

曲安奈德与雷珠单抗辅助治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效比较

谢碧华, 何宇, 辛梅, 陈卓

基金项目: 四川省中医药科学技术研究专项项目 (No. 2016C026)

作者单位: (610041) 中国四川省成都市第一人民医院眼科

作者简介: 谢碧华, 副主任医师, 研究方向: 白内障、眼底、甲状腺相关眼病。

通讯作者: 谢碧华. 1514343315@qq.com

收稿日期: 2018-01-03 修回日期: 2018-05-08

Clinical efficacy of triamcinolone acetonide and Ranibizumab in the treatment of diabetic diffuse macular edema

Bi-Hua Xie, Yu He, Mei Xin, Zhuo Chen

Foundation item: Sichuan Provincial Science and Technology Research Project on Traditional Chinese Medicine (No. 2016C026)

Department of Ophthalmology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Bi-Hua Xie. Department of Ophthalmology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. 1514343315@qq.com

Received: 2018-01-03 Accepted: 2018-05-08

Abstract

• **AIM:** To compare the clinical curative effect of triamcinolone acetonide and Ranibizumab on diffuse diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** We collected 84 cases of patients with diffuse DME treated in our hospital from February 2016 to May 2017. According to 1:1 matching method, they were divided into I, II groups. They were all treated with laser photocoagulation. Preoperative auxiliary application of triamcinolone acetonide was given to Group I, while Group II received preoperative application of ranibizumab. After treatment, the efficacy of the two groups were analyzed and compared.

• **RESULTS:** The total clinical efficiency of Group II at 3mo after treatment was 93%, higher than that of Group I (77%; $\chi^2 = 4.981, P = 0.025$). Compared with before treatment, BCVA and CMT of the two groups at each time after treatment were significantly improved ($P < 0.05$). BCVA of Group II at 1 and 3mo after treatment was better than that of Group I ($P < 0.05$); CMT of Group II at 1, 3 and 6mo after treatment improved more than that of

Group I, with significant difference ($P < 0.05$); occurrence rate of adverse reactions Group I and Group II were 17% and 13% with no significant statistical difference ($\chi^2 = 0.243, P = 0.621$). There were no serious adverse reactions such as retinal detachment, endophthalmitis or cataract in the two groups.

• **CONCLUSION:** Compared with triamcinolone acetonide, the effect of ranibizumab on diffuse diabetic macular edema is better, and has high clinical value.

• **KEYWORDS:** diffuse diabetic macular edema; triamcinolone acetonide; ranibizumab; laser photocoagulation

Citation: Xie BH, He Y, Xin M, et al. Clinical efficacy of triamcinolone acetonide and Ranibizumab in the treatment of diabetic diffuse macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(6):1089-1092

摘要

目的: 对曲安奈德与雷珠单抗用于弥漫性糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床疗效观察比较。

方法: 将2016-02/2017-05我院收治的84例弥漫性DME患者作为研究对象,遵循1:1的配对原则将患者分为I、II两组,两组均采用激光光凝手术治疗, I组光凝术前予以曲安奈德辅助治疗, II组术前予以雷珠单抗辅助治疗,对两组临床疗效作回顾性分析与比较。

结果: II组患者治疗后3mo临床总有效率为93%,高于I组总有效率77% ($\chi^2 = 4.981, P = 0.025$); 与治疗前相比,两组治疗后各时间段BCVA、CMT均得到明显改善 ($P < 0.05$); II组治疗后1、3mo BCVA指标改善优于I组 ($P < 0.05$); II组治疗后1、3、6mo CMT改善更优于I组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I组与II组不良反应发生率分别为17%、13%,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.243, P = 0.621$)。两组均未发生视网膜脱落、眼内炎、白内障等严重的不良反应。

结论: 与曲安奈德相比较,雷珠单抗用于弥漫性DME的疗效更佳,具有较高的临床应用价值。

关键词: 糖尿病弥漫性黄斑水肿; 曲安奈德; 雷珠单抗; 激光光凝术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.25

引用: 谢碧华, 何宇, 辛梅, 等. 曲安奈德与雷珠单抗辅助治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效比较. 国际眼科杂志 2018; 18(6):1089-1092

0 引言

目前,临床对糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者多推荐激光光凝治疗,其能够减轻视网膜水肿,缓解血管扩张,重建血-视网膜屏障^[1-2]。但对于弥漫性DME,激光光凝的疗效并非十分显著,且有研究认为,激光光凝治疗不当,容易对视网膜结构造成破坏,使病变范围扩大^[3]。因此也有研究提出,在激光光凝治疗前辅以药物玻璃体腔注射治疗,以进一步促进疗效,提高治疗的安全性^[4]。目前所用玻璃体腔注射药物主要有曲安奈德、康柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗等,究竟哪种药物辅助治疗的疗效更佳,临床也存在一定的争议^[5-6]。本文就以当前临床应用比较广泛的曲安奈德与雷珠单抗为研究方向,探讨比较两种药物辅助激光光凝治疗弥漫性DME的疗效,并作如下报道。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性研究,选择2016-02/2017-05在本院收治的弥漫性DME患者42例48眼,作为I组,该组患者采用曲安奈德辅助激光光凝治疗,同期以性别、年龄、病变情况等指标作为配对条件,以1:1的配对方法另选42例46眼弥漫性DME患者作为II组,该组患者采用雷珠单抗辅助激光光凝治疗。I组男女比例24:18,平均年龄 57.8 ± 7.26 岁,平均眼压 16.2 ± 3.18 mmHg,黄斑中心凹平均视网膜厚度 $578.6 \pm 134.52 \mu\text{m}$; II组男女比例23:19,平均年龄 58.4 ± 7.88 岁,平均眼压 16.8 ± 3.36 mmHg,黄斑中心凹平均视网膜厚度 $574.5 \pm 129.83 \mu\text{m}$ 。两组患者的基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组有比较意义。

1.1.1 纳入指标 血糖检测诊断为2型糖尿病,且治疗期间血糖控制在稳定范围内;经眼底荧光血管造影(FFA)、光学相干断层扫描(OCT)等相关检查确诊为糖尿病性黄斑水肿(图1),且均为重度黄斑水肿,需要行手术治疗;符合弥漫性DME的临床表现,即包含黄斑中心凹在内的 ≥ 2 个视盘面积大小的视网膜组织增厚,OCT测量黄斑中心厚度大于 $300 \mu\text{m}$,黄斑区视网膜平均厚度大于 $250 \mu\text{m}$ 。

1.1.2 排除指标 有黄斑区格栅样视网膜激光光凝治疗史;合并视网膜前出血、玻璃体出血、牵拉性视网膜脱离等视网膜病变;合并青光眼、白内障等其他眼底疾病;合并严重脏器功能障碍、血液病等其他可能引起视神经病变的全身性疾病;眼压 > 21 mmHg;临床诊治资料不完整;妊娠期女性;术后不能配合随访者。

1.2 方法 两组患者均以激光光凝术治疗,术前7d分别采用不同药物进行玻璃体腔注射。术前完善相关检查,做好基础疾病的控制,并排除手术相关禁忌证。

1.2.1 药物辅助治疗 为确保研究结果的客观性,两组玻璃体腔药物注射均由同一具有丰富临床经验的医师严格按照规范要求,在无菌环境下完成。药物注射前根据规范要求,进行消毒与无菌操作后,术眼滴入盐酸奥布卡因滴眼液行表面麻醉,以开睑器开睑,结膜囊应用硫酸庆大霉素注射液及生理盐水冲洗,然后距离角膜缘 $3.5 \sim 4.0$ mm处睫状体平坦部垂直巩膜面进针,至针头进入玻璃体内(图2)。I组患者缓慢推注入 0.1 mL的曲安奈德混悬液(规格: 1 mL:40mg;国药准字J20160040),II组患者则缓

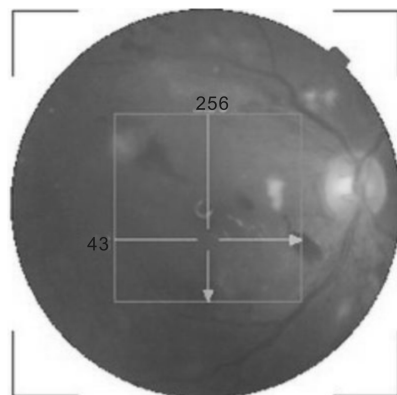


图1 弥漫性DME行OCT检查示意图。

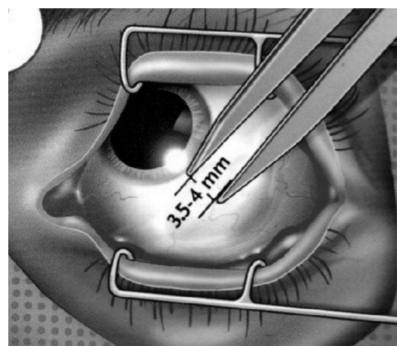


图2 玻璃体腔注射操作示意图。

慢推注入 0.5 mg的雷珠单抗(规格: 10 mg/mL,每瓶装量 0.20 mL;剂型:注射剂;批准文号:S20110085)。药物注射完毕后,为预防出现药物返流、结膜出血等不良反应,需应用无菌棉签对注射点压迫 $10 \sim 15$ s,然后将妥布霉素地塞米松滴眼液滴于术眼结膜囊,并包扎术眼。

1.2.2 激光光凝术治疗 两组患者均在药物玻璃体腔注射治疗完成7d后实施激光光凝手术,手术前充分散瞳,采用NOVUS OMNI多波长氩离子激光机。两组手术均由同一经验丰富的激光医师所完成,先行黄斑区格栅样光凝,于患者术眼距黄斑中心凹 $500 \mu\text{m}$ 以外行“C”形格栅样光凝,光凝时注射避开乳斑束,设置光斑大小为 $100 \mu\text{m}$,曝光时间为 0.1 s,功率为 $50 \sim 100$ mW,光凝直径为 $50 \sim 80 \mu\text{m}$,治疗量为 $200 \sim 300$ 点,强度为淡灰色点(I级反应)。在中心凹 $500 \mu\text{m}$ 外以 $100 \mu\text{m}$ 光斑做 $2 \sim 3$ 排的光凝斑,每2个光斑间距需间隔 $100 \mu\text{m}$ 。其余所有弥漫性渗漏区均以 $200 \mu\text{m}$ 光斑进行光凝,每2个光斑间距需间隔 $200 \mu\text{m}$ 。1wk后再行全视网膜激光光凝:距黄斑中心凹上、下与颞侧 2 PD,距视盘鼻侧 1 PD进行光凝,设置光凝功率为 $240 \sim 460$ mW,曝光时间为 0.2 s,光凝直径为 $200 \mu\text{m}$,强度为II~III级反应,光斑分布要均匀,每2个光斑间距需间隔 $200 \mu\text{m}$ 。光凝斑具体数目由病变严重程度及无灌注区大小而决定。激光光凝 1 次/wk,根据病变严重程度连续治疗 $3 \sim 4$ wk。

1.2.3 评价指标 视力改善指标:分别在术后1、3、6mo复查最佳矫正视力(BCVA),黄斑中心视网膜厚度(CMT),评价两组治疗效果。BCVA检查以LogMAR视力形式记录,公式为: $\text{LogMAR} = 0.3 + (100 - N) \times (-0.02)$,N代表患者所有测试距离正确读出的字母总数;CMT即黄斑中心凹 1 mm直径区域以内厚度的检测。同时观察两组患者

表1 两组治疗后3mo临床疗效比较 眼(%)

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效率
I组	48	14(29)	23(48)	11(23)	37(77)
II组	46	27(59)	16(35)	3(7)	43(93)

注: I组:光凝术前予以曲安奈德辅助治疗; II组:光凝术前予以雷珠单抗辅助治疗。

术后不良反应发生情况。

临床疗效:两组患者均在全部治疗完成后3mo观察临床疗效:显效:黄斑区渗漏、水肿等症状吸收或基本吸收,新生血管萎缩。有效:黄斑区渗漏、水肿等症状有明显减轻,新生血管萎缩。无效:黄斑区病变无明显改善。总有效率=(显效眼数+有效眼数)/总眼数×100%。

统计学分析:所有临床数据均录入计算机系统,并应用SPSS 19.0统计学软件进行统计处理,计量资料均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个时间点重复测量BCVA、CMT数据的组间差异性、时间差异性采用重复测量数据的方差分析,各时间点的组间差异比较用独立样本 t 检验,各组的时间差异比较采用LSD- t 检验。计数资料用百分率表示,组间比较用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后3mo临床疗效评价可见,采用雷珠单抗治疗的II组患者临床总有效率为93%,高于I组总有效率77%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.981, P = 0.025$,表1)。

2.2 两组视力改善效果比较 两组治疗前后不同时间BCVA比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 59.949, P_{\text{时间}} = 0.001; F_{\text{组间}} = 5.551, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{交互}} = 4.304, P_{\text{交互}} = 0.007$)。与治疗前比较,I组治疗后1、3、6mo BCVA均得到明显改善,差异有统计学意义($t = 3.859, 6.198, 6.590$,均 $P = 0.001$);II组治疗后1、3、6mo与治疗前比较,BCVA也均得到显著改善,差异有统计学意义($t = 5.876, 7.936, 7.928$,均 $P = 0.001$)。II组治疗后1、3mo BCVA改善优于I组,组间比较差异有统计学意义($t = 2.011, 2.018, P = 0.047, 0.046$);两组治疗后6mo BCVA均趋于稳定,组间比较差异无统计学意义($t = 1.795, P = 0.076$),见表2。

2.3 两组CMT改善效果比较 两组治疗前后不同时间CMT的比较,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 563.555, P_{\text{时间}} = 0.001; F_{\text{组间}} = 10.469, P_{\text{组间}} = 0.001; F_{\text{交互}} = 1.306, P_{\text{交互}} = 0.278$)。I组治疗后1、3、6mo CMT均得到明显改善,差异有统计学意义($t = 20.771, 23.770, 25.599$,均 $P = 0.001$);II组治疗后1、3、6mo与治疗前比较,CMT也均得到显著改善,差异有统计学意义($t = 22.615, 26.196, 25.285$,均 $P = 0.001$)。II组治疗后1、3、6mo CMT改善优于I组,组间比较差异有统计学意义($t = 3.082, 5.703, 3.020, P = 0.002, 0.001, 0.003$),见表3。

2.4 两组不良反应比较 治疗后I组不良反应发生率17%(一过性眼压升高4眼,眼痛2眼,结膜下出血2眼),II组不良反发生率13%(一过性眼压升高2眼,结膜下出血3眼,眼痛1眼),两组不良反应经积极干预后缓解,差

异无统计学意义($\chi^2 = 0.243, P = 0.621$)。两组均未发生视网膜脱离、感染性眼内炎、白内障等严重的不良反应。

3 讨论

糖尿病性视网膜病变在临床有较高发生率,常见症状有黄斑水肿、微动脉瘤、硬性渗出、出血斑点等。其中,DME在临床的发生率较高,目前激光光凝术是治疗该病的常用方法^[7]。但若是DME呈弥漫性发展,意味着视网膜内广泛的血-视网膜屏障被破坏,将会对患者视力造成严重影响,给激光光凝治疗也增加了难度。为提高弥漫性DME的治疗效果,临床多会在光凝术前予以药物玻璃体腔注射等有效、合理的辅助治疗措施^[8]。目前,较常用来治疗弥漫性DME的玻璃体腔注射药物有曲安奈德、康柏西普、贝伐单抗、雷珠单抗等,但哪种药物的应用效果最佳,临床也各有说法。就以本医院而言,应用比例较高的主要是曲安奈德与雷珠单抗,因此在本次研究中便分别对这两种药物的应用效果展开分析比较。

本研究中,I组弥漫性DME患者光凝术前予以曲安奈德玻璃体腔注射,曲安奈德为糖皮质激素的一种,作用于弥漫性DME患者时,可起到抗炎、抑制新生血管生成及细胞增生、降低血管通透性、稳定血-视网膜屏障的效果,进而改善黄斑水肿症状。在赵慧英等^[9]、李超等^[10]的研究中,就认为曲安奈德用于治疗弥漫性DME的疗效显著,赵慧英报道中注药(曲安奈德)联合光凝组治疗后视力提高率70.00%,明显优于视力提高率仅为10%的单纯光凝组,在李超的报道中也证明曲安奈德注药组患者术后视力及黄斑厚度改善效果明显比未注药的对照组显著。本次研究结果统计也见,在激光光凝术前7d应用曲安奈德注射,可获得更理想的疗效,患者治疗总有效率高达77%,较术前相比,视力、黄斑中心视网膜厚度等指标显著改善。而II组弥漫性DME患者在光凝术前7d则采用雷珠单抗治疗,雷珠单抗是一种重组人源化抗VEGF单克隆抗体片段,由于DME患者玻璃体腔中VEGF呈高表达,因此也为雷珠单抗的应用提供了理论依据。刘斌等^[11]研究认为,糖尿病黄斑水肿患者予以雷珠单抗玻璃体腔注射,通过抑制VEGF表达,可迅速使新生血管消退,降低血管通透性,达到减轻黄斑水肿,改善患眼视力的作用。再者,雷珠单抗的分子量小,生物利用度高,更有利于快速穿透并渗透视网膜全层,促进症状改善。在药物治疗完成后,再给予激光光凝手术,通过光凝术于黄斑区外形成保护屏障,拦截各层间渗液朝黄斑无血管区的聚集,减少水肿来源;光凝可对渗漏毛细血管进行封闭,使黄斑小动脉狭窄,缓解水肿症状;激光光凝还能构成视网膜-视网膜色素上皮-脉络膜通道,使视网膜水肿吸收速度加快,起到保护黄斑功能的作用^[12]。本次研究中,雷珠单抗联合光凝治疗的II组患者临床治疗总有效率高达93%,也印证了其在治疗弥漫性DME方面的显著疗效。

当然,临床也有很多医生认为单用雷珠单抗或曲安奈德治疗DME就能获得较佳疗效,不必再联合激光光凝术。在李琳娜等^[13]报道中,认为对DME患者单注雷珠单抗,短期内便能获得显著疗效。而王博等^[14]研究中,发现曲安奈德与雷珠单抗单用均能有效控制DME,且雷珠单抗的疗效更佳。但临床太多研究仅局限于玻璃体腔注射药

表2 两组治疗前治疗后不同时间 BCVA 的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
I 组	48	0.692±0.477	0.339±0.352	0.183±0.236	0.164±0.205
II 组	46	0.694±0.458	0.194±0.307	0.090±0.183	0.086±0.193

注: I 组:光凝术前予以曲安奈德辅助治疗; II 组:光凝术前予以雷珠单抗辅助治疗。

表3 两组治疗前治疗后不同时间 CMT 的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo
I 组	48	579.152±72.787	286.869±54.939	278.860±37.484	261.863±33.970
II 组	46	569.910±78.187	252.666±46.387	239.946±23.457	240.063±32.155

注: I 组:光凝术前予以曲安奈德辅助治疗; II 组:光凝术前予以雷珠单抗辅助治疗。

物对单纯的糖尿病黄斑水肿的治疗,并未考虑到弥漫性 DME 是否也适用于单纯药物治疗。本院在弥漫性 DME 的治疗方面已有多年临床经验,认为对于病情较重的弥漫性 DME 患者,单纯玻璃体腔注射药物无法获得充分治疗。而本院激光光凝操作技术已是十分成熟,对于弥漫性的 DME 患者的光凝治疗也能确保其安全性。因此认为,采用药物玻璃体腔注射联合激光光凝治疗,属于弥漫性 DME 的最佳治疗方案。本次研究中,弥漫性 DME 患者在激光光凝术前予以曲安奈德或是雷珠单抗玻璃体腔注射,患者均可获得较理想的疗效,提示雷珠单抗与曲安奈德均是辅助治疗弥漫性 DME 的安全、有效药物。

再作进一步观察发现,应用曲安奈德辅助治疗的 I 组与应用雷珠单抗辅助治疗的 II 组患者,在光凝术后随着时间的推移,BCVA 与 CMT 逐渐得到改善,并于术后 1、3mo 改善效果最为显著,术后 6mo BCVA 与 CMT 趋于稳定,不再有大波动。研究结果提示,时间与疗效有交互性,时间推移对改善预后有影响意义,且术后 6mo 是观察疗效的最佳时期。再者,应用雷珠单抗辅助治疗的 II 组患者临床总有效率要显著高于 I 组,术后 1、3mo 时 BCVA 改善优于 I 组,术后 1、3、6mo 时 CMT 改善优于 I 组,且两组在治疗期间未出现严重不良反应。上述结果提示,对弥漫性 DME 患者在激光光凝术前辅助以雷珠单抗治疗,其整体疗效更佳,可优先选择。

当然还有个现实问题是,虽然临床实践已证明雷珠单抗用于治疗弥漫性 DME 患者的有效性与可行性,但价格的昂贵却限制了该药物在临床的进一步应用。近年来由于眼科药物市场的激烈竞争,使得雷珠单抗在价格方面有了适当的调整降低(由 1 支 9800 元逐渐降到 7200 元、5700 元),但其药价仍居高不下,使一些经济条件有限的患者不能优先选择。这种形势下,我国应加大自主研发力度,早期研制出与雷珠单抗类似效果而价格低廉的药物用于弥漫性 DME 的辅助治疗中,使医疗费用得到控制,让更多的患者愿意接受药物辅助治疗方案,进一步提高弥漫性 DME 的治疗效果。

综上所述,弥漫性糖尿病性黄斑水肿患者在激光光凝术前应用雷珠单抗辅助治疗,其有效性、安全性值得肯定。

参考文献

- 1 王朝瑜,王久凤. 激光光凝联合白内障术对糖尿病黄斑水肿合并白内障患者视力及黄斑水肿的改善分析. 国际眼科杂志 2016;16(2):277-280
- 2 刘莉莉,黄敏丽. 糖尿病黄斑水肿的治疗现状. 医学综述 2015;29(15):2786-2789
- 3 董明霞,李冬育,董如娇,等. 不同药物玻璃体腔注射治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的疗效观察. 中国实用眼科杂志 2015;33(9):980-984
- 4 杨喆,相义会,付颖. 康柏西普玻璃体内注射联合眼底激光光凝治疗对糖尿病性黄斑水肿患者视力及黄斑中心厚度的影响. 西北国防医学杂志 2017;1(1):19-22
- 5 Ortiz-Lerma R, González-Cervantes CP, HernándezNúñez F, et al. Recommendations for the use of ranibizumab in diabetic macular edema at IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(6):758-767
- 6 殷莉,张德龙,孙朝晖,等. 全视网膜光凝术联合雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿患者最佳矫正视力的影响. 中南医学科学杂志 2017;5(5):137-139
- 7 孙瑞雪,唐文贤,邸平会,等. 糖尿病性黄斑水肿激光治疗前后视网膜功能的定量研究. 国际眼科杂志 2017;17(3):550-552
- 8 Kim TK, Shin HY, Kim SY, et al. Factors influencing intravitreal bevacizumab and triamcinolone treatment in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2017 [Epub ahead of print]
- 9 赵慧英,陈建华,吴香丽,等. 球后注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿的疗效观察. 安徽医药 2014;18(4):746-748
- 10 李超,李斌,郑波涛. 糖尿病黄斑水肿患者白内障术中玻璃体腔注射曲安奈德的临床观察. 中国眼耳鼻喉科杂志 2015;1(1):32-35
- 11 刘斌,杨玉霞,刘杏,等. 玻璃体注射 Lucentis 治疗糖尿病黄斑水肿. 眼科新进展 2015;35(1):45-47
- 12 徐浩,白宁艳,吕鹏,等. 雷珠单抗玻璃体内注射与黄斑部格栅样光凝联合治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. 眼科新进展 2015;35(8):781-783
- 13 李琳娜,张晓峰. 玻璃体腔单次注射雷珠单抗治疗糖尿病黄斑水肿与视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的短期疗效观察. 临床眼科杂志 2014;22(6):498-501
- 14 王博,吴京,马明,等. 玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析. 眼科新进展 2015;35(3):246-249