

# 短潜伏期体感诱发电位联合脑电反应性对重度脑损伤患者预后的预测价值

王健<sup>1</sup> 黄立<sup>2</sup> 陈鑫<sup>1</sup> 周良<sup>1</sup> 游佳<sup>1</sup> 徐道妙<sup>2</sup> 刘劲芳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中南大学湘雅医院神经外科重症监护病房,长沙 410008;<sup>2</sup>中南大学湘雅医院重症医学科,长沙 410008

通信作者:陈鑫, Email: chenxin1983@csu.edu.cn

**【摘要】目的** 探讨短潜伏期体感诱发电位(SLSEP)联合脑电反应性(EEG-R)对重度脑损伤患者预后的预测价值。**方法** 选取2018年7月至2019年1月入住中南大学湘雅医院神经外科重症监护病房重度脑损伤的患者,于发病14 d内行SLSEP和脑电图(EEG)检查,在脑电信号平稳时行EEG-R检查。同时,抽取静脉血检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S-100蛋白浓度。随访12个月,按格拉斯哥预后量表(GOS)评分分组,1~2分为预后不良组,3~5分为预后良好组。分析各指标与患者预后之间的关系。使用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)对每个潜在的预测因子进行评估。**结果** 共有43例患者纳入此项研究,26例患者预后良好,17例患者预后不良。单因素分析显示格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、血清NSE浓度、EEG-R、SLSEP波幅与患者12个月后预后相关,其预测患者预后良好的AUC分别为0.661(95%CI: 0.493~0.829)、0.697(95%CI: 0.531~0.862)、0.718(95%CI: 0.557~0.879)、0.758(95%CI: 0.609~0.907)。而两组患者的年龄、性别、瞳孔对光反射、血清S100蛋白浓度之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多因素logistic回归分析显示,仅SLSEP波幅( $OR=2.058, 95\%CI: 0.867\sim 4.888$ )和EEG-R( $OR=3.748, 95\%CI: 0.857\sim 16.394$ )是患者预后良好的独立预测因子,其联合预测患者预后良好AUC为0.798。**结论** SLSEP较高波幅和EEG-R存在是预测重度脑损伤患者预后良好的指标,两者联合预测患者预后良好更加可靠。

**【关键词】** 诱发电位; 脑电图; 脑损伤; 预后

**基金项目:** 湖南省自然科学基金青年项目(2019JJ50961)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200217-00305

## Predicting the prognosis for severe brain injury patients: short-latency somatosensory evoked potential combined with electroencephalogram reactivity

Wang Jian<sup>1</sup>, Huang Li<sup>2</sup>, Chen Xin<sup>1</sup>, Zhou Liang<sup>1</sup>, You Jia<sup>1</sup>, Xu Daomiao<sup>2</sup>, Liu Jinfang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurosurgery Intensive Care Unit, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: Chen Xin, Email: chenxin1983@csu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the effectiveness of using short-latency somatosensory evoked potential(SLSEP) combined with electroencephalogram(EEG) reactivity to predict the prognosis of severe brain injury(SBI) patients. **Methods** Consecutive patients with SBI admitted in neurosurgery intensive care unit(NSICU) at Xiangya Hospital of Central South University from July 2018 to January 2019 were prospectively collected. SLSEP and EEG were recorded in these patients in NSICU within two weeks after injury onset. EEG reactivity(EEG-R) was tested during EEG signal stabilization. In addition, the concentrations of serum neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein were also detected. All patients were evaluated with Glasgow Outcome Scale(GOS) during 12 months' follow-up. GOS grade 3 to 5 was defined as favorable group, and GOS grade 1 to 2 was defined as unfavorable group. The association of relevant predictors with patient's prognosis was assessed. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to evaluate each potential predictor. **Results** Forty-three patients were included in the study, with 26 patients of favorable outcomes and 17 patients with unfavorable prognosis. Univariate analysis revealed that the Glasgow Coma Scale (GCS) score, the concentration of serum NSE, EEG-R, the amplitude of SLSEP were all associated with the prognosis after 12 months' follow-up. Moreover, the AUC for prediction of favorable prognosis by GCS, NSE, EEG-R, SLSEP was 0.661(95%CI: 0.493~0.829), 0.697(95%CI: 0.531~0.862), 0.718(95%CI: 0.557~0.879) and 0.758(95%CI: 0.609~0.907)

respectively. However, there was no significant difference of age, gender, pupillary light reflex and S100 protein between the two groups. Furthermore, multiple logistic regression analysis showed that only SLSEP amplitude ( $OR=2.058$ ,  $95\%CI: 0.867-4.888$ ) and EEG-R( $OR=3.748$ ,  $95\%CI: 0.857-16.394$ ) were independent predictors of favorable prognosis, and the prognostic model containing these two variables yielded an predictive performance with an AUC of 0.798. **Conclusion** The higher amplitude of SLSEP and the existence of EEG-R are predictors of good prognosis in SBI patients, and the combined use of SLSEP and EEG-R in predicting the prognosis of SBI patients is more reliable.

**【Key words】** Evoked potential; Electroencephalography; Brain injury; Prognosis

**Fund program:** Youth Project of Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ50961)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200217-00305

颅脑损伤在我国十分常见,其致残率、致死率高,是威胁人类生命的主要疾患之一。重型颅脑损伤患者的救治充满着挑战,其早期的评估和干预显得尤为重要。体感诱发电位在脑损伤后昏迷患者预后评估中具有重要参考价值。研究显示:短潜伏期体感诱发电位(SLSEP)双侧皮质电位波消失是预测患者预后不良(死亡或植物状态)可靠的指标,其特异度接近 100%<sup>[1]</sup>。然而,对于 SLSEP 双侧皮质电位波存在预测患者预后良好的准确性有待进一步研究<sup>[1]</sup>。脑电反应性(EEG-R)对昏迷患者有一定的预测价值,有专家学者提出将 EEG-R 作为判断昏迷患者预后的一项指标<sup>[2]</sup>。然而,EEG-R 对脑损伤昏迷患者预后的研究报道不一,尚无定论。因此,我们设计此研究,旨在探讨体感诱发电位和 EEG-R 对重度脑损伤患者预后的预测价值。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择 2018 年 7 月至 2019 年 1 月中南大学湘雅医院神经外科重症监护病房收治的重度脑损伤的患者。纳入标准:(1)年龄 16~75 岁;(2)格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 $\leq 8$ 分;(3)发病时间 $\leq 14$  d;(4)颅内存在病变,并经头颅 CT 或 MRI 证实。排除标准:(1)脊髓损伤的患者;(2)影响脑电图采集因素的患者,比如:导电膏/磨砂膏过敏、伤口感染、头皮渗血等;(3)正在接受镇静剂或肌肉松弛剂等特殊药物治疗;(4)非中枢神经系统疾病导致的死亡。本研究通过中南大学湘雅医院伦理委员会批准(201710998),所有患者均取得家属知情同意。

### 二、研究方法

本研究属于前瞻性观察性研究,符合条件的患者纳入此项研究,收集患者年龄、性别、脑损伤原因、GCS 评分等基线资料。所有患者接受 SLSEP 和

脑电图检查,并抽取静脉血查神经元特异度烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和 S-100 蛋白。离心血标本,离心半径 20 cm,转速 3 000 r/min, 10 min,采用罗氏诊断-全自动生化免疫分析仪测定。

1. 脑电图监测:采用美国 Nicolet 公司生产的脑电图仪,按照国际 10-20 系统,8 导联安放盘状电极,电极安放位置:左额极(Fp1)、右额极(Fp2)、左中颞(T3)、右中颞(T4)、左中央(C3)、右中央(C4)、左枕(O1)、右枕(O2),中央中线(Cz)为参考电极,额极中线(Fpz)为接地电极。设置放大器采样率 125 Hz,滤波通道 1~35 Hz,时间常数 0.3 s,每例患者监测至少 30 min。所采集的脑电图按 Synek 分级标准<sup>[3]</sup>进行评价。在脑电信号平稳时行采用疼痛刺激和听觉刺激(拍手并呼唤患者名字)进行 EEG-R 检查,每种刺激至少重复 3 次,每次持续时间至少 5 s,每次间隔至少 60 s;当刺激前后出现可重复性改变(波幅和/或频率的改变超过 2 次)认为 EEG-R 存在,否则认为脑电无反应性(图 1,2)。

2. SLSEP 检测:采用美国 Nicolet 公司生产肌电图-诱发电位检测仪,刺激电极置于手腕正中神经处,接地电极放置于刺激侧前臂。刺激使用单相刺激模式,刺激频率 4.7 Hz,滤波器低切 30 Hz,高切 1 000 Hz。按照国际 10-20 系统安放电极:C 代表皮质电位,i 代表同侧,c 代表对侧,CL 代表锁骨上电位,Fpz 代表额极中线。第一导联:C'c-Fpz 主要记录一级体感皮质原发反应;第二导联:Cv6-Fpz 记录颈髓与皮质下电位;第三导联:CLi-CLc 记录周围神经电位。三个导联可分别记录到 N9, N13, N20 波形(图 3)。将双侧 N20 波幅平均即得到皮质电位的波幅。

3. 预后评估:所有患者随访 12 个月,根据格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)评分<sup>[5]</sup>,1~2 分为预后不良组,其中 1 分为死亡,2 分为植物状态;3~5 分为预后良好组,3 分为严重残疾,4 分为中度残疾,5 分为恢复良好。

### 三、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数





图1 脑电反应性检查,刺激后患者脑电图波幅和频率出现改变,脑电反应性存在

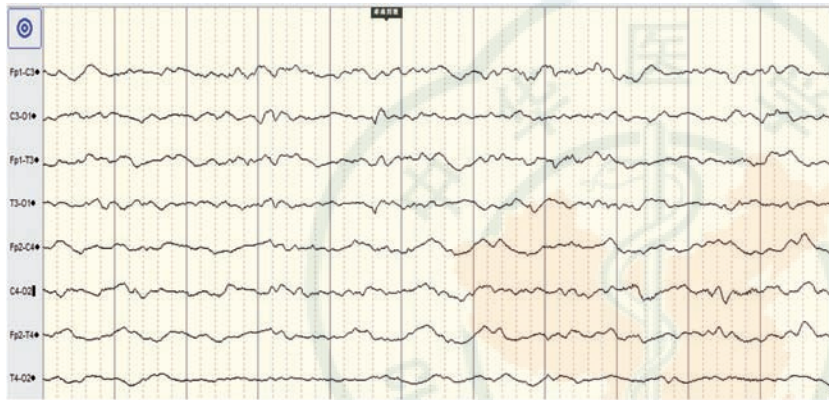


图2 脑电反应性检查,刺激后患者脑电图无变化,脑电无反应性

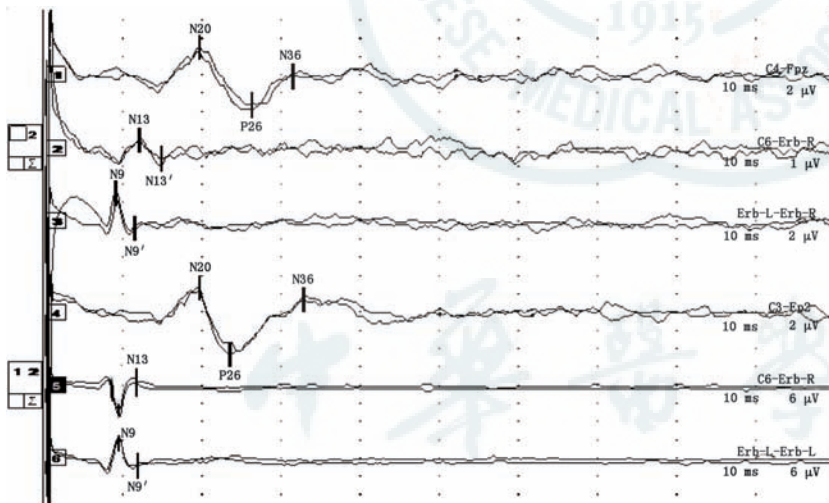


图3 双侧短潜伏期体感诱发电位(SLSEP)记录,三个导联可分别记录到N9,N13,N20波形

资料以例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两个独立样本的 $t$ 检验。使用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)对每个潜在的预测因子进行评估,并评价预测因子预测患者预后良好的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析以筛选出能显著预

测患者预后良好的变量,采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

### 结 果

1. 基线资料:共有 56 例患者进入此项研究,9 例患者失访,4 例患者死于严重的感染,故最终 43 例患者纳入此项研究。男 29 例,女 14 例,年龄 16~75(53±15)岁。脑损伤原因:颅脑创伤 20 例,脑血管病 23 例,其中脑出血 11 例、大面积脑梗死 2 例、动脉瘤 10 例。脑电图、诱发电位检测的中位时间在脑损伤后第 7 天,NSE、S100 蛋白采血化验的中位数时间在发病第 10 天。脑电图按 Synek 分级,大部分患者处于 III 级,即 $\delta$ 活动占优势;2 例处于 II 级,即 $\theta$ 活动占优势;3 例处于 IV 级,其中 2 例出现阵发性尖波,1 例出现低波幅 $\delta$ 波。43 例患者中,26 例患者预后良好,其中 GOS 3 级 12 例,GOS 4 级 10 例,5 级 4 例。17 例患者预后不良,包括 11 例患者死亡。

2. 单因素分析:预后良好组患者 SLSEP 波幅值高于预后不良组,而血清 NSE 值低于预后不良组,两组比较差异有统计学意义。按 GCS 评分分成 3~5 分和 6~8 分两个级别,3~5 分者 22 例,6~8 分者 21 例;脑电存在反应性的患者 24 例,脑电无反应性的患者 19 例,两组比较差异均有统计学意义。但两组患者的年龄、性别、瞳孔对光反射、S100 蛋白差异没有统计学意义(表 1)。

3. 多因素分析:将两组单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素二元 logistic 回归分析,结果显示:SLSEP( $OR=2.058, 95\%CI: 0.867\sim4.888$ )及 EEG-R( $OR=3.748, 95\%CI: 0.857\sim16.394$ )是预测患者预后的独立预测因子,其预测患者预后良好的 AUC 为 0.798(表 2)。

4. 各指标预测患者预后良好的准确性分析:GCS 评分、EEG-R 预测患者预后良好的灵敏度分别为 61.5%、73.1%,特异度为 70.6%、70.6%,AUC 为

表 1 43 例重度脑损伤患者预后良好组与预后不良组各指标比较

指标	预后良好组 (n=26)	预后不良组 (n=17)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	53±14	53±17	0.033 <sup>b</sup>	0.974
性别(例)			0.096 <sup>c</sup>	0.757
男	18	11		
女	8	6		
瞳孔对光反射(例)			2.978 <sup>c</sup>	0.084
存在 <sup>a</sup>	19	8		
消失	7	9		
GCS 评分(例)			4.246 <sup>c</sup>	0.039
3~5 分	10	12		
6~8 分	16	5		
NSE( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	23±17	39±32	2.122 <sup>b</sup>	0.040
S100( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	0.25±0.39	0.71±1.18	1.849 <sup>b</sup>	0.072
SLSEP 波幅( $\mu\text{V}$ , $\bar{x} \pm s$ )	1.6±1.2	0.6±0.8	-2.792 <sup>b</sup>	0.008
EEG-R(例)			7.947 <sup>c</sup>	0.005
有反应	19	5		
无反应	7	12		

注:GCS 为格拉斯哥昏迷量表;NSE 为神经元特异性烯醇化酶;SLSEP 为短潜伏期体感诱发电位;EEG-R 为脑电反应性;<sup>a</sup>至少一侧瞳孔对光反射存在;<sup>b</sup>t 值;<sup>c</sup> $\chi^2$  值

表 2 多因素 logistic 回归分析结果

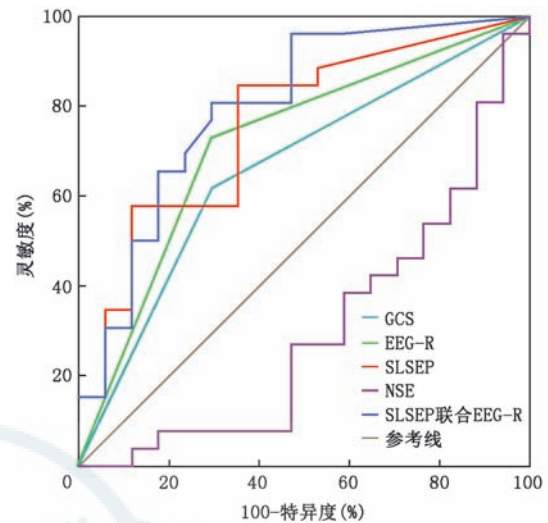
变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	OR (95%CI)	AUC (95%CI)
SLSEP	0.722	0.441	2.677	0.102	2.058 (0.867~4.888)	
EEG-R	1.321	0.753	3.080	0.079	3.748 (0.857~16.394)	0.798 (0.656~0.939)
常量	-2.315	1.111	4.338	0.037	0.099	

注:AUC 为曲线下面积;SLSEP 为短潜伏期体感诱发电位;EEG-R 为脑电反应性

0.661 (95%CI: 0.493~0.829)、0.718 (95%CI: 0.557~0.879)。SLSEP 波幅以 0.55  $\mu\text{V}$  为截断值,预测患者预后良好灵敏度为 84.6%,特异度 64.7%,AUC 为 0.758 (95%CI: 0.609~0.907)。NSE 以 32.56  $\mu\text{g/L}$  为截断值,预测患者预后良好灵敏度 92.3%,特异度 47.1%,AUC 为 0.697 (95%CI: 0.531~0.862)。SLSEP 联合 EEG-R 可提高预测的准确性,其预测患者预后良好 AUC 为 0.798 (95%CI: 0.656~0.939) (图 4)。

## 讨 论

目前关于脑损伤后昏迷的评估指标多种多样,选择哪些评估指标,以提高预测预后的准确性,已经成为脑损伤后昏迷评估的重要问题。传统 GCS



注:GCS 为格拉斯哥昏迷量表;NSE 为神经元特异性烯醇化酶;SLSEP 为短潜伏期体感诱发电位;EEG-R 为脑电反应性

图 4 各指标预测患者预后良好的受试者工作特征曲线下面积

评分因其操作简便易行,广泛应用于临床。然而其预测患者预后良好的阳性预测值不高,预测准确性较差<sup>[5]</sup>。NSE 是一种广泛存在于神经组织中的酸性蛋白,是一种与神经元损伤的生化标记物。在生理情况下,血清 NSE 含量极少,当颅脑神经元细胞受损后,神经细胞中 NSE 将释放入血。血清 NSE 浓度在脑损伤患者中不同程度升高,可以作为判断脑损伤程度和协助预后的判断<sup>[6-7]</sup>。Zandbergen 等<sup>[8]</sup>报道心脏骤停的患者 NSE < 33  $\mu\text{g/L}$  与患者预后良好相关,心肺复苏后 72 h 内 NSE > 33  $\mu\text{g/L}$ ,高度提示患者预后不良。关于血清 NSE 水平预测中-重度脑损伤患者预后,目前判断最佳阈值仍然不确定<sup>[7]</sup>。本研究 NSE 浓度以 32.56  $\mu\text{g/L}$  为截断值,预测患者预后良好有较高的灵敏度,然而特异度很低。临床上需要一个灵敏度和特异度都更高的评价指标。

SLSEP 皮质电位波 N20,起源于中央后回初级感觉皮质。双侧 N20 缺乏预示患者预后不良已经被大多数研究得到证实<sup>[9]</sup>。然而,双侧 N20 存在预测患者预后良好的研究较少。Endisch 等<sup>[10]</sup>分析 SLSEP 皮质电位 N20 波幅与心脏骤停患者神经功能结局的关系。结果显示,预后良好的患者 SLSEP 波幅均超过 0.62  $\mu\text{V}$ ,提示 SLSEP 波幅越高,患者预后良好的可能性越大。Carrai 等<sup>[11]</sup>报道 SLSEP 皮质波幅小于 0.65  $\mu\text{V}$ ,预测患者意识未恢复具有较高的预测价值。低波幅 SLSEP 也可能反映出一定程度的皮质神经元损伤,这可能导致患者意识不能



恢复。本研究结果显示,SLSEP 波幅以  $0.55\mu\text{V}$  为截断值,预测患者预后良好具有较高的敏感度。另外,本研究亦发现部分 SLSEP 波幅较高的患者预后不良。对这一情况解释是双侧 N20 完好仅仅反应双侧感觉皮质功能良好,不能准确地反映皮质与皮质下联络功能,即双侧 N20 完好仍可能出现患者预后不良。此外,不同的记录时间可能会导致皮质 SLSEP 预测临界值的差异。因此,在应用 SLSEP 波幅预测患者预后良好,应该采取不同时间点多次检测,并结合其他指标综合评价。

脑电活动反映皮质锥体神经元的时间同步,被认为人类认知和意识的神经基础。EEG-R 则反映在外部刺激后从脑干上行网状激活系统到皮质的传入体感路径的神经活动,EEG-R 受损可以部分反映出患者脑干功能障碍<sup>[12]</sup>。而当患者 EEG-R 存在时提示意识即将恢复,表明大脑对外界有反应<sup>[13]</sup>。研究显示,EEG-R 存在是昏迷患者意识恢复的良好指标<sup>[14]</sup>。然而,EEG-R 评判存在一定的主观性,其评估方案尚没有统一标准<sup>[12]</sup>。Admiraal 等<sup>[2]</sup>于 2018 年针对心脏骤停后昏迷患者提出 EEG-R 实施的一些细则,同时作者也指出该共识也适用于其他昏迷的患者。本研究即采用此方法,结果显示 EEG-R 预测患者预后良好的敏感度为 73.1%,特异度为 70.6%,可以看出其预测价值不高。因此,本研究使用多因素回归分析,建立了将 EEG-R 与 SLSEP 相结合模型。本研究发现两者联合能较好地预测重度脑损伤患者的预后,优于其他单项指标。EEG-R 的存在依赖皮质-丘脑环路和丘脑-脑干环路结构完整,当环路破坏时,将会出现 EEG-R 消失。而体感诱发电位 N20 反映大脑皮质神经元功能,当 N20 消失或者波幅很低时,提示皮质神经元损伤严重,患者意识恢复可能性小。因此,将二者相结合补充,可较好地反映患者脑功能,对预后判断也更为准确。

本研究样本量较少,引起脑损伤后昏迷的原因不同,可能会使结果存在偏倚。此外,本研究采血时间、脑电图记录时间、诱发电位检测的时间均未统一,这可能对结果产生影响。鉴于本研究的样本量小,我们没有进一步探讨不同病因中模型的性能。未来需要大样本研究以探讨多参数联合预测脑损伤患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 2014,40(12):1816-1831. DOI: 10.1007/s00134-014-3470-x.
- [2] Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J. International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: towards standardization[J]. *Resuscitation*, 2018, 131: 36-41. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.025.
- [3] Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury[J]. *Clin Electroencephalogr*, 1990, 21(1): 25-30. DOI: 10.1177 / 155005949002100111.
- [4] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage[J]. *Lancet*, 1975, 1(7905): 480-484. DOI: 10.1016 / s0140-6736(75)92830-5.
- [5] Bledsoe BE, Casey MJ, Feldman J, et al. Glasgow coma scale scoring is often inaccurate[J]. *Prehosp Disaster Med*, 2015,30(1):46-53. DOI: 10.1017/S1049023X14001289.
- [6] 陆剑平,车春晖,黄华品. 脑电图和振幅整合脑电图分别联合神经元特异度烯醇化酶评估心肺复苏后脑功能预后的比较[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(21): 1629-1633. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20190911-02011.
- [7] Mercier E, Boutin A, Shemilt M, et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *CMAJ Open*, 2016, 4(3): E371-E382. DOI: 10.9778/cmajo.20150061.
- [8] Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma[J]. *Neurology*, 2006, 66(1): 62-68. DOI: 10.1212 / 01.wnl.0000191308.22233.88.
- [9] Zhang Y, Su YY, Haupt WF, et al. Application of electrophysiologic techniques in poor outcome prediction among patients with severe focal and diffuse ischemic brain injury[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(5): 497-503. DOI: 10.1097/WNP.0b013e318231e852.
- [10] Endisch C, Storm C, Ploner CJ, et al. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: a prospective cohort study [J]. *Neurology*, 2015, 85(20): 1752-1760. DOI: 10.1212 / WNL.0000000000002123.
- [11] Carrai R, Scarpino M, Lolli F, et al. Early-SEPs' amplitude reduction is reliable for poor-outcome prediction after cardiac arrest? [J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(2): 158-165. DOI: 10.1111/ane.13030.
- [12] Azabou E, Navarro V, Kubis N, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 184. DOI: 10.1186/s13054-018-2104-z.
- [13] Kang XG, Yang F, Li W, et al. Predictive value of EEG-awakening for behavioral awakening from coma[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 52. DOI: 10.1186 / s13613-015-0094-4.
- [14] Logi F, Pasqualetti P, Tomaiuolo F. Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: the role of EEG reactivity[J]. *Brain Inj*, 2011, 25(10): 972-979. DOI: 10.3109/02699052.2011.589795.

(收稿日期:2020-02-17)

(本文编辑:朱瑶)