

肾康注射液治疗慢性肾衰竭的 Meta 分析

邓金华¹, 张奉莲^{1*}, 王定勇², 王松¹

1. 绵阳市中心医院 肾内科, 四川 绵阳 621000

2. 绵阳市人民医院 泌尿外科, 四川 绵阳 621000

摘要: 目的 运用 Meta 分析方法评价肾康注射液治疗慢性肾衰竭的疗效。方法 通过检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (维普)、万方数字化期刊全文库等数据库, 对纳入的随机对照试验文献进行质量评价, 并采用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析。结局指标为血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 和肌酐清除率 (Ccr)。结果 共纳入 16 篇随机对照试验, 共 1 064 名患者。Meta 分析结果显示, 肾康注射液能显著降低 BUN [WMD=-3.45, 95%CI (-5.72, -1.18), $P<0.01$] 和 Scr [WMD=-0.77, 95%CI (-1.16, -0.38), $P<0.01$], 提高 Ccr 方面与对照组无统计学意义 [WMD=0.25, 95%CI (-0.32, 0.83)]。结论 肾康注射液能显著降低 BUN 和 Scr, 但本研究纳入的文献质量较低, 期待更多大样本、高质量的随机对照实验。

关键词: 肾康注射液; 慢性肾衰竭; 血尿素氮; 血肌酐; 肌酐清除率

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)05-0595-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.028

Meta analysis on Shenkang Injection in treatment of chronic renal failure

DENG Jin-hua¹, ZHANG Feng-lian¹, WANG Ding-yong², WANG Song¹

1. Department of Nephrology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

2. Department of Urinary Surgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of Shenkang Injection in treatment of chronic renal failure by Meta analysis.

Methods By searching Chinese biomedical literature database (CBM), China Journal Full-text Database (CNKI), Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and Wanfang Database, etc, the quality assessment of qualified randomly control trials was evaluated. Meta analysis was carried out by Rev Man 5.2 software. The outcomes included blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), and creatinine clearance rate (Ccr). **Results** A total of 16 studies were included, involving 1064 patients. Meta analysis showed that ShenKang Injection could significantly decrease in BUN [MD = -3.45, 95%CI (-5.72, -1.18), $P < 0.01$] and Scr [MD = -0.77, 95%CI (-1.16, -0.38)]. There was no significantly increase in Ccr [MD = 0.25, 95%CI (-0.32, 0.83)]. **Conclusion** Shenkang Injection can decrease BUN and Scr. But the quality of included studies is low, more high quality of randomized trails are expected.

Key words: Shenkang Injection; chronic renal failure; blood urea nitrogen; serum creatinine; creatinine clearance rate

慢性肾功能不全又称慢性肾功能衰竭 (CRF), 表现为慢性进行性肾实质损害, 肾脏明显萎缩变小, 临床以代谢产物潴留, 水、电解质、酸碱平衡失调, 全身各系统受累为主要表现, 也称为尿毒症。近年来慢性肾脏病是临床常见疾病, 发病率逐年上升, 占 7%~10%^[1], 给患者与社会带来沉重的负担。慢性肾衰竭的治疗主要在早中期进行干预, 防治或延

缓疾病进行性加重。但目前国内外对此尚无行之有效的办法。研究发现中医药在慢性肾功能衰竭非替代期的治疗中发挥着重大作用。肾康注射液是目前治疗慢性肾衰竭的唯一中药注射剂。李爱峰等^[2]于 2010 年对肾康注射液治疗慢性肾衰竭进行了系统评价, 但当时临床研究较少, 纳入的文献及数量较小。近年来, 全国范围内此方面研究较多, 而研究质量不

收稿日期: 2015-02-03

作者简介: 邓金华, 副主任医师, 研究方向为慢性肾衰竭的治疗。Tel: (0816)2324771 E-mail: 769700639@qq.com

*通信作者 张奉莲, 硕士, 主要从事慢性肾脏病治疗研究。Tel: 15008170566 E-mail: huanghunlang@sohu.com

一, 结果不一。因而, 有必要再次对肾康注射液改善肾功能的有效性进行评价, 为临床治疗提供依据。

1 方法

1.1 检索策略

以“肾康注射液”、“慢性肾功能衰竭”、“慢性肾功能不全”为检索词, 检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (维普)、万方数字化期刊全文数据库等数据库。检索年限为 1989—2014 年。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 随机对照试验, 无论是否使用盲法, 无论是否使用分配隐藏; (2) 诊断为慢性肾衰竭患者, 年龄、性别、原发病及临床分期不限; (3) 干预措施: 对照组为单纯西医基础治疗, 治疗组在对照组的基础上加用肾康注射液静脉点滴; (4) 以血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 和肌酐清除率 (Ccr) 为测量指标; (5) 有明确的研究开展时间及地点, 结果报告有详细的数据。

排除标准: (1) 非随机对照试验; (2) 组间均衡性差、无可比性的研究; (3) 治疗组除肾康注射液外还接受其他中医治疗和/或对照组接受中医治疗者; (4) 采用透析等替代方案治疗者; (5) 观察指标不明确的研究; (6) 重复研究; (7) 动物实验或细胞组织研究。

1.3 资料提取与评价

由两名评价员根据纳入及排除标准独立筛选合格文献并提取数据。相互核对, 意见不一致时进行讨论或请专家评论。随机对照试验的方法学质量评价标准采用“Cochrane 系统评价员手册”5.2 版推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量: 随机分组方法、分配隐藏、盲法、退出 (失访) 例数及其原因, 意向性分析及基线情况进行评估。对纳入文献进行 Jada 质量评分。

1.4 统计方法

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。先采用 χ^2 检验分析纳入研究的异质性, 标准为 $\alpha=0.05$; 当结果 $P>0.05$, $I^2 \geq 50\%$ 时, 表明各研究质量为同质, 选用固定效应模型, 否则选用随机效应模型。计数资料采用相对危险度 (RR) 优势比表示, 计量资料采用加权均数差 (WMD) 表示, 二者均以 95% 置信区间 (95%CI) 为效应综合尺度。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

按检索策略共检索到肾康注射液治疗慢性肾衰竭的临床研究 110 篇, 合格文献 16 篇, 共纳入患者 1 064 例, 各纳入研究基本情况见表 1。

2.2 文献质量评价

16 篇文献病例分组方法均提及“随机”字样,

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Basic information of included trials

纳入研究	例数 (T/C)	干预措施		结局指标
		治疗组	对照组	
陈永昭 2014 ^[3]	28/28	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
段勤功 2009 ^[4]	20/21	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
郝文革 2011 ^[5]	31/31	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
何萍 2013 ^[6]	40/38	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
胡江平 2008 ^[7]	35/33	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
梁劲松 2011 ^[8]	30/30	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
李若福 2013 ^[9]	44/44	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
刘斌 2012 ^[10]	40/40	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
邱明生 2010 ^[11]	56/52	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
陶松青 2008 ^[12]	30/30	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
行延霞 2012 ^[13]	25/25	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
杨垒 2011 ^[14]	35/35	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
袁小强 2013 ^[15]	49/49	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr
张梦鸽 2012 ^[16]	20/18	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
郑晶 2007 ^[17]	22/20	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN
甄明富 2009 ^[18]	35/30	肾康注射液加基础治疗	基础治疗	Scr、BUN、Ccr

1 篇描述随机序列的产生办法; 均未描述是否进行分配隐藏; 均未使用盲法; 均未描述失访、退出病例数及原因; 均无意向性分析; Jada 积分均为 1 分, 均为低质量研究, 见表 2。

表 2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

试验	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向分析	Jada 评分
陈永昭 2014	是	否	否	否	否	1
段勤功 2009	是	否	否	否	否	1
郝文革 2011	是	否	否	否	否	1
何萍 2013	是	否	否	否	否	1
胡江平 2008	是	否	否	否	否	1
梁劲松 2011	是	否	否	否	否	1
李若福 2013	是	否	否	否	否	1
刘斌 2012	是	否	否	否	否	1
邱明生 2010	是	否	否	否	否	1
陶松青 2008	是	否	否	否	否	1
行延霞 2012	是	否	否	否	否	1
杨垒 2011	是	否	否	否	否	1
袁小强 2013	是	否	否	否	否	1
张梦鸽 2012	是	否	否	否	否	1
郑晶 2007	是	否	否	否	否	1
甄明富 2009	是	否	否	否	否	1

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血尿素氮 16 篇文献均观察了血尿素氮, $P < 0.05$, $I^2 = 96\%$, 说明有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, $WMD = -3.45$, $95\%CI (-5.72, -1.18)$, 结果显示两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明肾康注射液降低血尿素氮的效果优于对照组, 见表 3。

2.3.2 血肌酐 16 篇文献均观察了血肌酐, $P < 0.05$, $I^2 = 89\%$, 说明有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, $WMD = -0.77$, $95\%CI (-1.16, -0.38)$, 结果显示两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明肾康注射液降低血肌酐的效果优于对照组, 见表 4。

2.3.3 肌酐清除率 8 篇文献观察了肌酐清除率, $P < 0.05$, $I^2 = 92\%$, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, $WMD = 0.25$, $95\%CI (-0.32, 0.83)$, 两组提高肌酐清除率效果差异无统计学意义。见表 5。

2.4 发表偏倚分析

小圆圈并非对称的分布于直线两侧, 故存在发表偏倚, 见图 1。

表 3 两组的血尿素氮比较

Table 3 Comparison on BUN between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
陈永昭 2014	11.60	3.40	28	15.30	4.10	28		6.7	-3.70 [-5.67, -1.73]
段勤功 2009	11.85	7.33	20	15.97	7.89	21		5.4	-4.12 [-8.78, 0.54]
郝文革 2011	12.30	3.10	31	16.20	5.60	31		6.6	-3.90 [-6.15, -1.65]
何萍 2013	8.00	2.02	40	10.18	2.28	38		6.9	-2.18 [-3.14, -1.22]
胡江平 2008	12.80	8.30	35	23.70	9.30	33		5.7	-10.90 [-15.10, -6.70]
梁劲松 2011	15.24	7.16	30	16.08	7.26	30		5.9	-0.84 [-4.49, 2.81]
李若福 2013	14.16	3.63	44	22.51	6.93	44		6.5	-8.35 [-10.66, -6.04]
刘斌 2012	13.30	4.62	40	16.95	4.65	40		6.6	-3.65 [-5.68, -1.62]
邱明生 2010	12.40	1.70	56	15.70	2.40	52		7.0	-3.30 [-4.09, -2.51]
陶松青 2008	13.50	3.70	30	18.80	4.80	30		6.6	-5.30 [-7.47, -3.13]
行延霞 2012	13.00	5.00	25	14.00	5.00	25		6.3	-1.00 [-3.77, 1.77]
杨垒 2011	13.60	3.70	35	21.50	6.70	35		6.4	-7.90 [-10.44, -5.36]
袁小强 2013	18.10	2.70	49	12.60	1.80	49		6.9	5.50 [4.59, 6.41]
张梦鸽 2012	11.85	7.33	20	15.97	7.89	18		5.3	-4.12 [-8.98, 0.74]
郑晶 2007	16.20	7.42	22	17.30	9.10	20		5.2	-1.10 [-6.15, 3.95]
甄明富 2009	14.80	8.01	35	16.03	7.39	30		5.9	-1.23 [-4.98, 2.52]
总例数 (95%CI)			540			524		100.0	-3.45 [-5.72, -1.18]

异质性: $\chi^2 = 355.11$, $df = 15$ ($P < 0.01$); $I^2 = 96\%$
 整体效果检验: $Z = 2.98$ ($P < 0.01$)



表4 两组的血肌酐比较

Table 4 Comparison on Scr between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
陈永昭 2014	242.90	16.40	28	286.50	20.60	28	-2.31 [-3.00, -1.62]	5.8	-2.31 [-3.00, -1.62]
段勤功 2009	210.97	97.79	20	332.15	220.28	21	-0.69 [-1.32, 0.06]	6.0	-0.69 [-1.32, 0.06]
郝文革 2011	196.50	127.00	31	357.60	105.40	31	-1.36 [-1.92, -0.81]	6.2	-1.36 [-1.92, -0.81]
何萍 2013	250.09	74.94	40	309.67	96.11	38	-0.69 [-1.14, -0.23]	6.5	-0.69 [-1.14, -0.23]
胡江平 2008	428.60	106.60	35	580.60	127.30	33	-1.28 [-1.81, -0.76]	6.3	-1.28 [-1.81, -0.76]
梁劲松 2011	368.22	167.28	30	381.39	163.76	30	-0.08 [-0.58, 0.43]	6.3	-0.08 [-0.58, 0.43]
李若福 2013	336.19	64.84	44	511.47	89.26	44	-2.23 [-2.76, -1.69]	6.2	-2.23 [-2.76, -1.69]
刘斌 2012	135.83	95.73	40	240.38	105.25	40	-1.03 [-1.50, -0.56]	6.4	-1.03 [-1.50, -0.56]
邱明生 2010	379.80	101.30	56	469.80	120.50	52	-0.81 [-1.20, -0.41]	6.6	-0.81 [-1.20, -0.41]
陶松青 2008	305.90	90.80	30	387.10	100.40	30	-0.84 [-1.37, -0.31]	6.3	-0.84 [-1.37, -0.31]
行延霞 2012	229.00	81.00	25	240.00	84.00	25	-0.13 [-0.69, 0.42]	6.2	-0.13 [-0.69, 0.42]
杨垒 2011	389.50	115.30	35	519.50	167.30	35	-0.89 [-1.39, -0.40]	6.4	-0.89 [-1.39, -0.40]
袁小强 2013	478.60	110.40	49	379.60	121.30	49	0.85 [0.43, 1.26]	6.6	0.85 [0.43, 1.26]
张梦鸽 2012	210.97	97.79	20	332.15	220.18	18	-0.71 [-1.37, 0.05]	5.9	-0.71 [-1.37, 0.05]
郑晶 2007	365.73	169.20	22	385.40	172.66	20	-0.11 [-0.72, 0.49]	6.0	-0.11 [-0.72, 0.49]
甄明富 2009	340.60	164.34	35	378.45	168.79	30	-0.22 [-0.71, 0.26]	6.4	-0.22 [-0.71, 0.26]
总例数 (95%CI)			540			524	-0.77 [-1.16, -0.38]	100.0	-0.77 [-1.16, -0.38]

异质性: $\chi^2=355.11$, $df=15$ ($P<0.01$); $I^2=96\%$
 整体效果检验: $Z=2.98$ ($P<0.01$)

表5 两组的肌酐清除率比较

Table 5 Comparison on Ccr between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
何萍 2013	48.28	17.93	40	39.44	12.90	38	0.56 [0.11, 1.01]	12.6	0.56 [0.11, 1.01]
胡江平 2008	19.10	8.10	35	13.60	7.60	33	0.69 [0.20, 1.18]	12.4	0.69 [0.20, 1.18]
李若福 2013	18.97	5.64	44	15.54	4.31	44	0.68 [0.25, 1.11]	12.7	0.68 [0.25, 1.11]
刘斌 2012	38.87	12.38	40	33.75	10.79	40	-0.01 [-0.01, 0.88]	12.6	-0.01 [-0.01, 0.88]
邱明生 2010	25.00	8.00	56	20.00	9.00	52	0.58 [0.20, 0.97]	12.8	0.58 [0.20, 0.97]
行延霞 2012	37.00	12.00	25	32.00	11.00	25	0.43 [-0.13, 0.99]	12.1	0.43 [-0.13, 0.99]
袁小强 2013	25.60	8.50	49	38.90	5.90	49	-1.80 [-2.28, -1.33]	12.5	-1.80 [-2.28, -1.33]
甄明富 2009	25.92	13.28	35	20.03	12.00	30	-0.04 [-0.04, 0.95]	12.4	-0.04 [-0.04, 0.95]
总例数 (95%CI)			324			311	0.25 [-0.32, 0.83]	100.0	0.25 [-0.32, 0.83]

异质性: $\chi^2=355.11$, $df=15$ ($P<0.01$); $I^2=96\%$
 整体效果检验: $Z=2.98$ ($P<0.01$)

3 讨论

肾康注射液是由多种中药组成的复方制剂,具有改善肾功能的作用,是目前国内外治疗慢性肾衰竭的唯一中药注射剂。蓝天座等^[19]认为肾康注射液可减轻肾小管间质纤维化,延缓疾病进展。赵宗江等^[20]药理学研究证实肾康注射液可以减轻 5/6 肾切

除大鼠肾脏病例损害,改善肾功能,降低蛋白尿含量、高脂血症和转化生长因子-β1 (TGF-β1)。蒋志伟等^[21]在 2 200 例患者的 IV 期临床研究中证明肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭具有较好的有效性和安全性。本系统评价提示:纳入的 16 篇文献治疗前后均描述了血肌酐及血尿素氮,结果提示与单纯西医

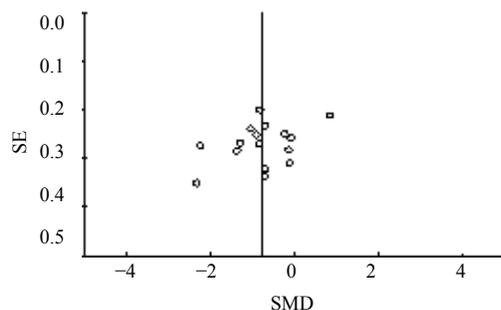


图1 纳入文献偏倚性分析漏斗图

Fig. 1 Funnel plot for bias of included literatures

基础治疗相比,肾康注射液结合西医治疗慢性肾功能衰竭在降低血尿素氮、血肌酐疗效更好 ($P < 0.01$)。8 篇文章描述了治疗前后肌酐清除率,结果提示尚不能认为肾康组具有更好疗效。本文与李爱峰等^[2]的研究相比较,纳入文献数量较多,病例数明显增多,且治疗组与对照组均未使用其他中成药,治疗周期一致,均为 4 周,结果更具有统计学意义。在降低血尿素氮、血肌酐等方面,本文与李爱峰等^[2]研究结果相一致,认为肾康注射液结合西医治疗慢性肾功能衰竭在降低血尿素氮、血肌酐疗效更好。但在肾康提高肌酐清除率方面,本结果与李爱峰等^[2]研究结果不一致。

本研究仍存在以下不足之处:(1) 本研究纳入的试验文献质量较低。仅 1 个研究描述随机化方法,所有文献均未描述分配隐藏,未采用盲法,使结果易发生偏倚;(2) 本研究缺乏多中心、大样本的协作性研究;(3) 纳入试验基线情况平衡性不一致,易导致结果可靠性降低;(4) “漏斗图”分析显示不对称,存在发表偏倚。

在我国乃至世界,慢性肾功能衰竭患者与日俱增,但在疾病早期还没有明显延缓疾病进展的有效治疗方案。目前研究发现肾康注射液能延缓慢性肾功能衰竭进展。但就目前研究而言,均为短期、小样本量、单中心研究,因此期待更多的高质量随机对照、大样本量、多中心及长期随访的研究。

参考文献

[1] 张路霞,左力,徐国宾,等.北京市石景山地区中老年人群中慢性肾脏病的流行病学研究[J].中华肾脏病杂志,2006,22(2): 67-71.
 [2] 李爱峰,李赛.肾康注射液治疗慢性肾衰竭的系统评价[J].河南中医,2010,30(9): 930-931.
 [3] 陈永焯.肾康注射液治疗慢性肾衰竭临床疗效观察

[J]. 中外医学研究,2014,12(1): 38-39.
 [4] 段勤功.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J].基层医学论坛,2009,13(20): 669.
 [5] 郝文革.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭临床疗效观察[J].航空航天医学杂志,2011,22(11): 1457-1456.
 [6] 何萍,王维平,韩年华,等.肾康注射液治疗慢性肾衰竭非透析患者微炎症的疗效分析[J].右江医学,2013,41(4): 499-502.
 [7] 胡江平,申平,罗方.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 56 例临床疗效观察[J].河南中医,2008,28(7): 97-98.
 [8] 梁劲松,吴艳,宋文林,等.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 60 例疗效观察[J].贵州医药,2011,35(7): 620-621.
 [9] 李若福,王成燎,刘丰.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 44 例[J].中国药业,2013,22(4): 75-76.
 [10] 刘斌,傅艳茹.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J].中国医药指南,2012,10(18): 285-286.
 [11] 邱明生.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭疗效分析[J].中国误诊学杂志,2010,10(15): 3576.
 [12] 陶松青.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2008,17(35): 5474-5475.
 [13] 行延霞.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 50 例临床观察[J].山西医药杂志,2012,41(2): 189-190.
 [14] 杨垒,陆星竹,唐俊,等.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 35 例临床疗效观察[J].贵州医药,2013,35(3): 257-259.
 [15] 袁小强.肾康注射液佐治慢性肾功能 49 例[J].中国中医药,2013,11(20): 37.
 [16] 张梦鸽,和晓玲.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭 38 例的临床观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(11): 189.
 [17] 郑晶,肖旋,李宓.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的疗效观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(3): 464-465.
 [18] 甄明富,谭晓军.肾康注射液治疗慢性肾衰竭 35 例[J].医药导报,2009,28(增刊): 31-32.
 [19] 蓝天座,闵亚丽,朱春玲,等.肾康注射液对单侧输尿管梗阻大鼠模型肾间质转化生长因子- $\beta 1$ 和骨形成蛋白-7 表达影响的研究[J].中国药业,2008,17(10): 20-21.
 [20] 赵宗江,张新雪,师锁柱,等.肾康注射液延缓 5/6 肾切除大鼠慢性肾功能衰竭进展的机理探讨[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(1): 16-19.
 [21] 蒋志伟,吕延英,夏结来,等.肾康注射液治疗慢性肾功能衰竭的 IV 期临床观察研究[J].中国医科大学学报,2011,40(10): 941-945.