

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.038

◇ 药物与临床 ◇

来曲唑、炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗 耐克罗米芬性多囊卵巢综合征 60 例

郁从秀¹, 芮茂社², 赵馨¹作者单位:¹南京医科大学附属无锡妇幼保健院药学部, 江苏 无锡 214000;²苏州贝康医疗器械有限公司, 江苏 苏州 215028

基金项目: 南京医科大学科技发展基金项目(2014NJMUZD054)

摘要:目的 探讨来曲唑、炔雌醇环丙孕酮片联合二甲双胍治疗耐克罗米芬性多囊卵巢综合征(PCOS)的临床效果。方法 选取南京医科大学附属无锡妇幼保健院2017年1月至2018年6月收治的耐克罗米芬PCOS病人120例,采用随机数字表法分为观察组与对照组,对照组($n=60$)给予常规炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍治疗,观察组($n=60$)在对照组基础上加用来曲唑治疗,观察两组性激素、B超检查等指标改善情况。结果 经治疗,观察组病人血清黄体生成素(LH)[(16.37 ± 2.17) mU/L比 (24.25 ± 2.47) mU/L]、睾酮(T)[(61.82 ± 5.27) ng/mL比 (80.73 ± 5.52) ng/mL]、卵泡刺激素(FSH)[(8.72 ± 2.12) mU/L比 (9.84 ± 2.16) mU/L]、催乳素(PRL)[(9.95 ± 1.21) ng/mL比 (11.52 ± 1.25) ng/mL]水平均低于对照组,性激素结合球蛋白(SHBG)水平高于对照组[(46.74 ± 3.75) ng/mL比 (40.45 ± 3.74) ng/mL],均差异有统计学意义($P<0.05$);停药治疗2个月后,观察组病人平均子宫体积大于对照组[(38.75 ± 5.54) cm³比 (37.86 ± 5.64) cm³],子宫内膜厚度[(0.51 ± 0.05) mm比 (0.59 ± 0.11) mm]、卵巢体积[左侧 (5.10 ± 1.05) cm³比 (6.56 ± 1.10) cm³] [右侧 (5.15 ± 1.68) cm³比 (6.63 ± 1.06) cm³]、卵泡直径[左侧 (0.51 ± 0.05) cm比 (0.59 ± 0.05) cm] [右侧 (0.50 ± 0.03) cm比 (0.57 ± 0.06) cm]均小于对照组,卵泡数少于对照组[左侧 (15 ± 2) 个比 (17 ± 1) 个] [右侧 (15 ± 1) 个比 (17 ± 1) 个],均差异有统计学意义($P<0.05$);观察组病人治疗后排卵率为91.67%,妊娠成功率为93.33%,均明显高于对照组的75.00%、57.89%,观察组病人早期流产率仅为6.67%,低于对照组的42.11%,组间比较,差异有统计学意义;观察组病人对治疗效果满意度评分为 (94.74 ± 3.74) 分,明显高于对照组的 (78.84 ± 6.73) 分,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 同时使用3种药物(炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍、来曲唑)治疗耐克罗米芬PCOS病人,可使病人临床症状获得显著改善,提高妊娠成功率。

关键词: 多囊卵巢综合征; 炔诺孕酮合剂炔雌醇; 来曲唑; 性激素结合球蛋白; 子宫内膜; 性激素; 排卵; 妊娠

Sixty cases of clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome treated with letrozole, ethinylestradiol, cycloprotegerin tablet combined with metformin

YU Congxiu¹, RUI Maoshe², ZHAO Xin¹

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, Wuxi Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214000, China; ²Suzhou Beikang Medical Devices Limited Company, Suzhou, Jiangsu 215028, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of letrozole, ethinylestradiol, cycloprotegerin tablets and metformin in the treatment of clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 120 cases of clomiphene-resistant PCOS treated in Wuxi Maternal and Child Health Hospital affiliated to Nanjing Medical University from January 2017 to June 2018 were selected and divided into the control group and the observation group. The control group ($n=60$) was treated with routine ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets and metformin, while the observation group ($n=60$) was treated with letrozole on the basis of the control group. The improvement of sex hormones and B-mode ultrasonography were observed. **Results** After treatment, the levels of LH [(16.37 ± 2.17) mU/L vs. (24.25 ± 2.47) mU/L], testosterone (T) [(61.82 ± 5.27) ng/mL vs. (80.73 ± 5.52) ng/mL], FSH [(8.72 ± 2.12) mU/L vs. (9.84 ± 2.16) mU/L] and PRL [(9.95 ± 1.21) ng/mL vs. (11.52 ± 1.25) ng/mL] in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the SHBG level was significantly higher in the observation group than in the control group [(46.74 ± 3.75) ng/mL vs. (40.45 ± 3.74) ng/mL], there were significant differences between the two groups ($P<0.05$); After 2 months' withdrawal, the average uterine volume of the observation group was significantly larger than that of the control group [(38.75 ± 5.54) cm³ vs. (37.86 ± 5.64) cm³]. The endometrial thickness [(0.51 ± 0.05) mm vs. (0.59 ± 0.11) mm], ovarian volume [left (5.10 ± 1.05) cm³ vs. (6.56 ± 1.10) cm³] [right (5.15 ± 1.68) cm³ vs. (6.63 ± 1.06) cm³] and follicle diameter [left (0.51 ± 0.05) cm vs. (0.59 ± 0.05) cm] [right (0.50 ± 0.03) cm vs. (0.57 ± 0.06) cm] were significantly smaller than those in the control group, and the number of follicles [left (15 ± 2) vs. (17 ± 1)] [right (15 ± 1) vs. (17 ± 1)] were significantly smaller than those in the control group, all differences were statistically significant ($P<0.05$); The ovulation rate of the observation group was 91.67%, the pregnancy success rate was 93.33%, both were significantly higher than those of the control group (75.00%, 57.89%), the early abortion rate of the observation group was only 6.67%, lower than that of the control group (42.11%), the difference was statistically significant; The satisfaction score of the observation group was (94.74 ± 3.74) points, significantly higher than that of the control group (78.84 ± 6.73) points, the difference was statistically significant ($P<0.05$).

0.05) cm][right(0.50±0.03) cm vs. (0.57±0.06) cm] of the observation group were significantly smaller than those of the control group, and the number of follicles was significantly less than that of the control group[*left*(15±2) vs. (17±1)][*right*(15±1) vs. (17±1)], there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$); The ovulation rate and pregnancy success rate of the observation group after treatment were 91.67% and 93.33%, respectively, which were significantly higher than those of the control group (75.00% and 57.89%). The early abortion rate of the observation group was only 6.67%, lower than that of the control group (42.11%). The satisfaction score of the observation group was (94.74±3.74), which was significantly higher than that of the control group (78.84±6.73), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Simultaneous use of three drugs (ethinylestradiol, cycloacetopropoxyprogesterone tablets, metformin and letrozole) in the treatment of clomiphene-resistant PCOS can significantly improve the clinical symptoms and improve the pregnancy success rate.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Ethinyl estradiol-norgestrel combination; Letrozole; Sex hormone-binding globulin; Endometrium; Sex hormone; Ovulation; Gestation

多囊卵巢综合征(PCOS)属于妇科临床治疗中一种较为常见的内分泌疾病。患病后,病人主要特征表现为无排卵^[1]。克罗米芬是无排卵病人临床中普遍应用的促排卵一线药物,对病人病情恢复具有重要意义。但该种药物在应用过程中产生的抗雌激素作用会对病人宫颈黏液、子宫内膜生长产生影响,已导致病人出现排卵率高,但妊娠率低、流产率高的情况,且有20%~25%病人会出现克罗米芬耐药,增加治疗难度^[2]。因此,探讨耐克罗米芬PCOS病人有效治疗方案成为临床研究热点课题。既往研究显示,二甲双胍、炔雌醇环丙孕酮片的应用均可使PCOS病人病情获得一定改善,但单纯使用仍存在明显局限性^[3]。本研究主要探讨二甲双胍、炔雌醇环丙孕酮片、来曲唑3者联合方案用于耐克罗米芬PCOS病人治疗的临床效果,现做如下报告。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年6月在南京医科大学附属无锡妇幼保健院治疗的耐克罗米芬PCOS病人120例作为研究对象。按随机数字法将120例病人分为两组。对照组60例,病人年龄范围为24~35岁,年龄(30.7±3.6)岁;不孕时间范围为1~5年,不孕时间(2.6±0.6)年。观察组60例,病人年龄范围为23~36岁,年龄(30.1±3.8)岁;不孕时间范围为1~6年,不孕时间(2.8±0.3)年。纳入病例基线资料(不孕时间、年龄等)对比,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 病例纳入及排除标准 纳入标准:①符合PCOS临床诊断标准^[4],且克罗米芬治疗无效(克罗米芬抵抗标准:接受克罗米芬治疗至少6个周期,有1个周期药物剂量为150 mg均未出现优势卵泡发育)^[5];②早卵泡期血清卵泡刺激素(FSH) < 10 IU/L;③经腹腔镜检查明确盆腔正常,双侧输卵管至少有一侧通畅;④入组前3个月未使用过激素;⑤男方精液常规检查结果为正常;⑥自愿参与研究,签署

知情同意书。排除标准:①伴有卵巢囊肿或子宫肌瘤、精神性疾病;②有严重肾、肝功能异常;③有研究所用药物过敏史或禁忌证。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.3 方法 仅给予对照组病人基础治疗,使用药物为炔雌醇环丙孕酮片(上海信谊天平药业有限公司,生产批号335A2)、二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,生产批号AAN6789)。用药方法:病人于月经来潮或撤退性出血第5天起口服二甲双胍3次/天,0.5克/次,同时口服炔雌醇环丙孕酮片1片/天。

观察组在接受与对照组相同基础治疗基础上再加用来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号170328KB)治疗,用药方法:病人同时口服炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍,具体用药方法与对照组相同,然后再服用来曲唑,方法为:于月经来潮第3~7天顿服药物20毫克/次,1次/天。两组病人均连续使用相应药物进行8周(2个月经周期)治疗。

1.4 效果评估 停止服药治疗后,观察2个月,了解病情改善情况,并行效果评估。①性激素改善评估:于治疗前、后测定病人血清黄体生成素(LH)、睾酮(T)、FSH、催乳素(PRL)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平;②治疗前、后给予病人腹部盆腔超声检查,测量子宫内膜厚度、子宫及卵巢体积、每侧卵巢内卵泡数目和直径;③观察病人排卵率(排卵标准:卵泡直径 > 15 mm,卵泡壁体积明显缩小,且塌陷,盆腔有少量积液^[6])、妊娠率(妊娠判断标准:B超检查可见孕囊,且尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)检测结果为阳性^[7])、早期流产率、妊娠成功率,同时观察病人不良反应发生情况;④选用自拟满意度问卷调查表评估病人对治疗效果的满意情况,总分为100分,分数高表明满意度高。

1.5 统计学方法 数据统计学分析均通过SPSS 22.0软件进行。计数资料(排卵率、妊娠率等)比较

行 χ^2 检验;计量资料(性激素水平、满意度评分等)使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布时,比较行 t 检验。多时点观测数据行重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组性激素改善效果比较 2组病人治疗前相关性激素水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组病人LH、T、FSH、PRL水平均有明显降低,SHBG水平均有明显提高,但相比对照组,观察组各指标改善程度显著更大,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组B超检查指标比较 用药治疗8周后,2组病人子宫内膜厚度均有明显下降,卵泡直径、双侧卵巢体积均有明显缩小,卵泡数也明显减少,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。停药2个月后,观察组各项检查指标改善程度均显著大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组排卵及妊娠情况、满意度比较 停药后观察期间,观察组排卵率、妊娠率、妊娠成功率均显著高于对照组,早期流产率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组病人平均满意度评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。2组均无病人出现闭经、血压升高、静脉曲张、

肝肾功能异常等不良反应。

表3 耐克罗米芬性多囊卵巢综合征120例观察组与对照组排卵、妊娠及满意度评分对比

组别	例数	排卵/例(%)	妊娠/例(%)	早期流产/例(%)	妊娠成功/例(%)	满意度评分/分, $\bar{x} \pm s$
对照组	60	45(75.00)	19(31.67)	8(42.11)	11(57.89)	78.84±6.73
观察组	60	55(91.67)	30(50.00)	2(6.67)	28(93.33)	94.74±3.74
$\chi^2(t)$ 值		6.000	4.174	12.714	(15.996)	
P 值		0.014	0.041	0.002	0.000	

3 讨论

PCOS是发生于育龄妇女的一种常见内分泌疾病,病人临床特征主要表现为长期无排卵、高雄激素血症、胰岛素抵抗等。二甲双胍、炔雌醇环丙孕酮片为PCOS临床治疗常用药物,两种药物通过各自机制均可使病人症状获得一定改善。但常规治疗均重视纠正PCOS病人内分泌紊乱,促排卵治疗往往被忽略,因此治疗后病人排卵率、妊娠成功率均较低。随着临床研究的不断深入,现阶段学术界已明确,POCS治疗原则是在积极纠正内分泌紊乱基础上,加强促排卵治疗^[8]。本研究在常规治疗基础上再加用来曲唑给予耐克罗米芬POCS病人治疗,在性激素改善、排卵及妊娠成功率提高等方面均获得良好效果。

表1 耐克罗米芬性多囊卵巢综合征120例观察组与对照组治疗前后LH、T、FSH、PRL、SHBG水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LH/(mU/L)	T/(ng/mL)	FSH/(mU/L)	PRL/(ng/mL)	SHBG/(ng/mL)
对照组	60					
治疗前		31.34±3.42	132.35±5.74	11.64±2.26	14.35±1.73	31.24±4.35
治疗后		24.25±2.47	80.73±5.52	9.84±2.16	11.52±1.25	40.45±3.74
t/P 值		13.018/ < 0.001	50.209/ < 0.001	4.459/ < 0.001	10.270/ < 0.001	12.435/ < 0.001
观察组	60					
治疗前		32.28±3.15	130.73±5.84	11.53±2.35	14.74±1.35	32.16±4.24
治疗后		16.37±2.17	61.82±5.27	8.72±2.12	9.95±1.21	46.74±3.75
t/P 值		32.218/ < 0.001	19.193/ < 0.001	6.877/ < 0.001	20.466/ < 0.001	19.951/ < 0.001
t_1/P_1 值		1.565/0.076	1.532/0.077	0.261/0.853	1.376/0.084	1.173/0.094
t_2/P_2 值		18.564/ < 0.001	67.855/ < 0.001	2.866/0.032	6.990/ < 0.001	9.199/ < 0.001

注: t_1/P_1 值为治疗前两组比较, t_2/P_2 值为治疗后两组比较;LH为黄体生成素,T为睾酮,FSH为卵泡刺激素,PRL为催乳素,SHBG为性激素结合球蛋白

表2 耐克罗米芬性多囊卵巢综合征120例观察组与对照组治疗前后B超检查指标对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	子宫体积/ cm ³	子宫内膜 厚度/mm	卵巢体积/cm ³		卵泡数/个		卵泡直径/cm	
				左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
对照组	60								
治疗前		35.32±5.45	0.91±0.15	12.85±2.42	12.76±2.63	23±3	24±2	0.81±0.21	0.79±0.15
治疗8周后		36.76±4.76 ^a	0.59±0.12 ^a	7.45±1.53 ^a	7.37±1.36 ^a	17±4 ^a	17±2 ^a	0.62±0.13 ^a	0.59±0.11 ^a
停药2个月		37.86±5.64 ^a	0.59±0.11 ^a	6.56±1.10 ^a	6.63±1.06 ^a	17±1 ^a	17±1 ^a	0.59±0.05 ^a	0.57±0.06 ^a
观察组	60								
治疗前		35.76±5.75	0.92±0.18	12.78±2.54	12.38±2.52	23±4	23±1	0.82±0.19	0.81±0.23
治疗8周后		37.74±4.84 ^a	0.55±0.10 ^a	6.64±1.84 ^a	6.33±1.74 ^a	17±3 ^a	17±3 ^a	0.54±0.11 ^a	0.54±0.16 ^a
停药2个月		38.75±5.54 ^{ab}	0.51±0.05 ^{ab}	5.10±1.05 ^{ab}	5.15±1.68 ^{ab}	15±2 ^{ab}	15±1 ^{ab}	0.51±0.05 ^{ab}	0.50±0.03 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,与对照组比较,^b $P < 0.05$

克罗米芬的应用对POCS疗效的提高具有重要意义,但该种药物的抗雌激素作用会对子宫内膜生长、宫颈黏液的产生造成一定影响,进而导致病人治疗后出现排卵率高,但妊娠率低,流产率高的问题,且长期服用该种药物容易产生药物抵抗。临床数据显示,使用克罗米芬治疗后产生药物抵抗会大大增加治疗难度^[9]。既往研究显示,在耐克罗米芬POCS病人中,部分病人即使使用避孕药、胰岛素增敏剂、增加克罗米芬剂量也无法获得理想促排卵、提高妊娠率效果^[10]。二甲双胍的应用可使PCOS病人胰岛素敏感性明显提高,进而缓解胰岛素抵抗^[11]。炔雌醇环丙孕酮片在应用过程中主要通过竞争性与双氢睾酮、睾酮的受体结合,使5 α 还原酶活性下降等,使雄激素对相应靶器官产生的作用受到抑制,同时使卵巢源性雄激素受到抑制,最终发挥促进睾酮代谢、纠正高雄激素血症纠正作用^[12]。二甲双胍、炔雌醇环丙孕酮片联合用于PCOS病人治疗,可获得一定内分泌紊乱纠正效果,在此基础上再加强促排卵治疗,有助于总疗效提高。来曲唑属于一种新型促排卵药物,是第三代芳香化酶抑制剂,应用过程中可对芳香化酶作用产生有效抑制,进而使雌激素对促性腺激素产生的负反馈作用获得解除,提高Gn分泌量,使卵泡发育获得有效刺激,且药物不与雌激素受体结合,所以不会影响宫颈黏液产生及子宫内膜生长,能够为精子穿透、受精卵着床创造更好条件^[13]。已有研究证实,超声检查显示的卵泡数量与雄激素水平存在密切关系,这可能是耐克罗米芬POCS病人使用来曲唑治疗后卵泡生长获得显著改善的理论基础^[14]。来曲唑的半衰期仅为2~4 d,卵泡发育后期时,药物作用已有明显减弱,因此能够使排卵后黄体期产生的雌激素可更好在各个靶器官发生作用,尤其是作用于宫内膜,进而为精子穿梭、受精卵着床创造更理想的内环境,提高妊娠成功率^[15]。本研究中,同时给予观察组病人二甲双胍、炔雌醇环丙孕酮片、来曲唑治疗后,该组病人几项性激素(LH、T、FSH、PRL、SHBG)水平均获得明显改善,且改善程度大于对照组,病人治疗后2个月时,子宫体积、子宫内膜厚度、卵巢体积、卵泡数、卵泡直径均获得显著改善,且改善效果均优于对照组,组间比较均差异存在统计学意义。该结果表明,在常规治疗基础上加用来曲唑给予耐克罗米芬性多囊卵巢综合征病人治疗,可使病人体内性激素水平获得更大程度改善,改善其子宫状况。观察组病人治疗后排卵率为91.67%,妊娠成功率为93.33%,均明显高于对照组的75.00%、57.89%,病人早期流产率仅为6.67%,低于

对照组的42.11%,组间差异对比有统计学意义;观察组病人对治疗效果满意度评分为(94.74 $\pm$ 3.74)分,明显高于对照组的(78.84 $\pm$ 6.73)分,组间比较差异存在统计学意义。由此可知,耐克罗米芬POCS病人加用来曲唑治疗,排卵率、妊娠成功率明显提高,可获得更理想总体治疗效果。

综上所述,给予耐克罗米芬POCS病人炔雌醇环丙孕酮片、二甲双胍联合来曲唑治疗,可使体内性激素水平获得更大程度改善,提高总体治疗效果。

参考文献

- [1] 赵越,阮祥燕,李扬璐,等.来曲唑联合高纯度尿促性素治疗克罗米芬耐药的多囊卵巢综合征不孕患者的临床研究[J].首都医科大学学报,2016,37(4):431-436.
- [2] 史樱.来曲唑联合低剂量高纯度尿促性素治疗多囊卵巢综合征耐克罗米芬无排卵不孕患者的疗效观察[J].河北医学,2017,23(12):1974-1978.
- [3] 阮海波,王敏珍,吴婷婷,等.冷针穿刺放液术后补肾祛瘀方合针刺治疗耐克罗米芬PCOS不孕症的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2016,36(9):1038-1041.
- [4] CHEN ZJ, SHI Y, SUN Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. New England Journal of Medicine, 2016, 375(6):523-533.
- [5] 黎艳,付丽,王慧英,等.克罗米酚联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者促进排卵疗效观察及对血清性激素结合球蛋白与硫酸脱氢表雄酮的影响[J].中国妇幼保健,2016,31(2):418-420.
- [6] 朱琴,王梅,陈珊珊.雌激素联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征效果研究[J].中国性科学,2017,26(10):31-33.
- [7] 张会荣,张宏.克罗米芬联合绒毛膜促性腺激素治疗多囊卵巢综合征的临床效果[J].实用临床医药杂志,2016,20(5):155-156.
- [8] PANICO A, MESSINA G, LUPOLI G A, et al. Quality of life in overweight(obese)and normal-weight women with polycystic ovary syndrome[J]. Patient Preference & Adherence, 2017, 11(15):423-429.
- [9] 徐姬妹.腹腔镜下卵巢打孔术联合克罗米芬对难治性多囊卵巢综合征不孕患者的治疗效果评价[J].中国妇幼保健,2016,31(18):3799-3801.
- [10] 玛依拉·买买提,祖力皮亚·依明.克罗米芬联合人绒毛膜促性腺激素对多囊卵巢综合征不孕患者促排卵的临床效果观察[J].实用临床医药杂志,2017,21(17):72-75.
- [11] 赵菁,肖霞.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征临床疗效效果观察[J].山东医药,2016,56(46):86-88.
- [12] 林琼林.坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(3):338-341.
- [13] 韦媚冰.来曲唑用于多囊卵巢综合征患者促排卵的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(19):1928-1930.
- [14] 阮郑,寿炎明,田国琴,等.不同表现多囊卵巢综合征患者超声参数与内分泌指标的相关性研究[J].中国性科学,2016,25(5):63-65.
- [15] 刘宝,孙文洁,林奕,等.3种不同剂量来曲唑的促排卵效果及妊娠情况比较[J].重庆医学,2018,47(6):753-755.

(收稿日期:2018-11-23,修回日期:2019-02-11)