:肺高血压是一类以肺血管阻力进行性升高为主要特征,并最终导致右心衰竭甚至死亡的恶性心血管疾病。多种疾病可导致肺高血压,其中第三大类肺高血压与肺部疾病及缺氧有关。已有许多研究得出结论睡眠呼吸暂停综合征是肺高血压的高危因素,但具体发病机制不详。本文目的是结合国外文献阐述睡眠呼吸暂停综合征致肺高血压的发病机制及干预睡眠呼吸暂停综合征对肺动脉高压的影响。

关键词:肺高血压,睡眠呼吸暂停综合征,肥胖低通气综合征

中图分类号:R56 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2013)05-0050-04

Pulmonary Hypertension in Sleep Apnea Syndrome BAI Lei, YAN Ping, JING Zhi-cheng. Suzhou University School of Medicine, Suzhou 215325, China

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a pulmonary vascular disease by stepping up of the pulmonary vascular resistance and finally leads to right heart failure. Many diseases can cause pulmonary hypertension, and group 3, PH due to lung disease and hypoxia. Multiple studies categorize sleep apnea syndrome (SAS) as a risk factor for pulmonary hypertension, but there is limited data on the mechanism of PH in the SAS. The review devote to the causes and mechanisms of PH in SAS and the therapeutic consequences of the presence of PH in SAS patients.

Key Words: pulmonary hypertension, sleep apnea syndrome, obesity hypoventilation syndrome (OHA)

肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是一类以肺血管阻力进行性升高为主要特征,并最终导致右心衰竭甚至死亡的恶性心血管疾病^[1]。多种因素可导致 PH 发生,如先天性心脏病、结缔组织病、高血压及反复血栓栓塞性疾病等。2008 年在美国 Dana Point 召开的世界卫生组织第四届 PH 研讨会中对 PH 临床分类进行了重新修订,并强调了第三大类 PH 不容忽视,即与呼吸系统疾病相关和(或)低氧血症导致的 PH(pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia)。该类 PH 原发疾病主要为常见慢性肺部疾病,包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)以及睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)等。这些疾病都可能通过 PH 而与心血管系统发生密切关联而导致预后不良。本文主要讨论 SAS 和 PH。

1 SAS 的定义

SAS 是一种常见的睡眠呼吸调节障碍性疾病,主要表现为睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停,夜间反复发生低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱。根据中华医学会的诊疗标准,SAS 定义为每晚 7h 睡眠过程中,呼吸暂

停及低通气反复发作 30 次以上,或呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI),即平均每小时睡眠中呼吸暂停加上低通气次数大于或等于 5 次。该疾病根据呼吸暂停时胸腹部运动是否消失可分为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSAS)和混合性睡眠呼吸暂停综合征(mixed sleep apnea syndrome, MSAS),其中 OSAS 最为常见。

SAS 在普通人群中发病率随着年龄增长而逐渐增加,小于 45 岁人群中发病率为 3.2%,45 岁~64 岁人群中为 11.8%,大于 65 岁人群中发病率则高达 23.9%^[2],该疾病发病率因性别不同亦表现出显著差异性,相关数据表明重度 SAS 在 20 岁以上男性健康人群中发病率为 7%~14%,而女性中则为 2%~7%,男性患者显著多于女性患者。且相关文献报道绝经后妇女较绝经前妇女阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSA)发病率增高^[3],激素替代治疗可逆转并减轻 OSA 症状^[4]。此外,肥胖也是一个明确的重要危险因素,体重每增加 10%,AHI 增加约 32%,发生中到重度睡眠呼吸紊乱的可能性增加 6 倍^[5]。综合以上,OSA 更多见于男性、肥胖及 65 岁以上人群^[5]。同时发现 SAS 发病与患者上气道解剖异常、长期大量吸烟、饮酒及服用镇静催眠药物等多个因素相关。

2 SAS 是 PH 发生的高危因素

早在 20 世纪 70 年代~80 年代,即发现 SAS 与高

①苏州大学医学院 江苏苏州 215325

②同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心 上海 200433

*基金项目:上海市教育曙光学者计划,项目编号:10SG25

△通讯作者,E-mail: jingzhicheng@vip.163.com

血压、冠心病等多种心血管疾病病死率显著相关^[6],并得到人们广泛重视。但是 SAS,尤其是 OSAS 与 PH 之间的联系,仍缺乏系统了解与认识。

尽管目前尚缺乏 SAS 患者中 PH 发病率的大型流行病学研究,但既往多项小型研究结果显示 SAS 合并 PH 概率为 17%~42%^[7],肺动脉平均压(mean pulmonary arterial hypertension, mPAP)一般为 25mmHg~30mmHg(1mmHg=0.133kPa),提示 SAS 是导致肺高压发生的关键因素之一。Sajkov 等^[8-9]分别对 27 例和 32 例无心肺疾病合并症的 OSAS 患者使用超声多普勒检查进行筛查,发现其中约 41%和 34%合并 PH。Yamakawa 等^[10]对 37 例无心肺疾病合并症的严重阻塞性通气功能障碍患者进行多普勒超声心动图筛查,发现 21.6%合并 PH。1995 年一项回顾性研究^[7],入选 100 例 OSAS 患者,并行右心导管检查。结果发现 PH 发病率为 42%,在合并慢性阻塞性气流受限患者中发病率更高。该试验入选的研究对象未排除其他肺部疾病,不能充分说明肺动脉压力升高为 SAS 单独引发。2009 年最新的一项研究发现在轻中度 OSAS 合并中度气流受限患者中肺高压发生率达 70%,其中毛细血管后 PH 发生率为 48%;约有 33%患者合并重度 PH(mPAP>40mmHg),且合并 PH 的 OSAS 患者病死率明显增高^[11]。由此可见,PH 在 SAS 患者中较为常见,尤其在慢性气流受限患者中发病率更高,而且 PH 的出现严重影响 SAS 患者的预后。

3 SAS 导致 PH 发病机制

SAS 导致 PH 发病机制尚不明确,近年来多项研究提示 SAS 导致肺动脉压力升高可能与间歇缺氧、肥胖、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)高表达、内皮功能障碍及用力呼吸引发的机械效应、反复夜间觉醒导致的缩血管反射等多种因素相关。

(1)缺氧:缺氧导致的血管收缩反应,是机体为了适应缺氧状况,维持一定肺通气、血流比值而发生的重要调节机制。已有研究显示动物短暂、反复暴露于低氧环境,经过几周可致肺动脉重塑及右室肥大。如果机体长期处于缺氧环境,不断发生肺血管收缩反应可引起肺血管重构,这种重构可由可逆发展为不可逆,最终导致持续性 PH 发生^[12]。早在 1947 年, Motley 等^[13]在研究中入选了 5 例年龄 23 岁~47 岁的男性,其中 1 例为主动脉瓣关闭不全患者,分别于吸入空气和氧含量仅为 10%的混合气体后行右心导管检查。结果发现,在吸入氧含量仅为 10%的混合气体后肺动脉压力及肺血管阻力均有不同程度升高。由此可以推测, SAS 患者睡眠过程中反复发生上气道塌陷、机体长期供氧不足可能是导致肺动脉压力缓慢升高的病理生理基础。Laks 等^[7]发现在 42 例 SAS 合并 PH 患者中,绝大多数患者(85.7%)动脉血气分析提示低氧血症,其余 6 例患者动

脉血氧分压正常(≥ 80 mmHg)。该项研究结果提示缺氧在 SAS 导致肺动脉压力上升过程中起重要作用,但并非是其发生和发展的必要前提,肺动脉压力升高是多种因素共同作用导致的结果。

(2)肥胖:肥胖患者中多个机制可导致肺高压且各个机制之间相互共同作用导致肺高压。已有研究指出肥胖是 OSA 最重要的危险因素,约 40%的肥胖患者合并有 OSA,而 OSA 合并 PH 的概率在 17%~50%^[12]。50%肥胖低通气综合征(obesity hypoventilation syndrome, OHA)患者合并有肺高压^[14]。反复低氧血症、高碳酸血症、酸中毒在肥胖导致肺高压中起到重要的作用;另外严重肥胖导致限制性肺疾病,上呼吸道阻力增加致使胸腔内压力在呼吸周期中大幅度波动,以上两个因素共同作用导致了肺高压^[15]。Bady 等^[16]对 44 例不合并慢性肺部疾病的 SAS 患者进行右心导管检查,发现 27%患者合并毛细血管前 PH。在年龄、性别、身高及吸烟史匹配情况下,有 PH 组患者体重指数明显偏大;建立线性回归模型和多因素分析,显示体质指数与肺动脉平均压力显著相关($r=0.50, P=0.0006$)。Minai 等^[11]入选了 83 例轻、中度 OSAS 合并中度限制性通气功能障碍的患者,结果发现女性、体质指数 ≥ 26 kg/m²、年龄 < 49 岁是 PH 发生独立危险因素。肥胖患者,尤其是颈部肥胖者,颈部脂肪堆积会引起上呼吸道压力改变,更易产生上呼吸道梗阻、睡眠期间气流受限,从而促进 PH 发生与发展。另外肺高压进一步促进 OSA 患者肺功能恶化及增加了病死率,OSA 患者合并肺高压 1 年、4 年、8 年的生存率分别是 93%、75%、43%,较未合并肺高压患者 100%、90%、76%明显降低。

(3)内皮功能障碍及 ET-1 高表达:PH 患者血管内皮功能障碍,ET-1 高表达已被公认是导致肺血管收缩及平滑肌细胞增殖的主要原因^[17]。同时大量临床数据表明内皮素受体拮抗剂波生坦在 PH 治疗中的应用明显改善患者临床症状、运动耐量,提高了生存率^[18]。OSAS 引发的主要急性病理生理过程包括:间歇性缺氧、胸腔内压力变化和反复微觉醒,这三个病理生理过程都有可能触发交感神经兴奋和导致内皮功能障碍及血管内皮损伤。类似于缺血一再灌注损伤,OSAS 中反复发生间歇缺氧可以增加活性氧自由基产生,从而激活氧化应激反应及全身炎症反应,最终导致内皮型一氧化氮生物活性下降。近年来研究发现 SAS 患者中存在内皮细胞修复能力下降及血浆 ET-1 水平升高,循环中 NO 水平下降;且对 SAS 进行干预可以改善内皮功能障碍、降低血浆中 ET-1 前体水平^[19]。这些结果都提示内皮功能障碍、ET-1 高表达可能在 SAS 导致肺高血压的发病过程中起重要作用。

此外, SAS 患者肺动脉压力升高与用力呼吸产生的胸腹腔压力变化、全身静脉回流导致右心负荷增加及

睡眠时反复觉醒交感神经激活引发的全身缩血管反射等多种因素相关。

4 干预 SAS 对肺动脉压力的影响

就目前而言, SAS 的治疗方法主要分为非手术治疗及手术治疗两大类, 而非手术治疗包括体重减少及经鼻持续气道正压通气(nasal-continuous positive airway pressure, nCPAP)。

(1) 体重减少, 已有研究表明适度的体重控制可有效地改善睡眠呼吸障碍并减少睡眠呼吸障碍并发症的发生^[3]。通过各种方法减肥被证明可有效地减少心血管事件发生, 但关于控制体重是否可以降低肺动脉压力仍不清楚, 需要大量研究来证明。

(2) 持续气道正压通气治疗, 是治疗 OSAS 的首选方法。近年来已有多项报道表明通过进行 nCPAP 治疗, 可以有效改善 OSAS 患者血流动力学指标。Sajkov 等^[20]对 22 个 OSAS 患者进行为期 4 个月 nCPAP 治疗, 治疗前后行右心导管检查测定各血流动力学指标评估治疗效果。结果显示 mPAP 由 (16.8 ± 1.2) mmHg 降至 (13.9 ± 0.6) mmHg ($P < 0.05$), 肺血管阻力由 (231.1 ± 19.6) dyn · s · cm⁻⁵ 降至 (186.4 ± 12.3) dyn · s · cm⁻⁵ ($P < 0.05$)。Alchanatis 等^[21]入选了 29 个无心肺合并症的 OSA 患者, 给予 CPAP 治疗 6 周, 治疗前后行脉冲多普勒超声心动图评估, 平均肺动脉压由 (25.6 ± 4.0) mmHg 降至 (19.5 ± 1.5) mmHg ($P < 0.001$)。另一项前瞻性、单中心研究^[22]入选 23 例不合并心肺疾病的 OSAS 患者, 给予 nCPAP 治疗 12 周, 治疗前后行超声心动图检查进行评估。共 21 位患者完成整个试验, 结果显示经过 nCPAP 治疗, 超声心动图测得肺动脉收缩压由基线状态 (28.9 ± 8.6) mmHg 降至 (24.0 ± 5.8) mmHg ($P < 0.0001$), PH 发生率由 38% 降至 14% ($P = 0.001$)。除此之外, 亦有临床个案报道使用变压双水平自动呼吸机(adaptive servo-ventilation, Autoset CS)治疗 CSAS 可降低患者肺动脉压, 改善难治性心力衰竭症状^[23]。但由于病例偏少, 以上研究均有限制性, 仍需大规模随机临床数据来明确 CPAP 治疗对肺高压临床症状的长期改善。

(3) 上呼吸道外科手术也是一种治疗 OSAS 的选择, 包括颌前移术(maxillomandibular advancement, MMA)、咽部手术如腭垂腭咽成形术(uvulopharyngopalatoplasty, UPPP)、激光辅助腭垂腭咽成形术(laser assisted uvulopalatoplasty, LAUP)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)及多层次、分阶段手术等。目前文献主要集中在病例分析, 缺乏对照试验及术前评估和术后随访。另外外科手术是否可改善肺血流动力学指标仍不清楚, 尚需临床研究来证实。

SAS 导致的 PH 一般不太严重, 肺动脉平均压及肺血管阻力较低, 通过干预 SAS 即能得到很好的控制,

尚无靶向治疗药物用于其治疗的报道。

5 SAS 常与 PH 合并存在

最新发表的美 REVEAL 注册登记研究^[24]共纳入美国 54 个研究中心, 2 525 例第一大类肺动脉高压患者。研究发现 2 438 例成人肺动脉高压患者中, 合并 SAS 比率为 21.0%, 其中 SAS 在特发性肺动脉高压患者的发生率为 26.6%, 在其他继发性因素导致的肺动脉高压患者中发生率为 15.9%。由此可见, SAS 是 PH 常见合并症。同时, Brown 等^[25]对 REVEAL 注册登记研究结果进一步分析, 发现合并 SAS 是影响 PH 患者延期诊断及治疗的一个独立危险因素。

2008 年, 一项关于 PH 患者并发 SAS 研究显示多数 PH 患者合并 CSAS; 45% PH 患者呼吸暂停低通气指数大于 10 次/h, 提示出现中度以上睡眠呼吸暂停; 39% 患者中枢性睡眠呼吸暂停事件大于 10 次/h; 42% 患者睡眠中出现潮式呼吸时间占整个睡眠时间的 1/10^[26]。但是与其他 SAS 患者不同, PH 合并 SAS 患者白天嗜睡表现不明显, 很难发现其夜间睡眠质量不佳, 此研究提倡在 PH 患者中应该常规行多导联睡眠呼吸监测进行筛查。Prisco 等^[27]入选了 25 例 SAS 合并 PH 患者, 通过多导睡眠呼吸监测测定总睡眠时间(total sleep time, TST)、血氧饱和度低于 90% 的占总睡眠时间百分比(T90%)、AHI 等指标。发现睡眠呼吸暂停、低通气在 PH 患者中常伴随出现, 且对患者进行 SAS 常见症状、体征及日常血氧饱和度的评估并不能有效预测该病发生。最终建立多重线性回归模型显示肺动脉平均压与 AHI、T90%、总睡眠时间密切相关: $mPAP = 22.0 + 0.150 \times T90\% + 0.296 \times AHI + 0.036 \times TST$ ($P < 0.05$)。

6 总结

SAS 与 PH 之间存在密切联系。SAS 患者中 PH 普遍发生, 尤其合并慢性气流受限者发病率更高; 对 SAS 进行干预治疗可以有效降低肺动脉压和肺血管阻力而改善患者临床症状。此外, SAS 常与 PH 合并存在, 是导致 PH 患者延期诊断及治疗的独立危险因素。2004 年美国胸科医师学院(the american college of chest physicians, ACCP)肯定了 SAS 患者行右心导管检查及 PH 患者治疗睡眠呼吸障碍问题的重要性; PH 患者需筛查睡眠呼吸紊乱性疾病; 对于高度怀疑合并 SAS 的 PH 患者, 应进行多导联睡眠呼吸监测以明确; 对于确定合并 OSAS 的 PH 患者, 应给予持续呼气末正压通气治疗(证据水平: C)^[14]。

总之, SAS 和 PH 紧密相关, 对 PH 患者进行睡眠呼吸评估应纳入常规检查项目; 对于有心力衰竭症状的 SAS 患者进行右心导管检查同样非常必要。

参考文献

[1] Rubin L J. Primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med,

- 1997,336(2):111-117.
- [2] Bixler E O, Vgontzas A N, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity[J]. Am J Respir Crit Care Med,1998,157(1):144-148.
- [3] Young T, Peppard P E, Gottlieb D J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(9):1217-1239.
- [4] Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,167(9):1186-1192.
- [5] Peppard P E, Young T, Palta M. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing[J]. JAMA,2000,284(23):3015-3021.
- [6] Peppard P E, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [J]. N Engl J Med,2000,342(19):1378-1384.
- [7] Laks L, Lehrhaft B, Grunstein R R, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea[J]. Eur Respir J,1995,8(4):537-541.
- [8] Sajkov D, Cowie R J, Thornton A T, et al. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med,1994,149(2 Pt 1):416-422.
- [9] Sajkov D, Wang T, Saunders N, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,159(5 Pt 1): 1518-1526.
- [10] Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. Psychiatry Clin Neurosci,2002,56(3):311-312.
- [11] Minai O A, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Cardiol,2009,104(9):1300-1306.
- [12] Sajkov D, McEvoy R D. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis,2009,51(5):363-370.
- [13] Motley H L, Courmand A, Werko L, et al. The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man[J]. Am J Physiol,1947,150(2):315-320.
- [14] Atwood C W Jr, McCrory D, Garcia J G, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest,2004,126(1 Suppl): 72S-77S.
- [15] Friedman S E, Andrus B W. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms[J]. J Obes,2012,2012: 505274.
- [16] Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome[J]. Thorax, 2000,55(11):934-939.
- [17] Budhiraja R, Tuder R M, Hassoun P M, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Circulation,2004,109(2): 159-165.
- [18] Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2006,27(5):589-595.
- [19] Kohler M, Stradling J R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea[J]. Nat Rev Cardiol,2010,7(12):677-685.
- [20] Sajkov D, Wang T, Saunders N A, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea [J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(2):152-158.
- [21] Alchanatis M, Tourkouris G, Kakouris S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics[J]. Respiration,2001,68(6):566-572.
- [22] Arias M A, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study[J]. Eur Heart J,2006,27(9):1106-1113.
- [23] Ono H, Fujimoto H, Kobayashi Y, et al. Sleep apnea syndrome: central sleep apnea and pulmonary hypertension worsened during treatment with auto-CPAP, but improved by adaptive servo-ventilation[J]. Intern Med,2010,49(5):415-421.
- [24] Badesch D B, Raskob G E, Elliott C G, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry [J]. Chest,2010,137(2):376-387.
- [25] Brown L M, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry[J]. Chest,2011,140(1):19-26.
- [26] Ulrich S, Fischler M, Speich R, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension [J]. Chest, 2008,133(6):1375-1380.
- [27] Prisco D L, Sica A L, Talwar A, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing[J]. Sleep Breath,2011,15(4):633-639.
- 作者简介:白蕾(1985-),女,山西太原人,硕士研究生,研究方向:慢性肺病相关肺高血压。
通讯作者:荆志成(1971-),男,山东海阳人,主任,博士,研究方向:肺动脉高压与肺栓塞。
收稿日期:2013-04-01
修回日期:2013-04-29 (责任编辑:于 磊)

(上接第 49 页)司法鉴定的医生要对肇事者和患者晓之以理,动之以情,要从法医学角度出发,医生、肇事者和受伤者三方站在同一立场,了解医学,做出正确的抉择。

参 考 文 献

- [1] 杨士强,郭 新. 眶下壁骨折后下直肌麻痹的手术治疗[J]. 中国实用眼科杂志,2011,29(3):275-277.
- [2] Chang S H, Philip L C, Yasaman M, et al. Use of Lorenz titanium implants in orbital fracture repair [J]. Ophthal Reconstr Surg, 2009,25(2):119-122.
- [3] 李伦昊,肖彩霞,范先群. 钛合金材料在眼眶骨缺损修复中的应用 [J]. 中国实用眼科杂志,2011,19(5):432-434.

- [4] 杨秉辉. 临床决策的立场[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2009,30(6):2-3.
- [5] 赵芹芳,李万海,郭庆生. 眶下壁骨折误诊上颌窦息肉一例[J]. 中国实用眼科杂志,2011,29(4):411.
- [6] 杜治政. 论新的医学人文观[J]. 医学与哲学:人文社会医学版, 2008,29(7):8-14.

作者简介:傅波(1960-),女,吉林四平人,副主任医师,研究方向:眼科临床医学。

收稿日期:2013-03-12

修回日期:2013-04-22

(责任编辑:高 峰)