

3D动脉自旋标记技术在1级高血压脑灌注中的应用价值

陈姗姗¹,高浪浪²,刘海涛³,杜芳⁴,侯炜寰²,赵海涛²,魏梦绮²

1.空军军医大学第一附属医院超声科,陕西 西安 710032; 2.空军军医大学第一附属医院放射科,陕西 西安 710032; 3.空军军医大学第一附属医院心脏内科,陕西 西安 710032; 4.空军军医大学第一附属医院神经内科,陕西 西安 710032

【摘要】目的:使用3D动脉自旋标记(ASL)灌注成像对1级高血压患者的脑血流灌注进行定量分析,以探讨其应用价值。

方法:对1级高血压患者组(36例)及非高血压健康对照组(14例)分别行常规MRI扫描及3D ASL灌注成像,并测量两组受检者17个特定脑区局部脑血流量(CBF)值,反映脑血流动力学参数,比较各脑区的灌注参数差异。结果:1级高血压组豆状核、丘脑、额上回、扣带回、额下回、额中回、半卵圆中心、中央前回、中央后回、颞叶、枕叶的灌注参数CBF值均比正常对照组低,其差异有统计学意义($P<0.05$);1级高血压组尾状核、杏仁核、侧脑室前后角灌注指标CBF值均与对照组无明显差异($P>0.05$)。结论:3D ASL技术可发现1级高血压患者脑异常灌注情况,对防治高血压脑病有重要的价值。

【关键词】3D动脉自旋标记灌注成像;高血压脑病;脑组织血流量

【中图分类号】R445.2;R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)09-1049-06

Application value of three-dimensional arterial spin labeling technique in grade 1 hypertensive cerebral perfusion

CHEN Shanshan¹, GAO Langlang², LIU Haitao³, DU Fang⁴, HOU Weihuan², ZHAO Haitao², WEI Mengqi²

1. Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 4. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To quantitatively analyze the application of three-dimensional arterial spin labeling (3D ASL) perfusion imaging in patients with grade 1 hypertension and investigate its application value. **Methods** A total of 36 patients with grade 1 hypertension and 14 non-hypertension health controls were examined by routine magnetic resonance imaging and 3D ASL perfusion imaging. The local cerebral blood flow (CBF) values of 17 specific brain regions in two groups were measured to reflect the cerebral hemodynamic parameters, thereby comparing the differences of perfusion parameters in various regions. **Results** The CBF values of lentiform nucleus, thalamus, superior frontal gyrus, cingulate gyrus, inferior frontal gyrus, middle frontal gyrus, centrum semiovale, anterior central gyrus, posterior central gyrus, temporal lobe and occipital lobe in grade 1 hypertension group were lower than those in control group, with statistical differences ($P<0.05$). The CBF values of caudate nucleus, amygdaloid nucleus, anterior and posterior horns of lateral ventricle and corpus callosum were similar in grade 1 hypertension group and control group, without significant differences ($P>0.05$). **Conclusion** 3D ASL technique can be used to detect abnormal cerebral perfusion in patients with grade 1 hypertension, which is of great value in the prevention and treatment of hypertensive encephalopathy.

Keywords: three-dimensional arterial spin labeling perfusion imaging; hypertensive encephalopathy; cerebral blood flow

【收稿日期】2019-04-15

【基金项目】陕西省社会发展基金项目(2017SF-001)

【作者简介】陈姗姗,硕士,主治医师,主要从事超声诊断工作, E-mail: 13659236535@163.com;高浪浪,技师,主要从事磁共振技术, E-mail: 545771278@qq.com

【通信作者】赵海涛, E-mail: zhaohaitao516@126.com;魏梦绮, E-mail: weimengqi2008@163.com

前言

高血压可损害人体重要器官,产生一系列并发症,其致死率、致残率均较高,严重影响了人类生活质量,并对生命构成威胁^[1]。第27届国际高血压学会科学会议(ISH2018)上,发布了《2018年中国高血压防治指南修订版》,新版指南规范的高血压分级标

准为:1级高血压(轻度)收缩压140~159 mmHg和(或)舒张压90~99 mmHg;2级高血压(中度)收缩压160~179 mmHg和(或)舒张压100~109 mmHg;3级高血压(重度)收缩压 ≥ 180 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg。

随着高血压的发病率逐年上升,高血压脑病成为其最常见的并发症之一。研究显示,人体血压升高时,脑组织受累损伤,大脑微循环出现障碍,脑灌注水平下降,从而引起脑微血管病变,因此,对1级高血压患者的脑血流动力学进行评估最有意义。影像学方法中,CT、经颅彩色多普勒超声、PET及磁共振动态磁敏感对比增强(Dynamic Susceptibility Contrast, DSC)技术均可评估脑血流灌注,而3D动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)技术则是作为一种评价脑血流灌注的影像学新方法。本文就3D ASL技术在1级高血压脑灌注中的临床应用价值进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集空军军医大学第一附属医院2016年3月~2017年7月头颅常规MRI扫描正常且确诊1级高血压的患者36例^[2-3],其收缩压为140~159 mmHg,和(或)舒张压为90~99 mmHg(试验组)。正常对照组选自与试验组年龄、性别匹配的非高血压健康志愿者,共16例。所有研究对象在研究前均获得所有病人或监护人的知情同意,且均无磁共振禁忌症。

1.2 扫描方法

运用GE高场3.0T Discovery 750磁共振成像设备,8通道相控阵头线圈。患者先行头部MRI常规扫描,包括轴位T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR及脂肪抑制T₂WI,矢状位T₁WI,之后行3D ASL灌注成像扫描。常规序列T₁WI为自旋回波序列,参数为:TR=1 850 ms, TE=35 ms;T₂WI为快速自旋回波序列,参数为:TR=6 700 ms, TE=113 ms,使用螺旋采集;T₂-FLAIR快速反转序列:TI=2 100 ms, TR=8 400 ms, TE=145 ms;所有序列层厚=5 mm,层间距=1 mm,扫描层数38层。3D ASL参数:TR=4 840 ms, TE=7.5 ms, PLD=2 025 ms,扫描层数50层,层厚=4 mm,层间距为零,螺旋填充K空间,图像矩阵164×164,体素大小1.86 mm×1.86 mm×3 mm。为了使图像质量更好,扫描前均行ASSET序列匀场处理,扫描范围包括全脑双侧尾状核、豆状核、杏仁核、丘脑、额叶、颞叶、半卵圆中心、侧脑室前后角和胼胝体等17个脑区。

1.3 数据后处理

将3D ASL技术扫描所得的原始数据传入W4.6

工作站进行分析,经过降噪校正处理,可以得到灌注成像,通过工作站自带的后处理软件可以显现17个特定脑区的脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)图。将所得的所有CBF图离线后处理,再进一步采用SPM8专业软件进行参数分析。然后利用热点法手动放置于感兴趣区(Region of Interest, ROI),避开脑脊液及大血管,在17个脑区设定ROI,ROI的面积近似100 mm²,分左右检测,每处脑区测量3次并求其平均值,间隔4周后再次采用相同方法进行测量,最终取两次测量的平均值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。描述性分析主要是对研究对象的基本特征的描述。对于数据中的连续性变量,统一采用均数±标准差表示;对于其中的分类型变量,全部通过计算构成比及率来表示。连续性变量的统计学分析,先进行正态性检验,用Shapiro-Wilk检验进行,如果数据总体分布符合正态性,此时两组样本之间均数差异比较采用 t 检验进行比较分析。如果经过正态性检验,该组数据不满足正态性分布,则两组样本之间的差异比较运用符号秩和检验来进行分析。而对于分类型变量而言,拟采用四格表卡方检验分别比较两组人群该变量在构成比及率方面的差异是否显著。 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

在试验过程中,笔者选取52例3D ASL颅脑数据(试验组36例、对照组16例)。通过统计3D ASL颅脑的图像处理结果和脑区的灌注参数CBF值,对3D ASL技术在颅脑试验中的应用效果进行定量分析,验证3D ASL技术在1级高血压灌注中的应用价值。

2.1 3D ASL颅脑图像处理结果分析

试验采用3D ASL技术,将原始数据经降噪处理得到灌注成像图,再经软件后处理可得到CBF图,用于后续测量ROI内的CBF值。图1为某1级高血压病人采用3D ASL技术得到的颅脑图像处理结果。

2.2 试验组与对照组CBF图中额上回、额中回、额下回、半卵圆中心的CBF值差异

在得到CBF图的基础上,通过后处理软件可以获取17个特定区域ROI内的CBF参数值,用于参数差异性分析。图2为某1级高血压组病人的CBF图手动放置ROI后,测量得到的额上回、额中回、额下回、半卵圆中心CBF值分别为39.350、40.840、40.300、29.450。图3为某对照组志愿者的脑血流量图手动放置ROI后,测量得到的额上回、额中回、额下回、半卵圆中心CBF值,

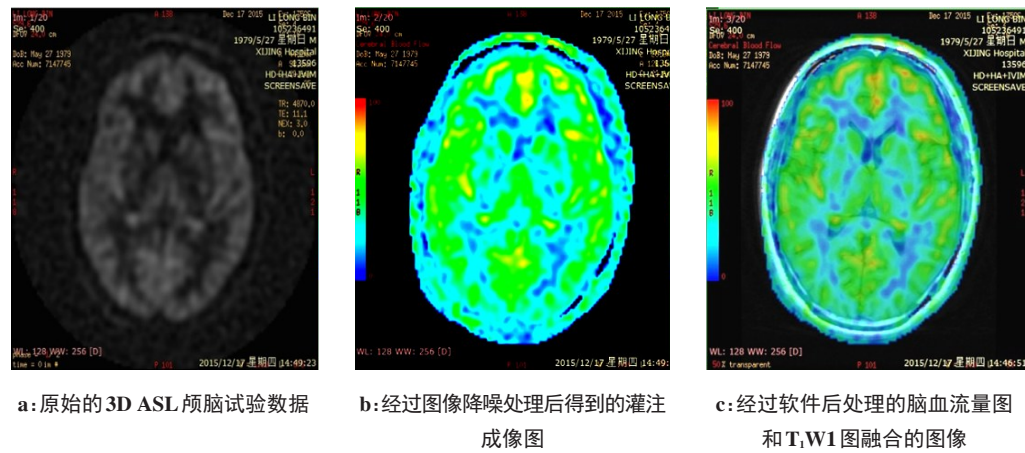


图1 某1级高血压病人3D动脉自旋标记颅脑试验数据图像

Fig.1 Three-dimensional arterial spin labeling (3D ASL) craniocerebral experiment data of a patient with grade 1 hypertension

分别为53.160、58.120、59.800、35.840。通过对1级高血压组与对照组的参数差异进行分析比较,结果显示:1

级高血压组额上回、额中回、额下回、半卵圆中心的灌注指标CBF值均低于正常对照组。

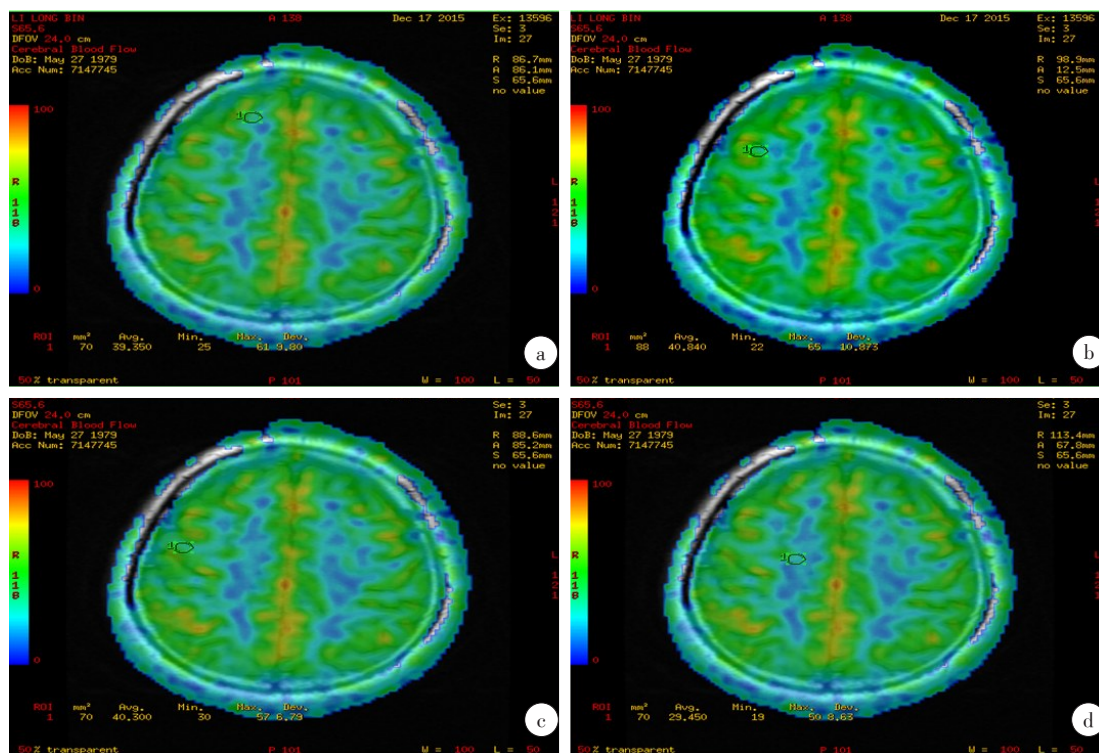


图2 某1级高血压病人额上回(a)、额中回(b)、额下回(c)、半卵圆中心(d)的脑血流量值

Fig.2 Cerebral blood flow (CBF) values of superior frontal gyrus (a), middle frontal gyrus (b), inferior frontal gyrus (c) and centrum semiovale (d) in a patient with grade 1 hypertension

2.3 高血压组与对照组所有脑区灌注参数的CBF值比较

测得1级高血压组与对照组所有脑区的CBF值,并采用 t 检验和卡方检验进行比较,结果如表1所示。

在1级高血压组中,豆状核、丘脑、半卵圆中心、额上回、额下回、额中回、中央前回、中央后回、枕叶、颞叶、扣带回和胼胝体的灌注指标CBF值均低于对照组,其

差异具有统计学意义($P<0.05$)。而在1级高血压组与对照组中,尾状核、杏仁核、侧脑室前后角的灌注指标CBF值无明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

高血压病人随着血压的上升,可诱发颅内小动

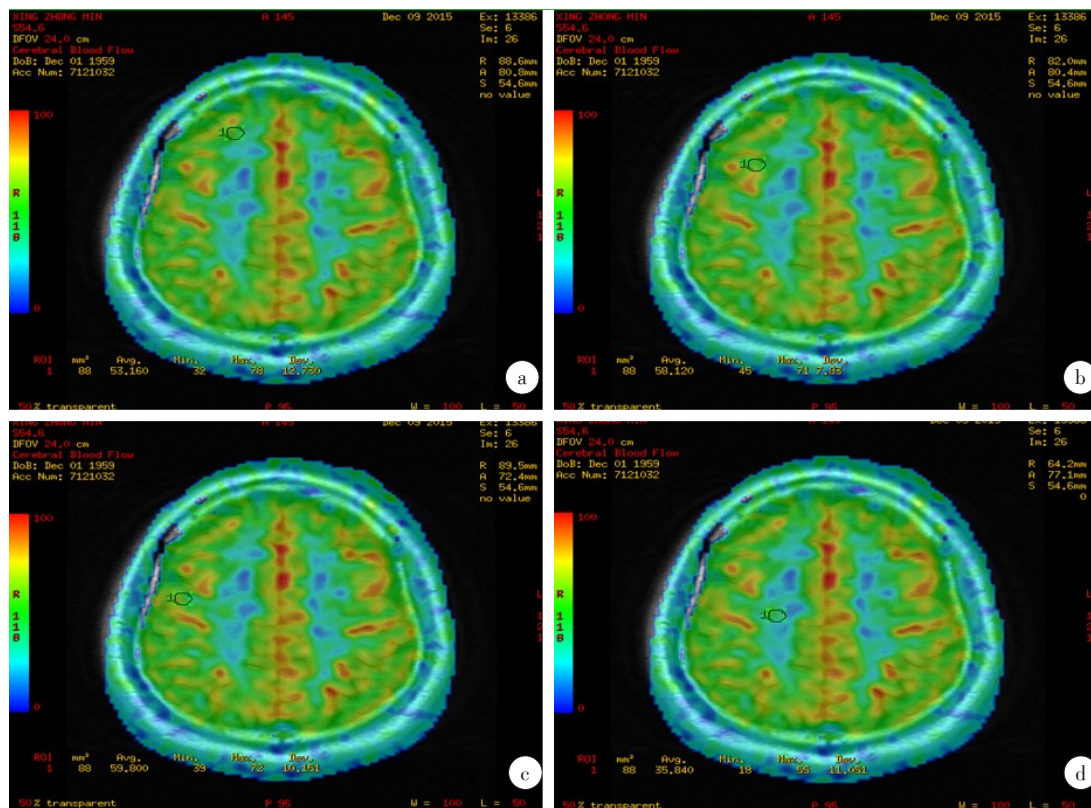


图3 某对照组志愿者的额上回(a)、额中回(b)、额下回(c)、半卵圆中心(d)的脑血流量值

Fig.3 CBF values of superior frontal gyrus (a), middle frontal gyrus (b), inferior frontal gyrus (c) and centrum semiovale (d) in a normal control

脉出现严重持久的痉挛,血管强制被动的扩张,随之脑循环进入障碍状态,可形成高血压脑病,出现一系列中枢系统临床表现,如高颅压、脑水肿等征象,或是脑出血、脑梗塞等更严重的并发症,甚至迅速发展成脑疝、脑卒中,危及生命。医生和患者多会关注高血压急症,而长期轻度高血压常容易被忽视。当血压升高累及脑内小血管时,便会出现CBF的异常,临床有很多研究显示大脑白质对脑血管病变引起的CBF减少最为敏感,因此,尽早地检测高血压导致脑小血管病变引起的大脑白质血流灌注异常,并尽早进行临床干预,对高血压脑病的防治有着非常重要的价值^[4-5]。

准确测量血流灌注的参数是诊断及防治高血压脑病的重要前提。现阶段检测脑组织灌注的影像技术有很多种^[6-9],比如:单光子发射计算机断层摄影、正电子发射断层摄影,CT灌注等。然而上述灌注技术均需要注入来自外源的示踪剂,因为具有很多禁忌和副作用,限制了临床的广泛使用。随着高场强磁共振设备及磁共振成像软件的发展与更新,多种功能性磁共振成像广泛应用于临床,比如:扩散张量成像、扩散加权成像、灌注加权成像等^[10-13]。目前,灌注成像对1级高血压脑组织血流灌注评价的研究为数不多,而灌注加权成像中进展较新、发展较快的

3D ASL对1级高血压脑血流灌注状态的报道更为少见。此研究目的在于研究1级高血压各脑区血流灌注分布状态的差异,并结合其发病机制,有利于防治高血压脑病,减少患者致死率、致残率。

3D ASL技术是对上游的动脉血液中的氢进行特殊标记,定量测得脑血流量参数,无论在空间上,还是时间上,都有很好的分辨率。3D ASL技术是一种容积灌注成像方法,可获得全脑灰、白质CBF功能参数图,得到各个脑区CBF定量值,成像过程中无需注射外源性对比剂,是一种利用自身动脉血中的氢质子作为内源性示踪剂的磁共振灌注方法,操作简单、可重复性高、完全无创,能有效发现颅底脑组织至大脑顶部异常脑灌注区。此外,3D ASL技术具有采集信号速度快、图像信噪比高、信号定位准确等特点^[14-16]。该新技术有很多的优势:标记方式选择准连续式,这种方式源于梯度保真度的更高要求以及稳定性极高的射频磁共振平台,这种射频系统可以将2000次切换梯度、1000余次的标记连续射频在1.5 s内实现,所以传统ASL的低信噪比、不均匀性灌注等缺点就被克服了,它具有三维成像,范围全面的特点;另外,K空间采集也是成像的优势之一,3D ASL技术实现了更高效率的螺旋K空间采集,并且源于高保真梯度平台,改善后能够增加K空间数据采样,明显提高信

表1 所测脑区脑血流量值比较

Tab.1 Comparison of measured CBF values of various brain regions

区域	组别	CBF/ mL · 100 g ⁻¹ · min ⁻¹	t 值	P 值
豆状核	高血压组	41.94±4.15	-2.780	0.008
	对照组	45.54±4.04		
丘脑	高血压组	47.76±6.29	-2.815	0.007
	对照组	51.23±2.42		
半卵圆中心	高血压组	24.48±3.48	-2.968	0.005
	对照组	27.92±4.17		
额叶额上回	高血压组	34.63±5.74	-4.263	<0.001
	对照组	40.72±3.97		
额叶额下回	高血压组	36.58±6.84	-3.739	0.001
	对照组	42.27±3.77		
额叶额中回	高血压组	34.6±5.82	-3.020	0.004
	对照组	40.00±5.26		
中央前回	高血压组	34.93±5.57	-3.871	<0.001
	对照组	39.92±3.34		
中央后回	高血压组	35.94±7.07	-5.296	<0.001
	对照组	44.64±4.28		
枕叶	高血压组	35.18±8.06	-4.988	<0.001
	对照组	46.91±5.56		
杏仁核	高血压组	43.33±7.28	-1.951	0.057
	对照组	47.49±5.15		
尾状核	高血压组	46.84±6.56	-1.714	0.094
	对照组	49.31±3.51		
颞叶	高血压组	34.52±5.71	-6.329	<0.001
	对照组	41.24±1.77		
扣带回	高血压组	35.34±5.47	-4.661	<0.001
	对照组	40.95±2.94		
胼胝体压部	高血压组	37.47±5.47	-2.253	0.029
	对照组	41.76±6.10		
胼胝体膝部	高血压组	34.29±5.13	-2.132	0.038
	对照组	37.49±3.56		
侧脑室前角白质	高血压组	25.22±4.21	-1.951	0.057
	对照组	27.80±4.16		
侧脑室后角白质	高血压组	27.39±3.87	-1.241	0.221
	对照组	28.33±1.44		

噪比,有效减少了运动伪影,提高了图像质量使其更加均匀细腻,并且显著缩短扫描的时间;3D ASL 成像

技术的另一个优势是FSE 读取方式,原理是采用FSE 信号读取,使磁敏感伪影的干扰有效减少;另外颅底、颞部等紧邻含气部位的区域用传统动脉自旋标记显像不能得到全面准确的评价,但3D ASL 技术可以实现^[17-18]。

3D ASL 技术一直在不断地完善发展,而且越来越趋于成熟。伍鑫^[19]发现3D ASL 可用于缺血性脑病的早期诊断,而且比扩散加权成像在提示病灶血流灌注方面的应用价值更高;郝敬波等^[20]发现在临床应用中,3D ASL 能够比较可靠地反映脑梗死患者的低灌注状态,且异常灌注部位与扩散加权成像显示的梗死灶一致;毛传万等^[21]发现3D ASL 可对累及灰质区的缺血性脑卒中患者进行定性、定量、定位诊断。当脑组织出现微循环障碍,通过3D ASL 方法测量CBF 值,可进行微循环障碍程度的评估及解剖学定位。但目前的文献报道鲜见将高血压部分脑区低灌注与其他脑病的灌注异常进行多组对照研究,这也是笔者团队计划进一步探究的课题。

本研究根据临床经验及其他研究结果,选择了17个特定脑区进行测量CBF 值,研究结果显示,常规磁共振正常的1级高血压患者部分脑区灌注状态呈减低趋势,即脑血流量CBF 值下降,显著低于正常对照组,两组间差异具有统计学意义。提示3D ASL 对1级高血压脑血流灌注状态的评估比常规磁共振成像要敏感,且能更早发现高血压患者脑部细微病变,为临床更早发现、干预、预防高血压脑病提供一定的参考价值。

【参考文献】

- [1] 罗海龙, 凌雪英, 王颖, 等. 伪连续动脉自旋标记灌注成像在脑梗死中应用[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(9): 1308-1311.
LUO H L, LING X Y, WANG Y, et al. Application of pseudo-continuous perfusion imaging in cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2015, 31(9): 1308-1311.
- [2] 张娜娜. 丙泊酚复合氯化琥珀胆碱静脉麻醉下行无抽搐电休克的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(6): 126-128.
ZHANG N N. Clinical observation of propofol combined with succinylcholine chloride under intravenous anesthesia without convulsive shock [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2017, 11(6): 126-128.
- [3] 陈树华. 血、尿β₂微球蛋白在诊断糖尿病肾病患者早期肾损伤中的价值分析[J]. 中国医学创新, 2017, 14(15): 20-23.
CHEN S H. The value study of blood and urine β₂-microglobulin on the diagnosis of early renal injury in patients with diabetic nephropathy [J]. Medical Innovation of China, 2017, 14(15): 20-23.
- [4] VERONESE M, RIZZO G, BERTOLDO A, et al. Spectral analysis of dynamic PET studies: a review of 20 years of method developments and applications [J]. Comput Math Methods Med, 2016: 718-741.
- [5] 杨正汉, 冯逢, 王霄英. 磁共振成像技术指南—检查规范、临床策

- 略及新技术(修订版)[J]. 中国医学影像学杂志, 2010, 18(4): 312.
- YANG Z H, FENG F, WANG X Y. Technical guidelines for magnetic resonance imaging-examination specifications, clinical strategies and new techniques (revised)[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2010, 18(4): 312.
- [6] 于薇, 马力飞, 谭向杰, 等. 功能磁共振成像对高血压患者注意功能的评价研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(10): 23-27.
- YU W, MA L F, TAN X J, et al. Assessment on the changes of attention in patients with hypertension by functional MRI[J]. Chinese Journal of Radiology, 2003, 37(10): 23-27.
- [7] 管锦群, 张熙, 蒋田仔, 等. 高血压相关脑白质损伤的磁共振弥散张量研究[J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(1): 11-14.
- GUAN J Q, ZHANG X, JIANG T Z, et al. A study on related to hypertension-related leukoaraiosis using diffusion tensor imaging and voxel-based analysis[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2011, 13(1): 11-14.
- [8] 陈培强, 唐子东, 林少华, 等. 不同血压水平对无症状中年人隐匿性脑损伤的临床研究[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(5): 7-9.
- CHEN P Q, TANG Z D, LIN S H, et al. A clinical analysis on increasing blood pressure on subtle brain injury in asymptomatic young adults[J]. National Medical Frontiers of China, 2013, 8(5): 7-9.
- [9] BIVARD A, LEVI C, KRISHNAMURTHY V, et al. Defining acute ischemic stroke tissue pathophysiology with whole brain CT perfusion[J]. J Neuroradiol, 2014, 41(5): 307-315.
- [10] BARBER P A, CONSOLO H K, YANG Q, et al. Comparison of MRI perfusion imaging and single photon emission computed tomography in chronic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 11(2): 128-136.
- [11] KAJIMOTO K, MORIWAKI H, YAMADA N, et al. Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography values in chronic occlusive carotid disease[J]. Stroke, 2003, 34(7): 1662-1666.
- [12] KARONEN J O, OSTERGAARD L, VAINIO P, et al. Diffusion and perfusion MR imaging in acute ischemic stroke: a comparison to SPECT[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2001, 66(1): 125-128.
- [13] WARNOCK G, ÖZBAY P S, KUHN F P, et al. Reduction of BOLD interference in pseudo-continuous arterial spin labeling: towards quantitative fMRI[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(5): 847-856.
- [14] DETRE J A, ZHANG W, ROBERTS D A, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling[J]. NMR Biomed, 1994, 7(1-2): 75-82.
- [15] DETRE J A, ALSOP D C. Perfusion magnetic resonance imaging with continuous arterial spin labeling: methods and clinical applications in the central nervous system[J]. Eur J Radiol, 1999, 30(2): 115-124.
- [16] POLLOCK J M, TAN H, KRAFT R A, et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 315-338.
- [17] 王玉林. 磁共振功能成像新技术对胶质瘤术后放射性脑损伤的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2013.
- WANG Y L. Study on radiation-induced brain injury in postoperative glioma patients using advanced functional MRI techniques[D]. Beijing: People's Liberation Army Medical College, 2013.
- [18] 张玉琴, 董海波, 徐田勇, 等. 3D Spiral采集动脉自旋标记法在颅脑肿瘤中的应用[J]. 中华全科医学, 2013, 11(10): 1621-1622.
- ZHANG Y Q, DONG H B, XU T Y, et al. Application value of 3D arterial spin labeling MRI in brain tumors[J]. Chinese Journal of General Practice, 2013, 11(10): 1621-1622.
- [19] 伍鑫. 磁共振动脉自旋标记灌注加权成像在缺血性脑病的临床应用研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(8): 1452-1453.
- WU X. Clinical application of magnetic resonance arterial spin labeling perfusion weighted imaging in ischemic encephalopathy[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2017, 28(8): 1452-1453.
- [20] 郝敬波, 鹿彩奎, 时宏娟, 等. 三维动脉自旋标记成像在缺血性脑梗死患者中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(10): 112-116.
- HAO J B, LU C L, SHI H J, et al. Application of three-dimensional arterial spin label imaging in patients with a cute ischemic cerebral infarction[J]. China Journal of Modern Medicine, 2017, 27(10): 112-116.
- [21] 毛传万, 付玉川, 毛翌婷, 等. 磁共振3D-pcASL成像技术在急性缺血性脑卒中的应用[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(5): 350-353.
- MAO C W, FU Y C, MAO Y T, et al. Application of 3D-pcASL magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute cerebral apoplexy[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2015, 45(5): 350-353.

(编辑: 薛泽玲)