

基于神经网络技术分析的慢性心力衰竭血瘀证 诊断模型研究

王娟¹ 赵慧辉¹ 陈建新¹ 罗良涛² 李雪丽¹ 王金平¹ 刘俊杰¹ 王伟¹

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 首都医科大学,北京,100069)

摘要 目的:应用多元数据统计和神经网络挖掘方法构建慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure,CHF)患者血瘀证基于多系统理化指标信息的诊断模型,探索与慢性心力衰竭患者血瘀证相关的理化指标信息的组合模式及其生物学意义。方法:选取2010年3月至2011年8月四川省成都市中西医结合医院和浙江省杭州市中医院收治的CHF患者100例,分为观察组(血瘀证患者组)和对照组(非血瘀证患者组),其中观察组37例,对照组57例。观察组为进行临床流行病学调查,收集患者四诊信息和生物样本进行多系统理化指标的检测分析。在分析差异指标基础上,综合应用回归方法及神经网络数据挖掘方法进行数据模型建设,从而形成慢性心力衰竭血瘀证患者的多系统理化指标诊断模型。结果:本研究共纳入100例心力衰竭患者,其中血瘀证患者占37%。应用上述方法筛选出有统计学意义的多系统理化指标信息20项,按照条目的显著性顺序依次进入神经网络数据挖掘模型,显示筛选指标的建模准确率为75.4%,测试样本的准确率达到82.4%。结论:神经网络数据挖掘方法可以用于临床理化指标信息数据进行CHF患者血瘀证的建模分析,与血瘀者密切相关的多系统理化指标信息也为进一步了解心力衰竭血瘀证的病理生理机制提供了参考依据。

关键词 慢性心力衰竭;血瘀证;诊断模式;数据挖掘

Study on Diagnosis Model of Chronic Heart Failure Patients with Blood Stasis Syndrome Based on Neural Network Analysis

Wang Juan¹, Zhao Huihui¹, Chen Jianxin¹, Luo Liangtao², Li Xueli¹, Wang Jinping¹, Liu Junjie¹, Wang Wei¹

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Objective: To construct the diagnosis model of chronic heart failure (CHF) patients with blood stasis syndrome based on multi-system physical and chemical index information by multiple data statistics tools and neural network mining methods, and to explore the biological significance of the physical and chemical index information related to the blood stasis syndrome of chronic heart failure patients. **Methods:** Clinical epidemiological investigation of 100 patients with CHF treated in Chengdu Integrated TCM & Western Medical Hospital and Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2010 to August 2011 was conducted, and the four diagnosis information of the patients was collected. The physical and chemical indexes of the biological samples were also detected and analyzed. On the basis of analysis of difference index, the regression method and the neural network data mining method were used to analyze the data to form the multi-system physical and chemical index diagnosis model of the patients with chronic heart failure and blood stasis syndrome. **Results:** The study included 100 patients with heart failure, of which 37% were patients with blood stasis syndrome. The above method was used to screen out 20 items of multi-system physical and chemical index, and the data mining model of the neural network was conducted according to the order of significance of the items. The accuracy of the model was 75.4%, and the accuracy of the test sample was 82.4%. **Conclusion:** The neural network data mining method can be used in the modeling and analysis of CHF patients with the blood stasis syndrome based on clinical physical and chemical information data. The multi-system physical and chemical information closely related to blood stasis also provide reference for further understanding of pathophysiological mechanism of chronic heart failure and blood stasis syndrome.

Key Words Chronic heart failure; Blood stasis syndrome; Diagnostic mode; Neural network analysis

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.006

慢性心力衰竭作为各种心脏病的终末结局,发病率逐年升高,已成为世界公认的卫生难题^[1]。血

基金项目:国家重点研发计划资助,气虚证辨证标准的系统研究(2017YFC1700100);国家自然科学基金项目资助(81302914)——“基于宏观表征与微观指标组合的中医证候诊断方法研究”

作者简介:王娟(1986.05—),女,博士,副研究员,研究方向:中医证候研究,E-mail:doctorjuanwang@163.com

通信作者:王伟(1964.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药干预心血管疾病的临床和基础研究,E-mail:wangwei@bucm.edu.cn;赵慧辉(1977.05—),男,博士研究生,研究员,研究方向:中国传统医药防治心血管病的研究,E-mail:hh686@126.com

瘀证一直以来被视为多种心血管疾病的主要证候,活血化瘀法也被广泛应用于中医临床治疗心血管疾病中^[2]。中医学认为慢性心力衰竭的主要病机为“心气虚-血瘀-水停-心虚加重”的过程,血瘀证在整个疾病发生发展过程中扮演重要角色。关于血瘀证相关的概念,中医学早在《黄帝内经》中就有“血脉凝泣”“恶血”“凝血”“衄血”等描述。^[3]近些年来,陈可冀、李连达两位院士领衔的研究团队较早系统的阐释了血瘀证的科学内涵,为心脑血管病以活血化瘀为主和向其他学科辐射治疗奠定了理论基础,关于血瘀证各层面的生物学基础研究也日渐引起众多学者关注^[4]。现代研究表明,不同疾病同一证候生物学指标呈现类似的变化特征,可作为证候客观化研究的有力补充^[5]。多元数据挖掘方法重视海量指标间的相互作用并充分考虑到中医证候复杂性特点,在中医证候研究中扮演越来越重要的角色^[6]。如何结合医学研究进展,充分运用中医宏观辨证思想,应用多种数据挖掘工具,筛选不同系统和层次的指标信息以揭示慢性心力衰竭血瘀证的病理生理基础是值得探究的问题。本研究将在深入分析 CHF 血瘀证患者临床资料与多系统理化指标间的内在联系的基础上,采用神经网络数据挖掘方法构建基于多系统理化指标的 CHF 血瘀证模型,以期为后续中医证候研究提供了客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 3 月至 2011 年 8 月四川省成都市中西医结合医院和浙江省杭州市中医院收治的 CHF 患者 100 例,其中男 62 例,女 38 例,年龄 42~83 岁,平均年龄(63.4±3.43)岁。其中原发病为冠心病的 60 例,高血压性心脏病 50 例,扩张性心肌病 12 例,其他类型的心脏病 8 例。纳入的 CHF 患者经中医辨证后观察组 37 例,对照组 57 例。2 组患者在性别、年龄、病程分布等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 患者心功能分级参照美国纽约心脏病协会的标准,其中 I 级患者 6 例,II 级 28 例,III 级 46 例,IV 级 20 例。所有 CHF 患者的诊断均参考 2005 年 ACC/AHA 公布的慢性心力衰竭诊断治疗指南。血瘀证诊断参照 1986 年中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的标准^[7]。

1.3 纳入标准 1) 上述医院收治住院的 CHF 患者;2) 年龄在 40~85 岁之间;3) 自愿签订知情同意书;4) 符合 CHF 疾病诊断标准。

1.4 排除标准 合并严重心律失常伴有血流动力

学改变者;血象升高,并发感染者;胸片提示有片状阴影;合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤者;妊娠或哺乳期妇女;精神病、传染病患者等不适宜纳入研究的患者。

1.5 研究方法

1.5.1 临床信息采集 符合纳入标准的患者入组时全面采集其四诊信息,填写 CHF 临床信息采集表并判别中医证候。

1.5.2 指标检测流程 待测指标血样来源于 CHF 患者空腹肘静脉血(除心电图、超声心动图外)。采血时间统一规定为患者入组后第 2 d 清晨,由专业人员完成,采血时分别使用无添加管(5 mL)、EDTA 抗凝管(8 mL)、枸橼酸抗凝管(3 mL),采血后从 EDTA 抗凝管中另取 2 mL L 抗凝血待测,其余管在 4℃ 条件下超速离心 15 min(转速 3 000 r/min),分别留取血清和血浆样品冻存在 -20℃ 和 -80℃ 冰箱待测。

1.6 待检的理化指标 1) 血常规指标;2) 肝、肾功能、脂类代谢指标、电解质指标;3) 甲状腺功能;4) 心肌酶谱指标;5) 特异性标志物 HSECRP、C3、NT-pro BNP;6) 超声心动和心电图指标等共计 69 项指标。

1.7 数据挖掘和建模 采用 SPSS 20.0 软件中神经网络多层感知器(MLP)程序对筛选出的 CHF 血瘀证相关的理化指标进行模型构建。

1.8 质量控制 课题组对所有参与研究的医师进行了统一培训并考核,全程进行质量控制,并开展了小范围的预调查以帮助医师形成较好的一致性。在此基础上,每位患者的中医辨证工作由副主任医师以上职称、临床工作经验 5 年以上的 3 名医生独立完成。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 t 检验或非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验。应用二值 Logistic 回归分析进行二值变量多因素分析,方法选用向后逐步法(Backward:Wald),变量进入回归模型的检验水准为 0.05,剔除水准为 0.10,进一步筛选指标用于特征模式的构建。

2 结果

2.1 观察组理化指标 t 检验结果 1) 血常规指标中淋巴细胞(LYMPH)、淋巴细胞比率(LYMPH1%)、红细胞压积(HCT)降低,而血小板分布宽度(PDW)升高;2) 肝肾功、电解质指标中氯(CL)降低;3) 甲状腺激素水平指标中三碘甲状原氨

表 1 血瘀证患者理化指标 *t* 检验结果($\bar{x} \pm s$)

分组	LYMPH(%)	LYMPH1(10 ⁹ /L)	HCT(%)	PDW(%)	CL(mmol/L)	C3(g/L)	TT3(ng/mL)	MRSE(m/s)	LVPWD(MM)
观察组	20.83±6.48 *	1.18±0.36 *	14.32±19.49 *	42.86±20.19 *	102.02±4.41 *	0.95±0.24 *	1.16±0.73 *	20.38±11.61 *	3.89±4.36 *
对照组	24.66±8.39	1.46±0.51	25.05±19.53	30.99±19.12	103.91±4.02	0.84±0.18	1.20±0.41	15.58±10.61	6.68±4.45

注:与对照组比较,**P*<0.05

表 2 血瘀证患者理化指标回归分析结果

序号	指标信息	B	S. E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C. I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
1	NEUT	0.159	0.050	10.337	0.001	1.173	1.064	1.292
2	NEUTL	0.708	0.296	5.733	0.017	0.493	0.276	0.879
3	MONO	0.319	0.148	4.637	0.031	1.375	1.029	1.838
4	PLT	0.013	0.005	6.084	0.014	1.013	1.003	1.023
5	HCT	-0.038	0.015	6.643	0.010	0.963	0.935	0.991
6	CL	-0.826	0.245	11.326	0.001	0.438	0.271	0.708
7	NA	0.546	0.21	6.748	0.009	1.726	1.143	2.606
8	MG	15.98	5.435	8.644	0.003	8.71	2.058	3.688
9	Cr	0.029	0.014	4.215	0.04	0.971	0.944	0.999
10	C3	9.626	4.075	5.581	0.018	0.629	4.156	4.458
11	ALP	0.049	0.025	3.899	0.048	1.05	1	1.102
12	ADA	0.405	0.174	5.429	0.02	1.5	1.066	2.109
13	TP	-0.338	0.131	6.638	0.01	0.713	0.551	0.922
14	TT3	-0.014	0.004	10.478	0.001	0.986	0.978	0.994
15	LVPWD	-0.159	0.052	9.254	0.002	0.853	0.770	0.945

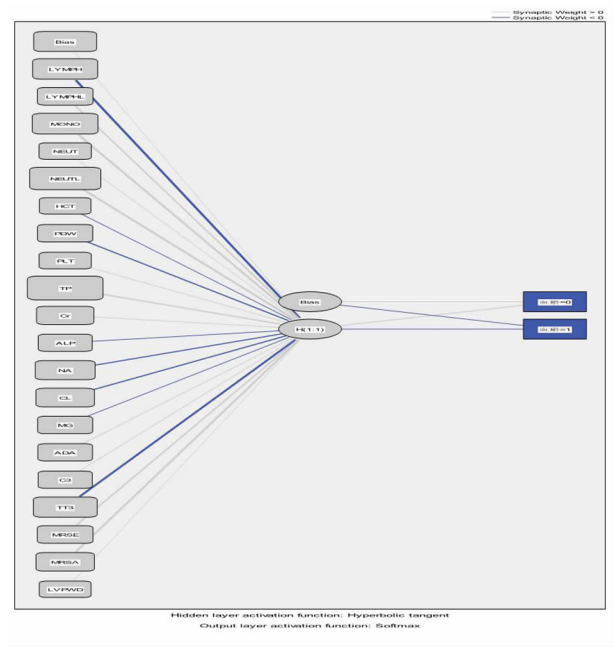


图 1 CHF 血瘀证神经网络模型

酸总 T3(TT3)降低;4)免疫指标中补体 C3 升高;5)心电图和心动超声指标中左室后壁厚度(LVPWD)降低,二尖瓣口舒张早期血流峰值(MRSE)升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 血瘀证患者理化指标 Logistic 回归分析结果
Logistic 回归分析结果以理化指标信息为自变量,血瘀证为因变量,共筛选出 15 项指标与 CHF 血瘀证相关。血常规指标中中性粒细胞(NEUT)、中性粒

细胞比率(NEUTL)、单核细胞(MONO)、血小板(PLT)、HCT,电解质指标中钠(NA)、氯(CL)、镁(MG),肝肾功指标中肌酸(Cr)、C3、碱性磷酸酶(ALP)、腺苷酸氨酶(ADA)、总蛋白(TP),甲状腺激素水平指标中 TT3,心动超声指标中 LVPWD 等进入模型。见表 2。

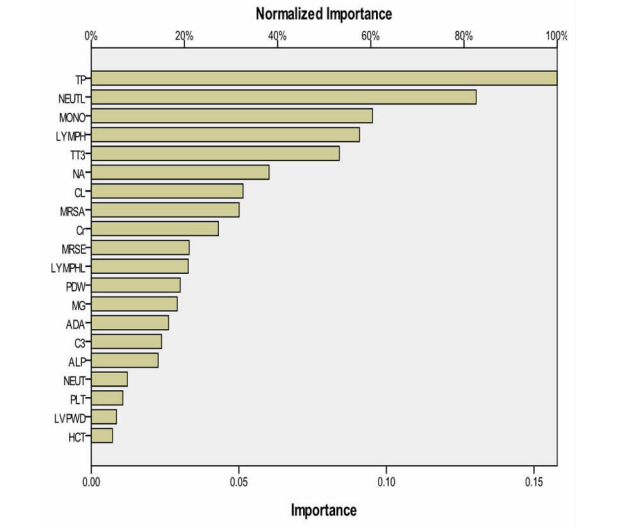


图 2 血瘀证模型理化指标相关性分析

2.3 血瘀证患者理化指标神经网络建模结果
整合上述与血瘀证相关的 20 项指标,进行神经网络多层感知器(MLP)建模分析,反复验证达到较为稳定的状态,训练样本的准确率为 75.4%,测试样本的准确率为 82.4%,如图 1 所示。进一步分析构建模

型中各指标与血瘀证的相关性,与血瘀证的相关性依次为 TP、NEUTL、MONO 等。见图 2。

3 讨论

CHF 为多种心脏功能或器质性疾病导致心室受损泵血或充盈功能低下,进而发展为以呼吸困难、乏力和体液潴留为主要症状的临床综合征,心室重构和神经内分泌系统过度激活等复杂机制参与其中^[8]。临床实践证明中医药干预 CHF 疗效确切,尤其在改善患者生命质量、减少中西药用药不良反应等方面显示出巨大优势。同时,对于 CHF 中医证候的研究一直以来备受关注、表征组学、生物信息学等相关学科的应用也揭示了证候不仅是疾病过程中病因病机的综合反映,其生物学指标间相互作用、相互影响的动态变化信息,必然能够将证候生物学基础更加全面、真实的呈现出来。目前,血瘀证作为 CHF 的重要证候之一,其生物学研究结果表明心脏功能及结构受损、心脏电生理变化、神经内分泌系统紊乱及炎症反应等环节作用其中,随证候演变和进展表现出一定的规律性^[9]。因此,本研究在联合运用 *t* 检验和 Logistic 回归方法寻找与 CHF 血瘀证患者密切相关的理化指标群的基础上,用神经网络 MLP 方法构建血瘀证的诊断模型,进一步探讨与 CHF 血瘀证相关的理化指标群的生物学意义。

中医学认为,心主神明,为君主之官,心力衰竭是由于心病日久影响到全身的气血阴阳及其他脏器功能,出现的脏腑功能衰竭。研究结果显示血瘀证患者炎症改变依然是 CHF 血瘀证患者重要的生物学基础之一。Val-HeFT 前期的研究^[10-11]也表明,升高的中性粒细胞计数和降低的淋巴细胞计数与 CHF 病变程度有关,晚期更为明显。血瘀证患者与健康者血常规指标的比较分析研究^[12]显示平均红细胞体积、红细胞体积分配宽度、平均血小板体积及血小板体积分配宽度四项指标差异有统计学意义,且联合检测阳性率高,可用于血瘀证的筛选与诊断。本研究中的 PDW 在血瘀证患者中显示出较高的诊断意义,PLT 指标的变化也反映了 CHF 血瘀证患者依然存在血小板功能障碍及血液流变学的改变。此外,酶谱和总蛋白的变化反映出血瘀证患者体内存在肝功损伤的倾向;肌酐水平升高反映了肾功能受损的趋势,而 CL、NA、MG 等多种电解质紊乱和补体功能失调也是血瘀证患者生物学变化之一。CHF 血瘀证患者中出现甲状腺功能下降的机制尚未明确。有报道称其可能为患者体内神经内分泌激素激活,导致 T4 转化为 T3 减少;应激缺氧及心肌损害使

组织利用 T3 增加;组织缺氧使外周 T4 脱碘途径发生改变,由 5'-位脱碘转化为 5 位脱碘,导致无活性的 rT3 生成增加等^[13]。CHF 患者较常出现组织缺氧、胃肠瘀血、进食少,营养物质匮乏等都会引起 CHF 患者甲状腺激素合成与代谢发生障碍^[14]。超声心动主要根据二尖瓣口血流参数来评估左室舒张功能,其中 A 峰/E 峰(A/E)可作为 CHF 不同中医辨证分型的重要依据^[15]。本研究中 CHF 患者超声心动数据中 A 峰、E 峰以及左室后壁厚度的变化表明 CHF 血瘀证患者大多伴有左室舒张功能的障碍。

在方法学方面,神经网络作为常用的非线性的数据建模工具被广泛的应用与复杂模型构建中,通过神经元节点之间的连接赋予权重,并在训练算法迭代过程中不断调整,降低误差并提升预测精度^[16]。其中多层感知器(MLP)模型采用前馈结构将数据拆分成训练集、测试集、验证集,有助于发现复杂关系^[17]。训练集用来预估网络参数,测试集可以防止过度训练,验证样本用来评估最终网络。当因变量是连续型数据时,神经网络的预测的连续值为输入数据的连续函数;当因变量是分类型数据时,神经网络将会根据数据将记录划分为最适合的类别,因此在处理中医复杂数据方面具有独特的优势。研究表明神经网络方法在 Logistic 回归的变量独立性的假设不满足时,优于 Logistic 回归^[18]。因此,本研究在运用 *t* 检验和 Logistic 回归分析后,进一步对与 CHF 血瘀证相关的理化指标群进行了神经网络的建模处理,在测试集和预测样本中都得到了较高的准确率。

中医证候数据之间往往交相关联,知识集约程度高,信息量巨大,因此在证候的生物学信息挖掘过程中,需要多种方法互参互证才能更好地揭示证候本质。本研究的临床数据以 CHF 血瘀证患者为例,来源相对单一,结果在一定程度上能够说明证候是疾病某一阶段各层面生物学信息的综合概括。同时,研究也揭示了 CHF 血瘀证的诊断和判定并不仅局限于血液流变学的异常,可能是神经内分泌因素、炎症反应因素等体内多系统相互影响的结果。在今后研究中,将纳入更广泛的病例,进一步获得更为精准的结论,为 CHF 的中医药防治提供更多参考依据。

参考文献

- [1] Mcalister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multi disciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials[J]. J Am Collcardiol, 2004,

- 44(4):810-819.
- [2] 付长庚,高铸烨,杨巧宁,等. 冠心病血瘀证病证结合诊断标准的系统研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(3):257-260.
- [3] 李媛. 冠心病慢性心功能不全患者心脏舒缩功能与中医证候相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009:67-82.
- [4] 蒋跃绒,谢元华,张京春,等. 陈可冀治疗心血管疾病血瘀证用药规律数据挖掘[J]. 中医杂志,2015,56(5):376-380.
- [5] 邱德有,吴小红,黄璐琦. 现代生命科学技术对中医药发展的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2001,3(2):12-16.
- [6] 王颖纯,白丽娜. 基于 BP 神经网络的中医脉诊体质类型判定[J]. 中医杂志,2014,55(15):1288-1291.
- [7] 中国中西医结合研究会活血化瘀研究委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- [8] 中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [9] 王科,张弘,李曦. 益气活血汤对气虚血瘀型心衰患者中医证候及生活质量的影响[J]. 陕西中医,2018,39(1):32-34.
- [10] Anand R, Latini R, Masson S, et al. C-Reactive Protein in Heart Failure Value and the Effect of Valsartan[J]. Circulation, 2005, 112(10):1428-1434.
- [11] Anand S, Yen J, Flrea VG, et al. Prognostic of neutrophil counts in heart failure: results from the Val-HeFT Program and abstracts from the American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session[M]. New Orleans Louisiana, 2004:1163-1211.
- [12] 张道杰. F-800 血液分析仪对血瘀证的诊断价值[J]. 山东中医学院学报,1995,19(5):325-326.
- [13] 刘正兴,王青. 低 T3 综合症与充血性心力衰竭[J]. 疑难病杂志,2002,1(1):54-65.
- [14] Chen PU, He SH, Wang LH, et al. Relation between thyroxine and primary disease in congestive heart failure children[J]. Chin J Emerg Med, 2003(12):191-192.
- [15] 周杰,高晓玲,张宝州. 充血性心力衰竭中医辨证分型与心功能参数及甲状腺激素相关性的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(10):872-874.
- [16] 刘旺华,洪净,李花,等. 人工神经网络在中医诊断信息化中的应用[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(7):809-812.
- [17] 赵铁牛,于春泉,王惠君,等. 人工神经网络在中医证候学中的应用初探[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):831-833.
- [18] Fleiss LJ, Levin B, Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions[M]. 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc., NJ, USA:2003.

(2018-06-29 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2121 页)

- [12] Conrad C, Niess H, Jauch KW, et al. Overture for growth hormone: Requirement for interleukin-6[J]. Crit Care Med, 2007, 35(12):2858-2859.
- [13] 陈贵玲. 音乐治疗的发展取向与原理[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(8):991-993.
- [14] 于兰,吕秋禄. 音乐放松辅助治疗对高血压患者自主神经平衡状态的影响[J]. 中国临床康复, 2001, 6(15):2247.
- [15] Conrad C, Niess H, Jauch K W, et al. Overture for growth hormone: requiem for interleukin-6[J]. Crit Care Med, 2007, 35(12):2858—2859.
- [16] Salamon E, Bernstein SR, Kim SA, et al. The effects of auditory perception and musical preference on anxiety in naive human subjects[J]. Med sci Monit, 2003, 9:396-399.
- [17] Von Allmen G, Escher H, Wasem Ch, et al. Importance of timing of music therapy in chemotherapy of cancer patients[J]. Praxis, 2004, 93(34):1347-1350.
- [18] Vollert JO, Srook T, Rose M, et al. Music as adjuvant therapy for coronary heart disease. Therapeutic music lowers anxiety, stress and beta endorphin concentrations in patients from a coronary sport group[J]. Dtach Med Wochenschr, 2003, 128(51-52):2712-2716.
- [19] Kumar AM, Tims F, Cruess DG, et al. music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease[J]. Altern The Health Med, 1999, 5(6):49-57.
- [20] Miller M, Mangano CC, Beach V, et al. Divergent effects of joyful and anxiety-provoking music on endothelial vasoreactivity[J]. Psychosom Med, 2010, 72(4):354-356.
- [21] 王顺铨,陈晓华,王威. 情绪对高血压病的影响[J]. 中国康复, 2003, 18(6):371-371.
- [22] 李凤兰,刘莹,姜雅玲. 高血压患者心理分型及个性化护理[J]. 黑龙江医药, 2009, 32(3):416-417.
- [23] 郭克锋,苏景宽,王秉康,等. 原发性高血压患者情绪状态与心理干预的效果分析[J]. 中国临床康复, 2003, 7(24):3334-3336.
- [24] Teng XF, Wong MYM, Zhang YT, The effect of music on hypertensive patients[J]. IEEE Engn Med & Biol Soc, 2001, 25:4649-4651.
- [25] 王跃萍,刘彩玲. 个性化音乐疗法对心血管疾病患者康复的影响[J]. 国际护理学杂志, 2009, 28(7):884-886.
- [26] Hitsch AT. Vascular disease. Hypertension and prevention "from endothelium to clinical events"[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2):377-379.
- [27] 陈务贤,郑梅,李宏,等. 心理行为干预对老年高血压病患者生理与心理状态的影响[J]. 护士进修杂志, 2006, 21(11):1035-1036.
- [28] Khalfa S, Bella SD, Roy M, et al. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003, 999:374-376.

(2018-07-31 收稿 责任编辑:徐颖)