

补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病肺部感染患者的临床研究

陈璐 黄超 冷冬月 陈曾凤

(湖北省十堰市太和医院慢性病中心, 十堰, 442000)

摘要 目的:研究补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)肺部感染患者的临床疗效;方法:选取2014年7月至2018年7月湖北省十堰市太和医院慢性病中心收治的COPD肺部感染患者138例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组69例。对照组给予常规治疗+沙美特罗替卡松治疗。观察组给予常规治疗+沙美特罗替卡松+补肾益肺方治疗。观察2组患者治疗前后 SaO_2 (动脉血氧饱和度)、 PaO_2 (动脉血氧分压)、 PaCO_2 (动脉血二氧化碳分压)等血气分析指标,FVC(用力肺活量)、 FEV_1 等肺功能指标,血清IL-6(白细胞介素-6)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、CRP(C-反应蛋白)等炎症因子,血浆MSP(巨噬细胞刺激蛋白)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、触珠蛋白(HPT)、不良反应等指标。结果:治疗后,观察组 SaO_2 、 PaO_2 、 FEV_1 、FVC等指标均高于对照组, PaCO_2 、IL-6、TNF- α 、CRP、MSP、SAA、HPT低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组总有效率(84.06%)高于对照组(63.77%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期内,2组均无显著不良反应事件发生。结果:补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗COPD肺部感染患者有明显疗效,可明显改善血气分析、肺功能、炎症因子及MSP、SAA、HPT等指标,疗效显著,安全可靠。

关键词 补肾益肺方;沙美特罗替卡松;慢阻肺;肺部感染;临床研究;血气分析;肺功能;炎症因子;不良反应

Clinical Study on Bushen Yifei Recipe Combined with Salmeterol Fluticasone in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Infection Patients

Chen Lu, Huang Chao, Leng Dongyue, Chen Zengfeng

(Center for Chronic Diseases, Taihe Hospital of Shiyan City, Shiyan 442000, China)

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of Bushen Yifei Recipe combined with Salmeterol Fluticasone in the treatment of COPD patients with pulmonary infection. **Methods:** A total of 138 COPD patients with pulmonary infection admitted to our hospital from July 2014 to July 2018 were included in this study. They were divided into an observation group ($n = 69$) and a control group ($n = 69$) according to the random number table method. The control group was given conventional treatment and Salmeterol Fluticasone. The observation group was treated with conventional treatment, Salmeterol Fluticasone and Bushen Yifei Recipe. Before and after treatment, blood gas analysis indexes such as SaO_2 (Arterial oxygen saturation), PaO_2 (Arterial oxygen partial pressure), PaCO_2 (Arterial carbon dioxide partial pressure), pulmonary function indexes such as FVC (Forced vital capacity), FEV_1 , inflammatory factors such as serum IL-6 (Interleukin-6), TNF- α (Tumor necrosis factor- α), CRP (C-reactive protein), Plasma MSP (Macrophage stimulating protein), Serum amyloid A (SAA), Haptoglobin (HPT), and adverse reactions were observed. **Results:** After treatment, SaO_2 , PaO_2 , FEV_1 and FVC in the observation group were higher than those in the control group, while PaCO_2 , IL-6, TNF- α , CRP, MSP, SAA and HPT were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group (84.06%) was higher than that of the control group (63.77%) ($P < 0.05$). During the treatment period, no significant adverse events occurred in both groups. **Conclusion:** Bushen Yifei Recipe combined with Salmeterol and Fluticasone in the treatment of COPD patients with lung infection can invigorate the kidney and benefit the lung, eliminate phlegm and asthma, remove inflammatory factors, improve blood gas analysis, lung function, inflammatory factors and MSP, SAA, HPT and other indicators, with obvious curative effect, safety and reliability.

Key Words Bushen Yifei Recipe; Salmeterol Fluticasone; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary infection

中图分类号:R563 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.041

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是以气道平滑肌痉挛及气流不完全可逆受限为特征的慢性疾病,常易引发肺心病,严重者可导致呼吸衰竭^[1]。因COPD患者肺功能呈持续性降低,且目前尚无逆转肺功能的有效方法,若并发肺部感染,将给临床治疗带来较大的困难^[2]。

对于COPD肺部感染患者的治疗,既往多以西医为主,尽管西医可缓解患者症状,但难以纠正COPD的形成机制,以致劳而无功,疾病反复发作^[3]。中医将COPD纳入“肺胀”范畴,并认为肺为标,肾为本,肾亏则肺虚,肺虚则致宣降失调、喘闷不已,故临症需补肾益肺、化痰平喘,以解患者之困^[4]。我院将补肾

益肺方与沙美特罗替卡松联合应用于 COPD 肺部感染的临床治疗,其效果满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2018 年 7 月湖北省十堰市太和医院慢性病中心收治的 COPD 肺部感染患者 138 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组 69 例。研究对象中男 76 例(55.07%),女 62 例(44.93%);年龄 56~78 岁,平均年龄(66.58±6.83)岁;病程 3.5~9 年,平均病程(5.08±0.65)年;肺功能:重度 39 例(28.26%),中度 62 例(44.93%),轻度 37 例(26.81%);体质指数(BMI)20.49~24.55 kg/m²,平均 BMI(22.75±2.37)kg/m²;并发症:高血压 66 例(47.83%),高脂血症 59 例(42.75%),糖尿病 42 例(30.43%)。一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5];中医诊断符合 2011 版《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》^[6] COPD 诊断标准。

1.3 纳入标准 1) 符合上述中西医诊断标准者;2) 年龄在 55~80 岁的患者;3) 患者和家属知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) COPD 急性加重期者;2) 对研究所用药物过敏者;3) 其他部位严重感染者;4) 呼吸衰竭且行机械通气者;5) 并发肺结核、肺癌者;6) 免疫功能异常或免疫性疾病者;7) 并发严重的脑、心、肝、肾及血液系统疾病者;8) 依从性差,不能完成研究项目者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 对照组给予常规治疗+沙美特罗替卡松治疗。常规治疗:吸氧、止咳、平喘、舒张支气管、维持电解质平衡及抗感染等。沙美特罗替卡松(Glaxo Operations UK Limited,批准文号:X20010387)吸入,50 μg/次,2 次/d,15 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。

1.5.2 观察组 观察组给予常规治疗+沙美特罗替卡松+补肾益肺方治疗。常规治疗+沙美特罗替

卡松的治疗方法 with 对照组相同,在此基础上加用补肾益肺方。补肾益肺方药方组成:黄芪、党参各 20 g,淫羊藿、熟地黄、五味子、补骨脂、紫苏子、黄精、山萸肉、款冬花、紫苑各 15 g,姜半夏、苏木各 10 g,炙甘草 6 g。上述诸药共煎成汤,每日 1 剂,2 次/d,早晚各服 1 次,15 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。

1.6 观察指标 治疗前后,观察 2 组患者 SaO₂(动脉血氧饱和度)、PaO₂(动脉血氧分压)、PaCO₂(动脉血二氧化碳分压)等血气分析指标,FVC(用力肺活量)、FEV₁ 等肺功能指标,血清 IL-6(白细胞介素-6)、TNF-α(肿瘤坏死因子-α)、CRP(C-反应蛋白)等炎症因子指标,血浆 MSP(巨噬细胞刺激蛋白),血清淀粉样蛋白 A(SAA)、触珠蛋白(HPT)以及不良反应发生率等指标。采用血气分析仪进行血气分析,呼吸功能检测仪进行肺功能检测;采用 ELISA 法进行炎症因子、SAA、HPT 检测;采用酶联免疫吸附法进行 MSP 检测。

1.7 疗效判定标准 本研究疗效评价标准依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5]制定。显效:患者罗音显著减少或消失,临床症状及肺功能显著改善;有效:患者罗音减少,临床症状及肺功能改善;但存在间歇发作;无效:患者罗音、临床症状及肺功能未见改善或加重。总有效率=显效率+有效率。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血气分析和肺功能指标比较 治疗前,2 组患者 SaO₂、PaO₂、PaCO₂、FEV₁、FVC 等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者 SaO₂、PaO₂、FEV₁、FVC 均升高($P<0.05$),PaCO₂ 均降低($P<0.05$),观察组 SaO₂、PaO₂、FEV₁、FVC 均高于对照组,PaCO₂ 低于对照组,2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	肺功能(例)			并发症[例(%)]			BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
	男	女			轻度	中度	重度	高血压	高脂血症	糖尿病	
观察组($n=69$)	36	33	66.49±6.78	5.01±0.59	19	32	18	32(46.38)	33(47.83)	20(28.99)	22.72±2.34
对照组($n=69$)	40	29	66.65±6.90	5.13±0.68	18	30	21	34(49.28)	26(37.68)	22(31.88)	22.78±2.41
χ^2/t 值	0.47		0.14	1.11	0.32			0.12	1.44	0.14	0.15
P 值	0.50		0.89	0.27	0.85			0.73	0.23	0.71	0.88

表 2 2 组患者治疗前后血气分析和肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SaO ₂ (%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	FVC (%)	FEV ₁ (L)
对照组 (n = 69)					
治疗前	57.28 ± 5.81	53.16 ± 5.44	68.54 ± 7.02	2.16 ± 0.25	1.37 ± 0.19
治疗后	72.64 ± 7.42*	70.63 ± 7.17*	52.38 ± 5.44*	2.86 ± 0.31*	1.83 ± 0.20*
观察组 (n = 69)					
治疗前	55.94 ± 5.73	52.57 ± 5.39	69.42 ± 7.19	2.14 ± 0.23	1.35 ± 0.16
治疗后	81.76 ± 8.31* [△]	81.94 ± 8.48* [△]	43.62 ± 4.52* [△]	3.17 ± 0.33* [△]	2.24 ± 0.25* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较 治疗前,2 组患者的 IL-6、TNF- α 、CRP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的 IL-6、TNF- α 、CRP 均降低($P < 0.05$),观察组 IL-6、TNF- α 、CRP 均低于对照组,2 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	CRP (mg/L)
对照组 (n = 69)			
治疗前	429.72 ± 44.95	95.32 ± 9.96	77.93 ± 7.75
治疗后	187.63 ± 20.04*	51.97 ± 5.48*	63.89 ± 6.51*
观察组 (n = 69)			
治疗前	438.95 ± 45.17	96.54 ± 10.05	78.82 ± 7.91
治疗后	115.65 ± 12.29* [△]	25.86 ± 2.73* [△]	50.75 ± 5.27* [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后 MSP、SAA、HPT 指标比较 治疗前,2 组患者的 MSP、SAA、HPT 指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的 MSP、SAA、HPT 均降低($P < 0.05$),观察组患者的 MSP、SAA、HPT 均低于对照组,2 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 MSP、SAA、HPT 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MSP (pg/mL)	SAA (g/L)	HPT (g/L)
对照组 (n = 69)			
治疗前	5863.69 ± 619.75	271.83 ± 29.26	1.80 ± 0.19
治疗后	3064.65 ± 316.94*	147.92 ± 17.53	1.19 ± 0.14
观察组 (n = 69)			
治疗前	5876.96 ± 621.85	278.76 ± 29.54	1.82 ± 0.20
治疗后	2258.76 ± 235.31* [△]	87.93 ± 9.28	0.85 ± 0.01

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

表 5 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组 (n = 69)	17 (24.64)	27 (39.13)	25 (36.23)	44 (63.77)
观察组 (n = 69)	26 (37.68)	32 (46.38)	11 (15.94)	58 (84.06)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 2 组患者临床疗效比较 治疗期内,2 组患者均无显著不良反应事件发生。观察组总有效率为

84.06%,高于对照组的 63.77%,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

肺部感染可加重 COPD 患者肺及呼吸道功能的损害,加重 COPD 的病情,增加治疗的难度^[7]。研究证明,肺部感染可导致炎性因子大量生成,炎性因子又可经机体生化反应生成相关反应蛋白^[8]。HPT、SAA 均为与炎性反应相关的急性时相蛋白,可准确反映机体炎性反应水平^[9]。HPT 为 α_2 球蛋白,可特异性结合游离血红蛋白,在急慢性感染及组织损伤中具有重要作用^[10]。正常情况下,SAA 在血浆中水平较低,若机体受到病毒、细菌等抗原刺激,肝脏会迅速生成大量 SAA 并释放进入血液,清除抗原后,SAA 水平可迅速恢复正常^[11]。MSP 为 LPS(细菌脂多糖)拮抗分子,是肝脏分泌的一种糖蛋白,在免疫调节中具有重要作用^[12]。MSP 具有双重作用,即可清除炎性因子,又可推动炎性反应的进展^[13]。研究证明,MSP 可降低基因启动子活性,干预基因正常转录,抑制分泌炎性因子。MSP 可经干预生成 Cox-2(环氧化酶-2)、诱导性 NO 合成酶(iNOS)等 AM(肺泡巨噬细胞)炎性因子的路径,抑制炎性反应^[14]。资料显示,尽管 MSP 可经干预 AM 炎性因子的路径抑制炎性反应,但在细胞外液影响下,AM 还会干预 MSP 的活性^[15]。研究发现,MSP 除提高 AM 活性,生成蛋白水解酶、氧自由基等引发肺及呼吸道损伤外,还可促进单核细胞向 AM 的定向转化,并大幅提高 AM 活性,引发并推动炎性反应进展^[16]。治疗前 2 组患者炎性因子及 MSP、SAA、HPT 水平均相对较高,提示患者处于较强的炎性反应状态。

中医学认为,肺司呼吸,主气,为涨幅之华盖,功在宣发肃降^[17]。COPD 患者肺气本虚,肺气虚则宣降失调,影响肺脏之功,并可伤脾。脾为诸脏之母,主水湿运化,若脾失健运,则难以运化水湿,以致水湿团聚并化生痰饮,阻塞气道。脾阳不足,水谷精微运化失调,久则累及肾脏,以致肾阳不足^[18]。肾为诸阳之本,主纳气,为气之根,肾虚则难以摄纳肺气,

肺气失助,水气无主,久之则上泛为痰,以致胸闷气短,动则喘甚,故 COPD 患者临症需补肾益肺,化痰去喘^[19]。补肾益肺方中黄芪入脾、肺经,可补脾、肺之气,固表益卫。党参补中益气,健脾益肺,与黄芪共为君药。熟地黄益精填髓,补纳肾气。五味子滋肾敛肺,宁嗽定喘。补骨脂补益脾肾,温肾助阳。紫苏子消痰止咳,下气定喘。黄精补脾益气,润肺滋肾。款冬花、紫苑温肺止咳、化痰平喘。姜半夏化痰燥湿,与上述诸药共为臣药。淫羊藿入肾经,补肾壮阳,可祛痰、镇咳、平喘。山萸肉补益肝肾。苏木行血破瘀,与淫羊藿、山萸肉共为佐药。炙甘草兼具调和诸药,止咳化痰的作用。上述诸药共用,可共奏补肾益肺,化痰平喘之功。沙美特罗替卡松的组分为沙美特罗与丙氟酸替卡松,沙美特罗为 β_2 受体激动剂,可干预肺肥大细胞生成过敏反应递质,缓解气道高反应性^[20]。丙氟酸替卡松可作用于气道上皮细胞,减少释放炎症递质,抑制基底膜增厚及上皮细胞增生,发挥抗炎作用^[21]。丙氟酸替卡松还可增强沙美特罗的药效,促进松弛气道平滑肌,缓解气道痉挛,解除呼吸困难^[22]。本研究中,治疗后 2 组患者血气分析指标、肺功能指标、炎症因子及 MSP、SAA、HPT 均显著改善,观察组总有效率高于对照组,且治疗期内,2 组均无显著不良反应事件发生,提示补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗 MOCOD 肺部感染患者较沙美特罗替卡松更具优势。

综上所述,补肾益肺方联合沙美特罗替卡松治疗 MOCOD 肺部感染患者可补肾益肺,化痰去喘,清除炎症因子,改善血气分析、肺功能、炎症因子及 MSP、SAA、HPT 等指标,疗效显著,安全可靠,值得临床推荐应用。

参考文献

- [1] Kuzmar I, Giraldo Ospina CE, Acevedo Osorio GO, et al. Morbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Colombia. Results of the study SANPOC-2[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2018, 75(1):19-24.
- [2] Petrescu F, Petrescu OI, Silosi I, et al. Cytopathological Aspects in the Bronchoalveolar Lavage Fluid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Curr Health Sci J, 2015, 41(1):35-41.
- [3] 鲁平海. COPD 合并肺部感染患者接受盐酸氨溴索支气管肺灌洗后全身炎症及应激反应的评估[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21):2937-2940.
- [4] 陈银芳, 傅应军, 刘超, 等. 基于 NanoLC-LTQ-Orbitrap 技术的蛋白质组学法探索人参干预“气虚”大鼠的生物学基础[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19):3649-3654.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5):484-491.
- [6] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾

- 病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(1):80-84.
- [7] Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV, et al. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ter Arkh, 2016, 88(5):6269.
- [8] 黄慧, 张九进. 热毒宁注射液联合头孢哌酮钠舒巴坦钠注射剂治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15):1391-1393.
- [9] 叶青, 朱建勇, 张立波. 血清白介素-6、触珠蛋白及淀粉样蛋白 A 对慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的鉴别诊断研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13):2961-2964.
- [10] Okano T, Seike M, Kuribayashi H, et al. Identification of haptoglobin peptide as a novel serum biomarker for lung squamous cell carcinoma by serum proteome and peptidome profiling[J]. Int J Oncol, 2016, 48(3):945-952.
- [11] 石祖亮, 胡洪波, 杨林, 等. 超敏 C-反应蛋白与降钙素原和血清淀粉酶样蛋白 A 检测对新生儿早期感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12):1896-1899, 1903.
- [12] Provost KA, Smith M, Arold SP, et al. Calcium restores the macrophage response to nontypeable haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(6):728-737.
- [13] Li J, Chanda D, Shiri-Sverdlow R, et al. MSP: an emerging player in metabolic syndrome[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(1):75-82.
- [14] Yao HP, Zhou YQ, Zhang R, et al. MSP-RON signalling in cancer: pathogenesis and therapeutic potential[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(7):466-481.
- [15] Wang T, Chen X, Zhang W, et al. Roles of macrophage stimulating protein and tyrosine kinase receptor RON in smoke-induced airway inflammation of rats[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8):8797-8808.
- [16] 张文波, 陈小菊. 巨噬细胞刺激蛋白在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2):115-118.
- [17] 秦燕勤, 董浩然, 李建生. 补肺益肾方对单核细胞条件培养基刺激下肺泡上皮细胞炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(1):63-67.
- [18] 玛依努尔·斯买拉洪, 万智, 阿力木卡特. 补肺健脾益肾方治疗对老年 COPD 稳定期患者 T 淋巴细胞亚群、BODE 指数及生活质量的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7):920-922.
- [19] 陈天明, 卢青, 李仁翔. 氨茶碱对慢阻肺模型大鼠炎症因子及免疫功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8):872-875.
- [20] 隋玉玲, 李学堂, 刘玉才, 等. 沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11):966-969.
- [21] 王臣, 谭明旗. 噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5):573-576.
- [22] Panahi Y, Ghanei M, Maghsoudi H, et al. Investigation of the efficacy of generic and brand-name salmeterol/fluticasone combination in the management of asthma: a randomized comparative trial[J]. Acta Biomed, 2018, 89(2):186-192.
- [23] 王臣, 谭明旗. 噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5):573-576.