

妊娠期糖尿病孕妇胰岛素抵抗与 25(OH)D₃、TNF- α 、IL-6、性激素的相关性

于伟¹, 赵娜², 张沛¹

1. 西安航空发动机集团有限公司职工医院检验科, 陕西 西安 710021;

2. 陕西省人民医院检验科, 陕西 西安 710068

【摘要】目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)孕妇胰岛素抵抗(IR)与 25-羟维生素 D₃ [25(OH)D₃]、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、性激素的相关性。**方法** 选取 2017 年 4 月至 2018 年 10 月期间西安航空发动机集团有限公司职工医院收治的 GDM 孕妇 48 例作为观察组, 另选择血糖正常的孕妇 48 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清中的 25(OH)D₃、TNF- α 、IL-6、雌激素, 采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖, 采用直接化学发光法测定空腹胰岛素水平, 比较两组受检者的上述各项指标的差异, 并分析 IR 与 25(OH)D₃、TNF- α 、IL-6、性激素的相关性。**结果** 两组孕妇的年龄、孕周、妊娠前 BMI、分娩前 BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 而观察组孕妇的 TNF- α 、IL-6、雌激素、空腹血糖、空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数(Homa IR)均明显高于对照组, 25(OH)D₃ 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Person 相关分析结果显示, 25(OH)D₃ 水平与 Homa IR 呈负相关($r=-0.293, P=0.004$), TNF- α 、IL-6、雌激素水平与 Homa IR 呈正相关($r=0.321, P=0.001$; $r=0.318, P=0.002$; $r=0.212, P=0.038$)。**结论** GDM 可能是一类与炎症反应有关的疾病; 炎症反应可能导致 IR 的发生, 进而诱发 GDM; 25(OH)D₃、TNF- α 、IL-6 等在炎症反应中具有重要作用, 而性激素的过量分泌也会引起 IR。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 胰岛素抵抗; 25-二羟维生素 D₃; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 性激素

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)15-1962-04

Correlation between insulin resistance and 25(OH)D₃, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and sex hormones in pregnant women with gestational diabetes mellitus. YU Wei¹, ZHAO Na², ZHANG Pei¹. 1. Department of Laboratory, Staff Hospital of Xi'an Aero Engine Group Co., Ltd., Xi'an 710021, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the correlation between insulin resistance (IR) and 25-dihydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and sex hormones in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Forty-eight GDM pregnant women admitted to the Staff Hospital of Xi'an Aero Engine Group Co., Ltd. from April 2017 to October 2018 were selected as the observation group, and 48 pregnant women with normal blood glucose were selected as the control group. Serum 25(OH)D₃, TNF- α , IL-6, and estrogen were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fasting blood glucose was determined by glucose oxidase method. Fasting insulin level was determined by direct chemiluminescence method. The difference between the above indicators and the correlation between IR and 25(OH)D₃, TNF- α , IL-6, sex hormones were analyzed. **Results** There were no significant differences in age, gestational age, pre-pregnancy BMI, and pre-delivery BMI between the two groups ($P>0.05$). The levels of TNF- α , IL-6, estrogen, fasting blood glucose, and fasting Insulin level and insulin resistance index (Homa IR) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while 25(OH)D₃ level was significantly lower than that in the control group, all with statistically significant difference ($P<0.05$). Person correlation analysis showed that 25(OH)D₃ levels were negatively correlated with Homa IR ($r=-0.293, P=0.004$), and TNF- α , IL-6, and estrogen levels were positively correlated with Homa IR ($r=0.321, P=0.001$; $r=0.318, P=0.002$; $r=0.212, P=0.038$). **Conclusion** GDM may be a disease associated with inflammatory response. Inflammatory reaction may lead to IR and GDM. 25(OH)D₃, TNF- α , and IL-6 play important roles in inflammatory response, and excessive secretion of sex hormones can also cause IR.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance; 25(OH)D₃; TNF- α ; IL-6; Sex hormones

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是一类暂时性血糖偏高的糖代谢妊娠并发症, 其会对妊娠结局造成不利后果, 且患病率逐年攀升, 但其发病机制尚未探明^[1-2]。从孕早期开始, 孕妇对胰岛素的敏感度大幅下降, 造成葡萄糖的利用率也下降明显, 故妊娠期孕妇易发生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 约有 6% 的孕妇会演变成 GDM。近年来研究显

示, IR 是诱发糖尿病的主要因素之一, GDM 孕妇存在明显的 IR^[3-4]。自身免疫导致的炎症会加剧机体 IR 的发生, 此外, 妊娠期孕妇体内的雌激素水平会达到较高水平, 而高雌激素水平同样会加剧 IR, 维生素 D 是一种潜在的免疫抑制剂, 其可抑制炎症因子受体的表达, 但关于 IR 与维生素 D、炎症因子水平、性激素的相关研究尚处于空白阶段^[5]。基于此, 本研究通过对比

通讯作者: 于伟, E-mail: youyongdeyu00703@163.com

GDM孕妇与正常血糖水平的孕妇的25-羟维生素D₃ [25(OH)D₃]、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6)、雌激素、空腹血糖及空腹胰岛素水平,探讨IR与25(OH)D₃、TNF-α、IL-6、性激素的相关性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年4月至2018年10月期间西安航空发动机集团有限公司职工医院收治的GDM孕妇48例作为观察组,另选择血糖正常的孕妇48例作为对照组。观察组孕妇年龄22~38岁,平均(30.4±2.8)岁;孕周22~34⁺⁶周,平均(28.6±4.6)周。对照组孕妇年龄23~37岁,平均(29.7±3.1)岁;孕周23~35⁺⁶周,平均(27.9±4.1)周。两组孕妇的年龄、孕周等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:单胎妊娠、自然受孕;均未使用过胰岛素降血糖。排除标准:观察组患者妊娠前患有糖尿病、高血压、糖尿病及其他慢性疾病;合并心脏、肝脏、肾严重功能不全;焦虑和其他精神障碍,有严重的神经功能缺损。本研究经本院医学伦理委员会批注,所有孕妇均知情,且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 GDM诊断方法 按照美国糖尿病协会(ADA)修订的GDM诊断标准,在孕妇妊娠24~28周行常规75 g葡萄糖耐量试验(OGTT)。妊娠期孕妇空腹、饭后1 h、饭后2 h的正常血糖值分别为5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L,任一时段的血糖值比正常值大,均可诊断为GDM。

1.2.2 检测方法 (1)标本采集:采集4 mL两组孕妇清晨空腹状态下外周静脉血,抗凝处理后再以3 000 r/min离心10 min,得血清,置于-70℃冰箱待检。(2)检测指标:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中25(OH)D₃、TNF-α、IL-6、雌激素水平,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖,采用直接化学发光法测定空腹胰岛素水平。25(OH)D₃试剂盒购自美国SIEMENS公司,TNF-α、IL-6试剂盒购自北京科杰生物技术有限公司,雌激素试剂盒购自德国DRG公司,葡萄糖试剂盒购自德国DiaSys Diagnostic Systems GmbH公司,胰岛素试剂盒购自北京科美生物技术有限公司。严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 记录所有孕妇的体质量、身高、血清中的25(OH)D₃、TNF-α、IL-6、雌激素、空腹血糖、空腹胰岛素水平,并通过公式胰岛素抵抗指数(Homa IR)=空腹胰岛素(FINS)×空腹血糖(FBG)/22.5计算胰岛素抵抗指数及体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m²)计算体质指数。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数数据组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Person相关分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的基本资料比较 两组孕妇的年龄、孕周、妊娠前BMI、分娩前BMI比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而观察组孕妇的TNF-α、IL-6、雌激素、空腹血糖、空腹胰岛素水平及Homa IR均明显高于对照组孕妇,25(OH)D₃水平低于对照组孕妇,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组孕妇的基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

因素	观察组(n=48)	对照组(n=48)	t 值	P 值
年龄(岁)	30.4±2.8	29.7±3.1	1.161	0.249
孕周	28.6±4.6	27.9±4.1	0.787	0.433
妊娠前BMI(kg/m ²)	21.17±3.83	21.5±2.86	0.478	0.634
分娩前BMI(kg/m ²)	27.34±3.99	28.32±3.15	1.336	0.185
25(OH)D ₃ (ng/L)	26.5±14.96	35.03±14.97	2.792	<0.01
TNF-α(ng/L)	12.32±3.65	7.79±2.45	7.139	<0.01
IL-6(ng/L)	30.77±7.35	17.64±5.99	9.661	<0.01
雌激素(mg/L)	5.21±1.03	4.53±1.27	2.881	<0.01
空腹血糖(mmol/L)	4.74±0.65	4.30±0.56	3.553	<0.01
空腹胰岛素(μg/L)	16.18±9.85	12.43±6.79	2.172	<0.05
Homa IR	3.68±2.07	2.59±1.72	2.806	<0.01

2.2 相关性分析 Person相关分析结果显示,25(OH)D₃水平与Homa IR呈负相关($r=-0.293$, $P=0.004$),TNF-α、IL-6、雌激素水平与Homa IR呈正相关($r=0.321$, $P=0.001$; $r=0.318$, $P=0.002$; $r=0.212$, $P=0.038$),见表2~表5。

表2 25(OH)D₃与Homa IR的相关性

项目	分类	25(OH)D ₃	Homa IR
25(OH)D ₃	Pearson相关性	1	-0.293
	显著性(双尾)	-	0.004
Homa IR	Pearson相关性	-0.293	1
	显著性(双尾)	0.004	-

表3 TNF-α与Homa IR的相关性

项目	分类	TNF-α	Homa IR
TNF-α	Pearson相关性	1	0.321
	显著性(双尾)	-	0.001
Homa IR	Pearson相关性	0.321	1
	显著性(双尾)	0.001	-

表4 IL-6与Homa IR的相关性

项目	分类	IL-6	Homa IR
IL-6	Pearson相关性	1	0.318
	显著性(双尾)	-	0.002
Homa IR	Pearson相关性	0.318	1
	显著性(双尾)	0.002	-

表5 雌激素与Homa IR的相关性

项目	分类	雌激素	Homa IR
雌激素	Pearson相关性	1	0.212
	显著性(双尾)	-	0.038
Homa IR	Pearson相关性	0.212	1
	显著性(双尾)	0.038	-

3 讨论

妊娠期糖尿病(GDM)是一类女性在妊娠期才会出现的糖代谢异常疾病^[6]。该病在全球范围内的发病率为1%~14%,在我国的发病率为1%~5%,随着人们饮食结构的改变,GDM的发病率日益升高。大部分GDM孕妇的糖代谢水平在分娩后可恢复正常,但使得孕妇未来发生Ⅱ型糖尿病的概率上升,且GDM会影响妊娠结局,故临床中应重视GDM的诊断与治疗。妊娠期时,孕妇的胰岛素敏感度随着妊娠的进程而显著降低,造成机体对葡萄糖的利用及摄取也显著下降,故易出现IR,而有6%左右的IR孕妇会发展成GDM。IR是指胰岛素敏感细胞抵抗机体利用及摄取葡萄糖的一种状态,GDM孕妇存在明显的IR,故消除IR状态利于妊娠期孕妇控制血糖,从而避免GDM的发生^[7]。

3.1 25(OH)D₃与IR的相关性 维生素D是人体生长发育的必须的微量元素,且其对人体免疫起着重要作用,其能促进T细胞吞噬病变细胞。1986年,人类首次发现胰岛素的分泌与维生素D有关,其后在大量动物试验中证实了这一结论。有研究指出,人体免疫系统中的T细胞能特异性识别并消灭细菌、病毒等异物,但其常低表达,需要一个激活因子使其从休眠状态转化成活跃状态,而维生素D就是这样的一个激活因子,故维生素D是类潜在免疫抑制剂,其可通过激活T细胞状态,从而起到抑制TNF- α 、IL-6等炎症因子表达的效果。25(OH)D₃是维生素D的一种,其通过抑制巨噬细胞中的质网小体的兴奋从而调节胰岛素分泌信号,进而改善机体IR状态^[8]。从本研究中的数据可以看出,观察组GDM孕妇血清中的25(OH)D₃水平要明显低于对照组正常孕妇,且对25(OH)D₃与IR做相关性分析的结果也表明,25(OH)D₃与IR呈负相关,即当妊娠期孕妇缺乏25(OH)D₃时,易出现IR状态,并最终发生GDM,故妊娠期孕妇应适当补充25(OH)D₃。

3.2 TNF- α 、IL-6与IR的相关性 大量研究提示,GDM孕妇常伴随着自身免疫引起的炎症反应,而炎症因子与巨噬/单核细胞会诱发GDM。罗剑波等^[9]研究表明,GDM孕妇体内的脂多糖(LPS)水平高于正常血糖水平的孕妇,而LPS会刺激TLR4表达,使得核因子(NF- κ B)表达增加,而在炎症反应中,NF- κ B会诱发如TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达,而这些炎症因子会加剧IR状态,进而导致GDM^[10]。本研究数据表明,观察组GDM孕妇血清中的TNF- α 、IL-6水平要明显高于对照组正常孕妇,且对TNF- α 、IL-6与IR做相关性分析的结果也表明,TNF- α 、IL-6与IR呈正相关,即TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达增高会加

剧IR状态,并导致GDM。

3.3 性激素与IR的相关性 陈洪等^[11]研究表明,男性中常出现空腹血糖异常,而女性中常出现耐糖量异常,故性激素也参与了糖代谢过程。GDM与非GDM的不同之处在于胎盘分泌激素是否参与调节体内代谢过程。受胎盘功能影响,妊娠期孕妇体内的甾体类激素(如糖皮质激素、胎盘生乳素、孕激素、雌激素)等水平显著高于妊娠前。雌激素(Estrogen,E)及其受体(estrogen receptor,ER)会激活如信号传导介质(ER底物1,2)、自分泌生长因子(肿瘤生长因子、胰岛素生长因子)等蛋白的表达。胰岛 β 细胞上存在ER α ,而雌激素通过ER α 以保护胰岛 β 细胞。使用ER拮抗剂处理胰岛 β 细胞,会削弱雌激素对胰岛 β 细胞的保护,减少分泌胰岛素。而雌激素是胎盘分泌激素之一,随着孕周的深入,雌激素水平在20周左右激增,分娩前到达峰值。血糖正常的孕妇,体内的雌激素会保护胰岛 β 细胞,降低其凋亡率,并刺激分泌胰岛素,使胰岛敏感细胞加强对葡萄糖的利用及摄取,从而缓解IR状态。但当雌激素分泌异常或其受体功能异常时,会过度刺激胰岛 β 细胞,使其活性下降,从而引起IR状态^[12]。本研究数据表明,观察组GDM孕妇血清中的雌激素水平明显高于对照组正常孕妇,且对雌激素与IR做相关性分析结果也表明,雌激素与IR呈正相关,即雌激素分泌过量会加速IR状态,并导致GDM。

综上所述,GDM可能是一类与炎症反应有关的疾病。炎症反应可能导致IR的发生,进而诱发GDM。25(OH)D₃、TNF- α 、IL-6等在炎症反应中具有重要作用,而性激素的过量分泌也会引起IR。

参考文献

- [1] JEON EJ, HONG SY, LEE JH. Adipokines and insulin resistance according to characteristics of pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2017, 41(6): 457-465.
- [2] SHAAT N, IGNELL C, KATSAROU A, et al. Glucose homeostasis, beta cell function, and insulin resistance in relation to vitamin D status after gestational diabetes mellitus [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(7): 821-827.
- [3] TUMURBAATAR B, POOLE AT, OLSON G, et al. Adipose Tissue Insulin Resistance in Gestational Diabetes [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2017, 15(2): 86-92.
- [4] KHOSROWBEYGI A, REZVANFAR MR, AHMADVAND H. Tumor necrosis factor- α , adiponectin and their ratio in gestational diabetes mellitus [J]. *Caspian J Intern Med*, 2018, 9(1): 71-79.
- [5] 胡可佳, 张继东, 肖玉会, 等. 妊娠期糖尿病患者维生素D水平检测及其对胰岛素抵抗程度、脂肪细胞因子和TNF- α 水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(2): 228-231, 235.
- [6] 田明, 吴连方. 妊娠期糖尿病孕妇并发妊娠期高血压疾病的临床特点及血清CRP、IL-6、TNF- α 的水平分析[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(9): 1318-1321.

来曲唑与克罗米芬 治疗多囊卵巢综合征的疗效及对促排卵的效果比较

李砚,姚念玲,王运萍,白璐,赵海波,陈必良,王海旭
空军军医大学西京医院妇产科,陕西 西安 710032

【摘要】 目的 比较来曲唑与克罗米芬治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及对促排卵的效果。方法 选取2016年12月至2017年12月空军军医大学西京医院妇产科收治的96例PCOS患者作为研究对象,采用随机数表法将患者随机分为AB两组,每组48例,A组于月经第5天采用来曲唑进行为期5 d的治疗,B组于月经第5天采用克罗米芬进行为期5 d的治疗;比较治疗前后(月经周期第5天与月经周期第10天)两组患者的性激素水平[睾酮(T)、黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)]、抑郁自评量表(SDS)评分以及治疗后子宫内膜情况、排卵效果、最终妊娠结果、并发症发生情况以及新生儿结局。结果 A组患者治疗后的T、LH、FSH、E₂水平分别为(1.78±0.57) nmol/L、(52.39±18.78)U/L、(15.62±4.10) U/L、(897.56±137.58) pmol/L,均明显高于治疗前的(1.57±0.34) nmol/L、(5.92±1.80) U/L、(5.80±0.61) U/L、(166.24±53.57) pmol/L,SDS评分为(39.48±3.23)分,明显低于治疗前的(51.57±2.91)分,差异均有统计学意义(P<0.05);B组患者治疗后的T、LH、FSH、E₂水平分别为(1.68±0.32) nmol/L、(44.20±15.22) U/L、(14.18±1.46) U/L、(1257.63±144.52) pmol/L,均明显高于治疗前的(1.50±0.30) nmol/L、(6.12±2.08) U/L、(5.89±1.64) U/L、(153.46±47.62) pmol/L,SDS评分为(44.56±3.11)分,明显低于治疗前的(51.46±2.87)分,差异均有统计学意义(P<0.05);治疗后组间比较,A组患者的LH、FSH水平高于B组,E₂、SDS水平低于B组,差异均有统计学意义(P<0.05);A组患者治疗后的子宫内膜厚度、宫颈黏液评分、宫腔容积及排卵率分别为(9.79±2.25) mm、(8.28±1.51)分、(5.59±1.79) mL、89.58%,均明显高于B组的(7.45±1.86) mm、(6.94±1.55)分、(3.41±1.29) mL、72.92%,差异均有统计学意义(P<0.05);而A组成熟卵泡数及成熟卵泡平均直径分别为(1.50±0.95)个、(21.50±4.61) mm,明显低于B组的(2.35±1.27)个、(26.09±5.28) mm,差异均有统计学意义(P<0.05);A组患者治疗后的子宫妊娠率、多胎妊娠率、OHSS发生率分别为37.50%、4.17%、2.08%,分别与B组的29.17%、6.25%、4.17%比较差异均无统计学意义(P>0.05);B组LUFs发生率为4.17%,高于A组的2.08%,差异有统计学意义(P<0.05);A组患者的新生儿存活率、孕周、出生体质量、男女性别比例分别为100.00%、(38.09±2.87)周、(3 714.96±510.34) g、55.00%、45.00%,分别与B组的88.24%、(37.10±5.61)周、(3297.04±857.48) g、58.82%、41.18%比较差异均无统计学意义(P>0.05)。结论 与克罗米芬相比,来曲唑治疗PCOS不仅可以有效降低雌激素水平、促进卵巢发育、改善子宫内膜环境、促进排卵和妊娠,改善抑郁情绪,而且安全可靠,值得临床推广。

【关键词】 来曲唑;克罗米芬;多囊卵巢综合征;疗效;促排卵

【中图分类号】 R711.75 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)15-1965-04

Comparison on the efficacy of letrozole and clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome and its effect on ovulation induction. LI Yan, YAO Nian-ling, WANG Yun-ping, BAI Lu, ZHAO Hai-bo, CHEN Bi-liang, WANG Hai-xu. Department of Obstetrics and Gynecology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of letrozole and clomiphene in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its effect on ovulation induction. **Methods** Ninety-six PCOS patients admitted to Xijing Hospital of Air Force Military Medical University from December 2016 to December 2017 were randomly divided into two groups, with 48 patients in each group. Group A received letrozole for 5 days on the 5th day of menstruation, and group B

基金项目:空军军医大学2018年学科助推计划自由探索项目(编号:XJZT18MJ26)

通讯作者:王海旭,E-mail:whaixu@126.com

[7] 徐进芳,冯鑫,徐艺,等.妊娠晚期糖尿病患者的血清25-羟维生素D₃水平和胰岛素抵抗及骨代谢指标的相关性[J].医学临床研究,2017,34(5):993-995.

[8] 付丹.25-羟基维生素D与妊娠期糖尿病孕妇胰岛素抵抗的关系及意义[J].中国医药导报,2018,15(20):79-82.

[9] 罗剑波,邓洁.孕早期性激素结合球蛋白、炎症因子及血脂水平与妊娠期糖尿病的关系分析[J].标记免疫分析与临床,2018,25(1):73-77.

[10] 蒋惠玲,薛筱蕾,阿米娜.妊娠期糖尿病患者炎症因子、氧化应激水平及其与胰岛素抵抗的关系[J].中国计划生育学杂志,2018,26(10):965-967,971.

[11] 陈洪,张新明,邓通洋,等.中孕早期血清糖化白蛋白和性激素结合球蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性[J].中国卫生检验杂志,2017,27(1):40-42.

[12] 肖毅,田才宣,王宇,等.妊娠期糖尿病患者血清中瘦素及其可溶性受体的变化及其与胰岛素抵抗、炎症反应的相关性研究[J].海南医学院学报,2017,23(10):1334-1336,1340.

(收稿日期:2019-04-03)