

• 论 著 •

Logistic 回归和 ROC 曲线评价 EB 病毒 VCA-IgM 及 AST、ALT 对 EB 病毒现症感染的诊断价值*

张培莉, 邵 婧, 刘义庆[△], 陈兰兰, 范卫华, 牛登冉, 段文冰

(山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021)

摘 要:目的 探讨 EB 病毒衣壳抗原 IgM(VCA-IgM)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)单项及联合检测对 EB 病毒现症感染的诊断价值。方法 收集 2016 年 1 月至 10 月化学发光法测定的 EB 病毒 VCA-IgM 阳性标本。用实时荧光定量 PCR 法检测 EB 病毒 DNA, 酶速率法检测 ALT、AST 水平。将标本分成 EB 病毒 DNA 阳性组和 EB 病毒 DNA 阴性组, 运用 SPSS22.0 对各指标进行非参数检验, 通过 Logistic 回归和 ROC 曲线对各指标进行分析。结果 EB 病毒 DNA 阳性组 VCA-IgM、AST、ALT 水平均高于 EB 病毒 DNA 阴性组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。VCA-IgM、AST、ALT 3 者均与 EB 病毒 DNA 相关($P<0.05$)。VCA-IgM、AST、ALT 3 者单项检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.803(95%CI: 0.735~0.872)、0.788(95%CI: 0.708~0.868)、0.752(95%CI: 0.671~0.832), 3 者联合检测的 AUC 为 0.830(95%CI: 0.765~0.896), 高于各指标单项检测的 AUC。结论 EB 病毒现症感染的相关指标中, VCA-IgM 最具诊断学意义, 优于 AST、ALT, 3 者联合检测优于单项检测意义, 有助于 EB 病毒感染及其他合并感染的诊断和防治。

关键词: EB 病毒; 化学发光免疫分析; DNA; 受试者工作特征曲线

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0763-04

Evaluation of Logistic regression and ROC curve on diagnostic value of Epstein-Barr virus VCA-IgM, AST and diagnostic value of ALT in Epstein-Barr virus current infection*

ZHANG Peili, SHAO Jing, LIU Yiqing[△], CHEN Lanlan, FAN Weihua, NIU Dengran, DUAN Wenbing

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of the single detection and combined detection of Epstein-Barr virus (EBV) VCA-IgM, aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) in EBV current infection. Methods The VCA-IgM positive samples tested by chemiluminescence from January to October 2016 were collected. EBV-DNA was detected by RT-PCR. AST and ALT were detected by using the enzyme rate method. Then samples were divided into the EBV-DNA positive group and EBV-DNA negative group. SPSS22.0 was used for conducting the non-parametric test. Then each indicator was analyzed by the Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve. Results The levels of VCA-IgM, AST and ALT in the EBV-DNA positive group were higher than those in the EBV-DNA negative group, the difference was statistically significant($P<0.05$). VCA-IgM, AST and ALT showed a correlation with EBV-DNA ($P<0.05$). The areas under curve (AUC) of VCA-IgM, AST and ALT single indicator detection curve were 0.803(95%CI: 0.735-0.872), 0.788(95%CI: 0.708-0.868), and 0.752(95%CI: 0.671-0.832), respectively; AUC of 3-indicator combined detection were 0.830(95%CI: 0.765-0.896), which was high than AUC of each single indicator detection. Conclusion Among the indicators in EBV current infection, VCA-IgM is of great diagnostic value, and is superior to AST or ALT. Furthermore, the combined detection of these three indicators is better than single indicator detection, which contributes to the diagnosis and prevention of EBV infection and other complicating infection.

Key words: Epstein-Barr virus; chemiluminescence immunoassay; DNA; receiver operating characteristic curve

EB 病毒是一种特异性嗜人类淋巴细胞性疱疹病毒, 属 γ -疱疹病毒亚科。人类对 EB 病毒普遍易感, 成年人 EB 病毒感染率高达 90%^[1], 人体感染 EB 病毒后病情轻重不一, 多数患者症状轻微, 但严重时可累及全身各脏器系统, 甚至出现严重并发症而危及生命^[2], EB 病毒还可引起脑炎、脑膜炎、多发性硬化症等神经系统疾病、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜和鼻咽癌等多种肿瘤。近年来发现淋巴瘤、肠癌头颈部肿瘤、

口腔腺体肿瘤、器官移植后肿瘤也与 EB 病毒有关^[3], EB 病毒也可引起成年人急性肝炎, 甚至暴发性肝功能衰竭。因此, 及时、准确地诊断 EB 病毒急性感染至关重要。EB 病毒衣壳抗原 IgM 抗体(VCA-IgM)在 EB 病毒感染急性期出现, 可持续 1~2 月, 对诊断 EB 病毒急性感染意义重大^[1]。本研究对化学发光免疫分析法(CLIA)用于 EB 病毒 VCA-IgM 的定量检测进行了评价, 并与天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基

* 基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2016HM52); 山东省科学技术发展计划资助项目(2014GGH218041); 山东省临床重点专科项目(鲁卫医字[2013]26 号)。

作者简介: 张培莉, 女, 技师, 主要从事免疫学检验工作。 [△] 通信作者, E-mail: yqliu1979@163.com。

转移酶(ALT)联合检测用于 EB 病毒感染的诊断。EB 病毒 DNA 可通过实时荧光定量 PCR 方法检出,是证明病毒存在的最直接指标。应用受试者工作特征曲线(ROC)评价 EB 病毒 VCA-IgM、AST、ALT 对 EB 病毒感染的诊断价值可以为临床解释检测结果提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 10 月在山东省立医院就诊的临床症状典型、EB 病毒 VCA-IgM 阳性的住院或门诊患者,共 184 例,其中男 116 例、女 68 例,年龄 0~76 岁。排除其他病原体如人巨细胞病毒、肺炎支原体或肺炎衣原体、肝炎病毒的感染者。分别用促凝管和 EDTA 抗凝管无菌采集静脉血(2~5 mL)。抗凝血标本 1 mL,加入等量的淋巴细胞分离液,离心收集中间白细胞层,用于 EB 病毒 DNA 的检测。促凝血标本离心分离血清,用于 AST、ALT 以及 EB 病毒 VCA-IgM 的检测。

1.2 方法

1.2.1 化学发光法测 EB 病毒抗体 采用意大利索灵公司的 Liaison 化学发光免疫分析仪进行 VCA-IgM 的检测。仪器所使用的程序、试剂、校准品、质控品均由厂家提供,校准品和质控品的标识值均与分析系统的方法、程序相一致。标本测定在 Liaison 全自动化学发光免疫分析仪上完成,以≥40 U/mL 为

阳性。每次检测前进行光路校正和质控。

1.2.2 EB 病毒 DNA 检测 EB 病毒核酸的实时荧光定量 PCR 检测试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司,采用 ABI7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行检测。由基因扩增实验室工作人员严格按照说明书操作,标本检测同时做阴性对照、阳性对照、高低水平质控及 4 个水平阳性标准品,同时满足实验要求则结果有效。样本的阳性结果判定:扩增曲线呈典型的 S 型曲线且 EB 病毒 DNA>5 000 copy/mL。

1.2.3 AST、ALT 检测 采用苹果酸脱氢酶法测定 AST,乳酸脱氢酶法测定 ALT;检测试剂盒为贝克曼库尔特试验系统(苏州)有限公司的产品;检测仪器为奥林巴斯 AU5400 全自动生化仪(日本 Olympus 光学株式会社)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对实验数据进行统计分析处理,偏态分布数据用中位数及四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数威尔克逊秩和检验,利用 Logistic 回归筛选变量,并绘制 ROC 曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EB 病毒 DNA 阳性组和阴性组 VCA-IgM、AST、ALT 比较 EB 病毒 DNA 阳性组的 VCA-IgM、AST、ALT 均高于 DNA 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 EB 病毒 DNA 阳性组和阴性组 VCA-IgM、AST、ALT 的比较 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$

组别	<i>n</i>	VCA-IgM(U/mL)	AST(U/L)	ALT(U/L)
DNA 阴性组	57	56.00(45.90,86.35)	31.00(23.5,50.5)	31.00(14.0,51.5)
DNA 阳性组	127	117.00(76.80,160.00)	67.00(44.0,109.0)	78.00(45.0,127.0)
<i>Z</i>		-6.817	-6.241	-5.453
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 VCA-IgM、AST、ALT 的 Logistic 回归分析 VCA-IgM、AST、ALT 三者均与 EB 病毒 DNA 密切相关($P<0.05$),且相关性由大到小依次为 VCA-IgM、AST、ALT。联合三者建立 Logistic 回归模型,并在 SPSS 中产生新变量预测值(PRE)。见表 2。

表 2 VCA-IgM、AST、ALT 的二元 Logistic 回归分析

变量	回归系数 β	标准误 SE	Wald	<i>P</i>
VCA-IgM	0.026	0.004	35.712	0.000
AST	0.013	0.006	4.654	0.031
ALT	0.007	0.003	4.472	0.034
常量	2.078	0.462	20.200	0.000

2.3 VCA-IgM、AST、ALT、PRE 预测 EB 病毒 DNA 的 ROC

曲线分析 ROC 曲线分析显示,VCA-IgM、AST、ALT 诊断 EB 病毒 DNA 阳性的曲线下面积(AUC)分别为 0.803(95% CI :0.735~0.872)、0.788(95% CI :0.708~0.868)、0.752(95% CI :0.671~0.832),均有一定的诊断价值($P<0.05$)。其中 VCA-IgM 诊断价值最高(AUC 最大),灵敏度为 74.8%,特异度为 80.7%;AST 诊断灵敏度高(90.6%),但是特异性差(57.89%);ALT 在 3 者中诊断性能较差,灵敏度和特异度分别为 70.1%,73.68%。3 者联合检测 EB 病毒 DNA 的 AUC 为 0.830(95% CI :0.765~0.896),高于各指标单项检测的 AUC,敏感度为 75.60%,特异度为 82.46%。VCA-IgM、AST、ALT、PRE 预测 EB 病毒 DNA 阳性的诊断阈值分别为 99.45 U/mL、35.50 U/L、45.50 U/L、0.745。见图 1、表 3。

表 3 VCA-IgM、AST、ALT 和 PRE 对 EB 病毒 DNA 的预测分析

项目	AUC(95% <i>CI</i>)	标准误	<i>P</i>	临界值	敏感度(%)	特异度(%)
VCA-IgM	0.803(0.735~0.872)	0.035	0.000	99.45U/mL	74.80	80.70
AST	0.788(0.708~0.868)	0.041	0.000	35.5U/L	90.60	57.89
ALT	0.752(0.671~0.832)	0.041	0.000	45.5U/L	70.10	73.68
PRE	0.830(0.765~0.896)	0.033	0.000	0.745	75.60	82.46

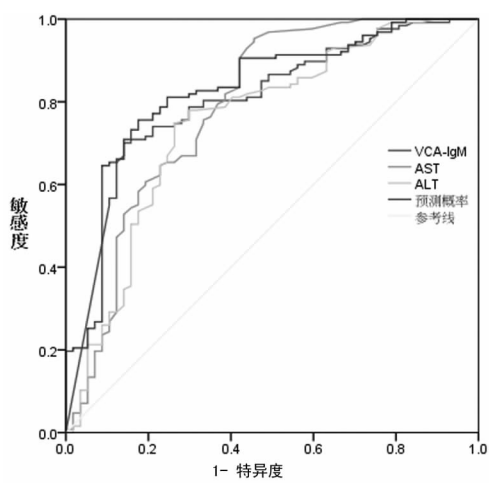


图 1 VCA-IgM、AST、ALT 和 PRE 诊断 EB 病毒 DNA 阳性的 ROC 分析

3 讨 论

EB 病毒属于 4 型疱疹病毒,类似其他疱疹病毒科的病毒,EB 病毒感染包括增殖性感染(或称活动性感染)和潜伏感染两种状态,EB 病毒感染人淋巴细胞和上皮细胞,初次感染后病毒可长期在入上呼吸道上皮细胞或淋巴组织中潜伏,潜伏感染和终生携带是 EB 病毒感染的重要特征。人群对 EB 病毒普遍易感,大多数人初次感染发生在儿童或青少年时期并可终生携带,在中国,8 岁以上人群 90% 以上血清学检测呈阳性^[4]。人在感染 EB 病毒后,可引起特异性的淋巴组织增生性疾病,临床症状多不典型,表现形式多样。因此,其诊断需要依赖于实验室检查。EB 病毒难以分离培养,给临床诊断带来困难。血清学抗体检测是目前临床诊断 EB 病毒急性感染的主要依据之一^[5]。其中以 EB 病毒 VCA-IgM 最为常用,在 EB 病毒急性感染后最早出现,随后产生 EB 病毒 VCA-IgG,部分人群可能出现一过性的 EB 病毒早期抗原(EA)-IgG。EB 病毒 VCA-IgM 在发病后出现早、消失快,具有较高的敏感度和特异度,临床常用于 EB 病毒急性感染的早期诊断^[6]。目前,临床较多使用酶联免疫吸附测定(ELISA),此方法的灵敏度低,较易形成漏检。本研究使用的是化学发光法,其灵敏度和特异度均较高,分别为 74.8%、80.7%,CLIA 利用抗原-抗体反应及磁珠放大系统,其灵敏度高,特异度亦与 ELISA 相当,采用 CLIA 可显著提高对免疫抑制或缺陷患者 EB 病毒 VCA-IgM 的检出率。

目前,实时荧光定量 PCR 是近年来分子生物学领域发展起来的新一代检测技术,其方法简便、灵敏度高、特异性强,是目前临床检测使用最广也是最主要的检测方法^[7]。血清学检测也不如病毒 DNA 检测敏感^[8]。EB 病毒 DNA 是 EB 病毒现症感染诊断的重要的指标。

EB 病毒可引起全身各系统病变,导致心肌炎、过敏性紫癜、血小板减少性疾病,传染性单核细胞增多症等多种疾病,还会引起肝损伤,据报道显示,在不明原因的肝损伤中,0.85% 为 EB 病毒性肝炎^[9]。一旦怀疑有 EB 病毒感染,应进行多次抗 EB 病毒 IgM 检测,提高 EB 病毒性肝炎的检出率。EB 病毒对肝脏损害的原因可能是 T 淋巴细胞活化致 B 淋巴细胞增殖,单核-巨噬细胞系统急性增生造成肝内单核细胞浸润、局灶性

坏死、星形细胞增生所致^[10],可引起急性肝炎,也可导致重症肝炎。用于检测肝损伤程度的重要指标主要有 AST、ALT。ALT 是反映肝细胞功能的重要指标,急性期 ALT 可明显升高,慢性期可轻度升高或反复异常。AST 在肝脏主要存在于线粒体,肝病变时,AST 升高与肝脏损伤程度呈正相关。曲熙波等^[11]报道显示,EB 病毒感染时,肝损害明显,30%~50% 的患者出现了黄疸重、转氨酶高、清蛋白水平下降且常出现重型肝炎趋势。杨有道等^[12]研究表明,EB 病毒感染中 79.3% 的患者出现肝肿大,67.1% 的患者肝功能异常。我国成年人急性传染性单核细胞增多症的研究结果显示,81%~91.3% 的患者病变累及肝脏,临床症状轻,主要表现为肝功能异常。而且,ALT、AST 水平随 EB 病毒 DNA 拷贝数增加而相应升高,呈一定的正相关性^[13]。

本研究中显示 EB 病毒 DNA 阳性组 EB 病毒 VCA-IgM、AST、ALT 明显高于 EB 病毒 DNA 阴性组。但 EB 病毒感染者多会引起肝细胞膜和线粒体不同程度的损伤,所以联合检测 AST、ALT 对 EB 病毒感染的诊断至关重要。ROC 曲线在临床医学中常用来评价实验诊断的准确性,以诊断试验的敏感度为纵坐标,以 1-特异度为横坐标作图得到,可用于诊断临界值的选择。通过 AUC 的直观表示,便于不同方法间进行比较,AUC 的取值范围为 0.5~1.0,AUC 在 0.5 以下时无诊断价值;在 0.5~0.7 时诊断价值较低;ADC>0.7~0.9 时诊断价值中等;ADC 大于 0.9 时诊断价值较高^[14]。本次研究结果显示 EB 病毒 VCA-IgM、AST 和 ALT 预测 EB 病毒 DNA 阳性的 AUC 均在 0.7 以上,分别为 0.803、0.788、0.752,说明 3 者对 EB 病毒感染诊断均有一定的准确性。3 者联合检测时采用 Logistic 回归分析预测变量的 ROC 曲线的 AUC 为 0.830,高于各指标单独的 AUC,说明三者联合检测有助于提高诊断 EB 病毒 DNA 阳性的诊断准确性。

综上所述,EB 病毒 DNA、EB 病毒 VCA-IgM 检测是目前诊断 EB 病毒现症感染的最好方法,联合检测 AST、ALT 对 EB 感染引起的肝脏及其他器官损伤的预防和防治有重要的意义。

参考文献

[1] Huang Y, Wei C, Zheng K, et al. The impact of serological features in Chinese children with primary or past Epstein-Barr virus infections[J]. Virol J, 2013, 10(1): 55.
[2] Balfour HH Jr, Verghese P. Primary Epstein-Barr virus infection; impact of age at acquisition, coinfection, and viral load[J]. J Infect Dis, 2013, 207(12): 1787-1789.
[3] 孙雅军, 方红星. 儿童 EB 病毒感染 65 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(9): 58-59.
[4] Xiong G, Zhang B, Huang MY, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children; a retrospective study of age-specific prevalence[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99857.
[5] 龙彦, 刘畅, 孙媛媛, 等. EB 病毒急性感染的实验室血清学诊断方法研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 582-584.
[6] Odumade OA, Hogquist KA, Balfour (下转第 768 页)

云南白药是国家保密配方剂,全方具有活血化瘀止痛、止血等功效,本次研究用于口服以及外敷治疗,结果显示拥有一定的比较优势,尽管不能降低患者严重并发症发生率、2 周内病死率,但确实可改善血清标志物水平,加速中枢神经功能缺损恢复。可能机制:(1)透皮吸收,药物有效成分直接作用于脑部发挥作用;(2)经肠道吸收以及局部作用,改善肠道环境,发挥黏膜保护作用,同时药物有效成分进入循环发挥作用。传统医学认为云南白药中的三七具有和营止血作用,冰片等药物具有醒脑、解毒作用,重楼等具有清热解毒、消肿止痛功效,白芨消生肌、收敛止血^[5-6]。现代医学证实,云南白药中有效成分,可改善凝血功能、细胞保护、抗炎等作用,包括增加血小板膜通透性、缩短凝血时间、加速清除氧自由基、促进脑血管收缩、提高细胞抗缺氧能力等。如冰片被广泛用于神经疾病治疗,三七被用于血管性疾病治疗^[7-9]。

需注意的是,云南白药膏尽管药效独特,但多经口服应用,药物有效成分复杂,药代动力学机制并不清楚,局部用药的安全性、有效性仍有待商榷,其具有较好的去腐生肌功效,可能会影响局部伤愈组织修复,同时其具有活血成分,可能引起血肿血管通透性增加,从而增加再出血发生风险,用药需慎重。特别是那些再出血风险较高、病情不稳定的患者,应避免用药^[10-11]。对于头痛患者,局部用药的方法与部位、膏药透皮给药基质等均有必要深入探讨^[12-13]。

综上所述,对出血性脑卒中头痛患者联合云南白药膏治疗,可缓解患者疼痛,减轻神经功能缺损,这可能与药物抗炎、镇痛等作用机制有关,今后有必要开展更深入的研究^[14-15]。

参考文献

[1] 高一鹭,王文志.脑血管病流行病学研究进展[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):337-340.

[2] 任吉祥,刘海艳,赵建军,等.脑出血急性期治疗述评[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2013,15(6):1456-1462.

[3] 何莎,刘鸣,曾泉滔.中国急性脑卒中随机对照试验证据现状与趋势分析[J]. 中华医学杂志,2013,93(43):3433-3437.

[4] 张帅,陈颖,高树彪,等.内皮素与神经系统疾病关系的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(7):1020-1022.

[5] 甘勇,泮托拉唑联合云南白药治疗急性上消化道出血的临床疗效观察[J]. 中国医学工程,2014,22(6):69.

[6] 杨伟民,刘鸣,郝子龙.进展性缺血性脑卒中中影响因素的前瞻性研究[J]. 临床神经病学杂志,2011,24(3):164-167.

[7] 王海利,谈颂.宋波等型高血压与缺血性脑卒中预后的关系[J]. 中华医学杂志,2012,92(17):1183-1186.

[8] 沈菲,吴学智.白元等社区高血压管理模式对高血压病患者并发脑卒中的影响[J]. 中国全科医学,2011,114(34):3956-3957.

[9] 刘晓华,沈梅红,项晓人,等.电针对脑缺血再灌注模型大鼠海马 NMDA 受体 2A,2B 亚型表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(10):2080-2082.

[10] 陈燕,崔苏扬,田伟千,等.电针对脑缺血-再灌注损伤大鼠脑组织 SOD 和 IL- β 含量的影响[J]. 江苏医药,2011,37(4):393-395.

[11] 沈梅红,李成,李忠仁.电针对脑缺血再灌注模型大鼠的 GSH 含量、GSH-Px 及 GR 活性的影响[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(2):137-139.

[12] 沈梅红,项晓仁,李纓,等.电针对脑缺血大鼠大脑皮层 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶蛋白及基因表达的影响[J]. 针刺研究,2012,37(1):25-30.

[13] Caldarelli M, Di Rocco C, Gaglini P. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric age[J]. J Neurosurg Sci, 2011,45(2):83-91.

[14] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives[J]. The Lancet Neurology, 2008,7(11):1056-1066.

[15] Nagaraja D, Verma A, Taly AB, et al. Cerebrovascular disease in children, Acta[J]. Neurol Scand, 2012,90(4):251-255.

(收稿日期:2016-10-22 修回日期:2017-01-24)

(上接第 765 页)

HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2011,24(1):193-209.

[7] Raggam RB, Wagner J, Bozic M, et al. Detection and quantitation of Epstein-Barr virus(EBV)DNA in EDTA whole blood samples using automated sample preparation and real time PCR[J]. Clin Chem Lab Med, 2010,48(3):413-418.

[8] 雷宏涛,王杰民,王晓娟,等. EB 病毒 IgM 与 DNA 检测在小儿 EB 病毒相关疾病诊断中的价值研究[J]. 陕西医学杂志,2013,42(12):1597-1598.

[9] Vine LJ, Shepherd K, Hunter JG, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012,36(1):16-21.

[10] 徐丽琼,刘华. EB 病毒感染者的血清肝酶检测分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(9):1123-1124.

[11] 曲熙波,王永梅. EB 病毒感染所致肝损伤 105 例临床特征分析[J]. 中华肝脏病杂志,2015,20(5):423-424.

[12] 杨有道,林青. EB 病毒抗-VCA IgM 阳性患者病毒标志物及肝功能检查结果分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2014,8(6):785-788.

[13] 刘春梅,张庆,田文君. 等. EBV DNA 检测在小儿 EBV 感染相关疾病诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(4):256-261.

[14] 武文斌,邵圣文,巴剑波,等. 应用 ROC 曲线分析超敏 CRP 与 ADA 测定对胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(21):102-103.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-01-22)