

中图分类号: R969.3; R575 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0121-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.030



1 例依诺肝素钠致肝损伤的药学监护实践*

周 鹭¹, 干小红², 罗 敏¹, 吴逢波^{1△}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610044; 2. 四川省成都市第二人民医院药学部, 四川 成都 610021)

摘要:目的 探讨临床药师在药物性肝损伤(DILI)治疗中的药学监护作用。方法 1例系统性红斑狼疮(SLE)并肠系膜血管炎患者入院第6天,肝功能指标出现异常[其中丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 1.5倍参考值上限(ULN), γ -谷氨酰转肽酶(GGT) > 3 ULN],临床药师经查阅文献和分析病例资料后判断DILI为依诺肝素钠所致可能性大,为混合型、急性,建议换服阿司匹林片(100 mg,口服,每天1次)预防血栓,加用异甘草酸镁(200 mg,静脉滴注,每天1次)+多烯磷脂酰胆碱(20 mL,口服,每天1次)+熊去氧胆酸(250 mg,口服,每天2次)护肝。入院第9天,将激素换为甲泼尼龙琥珀酸钠(120 mg,静脉滴注,每天1次);第12天,停用熊去氧胆酸;第14天,甲泼尼龙琥珀酸钠减量为80 mg,用法不变;第17天,停用异甘草酸镁。结果 医师采纳药师建议,入院第23天,患者肝功能指标逐渐恢复正常,予以出院。结论 临床药师参与DILI的用药治疗和药学监护,有助于判断其发生的可能性,还可优化治疗方案,促进合理、安全用药。

关键词:依诺肝素钠;药物性肝损伤;药学监护;合理用药

Pharmaceutical Care of a Patient of Liver Injury Induced by Enoxaparin Sodium

ZHOU Lu¹, GAN Xiaohong², LUO Min¹, WU Fengbo¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610044; 2. Department of Pharmacy, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610021)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care during the treatment of drug-induced liver injury (DILI). **Methods** On the sixth day of admission, the liver function indexes of a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and mesenteric vasculitis were abnormal [alanine aminotransferase (ALT) > 1.5 times the upper limit of normal (ULN), glutamyltranspeptidase (GT) > 3 times ULN]. After searching the literature and analyzing the case data, the clinical pharmacist evaluated that the possibility of DILI induced by enoxaparin sodium was high, and the DILI was mixed and acute. The

*基金项目:四川大学华西医院临床研究项目[2018HXFH050]。

第一作者:周鹭,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)158992930@qq.com。

[△]通信作者:吴逢波,男,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学、循证药学,(电子信箱)fbwu2013@scu.edu.cn。

- 2012,14(6):PCC. 12101367.
- [8] MANFREDI G, SOLFANELLI A, DIMITRI G, et al. Risperidone-induced leukopenia: a case report and brief review of literature[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2013, 35(1):102.
- [9] PICKARD L, FORDHAM N, KOH M. Amisulpride induced agranulocytosis: a case report[J]. Ann Hematol, 2016, 95(7): 1193-1195.
- [10] 庄红艳,刘珊珊,果伟. 氨磺必利致白细胞减少1例[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(12):839-840.
- [11] 张敬军,陈青. 丙戊酸钠对不同发作类型癫痫患者白细胞毒性的临床检验学特征[J]. 中华诊断学电子杂志, 2014, 2(1):52-54.
- [12] 唐静,刘清扬,林京玉,等. 丙戊酸相关血液系统不良反应严重程度的相关因素分析[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(5):466-470.
- [13] MALIK S, LALLY J, AJNAKINA O, et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data[J]. Schizophr Res, 2018, 195:267-273.
- [14] MCGUIRE PR, COPLAN BM, PURI S. Successful Long-Acting Paliperidone Treatment Following Reversible Risperidone-Induced Neutropenia[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2020, 22(2):19102516.
- [15] 庄红艳,刘珊珊,果伟,等. 我院21例利培酮致白细胞减少的不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2017, 28(8):1052-1055.
- [16] 崔拥军,郝国建,许君胜,等. 抗精神病药所致白细胞改变的临床分析[J]. 河北医药, 2009, 31(18):2401-2402.
- [17] MATSUURA H, KIMOTO S, HARADA I, et al. Lithium carbonate as a treatment for paliperidone extended-release-induced leukopenia and neutropenia in a patient with schizoaffective disorder: a case report[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16:161.
- [18] 李国胜,严明. 精神科常用药物手册[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2009:96-98.
- [19] 裴树景,杨红卫. 抗精神病药物致白细胞减少的临床分析研究[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(11):30-31.
- [20] 汪莉. 我院精神病患者应用抗精神病药类基本药物致白细胞减少的回顾性分析[J]. 中国药房, 2015, 26(30): 4205-4207.
- [21] 师丽娜. 当代内科诊断与治疗[M]. 长春:吉林科学技术出版社, 2017:372-374.

(收稿日期:2022-05-07;修回日期:2022-09-17)

pharmacist suggested that the patient took Aspirin Tablets (100 mg, oral administration, once a day) to prevent thrombosis, add magnesium isoglycyrrhizinate (200 mg, intravenous infusion, once a day) + polyene phosphatidylcholine (20 mL, oral administration, once a day) + ursodeoxycholic acid (250 mg, oral administration, twice a day) to protect the liver. On the 9th day of admission, the hormone was replaced with methylprednisolone sodium succinate (120 mg, intravenous drip, once a day). On the 12th day, ursodeoxycholic acid was stopped. On the 14th day, the dosage of methylprednisolone sodium succinate was reduced to 80 mg, and the usage remained unchanged. On the 17th day, magnesium isoglycyrrhizinate was stopped. **Results** The doctor accepted the pharmacist's suggestion. On the 23rd day of admission, the liver function indexes of the patient gradually returned to normal and he was discharged. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in medication and pharmaceutical care of DILI is helpful to judge the possibility of its occurrence, optimize the treatment plan and promote the rationality and safety of medication.

Key words: enoxaparin sodium; drug - induced liver injury; pharmaceutical care; rational drug use

肠系膜血管炎(LMV)是一种罕见且危及生命的系统性红斑狼疮(SLE)并发症,死亡率高达53%^[1-2]。当前临床针对LMV主要的治疗方案以禁食禁饮、肠道休息为基础,糖皮质激素结合免疫抑制剂等为一线治疗方案。对于长期卧床,存在严重低蛋白血症、抗磷脂抗体、血栓形成等的患者,应考虑应用抗凝药预防血栓及栓塞并发症^[3]。依诺肝素钠为低分子肝素(LMWH),可通过与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合,催化灭活凝血因子Xa发挥抗凝作用。美国食品和药物管理局的不良事件报告系统(FAERS)报告依诺肝素钠相关不良事件中,肝损伤概率仅4%^[4]。虽然依诺肝素钠致肝损伤个案报道较多^[5-10],但仍需积累更多的不良反应识别和治疗经验。现就临床药师参与1例肠系膜血管炎并药物性肝损伤(DILI)患者的药学监护过程进行总结,为临床合理用药提供参考。

1 临床资料

患者,女,47岁,身高165 cm,体质量50 kg,体质量指数(BMI)18.4 kg/m²,因“下肢皮疹7年,反复恶心、呕吐、腹泻近2月”于2022年3月9日收入我院。患者7年前曾被诊断为“系统性红斑狼疮,干燥综合征?”,近6年长期口服甲泼尼龙(4 mg,每天1次)及羟氯喹(0.2 g,每天1次)维持治疗,本次入院2个月前进食后出现反复恶心、呕吐,伴腹泻,胃镜检查示“胃溃疡伴出血、胃体多发息肉、慢性非萎缩性胃炎”。2013年行剖宫产术,否认肝炎、结核或其他传染病史,其姐患结缔组织病,否认既往输血史,家族史,个人史无特殊。入院体格检查示:全身未见明显皮疹,双肺呼吸音清,右下肺呼吸音减低,腹软,全腹无明显压痛及反跳痛,肠鸣音消失,移动性浊音阴性,双下肢无水肿,体质量下降约10 kg,余无特殊。生化指标检测示:丙氨酸氨基转移酶(ALT)24 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)44 U/L,碱性磷酸酶(ALP)78 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(GGT)69 U/L,总胆红素(TBiL)23.1 μ mol/L,乳酸脱氢酶(LDH)401 U/L,淀粉酶、脂肪酶正常,钾2.44 mmol/L;C反应蛋白(CRP)19.40 mg/L,降钙素原(PCT)0.07 ng/mL,红细胞沉降率(ESR)28 mm/h,D-二聚体(D-D)

4.19 mg/L,补体C3 0.650 0 g/L,C4 0.120 0 g/L;抗核抗体(ANA)+1:1 000颗粒型+核少点型;抗双链DNA(dsDNA)抗体阴性;抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)筛查及ANCA抗体谱(-);狼疮抗凝物质检测,筛查时间75.00 s,LA1/LA2 2.07;抗心磷脂抗体IgG 47.90 GPL/mL,抗 β_2 糖蛋白I抗体IgG 24.60 AU/mL;输血全套、CMV-DNA、EB-DNA、TBIGRA、G试验(-);肾功能指标、血常规、血糖无明显异常。全腹CT平扫提示:胃、小肠、阑尾、结肠壁广泛肿胀,不均匀分层状强化,网膜、肠系膜肿胀,肝小囊肿,腹盆腔少量积液。

入院诊断:系统性红斑狼疮(重症);肠系膜血管炎;干燥综合征;多浆膜腔积液;低氧血症;低蛋白血症;电解质紊乱;胃溃疡(S2期);活动性胃炎;营养不良。

2 治疗与监护过程

入院后完善相关检查,肝功能无异常,予甲泼尼龙琥珀酸钠(80 mg,静脉滴注)抗炎免疫治疗,依诺肝素钠(0.4 mL,皮下注射)抗凝治疗,均每天1次,同时禁食禁饮,抑制胃酸,肠外营养支持等治疗。

入院第2天,患者恶心呕吐明显,全腹CT增强扫描确诊肠系膜血管炎,予羟氯喹(0.2 g,口服,每天2次),加地塞米松(30 mg,静脉滴注,每天1次)抗炎免疫治疗,人免疫球蛋白pH4(20 g,静脉滴注,每天1次),每天1次冲击治疗(共5 d)。

入院第6天,肝功能指标出现异常,ALT 227 U/L,AST 132 U/L,ALP > 1.5倍参考值上限(ULN)且GGT > 3 ULN,D-D 3.05 mg/L。考虑肝损伤与药物相关,临床药师经查询资料和分析病例,并排除原发性肝损伤疾病、病毒性肝炎,ALT,AST等指标显著上升,ALT水平高于5 ULN,且R值[(ALT/ULN)/(ALP/ULN)]为4.50(介于2~5),根据《药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)》^[11]推荐采用因果关系评价量表——RUCAM评分系统进行量化评估(属排除性诊断)及我国《药物性肝损伤诊治指南》(2015年版)^[12]判断为药物性肝损伤,混合型,急性,RUCAM 8分(很可能),建议停用依诺肝素钠。但患者血栓风险高,换用阿司匹林片(100 mg,口服,每天1次)预防血栓,加用异甘草酸镁(200 mg,静

脉滴注,每天1次),多烯磷脂酰胆碱(20 mL,口服,每天1次)及熊去氧胆酸(250 mg,口服,每天2次)保肝治疗,严密监测肝功能。入院第7天,地塞米松使用已超过4 d,将其减量为20 mg,用法不变。

入院第9天,患者弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I 型和 II 型等病原体(TORCH)全套、乙肝病毒 DNA 检测均阴性,补体 C3 0.592 0 g/L,自免肝抗体谱检测示抗线粒体 M2 抗体(-)。将激素换为不经肝脏代谢的甲泼尼龙琥珀酸钠(120 mg,静脉滴注,每天1次),余治疗不变。

入院第12天,肝功能指标与第6天相比,ALT下降超过50%,AST显著下降,停用熊去氧胆酸,继续其他保肝治疗。

入院第14天,患者反复恶心、呕吐,间断呕血,将甲泼尼龙琥珀酸钠单次剂量减小1/3(用法不变),余治疗不变。

入院第16天,诉偶有恶心、腹泻,程度较前减轻,复查腹部CT示肠道水肿明显减轻但多发气液平,医师根据《2020中国系统性红斑狼疮诊治指南》^[13]推荐对重度活动的SLE患者,可使用激素联合免疫抑制剂进行治疗。环磷酰胺(CTX)是治疗重症SLE的有效药物,考虑该患者肝功能好转,遂采用0.2 g、静脉注射、隔天1次的小剂量脉冲疗法,并予昂丹司琼(4 mg,静脉滴注,每天1次)止吐,余治疗不变。

入院第17天,复查肝功能示,ALT,AST,ALP,GGT明显下降,临床药师建议停用异甘草酸镁,继续予多烯磷脂酰胆碱(用法用量不变)保肝治疗。

入院第23天,患者无腹痛、腹胀,恶心、呕吐等,一般情况可,复查肝功能示,ALT 42 U/L,AST 26 U/L,予以出院。患者住院期间肝功能指标变化见表1。

表1 患者住院期间肝功能指标变化情况

Tab.1 Changes of liver function indexes during the hospitalization

指标	参考范围	d ₁	d ₆	d ₇	d ₁₀	d ₁₃	d ₁₆	d ₂₀	d ₂₃
ALT(U/L)	7~40	24	227	278	192	124	61	29	42
AST(U/L)	13~35	44	132	155	49	25	17	17	26
GGT(U/L)	7~45	69	331	432	414	291	197	107	92
ALP(U/L)	50~135	78	171	209	196	146	123	94	95
TBil(μmol/L)	<23	23.1	17.6	18.0	15.3	17.6	15.5	7.5	8.9

3 讨论

3.1 入院第6天肝生化指标异常升高原因

原发疾病相关:SLE为系统性自身免疫病,肝脏检查异常相对常见,但临床罕见显著的肝病^[14]。EFE等^[15]指出,SLE并肝功能损伤时,狼疮性肝炎和自身免疫性肝炎(AIH)可能具有高IgG水平和高ANA阳性滴度,抗核糖体P抗体检测常呈阳性,转氨酶升高通常低于2~3 ULN,但在严重时可明显升高(如升高至10倍或更高)^[16]。

HENEGHAN等^[17]的研究表明,AIH患者转氨酶(ALT和AST)可能升高超过10~20 ULN,ALP与AST(或ALT)的比值常小于1/5,有时小于1:10。然而该患者转氨酶水平仅升高约5 ULN,ALP:AST(或ALT)>1/5,且在刚入院狼疮活跃度最高时的肝功能完全正常,反而在症状稍缓解后出现肝酶升高,且10 d内转氨酶恢复正常。因此,该患者肝功能异常由原发疾病所致可能性较小,但仍不能排除。

DILI:2019年《EASL药物性肝损伤临床实践指南》指出,应以首次肝功能异常时的生化检查评估患者是否为DILI^[18],该患者入院时,肝功能各项指标正常,入院治疗第6天,ALT,AST等各项指标显著上升,ALT水平高于5 ULN,且R值为4.50,并根据文献^[18]判断此患者为混合型(肝细胞损伤混合胆汁淤积型)。根据药物与肝酶水平的时间关联性和FAERS报告,并结合RUCAM量表及患者病程、临床表现对所用药物进行分析,患者发病时间为使用依诺肝素钠注射液第6天(+2分);停用后8 d内下降≥50%(+3分);无相关危险因素(+0分);伴随用药至发病时间相容(-1分);除其他肝损伤原因外,排除量表I组和II组中的所有病因(+2分);依诺肝素钠注射液致肝损伤反应在药品说明书中有标明(+2分),该患者未再使用。

依诺肝素钠药品说明书提示,出血和血小板减少症是常见不良反应,也可导致肝功能异常,但该情况少见,ALT,AST升高超过3 ULN的发生率分别为6.1%和5.9%。低分子肝素类药物诱导肝损伤的机制尚未明晰,目前其许多假说包括肝素类药物对肝细胞的直接毒性作用、过敏型免疫反应和肝细胞膜调节。临床试验和前瞻性研究报告了继发于低分子肝素的肝损伤,发生率为5%~9%^[9]。

目前,国内外已有关于依诺肝素钠致肝损伤的个案报道^[5-10]。HUI等^[8]指出,患者在接受依诺肝素治疗第4天出现肝功能指标异常,治疗30 d达峰值(ALT 170 U/L,AST 110 U/L),从未出现症状。CARLSON等^[9]描述了患者接受依诺肝素钠治疗7 d后,全身下腹痛,生化指标检查示肝酶水平异常(ALT 147 U/L,AST 93 U/L),停用依诺肝素钠后肝酶水平下降。BAKER等^[6]指出患者在接受依诺肝素钠治疗后的48 h内出现恶心、呕吐等明显症状,在停药第1天和第2天出现肝酶峰值(ALT 465 U/L,AST 228 U/L)。总之,依诺肝素钠引起的肝损伤通常在使用5~8 d后出现,常伴随AST和ALT升高超过各自3 ULN,胆红素升高较罕见,通常在停药2周内恢复正常或改善^[5]。本例患者使用依诺肝素钠6 d后肝酶急剧升高,停药6 d后AST和ALT水平下降,并在10 d内恢复至基线水平,与以上文献报道的依诺肝素钠致肝损伤潜伏期基本一致。建议在用药期间加强

药学监护,主动监测肝功能指标,一旦发生肝损伤,应及时停药,并对症治疗。

3.2 肝功能异常处理

国家药品监督管理局已批准异甘草酸镁(甘草酸的第4代制剂)用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI,能有效减轻炎性细胞浸润、肝细胞变性坏死。《胆汁淤积性肝病管理指南(2021)》^[19]指出,ALP>1.5 ULN且GGT>3 ULN可确诊胆汁淤积性肝病。熊去氧胆酸有保护肝细胞膜、利胆、免疫调节及线粒体保护作用,用于胆汁淤积性DILI。多烯磷脂酰胆碱有利于修复受损的肝细胞膜/细胞器膜及恢复膜功能,增加细胞膜的完整性、稳定性、流动性,从而减少转氨酶入血,降低血清ALT及AST水平^[20]。使用异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱并联合熊去氧胆酸进行退黄、保肝治疗6 d后,患者乏力、纳差、恶心症状明显好转,复查肝功能示,ALT 124 U/L,AST 25 U/L,较前明显好转,临床治疗有效,无药品不良反应发生,同时停用熊去氧胆酸;保肝治疗17 d后,肝功能指标均大幅降低,改为单用多烯磷脂酰胆碱行护肝治疗;入院第23天,一般情况可,准予出院。药师嘱患者应定期随访,复查肝功能指标,还需清淡饮食,适当休息,可少量活动,不宜进食高蛋白、高脂肪及高糖食物,以免增加肝脏负担。

3.3 小结

临床药师积极参与本例SLE患者的治疗和药学监护,对患者的病史、临床表现、基础疾病、用药情况进行分析,并进行排除性诊断后,认为DILI为依诺肝素钠所致可能性最大。建议及时停药,换用其他抗血栓药物,加用护肝药物治疗,肝功能逐步恢复正常。依诺肝素钠致肝损伤的机制目前尚不明晰,需进一步研究。加强对依诺肝素钠致肝损伤的识别和干预,能将不良预后的风险降到最低。

参考文献

- [1] EBERT EC, HAGSPIEL KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(5): 436 - 441.
- [2] LEONE P, PRETE M, MALERB E, et al. Lupus Vasculitis: An Overview [J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1626 - 1645.
- [3] 汪 晴, 孙金磊, 李 伟, 等. 狼疮肠系膜血管炎临床特征和危险因素分析 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(11): 1943 - 1947.
- [4] HAHN KJ, MORALES SJ, LEWIS JH. Enoxaparin - Induced Liver Injury: Case Report and Review of the Literature and FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. Drug Saf Case Rep, 2015, 2(1): 17.
- [5] MEHERSHAHI S, MANTRI N, KUMAR A, et al. Enoxaparin - Induced Liver Injury [J]. Case Reports in Gastroenterology, 2020, 14(2): 315 - 319.

- [6] BAKER EL, LOEWENTHAL T, SALERNO E, et al. Probable enoxaparin - induced hepatotoxicity [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(7): 638 - 641.
- [7] PIVARNIK KA, SCHIFFMAN F, SULLIVAN J, et al. Enoxaparin induced hepatotoxicity: An under - recognised complication of enoxaparin therapy [J]. BMJ Case Reports, 2016, 2016: bcr2016216592.
- [8] HUI CK, YUEN MF, NG IO, et al. Low molecular weight heparin - induced liver toxicity [J]. J Clin Pharmacol, 2001, 41: 691 - 695.
- [9] CARLSON MK, GLEASON PP, SEN S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low - molecular - weight heparin - induced hepatotoxicity [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21: 108 - 113.
- [10] FUENTE C, ANTA JA, ROMAN LS, et al. Enoxaparin - induced hepatotoxicity [J]. Gastroenterology Hepatologia, 2015, 38(7): 438 - 439.
- [11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868 - 875.
- [12] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 肝脏, 2015, 23(10): 1752 - 1769.
- [13] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172 - 185.
- [14] GROVER S, RASTOGI A, SINGH J, et al. Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review [J]. Hepat Res Treat, 2014, 2014: 562979.
- [15] EFE C, PURNAK T, OZASLAN E, et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 147 cases [J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46: 732 - 737.
- [16] HALLEGUA DS, VENUTURUPALLI S. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations [M]. Philadelphia: Elsevier Inc, 2013: 422.
- [17] HENEGHAN MA, AL - CHALABI T, UNDERHILL JA, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(12): 1287.
- [18] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug - induced liver injury [J]. Journal of Hepatology, 2019, 70(6): 1222 - 1261.
- [19] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62 - 69.
- [20] 多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 29(6): 331 - 338.

(收稿日期: 2022 - 05 - 18; 修回日期: 2022 - 08 - 28)