枣仁安神方联合艾司西酞普兰治疗冠心病伴焦虑症患者的疗效观察及与神 经递质相关的机制探讨

刘新锋1,潘家华2,沈 艳2

- 1. 驻马店市中心医院 心血管内一科,河南 驻马店 463000
- 2. 云南省阜外心血管病医院 心内科,云南 昆明 650000

摘 要:目的 观察自拟枣仁安神方联合艾司西酞普兰治疗冠心病(CHD)伴焦虑症患者的效果,以及对血清相关神经递质的影响,探讨自拟枣仁安神方的作用机制。方法 选取驻马店市中心医院 2016 年 4 月—2018 年 3 月期间收治的 120 例 CHD 伴焦虑症患者,随机分为对照组和治疗组,每组各 60 例。两组均给予 CHD 常规治疗方案,包括阿司匹林肠溶片、琥珀酸美托洛尔片、单硝酸异山梨酯、阿托伐他汀。对照组同时给予艾司西酞普兰,治疗组在对照组的基础上联合自拟枣仁安神方治疗,4 周为 1 个疗程,连续 3 个疗程。在治疗前后对患者进行汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、中医证候评分和心绞痛评分,评价 CHD 和焦虑症疗效,并检测血清 5-羟色胺(5-HT)、髓过氧化物酶(MPO)、去甲肾上腺素(NE)和血浆神经肽(NPY)水平。结果 治疗后,治疗组 CHD 和焦虑症有效率分别为 91.67%、93.33%,高于对照组的 78.33%、80.00%,差异显著(P<0.05);治疗组 HAMA 评分、中医证候评分和心绞痛评分均低于对照组(P<0.05);治疗组患者血清 5-HT、NE、NPY 水平高于对照组,MPO 水平低于对照组(P<0.05)。结论 自拟枣仁安神方联合艾司西酞普兰治疗 CHD 伴焦虑症,能够改善患者 CHD 和焦虑症症状,提高疗效,通过调节 5-HT、NE、NPY 和 MPO 水平来发挥治疗作用。

关键词: 枣仁安神方; 冠心病; 焦虑症; 艾司西酞普兰; 神经递质

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2019)04 - 0931 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.021

Effect of Zaoren Anshen Priscription combined with escitalopram in treatment of coronary heart disease with anxiety disorder and its mechanism on neurotransmitters

LIU Xin-feng¹, PAN Jia-hua², SHEN Yan²

- 1. Department of Cardiovascular Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China
- 2. Department of Cardiology, Fuwai Cardiovascular Disease Hospital of Kunming, Kunming 650000, China

Abstract: Objective To study the effect of self-made Zaoren Anshen Priscription combind with escitalopram in treatment of coronary heart disease with anxiety disorder and its effect on neurotransmitters, and discussion on the mechanism of drug prescription. Methods A total of 120 cases of CHD with anxiety disorder in Zhumadian Central Hospital from April 2016 to March 2018 were randomly divided into the control group and the experimental group for 60 cases in each group. The two groups were given conventional treatment for coronary heart disease, including Aspirin Enteric-coated Tablets, Metoprolol Succinate Tablets, isosorbide mononitrate, and atorvastatin. The control group was given escitalopram, while the experimental group was treated with Zaoren Anshen Priscription on the basis of the control group. Four weeks as a one course of treatment, three courses in a row. Before and after treatment, the HAMA score, TCM syndrome score, and angina pectoris score were evaluated, and evaluated the effect of coronary heart disease and anxiety, and the serum levels of 5-HT, MPO, NE, NPY were measured. Results After treatment, the effective rate of coronary heart disease and anxiety in the experimental group was 91.67%, 93.33%, higher than 78.33% and 80% in the control group (P < 0.05); The HAMA score, TCM syndrome score, and angina score in the experimental group were lower than those in the control group (P < 0.05); The 5-HT, NE and NPY in the test group were higher, while MPO was lower than that in the control group (P < 0.05). Conclusion The treatment of coronary heart disease and anxiety can improve the symptoms of coronary heart disease and anxiety, and improve the curative effect, and was adjusting the level of 5-HT, NE, NPY, and MPO to play the therapeutic effect.

Key words: Zaoren Anshen Priscription; coronary heart disease; anxiety disorder; escitalopram; neurotransmitter

作者简介: 刘新锋 (1977—),男,硕士学位,副主任医师,驻马店市中心医院心血管内一科,主要从事心血管介入治疗及冠心病方向。 Tel: 13683895062 E-mail: vsp97657@163.com

收稿日期: 2018-10-24

冠心病(coronary heart disease,CHD)是临床 死亡率较高的心血管疾病之一, 近年来, 随着饮食 结构和生活方式的显著改变, CHD 的发病率呈逐年 升高趋势[1]。在实际工作中,笔者注意到相当一部 分 CHD 患者存在焦虑、抑郁等负性心理问题,可 能是对疾病认识不足、心理负担过大,从而发生精 神障碍。有文献报道[2]显示我国 CHD 患者中, 焦虑 症的患病率达 45.8%, 而焦虑症患者由于交感肾上 腺系统紊乱,体内皮质醇与儿茶酚胺的分泌增多, 患 CHD 的风险要明显高于正常人群,因此焦虑与 CHD 的发生发展相互联系、相互影响,形成恶性循 环,严重影响患者生命安全。CHD 合并焦虑症可称 为"双心疾病", 西医治疗 CHD 经验丰富, 方案规 范成熟,但对焦虑症的治疗尚无统一认识,在方案 的选择上也存在较多问题, 一方面患者对抗焦虑药 物的依从性较差,另一方面长期使用抗焦虑药物可 能致药物成瘾以及心血管不良事件等, 这都严重制 约着双心疾病患者的疾病治疗与控制[3]。中医强调 整体统一理念,标本兼治,越来越多研究表明中西 医结合治疗双心疾病具有较好疗效, 但具体作用机 制研究较少。故在本研究中,通过对本院 2016 年 4 月-2018 年 3 月期间收治的 CHD 伴焦虑症患者应 用艾司西酞普兰联合自拟枣仁安神方治疗, 观察疗 效,同时观察对患者血液神经递质的影响,探究中 西结合治疗 CHD 伴焦虑症的疗效及机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取驻马店市中心医院 2016年4月—2018年3月期间收治的120例 CHD 伴焦虑症患者,根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组:男性28例,女性32例,年龄47~73岁,平均(54.75±7.65)岁,病程7个月~5年,平均(2.10±0.65);CHD分类:稳定型心绞痛25例、不稳定型心绞痛22例、心肌梗死13例;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分为(22.94±2.37)分。治疗组:男性26例,女性34例,年龄46~71岁,平均(54.56±7.72)岁,病程6个月~6年,平均(2.13±0.68)年;CHD分类:稳定型心绞痛26例、不稳定型心绞痛23例、心肌梗死11例;HAMA评分为(23.07±2.50)分。比较两组患者一般病历资料,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 ① CHD 诊断标准^[4]: 有典

型的心绞痛症状并排除主动脉瓣病变,有明确的陈旧性心肌梗死、急性心肌梗死的病史,冠状动脉造影显示至少一只动脉狭窄 > 50%;②焦虑症根据HAMA评分 > 14分,病程超过6个月即确诊。

1.2.2 中医诊断标准 根据《中医内科学》^[5]辨证 为气滞血瘀证,①主证:胸闷、胸痛;②次证:心 悸、心烦易怒、胸胁胀满、两目干涩、面色少华、 头晕耳鸣;③舌质暗,有瘀斑,脉弦涩;符合主证 并 1~2 项次证,结合舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准

(1)符合中、西医诊断标准;(2)年龄<80岁;(3)近4周内未服用抗焦虑药物以及中药方剂;(4)能够基本配合医护人员完成研究;(5)患者及家属熟悉本试验,并签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。

1.4 排除标准

(1) 合并心、脑、肝、肾严重原发性疾病; (2) 过敏体质; (3) 恶性肿瘤; (4) 酗酒、滥用药物、药物依赖; (5) 合并其他精神疾病或有相关家族史。

1.5 治疗方法

两组患者均给予 CHD 常规治疗方案,包括阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司,批号201602151)100 mg,口服,每晚 1 次;琥珀酸美托洛尔片 (阿斯利康制药有限公司,批号2016012312)23.75 mg,口服,1次/d;单硝酸异山梨酯(齐鲁制药有限公司,批号201512282)20 mg,2 次/d;阿托伐他汀(鲁南贝特制药有限公司,批号201510201)20 mg,口服,每晚 1 次。

对照组同时给予心理疏导治疗,以及艾司西酞 普兰(西安杨森制药有限公司,批号 201602221)10 mg,口服,1次/d。4周为1个疗程,连续3个疗程。治疗组在对照组的基础上联合应用自拟枣仁安神方治疗,枣仁安神方组方为酸枣仁15g、五味子15g、丹参15g、柴胡20g、白芍15g、川芎10g、枳壳10g、郁金10g、远志12g、百合20g、甘草6g,水煎,每剂200 mL,分早晚2次餐后温服,4周为1个疗程,连续3个疗程。

1.6 观察指标

① HAMA 评分:分别在治疗前后对患者进行 HAMA 评分,计算 HAMA 评分减分率 [(治疗前评 分一治疗后评分)/治疗前评分]。②中医证候评分: 分别在治疗前后,根据胸闷、胸痛、心悸、心烦易 怒、胸胁胀满、两目干涩、面色少华、头晕耳鸣等 中医证候进行评分,分别为 0、1、2、3 分,分数越高证候越严重。③心绞痛评分:根据心绞痛发作次数、持续时间、疼痛程度和硝酸甘油的用量等 4 个方面,评价心绞痛症状,从轻到重为 0、1、2、3 分,分数越高越严重。④神经递质的检测:分别在治疗前后,抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL,检测血清 5-羟色胺(5-HT)、髓过氧化物酶(MPO)、去甲肾上腺素(NE)和血浆神经肽(NPY)水平(ELISA检测试剂盒由美国贝克曼公司生产)。⑤安全性:监测患者治疗期间血、尿、便常规及肝、肾功能。

1.7 疗效评价标准[6-7]

1.7.1 CHD 疗效评价标准 ①显效: 心绞痛症状消失或改善 2 级以上,心绞痛评分减分率≥70%;② 有效:心绞痛症状改善 1 个级别,心绞痛评分减分率≥30%;③无效:患者心绞痛症状无改善,心绞痛评分减分率<30%。计算有效率。

有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.7.2 焦虑症疗效评价标准 ①治愈:患者焦虑症状消失,HAMA 评分减分率≥75%;②显效:患者焦虑症状显著改善,HAMA 评分减分率≥50%;③有效:患者焦虑症状显著改善,HAMA 评分减分率≥25%;④无效:患者焦虑症状无改善,HAMA 评分减分率<25%。计算总有效率。

总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.8 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者 CHD 疗效的比较

治疗后,治疗组 CHD 有效率为 91.67%,显著 高于对照组 (P<0.05),结果见表 1。

2.2 两组患者焦虑症疗效的比较

治疗组有效率为 93.33%, 高于对照组有效率 80.00%, 差异显著 (P<0.05), 结果见表 2。

2.3 两组患者治疗前后各项评分的比较

比较两组患者治疗前 HAMA 评分、中医证候评分和心绞痛评分,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组 HAMA 评分、中医证候评分和心绞痛评分均减少,其中治疗组各项评分均低于对照组,差异显著(P<0.05),结果见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清神经递质水平的比较

比较两组患者治疗前血清神经递质水平,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,治疗组患者血清 5-HT、NE、NPY 水平高于对照组,MPO 水平低于对照组,差异显著(P<0.05),结果见表 4。

2.5 安全性

治疗期间所有患者肝、肾功能及血、尿、便常规等各项指标均未见异常。

表 1 两组患者 CHD 疗效的比较

Table 1 Comparison of CHD therapeutic effect of patients between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	60	19	28	13	78.33
治疗	60	26	29	5	91.67*

与对照组比较: *P<0.05, 表 2 同

表 2 两组患者焦虑症疗效的比较

Table 2 Comparison of anxiety disorder therapeutic effect of patients between two groups

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	0	21	27	12	80.00
治疗	60	0	30	26	4	93.33*

表 3 两组患者治疗前后各项评分的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of HAMA score, TCM syndrome score, and angina pectoris score of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HAMA 评分	中医证候评分	心绞痛评分
对照	60	治疗前	22.94 ± 2.37	10.75 ± 2.46	11.23 ± 2.08
	60	治疗后	$14.96 \pm 0.31^*$	$7.12 \pm 1.28^*$	$6.82 \pm 1.40^*$
治疗	60	治疗前	23.07 ± 2.50	10.88 ± 2.51	11.09 ± 2.12
	60	治疗后	$11.46 \pm 0.27^{*\#}$	$5.05 \pm 0.84^{*\#}$	$4.29 \pm 1.13^{*\#}$

与本组治疗前比较: *P <0.05; 与对照组治疗后比较: *P <0.05, 表 4 同

^{*}P < 0.05 vs control group, same as table 2

^{*}P < 0.05 vs pretreatment of same group; *P < 0.05 vs posttreatment of control group, same as table 4

		-				
组别	例数	时间	$5\text{-HT/(ng·mL}^{-1})$	$MPO/(U \cdot L^{-1})$	$NE/(pg \cdot mL^{-1})$	$NPY/(pg \cdot mL^{-1})$
对照	60	治疗前	26.17± 3.45	482.53 ± 52.30	595.65 ± 17.49	112.37 ± 14.24
	60	治疗后	$106.42 \pm 11.67^*$	$337.12 \pm 41.22^*$	$679.42\pm20.13^*$	$126.72 \pm 15.17^*$
治疗	60	治疗前	26.23 ± 3.38	486.42 ± 50.65	593.76 ± 16.85	113.18 ± 13.96
	60	治疗后	121 60 + 12 30*#	265 18 + 36 65*#	784 56 + 22 80*#	144 20 ± 17 62*#

表 4 两组患者治疗前后血清神经递质水平的比较 $(\bar{x}\pm s)$ Table 4 Comparison of neurotransmitters of patients between two groups $(\bar{x}\pm s)$

3 讨论

19世纪初德国医学家 Heinroth 首先提出心身疾 病的概念,认为社会心理因素是疾病发生发展中非 常重要的因素之一,随着生活方式改变、人口老龄 化加重, CHD 的发病率日益增高, 其中伴有焦虑、 抑郁等心理障碍的患者也随着增多[8]。CHD 合并焦 虑症的发生机制尚未阐明,主要有2种学说:(1) 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调, CHD 患者出现焦 虑情绪, 激活神经内分泌系统, 使儿茶酚胺和促肾 上腺皮质激素分泌增多,造成体内脂糖代谢的紊乱, 加重动脉粥样硬化,而且交感神经过度兴奋,使心 肌收缩增强,心率较快,心脏氧供失衡,引起心绞 痛发作[9-10]。(2) 血小板活性增强: Doerfler[11]研究 发现焦虑引起交感、副交感神经功能紊乱能够造成 血小板活性的增强和凝血功能的改变, 并且焦虑程 度与其血小板活性呈正相关。目前对 CHD 的治疗 己基本形成共识,但焦虑症的治疗尚无统一意见, 主要以心理治疗和药物治疗为主,艾司西酞普兰是 一类选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,是目前选择性 最强的抑制剂,具有起效快、作用强、不良反应少 等特点,而且有研究[12]显示其对心功能无影响,安 全性高。

中医根据患者临床表现和发病特点,将 CHD 纳入"胸痹""心痛"范畴,张仲景在《金匮要略》中认为"夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也",即发病乃邪盛正虚所致,为本虚标实证^[13]。心气充沛,气血调和,而心气亏虚,则血行无力,致血停成瘀,故气滞血瘀是胸痹的基本病机。心主神明,《景岳全书》曰"凡情志之属,唯心所统",长期情志失调,会引起气血逆乱,心脉痹阻,致心痛胸痹。这与肝失疏泄有关,肝脏失职,则气机郁结,久成气郁,出现情志失畅^[14]。因此笔者认为对 CHD 合并焦虑症患者可采用活血化瘀、行气安神理滞之法治疗。本研究采用自拟枣仁安神方,方中酸枣仁与丹参为君药,酸枣仁养心

阴、易肝血, 丹参活血通络、宁心安神, 两者合用, 大增活血安神之功。五味子、柴胡、百合、川芎共 为臣药, 五味子补肾宁心、益气生津, 柴胡疏肝解 郁,川芎是理气活血的良药,与丹参配合,可增强 活血化瘀之功,百合清心安神。白芍、枳壳、郁金、 远志为佐药,白芍缓急止痛、敛阴平肝,枳壳行气 宽中, 郁金凉心热、散肝郁, 远志益智安神。甘草 为使药,调和诸药,共奏活血化瘀,理气安神的功 效。现代药理研究显示[15-16]: ①丹参含有丰富的丹 参酮,能够防止血小板聚集,保护内皮细胞,有效 抑制心肌缺血,从而防止动脉粥样硬化的进展。② 柴胡不仅有降压、调血脂的作用,还能够调节下丘 脑-垂体-肾上腺轴功能,调节神经递质的释放。③ 川芎提取物具有较强的血管活性,可增强心肌收缩 力,改善内皮功能,还能够拮抗核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路,减少神经细胞凋亡。④郁金具 有抗焦虑抑郁的作用,还具有调脂功能。⑤百合提 取物能够改善大鼠消极情绪,通过修复海马神经细 胞的损伤来起到抗焦虑抑郁的作用。⑥甘草中的黄 酮类和香豆素类能保护心肌细胞,治疗 CHD,甘草 黄酮还能抑制海马神经的损伤,发挥抗焦虑作用。

在本研究中,治疗组 CHD 和焦虑症有效率均高于对照组,说明联合中药能够提高疗效。而且治疗组 HAMA 评分、中医证候评分和心绞痛评分均低于对照组 (P<0.05),说明中药与化学药配合,更能增强对患者各项症状的改善作用,与冉瑞明等[17]的研究结果一致。5-HT 是吲哚类神经递质,其水平的下降是焦虑抑郁发生的关键[18]。MPO 是神经系统重要物质之一,是髓细胞的特异性标志,通过产生炎症反应物质和自由基,促进粥样斑块形成,并增加不稳定性,参与动脉粥样斑块硬化的进展,也有研究显示[19],MPO 的大量分泌会引起中枢神经系统疾病的发生,是反映焦虑的重要标志物。NE 属于儿茶酚胺类激素,通过神经元合成与分泌,浓度的高低能够反映交感神经功能以及患者负性情绪。

NPY 存在中枢神经系统和组织内,当交感神经兴奋时,NPY 分泌增多,收缩血管,加快心率,加重心肌耗氧量,加重心肌缺血,从而导致 CHD 合并焦虑症患者的病理性损害加剧^[20]。治疗组患者血清5-HT、NE、NPY 水平高于对照组,MPO 水平低于对照组(*P*<0.05),说明中药加强了化学药对神经递质的调节作用,从而发挥改善焦虑病情的作用。

综上所述,采用自拟枣仁安神方联合艾司西酞普兰治疗 CHD 伴焦虑症,能够改善患者 CHD 和焦虑症症状,提高疗效,是通过调节 5-HT、NE、NPY和 MPO 水平来发挥治疗作用,并且安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 应优优, 李浙成, 胡智星, 等. 焦虑抑郁与冠心病发生的关系研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(7): 762-763.
- [2] 朱天翔, 方祝元. 从气血论冠心病伴焦虑症的中医病 机及"双心"治疗 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(6): 6-8.
- [3] 张晓蕾, 任岩春, 赵永峰, 等. 神经内分泌变化与冠心病合并焦虑症的关系 [J]. 实用预防医学, 2018, 25(6): 720-722.
- [4] 陈国亮,王丽丹,杨 磊,等. 焦虑抑郁对冠心病患者 药物治疗依从性的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2018, 40(2): 138-141.
- [5] 王永炎,鲁兆麟. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [6] 亓国锋,李刚刚,李予春. 枣仁安神胶囊对冠心病伴焦虑抑郁患者疗效及血清 5-HT、MPO 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 681-684.
- [7] 余道友, 李结华. 老年冠心病患者焦虑抑郁现状调查 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(5): 587-588.
- [8] 刘存存,杨国杰,李栋博,等.冠心病患者血浆 Jagged1 与 VEGF 的关系 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018,53(1):121-124.

- [9] 王 忠,谢 雯,阙建宇,等.枣仁安神胶囊治疗失眠障碍研究进展[J].中国药物依赖性杂志,2017,26(6):407-410.
- [10] 王清贤, 倪振英, 张 静, 等. 探索及分析柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗冠心病心绞痛合并抑郁焦虑状态的临床疗效评价 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(31): 133-134.
- [11] Doerfler L A, Toscano P F, Connor D F. Separation anxiety and panic disorder in clinically referred youth [J]. *J Anxiety Disorders*, 2008, 22(4): 610-611.
- [12] 杨彦斌. 枣仁安神胶囊治疗心绞痛合并焦虑抑郁 64 例 临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(5): 30-31.
- [13] 莫 铘, 冯绵绵. 中西医结合治疗冠心病介入支架术 后双心效应分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(6): 171.
- [14] 顾 硕,方凡夫,唐海沁.探讨正念减压康复对气滞血 瘀型冠心病患者焦虑抑郁的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志,2018,45(6):1198-1200.
- [15] 石娟娟, 沈 莉, 李鸿娜, 等. 解郁通脉汤治疗冠脉支架术后抑郁症 68 例临床观察 [J]. 天津中医药, 2016, 33(3): 139-143.
- [16] 杨 楠, 叶晓川. 酸枣仁汤的神经药理作用及分子机制研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(3): 114-117.
- [17] 冉瑞明, 康忠明, 张 宁, 等. 药物治疗对冠状动脉粥样硬化性心脏病伴焦虑抑郁患者预后及生活质量的影响[J]. 中国药业, 2014, 23(8): 22-24.
- [18] 陈梦露,董仕桢,常永超,等. 5-羟色胺对肠炎小鼠结肠组织中 GRP78 表达的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2016, 51(2): 171-175.
- [19] 刘西方, 王春颖, 张东亮, 等. 黛力新治疗冠心病合并 焦虑抑郁状态的疗效观察 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(2): 350-351.
- [20] 杨继敏, 苏亚玲. 稳定型冠心病患者血清生化指标与 焦虑抑郁状态的相关性研究 [J]. 中国基层医药, 2016, 23(24): 3781-3785.