

百令胶囊联合吗替麦考酚酯治疗小儿过敏性紫癜性肾炎的临床研究

钱 丹, 姜勇超, 何 茹*

襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院 儿科, 湖北 襄阳 441021

摘 要: **目的** 探讨百令胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗小儿过敏性紫癜性肾炎的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年1月襄阳市中心医院收治的过敏性紫癜性肾炎患儿76例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各38例。对照组口服吗替麦考酚酯片,0.5 g/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服百令胶囊,2粒/次,3次/d。两组患儿均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的尿蛋白定量、尿红细胞、肾小球滤过率(eGFR)、尿微量白蛋白(mAlb)、T淋巴细胞亚群和细胞因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.68%、92.11%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组尿蛋白定量、尿红细胞明显降低,mAlb水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组尿常规指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组T淋巴细胞亚群指标明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组白细胞介素-4(IL-4)水平明显降低, γ -干扰素(IFN- γ)、IL-4/IFN- γ 明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组细胞因子水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 百令胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗小儿过敏性紫癜性肾炎的临床疗效较好,可改善肾功能,增强免疫功能,降低细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 百令胶囊; 吗替麦考酚酯片; 小儿过敏性紫癜性肾炎; 尿常规; T淋巴细胞亚群; 细胞因子

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2892-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.029

Clinical study on Bailing Capsules combined with mycophenolate mofetil in treatment of allergic purpuric nephritis in children

QIAN Dan, JIANG Yong-chao, HE Ru

Department of Pediatrics, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Bailing Capsules combined with Mycophenolate Mofetil Tablets in treatment of allergic purpuric nephritis in children. **Methods** Children (76 cases) with allergic purpuric nephritis in Xiangyang Central Hospital from February 2017 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were *po* administered with Mycophenolate Mofetil Tablets, 0.5 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Bailing Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and urinary protein quantitation, urine red blood cell count, eGFR, mAlb, T lymphocyte subsets, and cytokine levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.68% and 92.11%, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, urinary protein quantitation and urine red blood cell count in two groups were significantly decreased, but the levels of mAlb in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And urine routine indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And T lymphocyte subsets indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-4

收稿日期: 2018-08-09

作者简介: 钱 丹(1981—),女,湖北襄阳人,主治医师,硕士,从事儿童疾病诊断与治疗。E-mail: 13469891@qq.com

*通信作者 何 茹(1982—),女,湖北襄阳人,主治医师,硕士,从事儿童疾病诊断与治疗。E-mail: 304318193@qq.com

levels in two groups were significantly increased, but IFN- γ and IL-4/IFN- γ levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cytokine levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Bailing Capsules combined with Mycophenolate Mofetil Tablets has clinical curative effect in treatment of allergic purpuric nephritis in children, can improve renal function, enhance immune function, and reduce cytokines levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Bailing Capsules; Mycophenolate Mofetil Tablets; allergic purpuric nephritis in children; urine routine; T lymphocyte subsets; cytokine

过敏性紫癜性肾炎是过敏性紫癜的严重并发症之一,临床主要表现为蛋白尿和(或)血尿,若不及时有效治疗,可发展为迁延性肾病,甚至肾衰竭,严重威胁患者的身心健康^[1]。目前临床治疗过敏性紫癜性肾炎以药物治疗为主。吗替麦考酚酯是霉酚酸类药物,能高强度选择性抑制淋巴细胞增殖,治疗小儿过敏性紫癜性肾炎已得到普遍认可,但长期使用易引起不同程度的不良反应,患儿的耐受性较差,临床疗效不尽理想^[2]。百令胶囊是由发酵冬虫夏草菌粉组成的中药制剂,具有益肾补肺、补气益精的功效,临床上广泛用于肾脏病变的治疗^[3]。因此本研究对襄阳市中心医院收治的38例过敏性紫癜性肾炎患儿在吗替麦考酚酯片治疗基础上,给予百令胶囊治疗,探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月—2018年1月襄阳市中心医院收治的过敏性紫癜性肾炎患儿76例作为研究对象。其中男42例,女34例;年龄5~14岁,平均年龄(8.16 ± 2.09)岁;病程8~120 d,平均病程(65.73 ± 14.31) d;泼尼松冲击治疗史51例;蛋白尿者28例,血尿者13例,蛋白尿和血尿者35例。

纳入标准:(1)患儿经肾脏穿刺活检确诊,符合《临床诊疗指南:小儿内科分册》中相关诊断标准^[4],肾病分型为肾病综合征;(2)依从性较好,能配合完成本研究;(3)患儿及其直系家属同意参加本研究,签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有其他肾脏病变、自身免疫性病变;(2)近30 d内采用激素、他克莫司、吗替麦考酚酯、百令胶囊、免疫抑制剂等相关治疗者;(3)对本研究药物过敏者;(4)心、肝、肺、造血系统、神经系统等严重病变者;(5)伴有其他急性慢性感染者;(6)达到透析治疗程度的患者;(7)其他继发性肾损伤。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组

各38例。其中对照组男22例,女16例;年龄5~13岁,平均年龄(8.20 ± 2.11)岁;病程12~117 d,平均病程(65.69 ± 14.35) d;泼尼松冲击治疗史24例;蛋白尿者15例,血尿者6例,蛋白尿和血尿者17例。治疗组男20例,女18例;年龄5~14岁,平均年龄(8.14 ± 2.06)岁;病程8~120 d,平均病程(65.81 ± 14.29) d;泼尼松冲击治疗史27例;蛋白尿者13例,血尿者7例,蛋白尿和血尿者18例。两组患儿的性别、年龄、病程、冲击治疗史、临床表现等对比差异无统计学意义,具有可比性。

全部患儿给予常规对症治疗,包括足量糖皮质激素、营养支持等。对照组口服吗替麦考酚酯片(杭州中美华东制药有限公司生产,规格0.25 g,产品批号20161230、20170627),0.5 g/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号20161207、20170819),2粒/次,3次/d。两组患儿均连续治疗3个月。

1.3 临床疗效评价标准

参考《肾脏病诊断及治疗及疗效标准专题讨论会议纪要》相关疗效标准^[5]。完全缓解:临床主要症状体征完全消失,肾功能正常,多次检测蛋白尿阴性,尿蛋白定量 <0.2 g/24 h,血白蛋白 ≥ 35 g/L;显著缓解:肾功能基本正常,尿蛋白定量 <1.0 g/24 h,血白蛋白显著改善;部分缓解:肾功能改善,尿蛋白定量 <3.0 g/24 h,血白蛋白减轻;无效:尿蛋白、尿蛋白、临床症状、肾功能较治疗前无改善。

总有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 尿常规指标 于治疗前后对两组患儿进行尿常规检测,使用贝克曼 AU480 型全自动生化分析仪检测尿蛋白定量、尿红细胞、肾小球滤过率(eGFR)、尿微量白蛋白(mAlb)水平。

1.4.2 T淋巴细胞亚群 于治疗前后对两组患儿使用贝克曼 CytoFLEX 型流式细胞仪检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞水平。

1.4.3 细胞因子水平 于治疗前后对两组患儿采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-4 (IL-4)、 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平, 并计算 IL-4/IFN- γ 。试剂盒由美国贝克曼公司生产, 严格按照试剂盒上操作规范进行操作, 检测由同一组检测医师进行。

1.5 不良反应观察

观察并记录两组患儿治疗过程中不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

全部数据运用 SPSS 16.0 软件处理分析, 计数资料采用百分率表示, 组间对比行 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布的计量资料, 组间对比行独立 t 检验, 组内对比行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 11 例, 显著缓解 12

例, 部分缓解 5 例, 总有效率为 73.68%; 治疗组完全缓解 14 例, 显著缓解 13 例, 部分缓解 8 例, 总有效率为 92.11%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组尿常规指标比较

治疗后, 两组尿蛋白定量、尿红细胞明显降低, mAlb 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组尿常规指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 T 淋巴细胞亚群指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 完全缓解/例 | 显著缓解/例 | 部分缓解/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|--------|--------|------|--------|
| 对照 | 38 | 11 | 12 | 5 | 10 | 73.68 |
| 治疗 | 38 | 14 | 13 | 8 | 3 | 92.11* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组尿常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 2 Comparison on urine routine indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

| 组别 | 观察时间 | 尿蛋白定量/(mg·24 h ⁻¹) | 尿红细胞/(个· μ L ⁻¹) | eGFR/(mL·min ⁻¹) | mAlb/(g·24 h ⁻¹) |
|----|------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 139.75 \pm 38.01 | 264.17 \pm 42.56 | 108.95 \pm 34.02 | 17.51 \pm 5.73 |
| | 治疗后 | 37.54 \pm 7.23* | 30.92 \pm 7.81* | 109.11 \pm 36.01 | 30.92 \pm 6.85* |
| 治疗 | 治疗前 | 142.81 \pm 36.59 | 269.38 \pm 41.25 | 109.17 \pm 32.64 | 17.18 \pm 5.24 |
| | 治疗后 | 28.20 \pm 6.14*▲ | 21.42 \pm 6.09*▲ | 107.36 \pm 35.16 | 37.46 \pm 8.19*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 3 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

| 组别 | 观察时间 | CD3 ⁺ /% | CD4 ⁺ /% | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | NK 细胞/% |
|----|------|---------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|
| 对照 | 治疗前 | 56.02 \pm 5.24 | 42.01 \pm 4.28 | 1.05 \pm 0.29 | 10.17 \pm 3.98 |
| | 治疗后 | 67.39 \pm 6.17* | 54.76 \pm 5.91* | 1.56 \pm 0.32* | 15.85 \pm 2.76* |
| 治疗 | 治疗前 | 55.39 \pm 5.10 | 41.65 \pm 4.10 | 1.02 \pm 0.31 | 10.38 \pm 3.90 |
| | 治疗后 | 71.92 \pm 7.82*▲ | 58.30 \pm 6.27*▲ | 1.75 \pm 0.25*▲ | 19.79 \pm 2.05*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组细胞因子水平比较

治疗后, 两组 IL-4 水平明显降低, IFN- γ 、IL-4/IFN- γ 明显升高, 同组治疗前后比较差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组细胞因子水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)
Table 4 Comparison on cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

| 组别 | 观察时间 | IL-4/(ng·L ⁻¹) | IFN- γ /(ng·L ⁻¹) | IL-4/IFN- γ /% |
|----|------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 对照 | 治疗前 | 20.64 ± 4.91 | 1.72 ± 0.49 | 6.70 ± 1.42 |
| | 治疗后 | 16.03 ± 2.85* | 2.14 ± 0.76* | 17.29 ± 2.75* |
| 治疗 | 治疗前 | 20.79 ± 4.86 | 1.67 ± 0.45 | 6.57 ± 1.29 |
| | 治疗后 | 12.15 ± 2.60*▲ | 3.09 ± 0.82*▲ | 21.83 ± 3.16*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患儿均无明显不良反应发生, 治疗安全性较高

3 讨论

小儿过敏性紫癜性肾炎是临床儿科常见的继发性肾脏病变, 近年来其发病率呈上升趋势^[6]。目前过敏性紫癜性肾炎的发病机制尚未完全明了, 西医以对症治疗为主。如何减轻过敏性紫癜性肾炎患儿的损伤、保护肾功能成为广大医师研究的热点。吗替麦考酚酯为免疫抑制剂, 能高选择性、可逆、非竞争性抑制鸟嘌呤的合成, 阻断 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞的增殖, 抑制抗体复合物、细胞表面黏附因子的形成, 减轻内皮细胞、系膜细胞、纤维细胞的增殖分化, 显著减轻肾组织炎性浸润, 对肾功能具有一定的保护作用^[7]。

祖国医学认为, 过敏性紫癜性肾炎属于“水肿”“尿浊”等范畴, 该病病因病机复杂, 素体正气不足, 气血亏虚, 脏腑之阴损伤, 引起血热妄行, 加之外感风热湿邪, 累及血脉, 血行不利, 血不循经, 毒气熏发于肌肤, 表现为赤斑, 伤及肾脏出现蛋白尿或血尿^[8]。该病属于本虚标实证, 中医治疗的原则为补益虚弱之气、活血化瘀等。百令胶囊是由冬虫夏草精制而成, 善于补肺益肾, 补精益气, 扶正固本等^[9]。百令胶囊含有虫草多糖、虫草素、氨基酸、微量元素等多种有效成分, 对循环、泌尿、呼吸、消化、内分泌等系统具有免疫调节作用, 能增强 NK 细胞和吞噬细胞的活性, 提高抗感染、抗肿瘤的作用, 双向调节体液免疫反应, 增强机体免疫功能^[10]。有研究表明, 冬虫夏草能抑制糖尿病肾病血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 和结缔组织生长因子

(CTGF) 的表达, 抑制肾小球纤维化^[11]。

机体免疫功能与过敏性紫癜性肾炎的发生、发展关系密切。有研究表明, 过敏性紫癜性肾炎患者的 T 淋巴细胞比例严重失调, 过敏性紫癜性肾炎患儿机体 CD3⁺、CD4⁺水平明显低于正常儿童, CD8⁺水平明显高于正常儿童, 机体存在免疫功能紊乱^[12]。NK 细胞是一种异质性多功能免疫细胞, 不仅具有自然防御功能, 还能调节 B 细胞、T 细胞^[13]。NK 细胞在自身免疫性病变的发病过程中发挥着重要作用。调节 T 淋巴细胞亚群比例平衡对提高过敏性紫癜性肾炎的临床疗效具有积极意义。本研究结果发现, 治疗组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞高于对照组, 提示百令胶囊能进一步提高过敏性紫癜性肾炎患儿的免疫功能。

过敏性紫癜性肾炎患者在各种过敏原刺激下, 机体发生变态反应, 大量的 T 淋巴细胞活化, 巨噬单核细胞、淋巴细胞、内皮细胞等释放大量的炎症因子, 导致血管通透性改变, 参与过敏性紫癜性肾炎的病程^[14]。CD4⁺是主要的辅助 T 细胞 (Th), 主导或参与机体的免疫反应, Th 细胞经活化后可分为 Th1、Th2 等细胞, 在健康状态下, Th1/Th2 保持相对平衡。病理研究结果表明, 过敏性紫癜性肾炎患者 Th1/Th2 出现失衡, Th2 呈优势表达, 引起体液免疫应答过度反应, 产生大量的复合物, 进而激活补体, 引起严重的血管炎症反应^[15]。IFN- γ 主要是由 Th1 细胞产生的细胞因子, 能调节机体免疫功能, 促进 Th1 细胞分化; IL-4 是由 Th2 细胞产生的细胞因子, 能促进特异性血清免疫球蛋白 E (IgE) 抗体的形成, 并沉积于肾脏系膜上, 引起局部炎症反应, 导致肾小球硬化等^[16]。本研究结果发现, 治疗后治

疗组 IL-4 水平低于对照组, IFN- γ 、IL-4/IFN- γ 水平高于对照组。结果表明, 百令胶囊能进一步调节过敏性紫癜性肾炎患儿 Th1/Th2 的免疫应答水平, 增强 Th1 细胞表达, 抑制 Th2 细胞表达, 调节 Th1/Th2 动态平衡, 减轻炎症反应及免疫损伤。

综上所述, 百令胶囊联合吗替麦考酚酯片治疗小儿过敏性紫癜性肾炎的临床疗效较好, 可改善肾功能, 增强免疫功能, 降低细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 秦艳巧, 袁 斌. 儿童过敏性紫癜性肾炎中医药治疗进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 139-142.
- [2] 陈艳霞, 房向东, 占锦峰, 等. 吗替麦考酚酯治疗过敏性紫癜肾炎的 Meta 分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 25(1): 20-25.
- [3] 蒋军艳, 李欣玲, 樊泽锋, 等. 百令胶囊联合西药治疗慢性肾小球肾炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(12): 1364-1365.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南: 小儿内科分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 292-293.
- [5] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 355-357.
- [6] 张小华, 朱小晖. 小儿过敏性紫癜性肾炎临床特征及其相关危险因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(16): 2473-2475.
- [7] 李 杰, 刘兆云, 吴春林, 等. 川芎嗪注射液联合吗替麦考酚酯分散片治疗肾病综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1032-1035.
- [8] 薛 雪, 王小琴, 邹新蓉, 等. 过敏性紫癜性肾炎(紫癜肾)的中医药诊疗进展 [J]. 四川中医, 2017, 35(11): 215-218.
- [9] 厉洪江, 刘翠华, 田 明, 等. 百令胶囊辅助治疗过敏性紫癜肾炎患儿的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4546-4548.
- [10] 刘秀国, 邵 勤, 刘 鹏. 百令胶囊辅助治疗对紫癜性肾炎患儿尿 MCP-1、mAlb 及 24 h 尿蛋白定量的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1305-1307.
- [11] 刘晓惠, 冯江超, 张 捷, 等. 冬虫夏草对糖尿病肾病患者转化生长因子 $\beta 1$ 及 IV 型胶原水平的影响 [J]. 西部医学, 2008, 20(2): 280-281.
- [12] 刘 玲, 刘福娟, 尹美娜, 等. 过敏性紫癜患儿血小板参数及淋巴细胞功能变化 [J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1189-1191.
- [13] 楚海峰, 莫秀芬. 紫癜性肾炎 NK 细胞活性的变化 [J]. 临床儿科杂志, 1996, 14(1): 31-32.
- [14] 邢 静, 李文斌, 刘振奎, 等. 过敏性紫癜血清中某些细胞因子和 IgA1 含量变化的临床意义 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 111-114.
- [15] 黄 可. 过敏性紫癜患儿 TLR2、TLR4 表达及其与 Th1 和 Th2 型免疫应答的关系 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1664-1667.
- [16] 吴 容, 王 强, 董 巍. 过敏性紫癜患儿血浆 IL-2、IFN- γ 、IL-4 与 TGF- $\beta 1$ 的变化及其意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(1): 144-146.