

# 槐耳颗粒联合吡柔比星介入治疗乙型肝炎肝癌患者的临床疗效

王冠蕾 富大智 王本刚

(中国医科大学附属第一医院肝胆外科 沈阳 110031)

**摘要** 目的: 观察槐耳颗粒联合吡柔比星介入治疗乙型肝炎病毒(HBV) DNA阴性的乙型肝炎肝癌患者的临床疗效并记录其不良反应。方法: 选取2012年2月至2016年2月(随访时间为1年)在中国医科大学附属第一医院肝胆外科住院符合临床研究标准的HBV DNA阴性的肝癌患者120例(完成临床研究且临床资料数据可靠的96例),随机分为干预组与对照组,每组60例。对照组给予介入治疗(盐酸吡柔比星+超液化碘油)+替恩卡韦(抗病毒治疗)+常规保肝治疗;干预组在对照组的基础上给予槐耳颗粒治疗,2组均连续治疗6个月。治疗后比较2组的临床疗效、HBV DNA定量、肝酶、免疫学指标。结果: 治疗后干预组近期及远期临床疗效均优于对照组( $P < 0.05$ ),治疗前2组的肝酶、HBV DNA定量、免疫学指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后2组的肝酶、HBV DNA定量较治疗前有所降低( $P < 0.05$ ),且干预组低于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后2组的免疫学(细胞免疫、体液免疫)指标均优于治疗前( $P < 0.05$ ),且干预组优于对照组( $P < 0.05$ )。2组治疗中均出现白细胞降低、血小板计数降低、恶心、呕吐等不良反应。结论: 槐耳颗粒联合介入治疗能很好的提高乙型肝炎肝癌的临床疗效,且不良反应少。

**关键词** 槐耳颗粒; 介入治疗; 乙型肝炎; 肝癌; 临床疗效

## Clinical Efficacy Analysis of Huaier Granule Combined with Interventional Treatment on Patients with HBV DNA-negative Hepatitis B

Wang Guanlei, Fu Dazhi, Wang Bengang

(Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of Huaier granule combined with interventional treatment on patients with HBV DNA-negative Hepatitis B and record the adverse reaction. **Methods:** A total of 120 liver cancer patients with HBV DNA-negative Hepatitis B were randomly divided into intervene group and control group, with 60 patients in each group. Control group received intervention, percutaneous puncture of femoral artery, then injected Pirarubicin hydrochloride for injection + lipiodol in parent artery until blood stagnation + antiviral (entecavir), and also conventional liver protection therapy was conducted; intervene group additionally received Huaier granule for continuous 6 months. Clinical efficacy, HBV DNA quantification, and liver function indexes in the two groups were compared. **Results:** After treatment, short and long-term clinical efficacy in observation group was significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). Before the treatment, there were no significant differences in HBV DNA quantification and liver function ( $P > 0.05$ ). After treatment, the HBV DNA quantification and liver function were both lower than before treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the HBV DNA quantification and liver function were lower in the intervene group than control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the cell-mediated immunity and humoral immunity were both better than before treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the cell-mediated immunity and humoral immunity were better in the intervene group than control group ( $P < 0.05$ ). During the treatment, reducing leucocyte and platelet, nausea, vomit, etc. were occurring in both groups. **Conclusion:** Huaier granule combined with interventional treatment on patients with HBV DNA-negative Hepatitis B can improve the clinical efficacy, with less side effects.

**Key Words** Huaier granule; Interventional treatment; Hepatitis B; Liver cancer; Clinical efficacy

中图分类号: R289.5; R735.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.009

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)通过侵袭肝细胞DNA而诱导肝细胞损伤,其病毒感染率可以达到60%~70%,我国乙型肝炎发病率较高,因此,是诱发肝癌的重要因素<sup>[1-2]</sup>。乙型肝炎合并肝癌

在发病早期临床症状不明显,但是,随着肿瘤细胞的转移,可出现腹胀、肝疼、消瘦等临床表现。肝动脉栓塞化疗(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)目前仍是有效治疗手段,该治疗方案具有微

基金项目: 辽宁省科学技术基金(20170541001)

作者简介: 王冠蕾(1982.03—),女,本科,医师,助教,研究方向: 肝癌治疗, E-mail: 2552983611@qq.com

通信作者: 富大智(1980.12—),男,博士,副教授,副主任医师,研究方向: 肝癌治疗, E-mail: asg178@sina.com

创、损伤小的特点,但是,仍不能抑制肿瘤细胞扩散,也不能降低肝肾衰竭的发生率<sup>[3]</sup>。替恩卡韦是一种新型的抗病毒药物,既往临床研究已经证实该药能抑制 HBV DNA 进行复制,抑制肿瘤转移<sup>[4]</sup>。槐耳颗粒是一种已经广泛应用于肝癌介入治疗术后的辅助性用药,有很好的临床疗效<sup>[5]</sup>。但是,既往对槐耳颗粒在乙型肝炎肝癌中的辅助治疗还未有报道。本研究采用槐耳颗粒联合 TACE 治疗乙型肝炎肝癌,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2016 年 2 月(随访时间为 1 年)在我院肝胆外科住院的 120 例(完成临床研究且临床资料数据可靠的患者 96 例,且所有患者均为第 1 次接受 TACE 治疗)HBV DNA 阴性的肝癌患者,按照入组先后顺序分为对照组和干预组,2 组均为 60 例,最后顺利完成完成临床研究且数据可靠干预组 49 例、对照组 47 例。2 组年龄 33~72 岁,体重指数 23~26 kg/m<sup>2</sup>,顺利完成研究的 2 组在性别、年龄、病理分期与分型、淋巴细胞浓度、免疫球蛋白水平等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组治疗前一般资料比较 [例(%) ]

项目	对照组(n=47)	干预组(n=49)	t/χ <sup>2</sup>	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	55.23 ± 8.43	55.76 ± 9.32	0.658	0.383
性别[例(%)]			0.000	0.997
男性	24(51.06)	25(51.02)		
女性	23(48.94)	24(48.98)		
临床分期[例(%)]			0.002	0.962
ⅢB 期	29(61.70)	30(61.22)		
Ⅳ期	18(38.30)	19(38.78)		
分化程度[例(%)]			0.172	0.917
高分化	23(48.94)	26(53.06)		
中分化	17(36.17)	16(32.65)		
低分化	7(14.89)	7(14.29)		
Karnofsky	67.54	67.82	0.629	0.392

1.2 诊断标准 经病理诊断确诊(典型的影像学表现以及甲胎蛋白 $\geq 500$  ng/mL)为肝细胞癌患者。

1.3 纳入标准 1) 经病理诊断确诊(典型的影像学表现以及甲胎蛋白 $\geq 500$  ng/mL)为肝细胞癌患者; 2) 肝功能 Child-pugh 分级为 A 级、B 级; 3) Karnofsky 评分 $\geq 60$  分。

1.4 排除标准 1) Karnofsky 评分 $< 60$  分; 2) 合并严重慢性病; 3) 混合细胞性肝癌; 4) 合并其他恶性肿瘤; 5) 存在大量腹水; 6) 出现中枢神经系统的广泛性转移; 7) 有重要血管及其神经侵蚀。

1.5 脱落与剔除标准 1) 依从性较差; 2) 中途放弃治疗或失访。

1.6 治疗方案 对照组在接受介入治疗前禁食水 4 h,行相关实验室检查(血常规、凝血、肝肾功能、尿常规、心电图),穿刺前对患者的腹股沟处皮肤进行严格消毒,经股动脉穿刺进行造影检查,根据即时动脉造影检查选择插管动脉,将注射用盐酸吡柔比星+超液化碘油注入肿瘤相应供血动脉,至肿瘤供血动脉血流完全停止(4~6 周进行 1 次介入治疗,连续治疗 6 个月),同时给予常规保肝+抑酸治疗+恩替卡韦片抗病毒(1 mg/d,连续用药 6 个月)。干预组在对照组的基础上给予槐耳颗粒(20 g/次,3 次/d)。对所有患者进行电话随访(1 次/周),门诊随访,每 2~4 周 1 次。最终完成临床研究的 96 例,对照组 47 例(因经济原因退出试验 8 例,失访 5 例)、干预组 49 例(因经济原因退出试验 7 例,失访 4 例)。电话随访由专业的护士进行,且指导患者本人及其家属记录不良反应。本临床研究经过中国医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准后,所有参加研究的医护人员及其患者本人(包括其家属)均充分了解对本研究,告知患者本人及其家属可能存在的风险,所有参与人员(患者本人、患者家属、医护人员)均签署知情同意书。

### 1.7 观察指标

1.7.1 HBV DNA 定量 采用 DNA 定量试剂盒进行检测。

1.7.2 细胞免疫指标检测 抽取患者静脉血,用淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离外周血中有核细胞,外周血中有核细胞染色标记 30 min,溶血 10 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,用磷酸缓冲盐溶液(Phosphate Buffer Saline,PBS)冲洗 2 次,随后上机检测,并采用 Cellquest 软件进行样本检测,所取标本均在 1 周内测定。

1.7.3 体液免疫指标检测 治疗前及治疗结束后 8 d 抽取静脉血 5 mL,注入玻璃试管中,静置 10 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清在 -70 ℃超低温冰箱内保存待测,用免疫散射比浊法检测免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA),操作过程严格按照试剂盒说明进行,所取标本均在 1 周内测定。

1.8 疗效判定标准 近期临床疗效指标:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)、病变进展(PD),CR+PR 是客观有效率(ORR);CR+PR+SD 是疾病控制率(DCR),治疗过程中行影像学追踪检查及其临床症状进行疗效评定<sup>[6]</sup>。CR:肿瘤全部消失且保持时间 $> 4$  周;PR:癌灶最大直径与最大垂直乘积降低 $< 50\%$ 或增加 $< 25\%$ ;PD:癌灶两径乘积

增加 ≥ 25% (有可能出现新的转移灶)<sup>[7]</sup>。Child-Pugh 评分方案: 手术危险度低, 预后较好, 2 年生存率为 85%~100% (5~6 分); 中等手术危险度, 2 年生存率为 60%~80% (7~9 分); 手术高危, 2 年生存率为 35%~45% (≥10 分)<sup>[8]</sup>。以上评估由我科室专业护士进行评估与记录。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对所有数据进行分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后采用配对样本 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗后干预组近期临床疗效优于对照组, 但差异无统计学意义 ( $U = 0.573$ ,  $P = 0.442$ ), 但治疗后干预组远期临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 2.658$ ,  $P = 0.021$ )。见表 2、表 3。

表 2 2 组近期临床疗效比较 [例 (%) ]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组 ( $n = 47$ )	4 (5.00)	19 (40.43)	15 (31.91)	9 (19.15)	23 (48.94)	38 (80.85)
干预组 ( $n = 49$ )	5 (9.52)	20 (40.82)	17 (34.69)	7 (14.29)	25 (51.02)	42 (85.71)
$U/\chi^2$		0.587		0.042	0.409	
$P$		0.437		0.838	0.523	

表 3 2 组远期临床疗效比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)

组别	无进展生存时间
对照组 ( $n = 47$ )	2.23 ± 0.43
干预组 ( $n = 49$ )	2.87 ± 0.35
$t$	2.658
$P$	0.021

2.2 2 组不良反应比较 2 组主要不良反应为白细胞降低、血小板减少、恶性呕吐; 对照组白细胞降低 (33 例, 70.21%)、血小板减少 (16 例, 34.04%)、恶性伴呕吐 (8 例, 17.02%); 观察组白细胞降低 (35 例, 71.43%)、血小板减少 (19 例, 38.78%)、恶性伴呕吐 (9 例, 18.37%)。TACE 后的主要不良反应为

腹痛 (78 例, 81.25%)、肝周血肿 (6 例, 6.25%), 介入过程中未出现肝衰竭患者。

2.3 2 组 HBV DNA 定量及 Child-Pugh 评分比较 治疗前 2 组的 HBV DNA 定量及 Child-Pugh 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后 2 组的 HBV DNA 定量及 Child-Pugh 评分均较治疗前有所降低, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗后干预组的 HBV DNA 定量及 Child-Pugh 评分均低于对照组, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组 HBV DNA 定量及 Child-Pugh 评分比较

组别	HBV DNA (拷贝/mL)	Child-Pugh 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)
对照组 ( $n = 47$ )		
治疗前	6.21 ± 1.34	9.03 ± 1.73
治疗后	5.37 ± 1.21*	8.25 ± 1.94*
干预组 ( $n = 49$ )		
治疗前	6.18 ± 1.23	8.94 ± 1.64
治疗后	4.21 ± 1.34* $\Delta$	6.54 ± 2.12* $\Delta$

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

2.4 2 组细胞免疫及体液免疫比较 2 组外周血清 CD<sub>3</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>56</sub>/CD<sub>3</sub>、CD<sub>16</sub>/CD<sub>3</sub>、IgG、IgM、IgA 较治疗前有所升高 ( $P < 0.05$ ), CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>、CD<sub>4</sub> 较治疗前减低 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组外周血清 CD<sub>3</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>56</sub>/CD<sub>3</sub>、CD<sub>16</sub>/CD<sub>3</sub>、IgG、IgM、IgA 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>、CD<sub>4</sub> 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5、表 6。

## 3 讨论

肝细胞癌是发病率第 2 位 (第 1 位为胃癌) 的消化系统恶性肿瘤, 2007 年美国癌症协会调查显示全球新发肝癌 711 000 例 (80% 在发展中国家, 而我国占 55%), 且死亡率高居所有恶性肿瘤的第 3 位, 因为我国的乙型肝炎发病率很高, 因此我国乙型肝炎肝癌占多数, 具有发展较快、易复发的特点, 给治疗带来了很大的难度<sup>[9-11]</sup>。手术、放疗和化疗是治疗原发性肝癌的 3 大方法, 但是这 3 种治疗均不能单独应用来控制肿瘤的发生发展, 晚期肝癌确诊后的中位生存期仅有 2~4 个月, 因此目前多倾向于联合

表 5 2 组细胞免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	CD <sub>3</sub>	CD <sub>4</sub>	CD <sub>8</sub>	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	CD <sub>56</sub> /CD <sub>3</sub>	CD <sub>16</sub> /CD <sub>3</sub>
对照组 ( $n = 47$ )						
治疗前	55.65 ± 7.76	24.32 ± 4.21	27.73 ± 4.32	0.87 ± 0.14	6.45 ± 1.18	14.58 ± 2.21
治疗后	59.37 ± 9.43*	21.87 ± 3.43*	32.32 ± 5.32*	0.68 ± 0.12*	7.72 ± 1.42*	15.43 ± 2.43
干预组 ( $n = 49$ )						
治疗前	55.54 ± 9.43	24.32 ± 5.32	27.43 ± 5.32	0.91 ± 0.12	6.44 ± 0.86	14.23 ± 3.43
治疗后	67.24 ± 11.23* $\Delta$	21.54 ± 5.32* $\Delta$	39.43 ± 6.32* $\Delta$	0.54 ± 0.12* $\Delta$	11.27 ± 2.51* $\Delta$	24.34 ± 4.43* $\Delta$

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

表 6 2 组体液免疫功能比较( $\bar{x} \pm s$  g/L)

组别	IgG	IgM	IgA
对照组 (n = 47)			
治疗前	11.62 ± 2.32	1.26 ± 0.23	2.34 ± 0.43
治疗后	12.67 ± 2.43*	1.39 ± 0.24*	2.68 ± 0.31*
干预组 (n = 49)			
治疗前	11.94 ± 2.43	1.21 ± 0.21	2.37 ± 0.44
治疗后	15.67 ± 2.34* $\Delta$	1.54 ± 0.25* $\Delta$	2.82 ± 0.35* $\Delta$

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较, $\Delta$ P<0.05

治疗<sup>[12-14]</sup>。介入治疗是中晚期乙型肝炎肝癌的首选治疗方案,控制癌灶扩散作用较好,延长患者的生存期,治疗过程中如果出现乙型肝炎病毒激活能导致机体免疫力降低而降低治疗效果。因此,治疗过程中采用抑制 HBV 复制的同时给予增强机体免疫力的药物成为了乙型肝炎肝癌治疗的新方案<sup>[10,15-16]</sup>。恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,通过抑制病毒多聚酶来发挥抗病毒功效,抑制肿瘤的作用主要通过以下 3 点完成:1) 抑制 mRNA 逆转录;2) 转变成三磷酸盐后与 HBV 多聚酶底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷酸对抗而阻止了 HBV 多聚酶启动;3) 阻滞 HBV DNA 正链的形成<sup>[17-18]</sup>。槐耳颗粒是一种以虫草菌粉为主要活性成分的药物,广泛应用于肾病的治疗,是呼吸系统肿瘤的化疗辅助性用药,其他肿瘤的化疗应用较少,对人体的免疫功能具有双向调节功能,能很好辅助治疗多种恶性肿瘤<sup>[19]</sup>。机体免疫功能的发挥主要靠体液免疫与细胞免疫作用,细胞免疫为特异性免疫,主要由 T 细胞(CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 等亚群)来介导,恶性肿瘤患者在经过放化疗及其手术治疗后免疫力下降,且肿瘤患者外周血中的白细胞、淋巴细胞的绝对值明显降低<sup>[20]</sup>。机体体液免疫主要由 B 淋巴细胞(分泌 IgG、IgM、IgA)介导,是非特异免疫反应。本研究显示,干预组在介入治疗的基础上给予恩替卡韦(抗病毒)+槐耳颗粒(抗肿瘤与提高免疫力)后能很好抑制 HBV DNA 复制且降低 Child-Pugh 评分,患者的细胞免疫与体液免疫均得到很好的改善,说明该方案治疗的有效性较高。

在 TACE 的基础上给予恩替卡韦(抗病毒)+槐耳颗粒(抗肿瘤与提高免疫力)能够很好地抑制 HBV,提高乙型肝炎肝癌的临床疗效,不良反应小,使肝癌组织内达到有效的药物浓度而发挥抗肿瘤活力,充分阻断肝脏血流,抗肿瘤与抗病毒治疗可达到更好的临床疗效,改善患者的生命质量。

参考文献

[1]李治刚,郭希邦,朱侠.替比夫定联合阿德福韦酯长期治疗活动

性乙型肝炎肝硬化的临床观察[J].中国药房,2015,26(35):4984-4987.

[2]Zhang X,Zhang Q,Peng Q,et al. Hepatitis B virus preS1-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells[J]. Biomaterials,2014,35(23):6130-6141.

[3]颜见,姚志成,邓美海.乙型肝炎病毒相关性肝癌发生的分子机制研究进展[J].中华普通外科学文献(连续型电子期刊),2012,6(5):50-54.

[4]徐京杭,于岩,斯崇文,等.马来酸恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、双模拟对照、多中心临床研究 96 周结果[J].中华传染病杂志,2014,32(10):594-600.

[5]冯惠岗,梁奇伟,郭惠庄,等.甘草酸二铵联合槐耳颗粒治疗肝癌 TACE 术后栓塞综合征临床观察[J].中华介入放射学电子杂志,2016,4(4):197-201.

[6]杨晓利,王峰,何炜,等.贝伐单抗联合培美曲塞加顺铂一线治疗 IV 期非小细胞肺癌的临床观察[J].西安交通大学学报:医学版,2013,34(4):554-556.

[7]李刚,于翔,谢坪,等.恩替卡韦联合介入疗法用于 HBV DNA 阴性乙型肝炎的疗效观察[J].中国药房,2016,27(23):3226-3228.

[8]Zhang X,Zhang Q,Peng Q,et al. Hepatitis B virus preS1-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells[J]. Biomaterials,2014,35(23):6130-6141.

[9]陈玉,冯大刚,罗先钦,等.半枝莲和白花蛇舌草总多糖对肝癌脾虚证候动物模型的干预研究[J].中国医药,2014,9(10):1501-1505.

[10]姜政伟,王东清.介入治疗联合抗病毒治疗乙肝相关肝癌的疗效分析[J].国际病毒学杂志,2015,22(z1):199-201.

[11]何勇,周林,钟鼎文,等.CT 引导下精准微波消融在肝癌治疗中的应用[J].当代医学,2018,24(4):7-9.

[12]Hsu C,Shen YC,Cheng CC,et al. Geographic difference in survival outcome for advanced hepatocellular carcinoma: implication on future clinical trial design[J].Contemp Clin Trials,2010,31(1):55-61.

[13]尚冰,邢彦峰.肝动脉化疗栓塞术联合二甲双胍治疗原发性肝癌的临床应用[J].解放军预防医学杂志,2018,36(1):70-73.

[14]王学浩,徐静.CTC/CTM 在肝癌肝移植中的应用前景[J].医学研究生学报,2018,31(1):1-4.

[15]杨娜,吴林雪,杜明明,等.集束化护理干预在老年原发性肝癌介入治疗中的疗效观察[J].中国老年保健医学,2018,16(1):122-123.

[16]王丽森,余辉.肝癌微波消融术后出血因素分析和预防[J].临床研究,2018,26(1):88-90.

[17]Seto WK,Lam YF,Fung J,et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment[J].J Gastroenterol Hepatol,2014,29(5):1028-1034.

[18]柴芳,吴承容,张小毅,等.恩替卡韦联合中药注射液对中晚期肝癌合并乙型肝炎病毒感染患者的疗效及预后的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(13):2916-2919.

[19]汪平,仲炜,唐成武,等.槐耳颗粒对肝癌栓塞化疗后免疫功能的影响[J].中国现代医生,2013,51(36):58-60.

[20]鲍健,孙媛媛,葛磊,等.化疗联合 CIK 输注对晚期 NSCLC 患者 T 细胞亚群及生存的影响[J].安徽医药,2014,18(12):2356-2360.

(2017-06-19 收稿 责任编辑:杨觉雄)