- 1398 - 2020年 11月

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2020.11.011

医学影像物理

3D肝脏容积加速采集动态增强联合 DWI 评估子宫内膜癌病理分期的价值

涂永波1,陈凤喜2,李康1,李国熊1,冉熊1,兰慧1,周帮建3

- 1.中国科学院大学重庆医院/重庆市人民医院放射科,重庆400013; 2.解放军陆军军医大学附属第一医院放射科,重庆400038;
- 3. 重庆医科大学附属第一医院大足医院/重庆市大足区人民医院放射科, 重庆 420360

【摘要】目的:探讨3.0T磁共振三维肝脏容积加速采集(3D LAVA)动态增强诊断子宫内膜癌分期的临床价值。方法:选取2018年3月至2019年7月期间陆军军医大学附属第一医院收治并通过病理学检查确诊为I、II期的97例子宫内膜癌患者进行研究。选取56例患者采用3D LAVA动态增强T₁WI检查,另选取41例患者通过扩散加权成像(DWI)进行检查。结果:(1)3D LAVA动态增强检查的I期子宫内膜癌准确率明显高于T₂WI。两种检查方式的I、II期子宫内膜癌分期准确性无显著影响(P>0.05)。(2)不同病理级别的内膜癌ADC平均值存在一定差异,且两两对比后,组间差异具有统计学意义(P<0.01)。结论:子宫内膜癌I、II期分期评估中,应用3D LAVA动态增强检查的准确性较高,ADC值与病理级别呈负相关;区分内膜癌病理分期及标准可应用ADC测量值;3D LAVA动态增强联合DWI,可降低子宫内膜癌病理分期检查误判率,同时提高准确性并选取最佳治疗方案。

【关键词】子宫内膜癌;3D肝脏容积加速采集;动态增强;扩散加权成像

【中图分类号】R816.91

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)11-1398-05

Clinical value of 3D LAVA dynamic enhancement combined with DWI in evaluating pathological staging of endometrial carcinoma

TU Yongbo¹, CHEN Fengxi², LI Kang¹, LI Guoxiong¹, RAN Xiong¹, LAN Hui¹, ZHOU Bangjian³

1. Department of Radiology, Chongqing Hospital affiliated to University of Chinese Academy of Sciences/Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013, China; 2. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of PLA Military Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Department of Radiology, Dazu Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/People's Hospital of Dazu District, Chongqing 420360, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of Siemens 3.0T magnetic resonance (MR) three-dimensional liver volume accelerated acquisition (3D LAVA) dynamic contrast-enhanced diagnosis in endometrial carcinoma staging. Methods 97 patients diagnosed as endometrial cancer stage I and II by pathological examination and admitted to the First Affiliated Hospital of PLA Military Medical University from March 2018 to July 2019 were sampled for the study. 56 patients were examined by using 3D LAVA dynamic contrast-enhanced T_1WI , and other 41 patients were examined by diffusion-weighted imaging (DWI). Results (1) The diagnosis accuracy of stage I endometrial carcinoma with 3D LAVA contrast-enhanced examination was significantly higher than that of T_2WI . Between the two examination modalities, there was no significant differences in the staging accuracy of stage I and II endometrial carcinoma (P>0.05). (2) After pairwise comparison, some statistically significant differences of the mean ADC values in different pathological grades of endometrial carcinoma was found (P<0.01). Conclusion The accuracy of 3D LAVA dynamic contrast-enhanced examination is higher in diagnosis of stage I and II of endometrial carcinoma, and the ADC value is negatively correlated with the pathological grade; ADC value can be used to distinguish the pathological stage and criteria of endometrial carcinoma; 3D LAVA dynamic contrast-enhanced examination combined with DWI can reduce the misjudgment rate of pathological staging examination of endometrial carcinoma, and improve the accuracy to select the best treatment.

Keywords: endometrial cancer; three-dimensional liver volume accelerating; dynamic enhancement; diffusion-weighted imaging

【收稿日期】2020-03-13

【基金项目】重庆市科卫联合医学科研项目(2018MSXM056)

【作者简介】涂永波,硕士,主治医师,研究方向:影象诊断及介入治疗,E-mail: fuxh05@126.com

【通信作者】周帮建,主治医师,研究方向:放射诊断;E-mail: 164477999@qq.com

前言

女性生殖系统肿瘤中子宫内膜癌属于常见类 型,多发于50~65岁群体。现阶段已有调查显示,子 宫内膜癌在世界范围内的发病率持续增长,发病年 龄逐渐趋向于年轻化,已成为世界性的卫生问题[1-2]。 该疾病的临床治疗中,肿瘤病理分期及分级对最佳 治疗方案的选取具有重要意义。在临床病理诊断 中,MRI因具备全方位、高清晰度成像的特点,相比 其他技术具有更明显的应用优势,目前在子宫内膜 癌术前临床分期检查中作为首选方案[3]。多数临床 学者认为在子宫内膜癌术前肌层侵犯深度评估过程 中,平扫T2WI具有较高的应用价值,准确率75%~97%, 但该技术因无法对坏死组织积液以及存活肿瘤进行 准确区分,在临床中误判发生率较高,一定程度上影 响了病理分期检查结果的准确率。静脉注射对 比剂进行对比,增强检查可有效解决以上问题, 进而提高检查的准确性[45]。三维肝脏容积加速采集 (3D LAVA)动态增强检查可使运动伪影的发生率大 幅度降低。扩散加权成像技术属于MRI技术之一, 该技术可在无创条件下观察水分子在活体组织内的 扩散运动情况。应用该技术可使肿瘤以及累及组织 得到充分显示,并且降低病灶遗漏的发生率,使子宫 内膜癌术前病理分期的准确性大幅提升[6]。此研究 目的在于探讨临床应用3D LAVA 动态增强诊断子宫 内膜癌分期的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月~2019年7月期间陆军军医大学附属第一医院收治并通过病理学检查确诊为I、II期的97例子宫内膜癌患者进行研究。纳入标准:经临床检查后确诊为子宫内膜癌I、II期患者;无MRI禁忌证;参与研究前均未进行放疗及化疗治疗;实施MRI检查当天与手术时间间隔3d以上,并且间隔时间不超过7d。本次纳入患者32~80岁,平均年龄为(60.12±12.1)岁,其中绝经患者57例,16例未绝经。本研究已通过本院医学伦理委员会审核,并且研究对象均在知晓研究内容情况下签订同意书,表示自愿参加研究。

1.2 方法

两组均进行常规检查。选取 56 例患者作为观察组,采用西门子 3.0T 3D LAVA 动态增强 T₁WI 检查, 另选取 41 例患者作为对照组,通过扩散加权成像(Diffusion-Weighted Imaging, DWI)进行检查。

1.2.1 检查设备 MRI检查设备以及静脉注射设备分

别采用西门子3.0T HDx 超导型磁共振成像系统、西门子双筒双通道 MRI 专用压力注射器、Torsopa 盆腔相控阵表面线圈。

1.2.2 检查技术 (1)扫描前准备。为保证肠蠕动导 致的运动伪影下降以及更好区分子宫与邻近结构, 患者应禁食4~6h后再行MRI检查,同时,要保证饮 水量使膀胱充盈。(2)常规 MRI 检查。 层厚为 6 mm, 间隔为1 mm,矩阵规格为128×128,矢状位(TR/TE) 的标准值分别为 2 300~2 700 ms/116.1~123.7 ms,轴 位(TR/TE)为2300~3000 ms/85.9~120.6 ms, FOV 38~42 cm。以上均为快速自旋回波(FSE)序列的参 数数值,矢状位及脂肪抑制轴位T,WI均采用此序 列[7]。(3)动态增强扫描检查。矢状位或轴位采用的 序列为:TR/TE为3.3~3.6 ms/1.4~1.6 ms, 层厚2.2 mm, 间隔 1.1 mm, 矩阵 128×128, FOV 38~42 cm。此序列 为3D LAVA序列,矫正扫描采用ASSET。Gd-DTPA 经肘静脉进行注射,使用压力注射器辅助进行,速度 限定为 2.5~3.0 mL/s, 注入剂量限制在 0.2 mmol/kg。 完成注药后,进行屏气扫描,时相数量设置为4个,数 值分别为 30、60、120、180 s^[8]。(4) DWI 检查。 ASSET CAT校正序列在扫描范围内的扫描要在 DWI 检查之前,然后通过对SE-EPI序列进行单次激发行 轴位 DWI 检查, 具体内容为: TR/TE 为 3 500 ms/66.0~ 79.6 ms, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm, 矩阵 128×128, 激励次 数(NEX)4,b取值为0、1000 s/mm², FOV 38~42 cm。 DWI以及轴位T,WI各个断面保持在相同位置,敏感 梯度脉冲在X、Y、Z轴3个方向施加。

1.2.3 **图像分析及后处理** (1)T₂WI和LAVA图像分 析。阅片主要由两位副主任医师完成,主要依据是 2009年FIGO新分期标准,通过双盲法进行。在内膜 内或是侵占浅肌层、侵占深肌层的分别为Ia期、Ib期; II期主要包含的是在子宫以内但是浸润到宫颈纤维 基质。参照术前病理检查结果,比较T₂WI₃LAVA两 种不同检查方式下,肿瘤不同分期的多项评估指标, 包括敏感性、阴性预测值、阳性预测值、准确性、特异 性[9]。有国内外学者研究发现,如果内膜癌和正常肌 层的对比噪声达到最高,此现象会出现在增强检查 的平衡期或是延迟期,从而LAVA增强检查判断分期 的主要标准为180 s时相。(2)DWI图像的后处理。 通过西门子3.0软件对传输至AW4.2工作站的DWI 图像进行处理。对DWI图像是否变形以及伪影是否 可用于ADC测量进行判断,随后进行阈值定义,避免 骨、周围脂肪以及空气等的影响,最后输入b值,ADC 图像呈现[10]。ADC测量完成后需在1周后再次进 行,这两个测量过程均由同一位副主任医师进行,参 考轴位T₂WI图像以病灶最大径线层面最佳,尽可能 不要包含坏死区、出血、含气区以及病外缘,通过3个不同位置尽量大地划取圆形或是椭圆形兴趣区(Region of Interest ROI)[11],对ADC图进行存储,同时对子宫内膜癌病灶的ADC值进行记录,ADC的最终值为前者计算的平均值。另外,同层面右侧臀小肌的ADC值测量尽可能不要包含血管以及肌间脂肪间隙,相同面积的ROI测量为最佳依据,测量完成后计算出平均值。对两次ADC平均值进行比较,查看是否具有统计学差异。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析,计量数据使用均数生标准差表示,应用t检验,计数资料采用率表示,应用 x^2 检验。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫内膜癌 T,WI 图像分析

2.1.1 **图像结果** 采用 T₂WI 检查,图像显示呈局限性 增厚、弥漫性增厚或者不规则形肿块分布。信号强度在正常数值区间以内,部分信号呈现高表达。见图 1 和图 2。

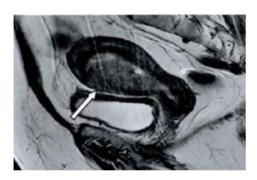


图 1 Ib期子宫内膜癌 T₂WI 图像 Fig.1 T₂WI image of stage Ib endometrial carcinoma

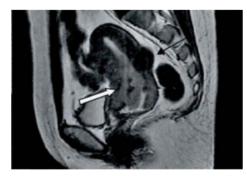


图 2 II 期子宫内膜癌 T₂WI 图像 Fig. 2 T₂WI image of stage II endometrial carcinoma

2.1.2 分期判断结果 子宫内膜癌患者术后病理检查显示, Ia、Ib、II 期患者例数分别为44、9、3 例。采用T,WI 检查进行分期判断,以上分期的患者例数分别

为38、6、3例,出现9例判断失误,被误判成Ib的Ia例数为6例,被误判成Ia的Ib例数为3例。I期分期的诊断准确率以及总诊断准确率分别为83.0%、83.9%,参考术后患者病理检查数据,计算敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值,子宫内膜癌应用T₂WI进行病例分期评估后,Ia期的上述指标数值分别为86.4%、75.0%、83.9%、92.7%、60.0%,而Ib期上述指标的数值分别为66.7%、87.2%、83.9%、50.0%、93.2%、II期的上述5项指标数值均为100%。

2.2 LAVA 动态增强技术检查子宫内膜癌

2.2.1 **图像表现** 与正常肌层相比,强化信号的强度相对较低。与正常肌层的强度差异在180 s时相上最为明显,见图3。



图 3 II 期子宫内膜癌 LAVA 动态增强图像 Fig.3 LAVA dynamic contrast-enhanced image of stage II endometrial

carcinoma

2.2.2 分期判断结果 采用 3D LAVA 动态增强检查后 Ia、Ib、II期的例数分别为 41、7、3 例,出现 5 例判断失误。Ia 的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性 预测值分别为 93.2%、83.3%、91.1%、95.3%、76.9%,Ib 期的上述指标数值分别为 77.8%、93.6%、91.1%、70.0%、95.7%,II 期的各项数值均为 100%。I期子宫内膜癌的肌层浸润深度以及整体评估准确率分别为 90.6%、91.1%。

2.3 比较不同检查方式的病理分期评估情况

经病理检查检出 53 例 I 期子宫内膜癌, LAVA 动态增强检查以及 T_2 WI 检查后正确的例数分别为 48、44 例。 T_2 WI 检查后出现 9 例判断失误, 其中 4 例经 LAVA 动态增强检查后未出现失误。以上两种检查方式的子宫内膜癌准确率分别为 90.6%(51/56)、83.0%(47/56)。经分析, 两种检查方式下分期结果的准确性无显著差异(χ^2 =1.301, P=0.251)。

2.4 子宫内膜癌 DWI 图像分析

41 例 DWI 检查诊断结果均属于子宫内膜样腺癌,根据低、中、高 3 种程度分级后,各级别例数分别为7、14、20 例。高、中、低分化的 ADC 平均值为(0.78±0.14)×

10³mm²/s、(0.64±0.06)×10³mm²/s、(0.40±0.09)×10³mm²/s, 经LSD检验,各组间ADC值具有一定差异(*P*<0.001)。

3 讨论

3.1 数据分析

子宫内膜癌病灶在常规T₂WI上多呈现高信号表 达,而正常外肌层多为等信号表达,信号对比差异较 小,对准确判断肿瘤侵犯肌层范围造成阻碍,并增加 发生判断失误的可能性。本研究中采用该技术进行 评估的分期结果准确率为83%,与肖庆等[12]研究结 果基本一致。相比于LAVA 动态增强检查的准确率, T₂WI 明显更低,但二者差异无统计学意义。据报道 子宫内膜癌使用T₂WI技术进行检查后,其肌层浸润 的评估准确性在50%~85%,该数值相对较高。根据 获得结果进行分析后表明,LAVA动态增强检查在子 宫内膜癌肌层浸润评估方面具有更高的准确率及可 靠性[13]。本研究中LAVA 动态增强检查结果的准确 性、敏感性以及特异性均明显高于T,WI,二者数据差 异虽无统计学意义,但LAVA 动态增强检查可使结果 出现假阳性的比例明显降低。Nasioudis等[14]报道 LAVA 动态增强检查在子宫内膜癌宫颈侵犯范围中 的准确率明显优于T₂WI。

LAVA 动态增强检查的优势在于具有极高的空间以及时间分辨率,将诊断组织的细微结构清晰显示出来。在连用压力注射器以及连续快速容积扫描技术的前提下,LAVA 动态增强检查扫描病变组织的效果得到大幅度提升,有利于医师根据病变的生长情况以及侵犯范围和浸润程度进行更准确的判断。本研究采用 LAVA 动态增强检查诊断的 56 例子宫内膜癌均获得清晰图像,根据对比鲜明的组织结构进行分析,相比于正常肌层,内膜癌病灶在不同癌变组织中的信号强度更低,而肿瘤中的血液供应低于正常肌层是造成该情况的重要原因。病灶范围以及直径大小等情况在 180 s 时相上获得最佳显示图像,并且信号强度与正常子宫肌层的差异最为显著,证实该时相在肌层浸润深度评估结果准确性更高。以上结果与张箭[15]研究报道相近。

本研究采用 LAVA 动态增强检查后的肌层浸润深度准确率以及整体准确率均在 90% 以上,该结果与黄玉秀等[16]报道一致。Kuriakose等[17]选取一定样本量的内膜癌患者,在术前通过 LAVA 动态增强检查进行病理分期判断,获得数据显示肿瘤侵及不同肌层的准确率均在 90% 以上,经计算,该技术在宫颈浸润检测中的敏感性、特异性、准确性均在 88% 以上。本研究中出现 5 例误判情况。虽 LAVA 动态增强检

查存在误诊情况,但比例较低,整体的准确性较高。

本研究采用 DWI 检测的内膜癌均为内膜样腺癌,不同病理级别的 ADC 测量值均存在一定差异。该结果与袁颂华等[18]研究获得的数据接近。本研究中 ADC 值随病理级别的增加而降低,变化趋势呈现负相关。

3.2 创新点及局限性

本研究的新颖之处在于,对不同病理级别的ADC值进行测量,以ADC值与病理级别的相关性进行研究。测量后结果发现ADC值可以应用于子宫内膜癌的分级。并且将LAVA动态增强检查与DWI联合应用于子宫内膜癌病理分期诊断中,研究方案较为新颖。局限性在于本研究样本量相对较小,可能在一定程度上造成数据偏倚。

综上所述,采用3D LAVA 动态增强检查技术,可使子宫内膜癌 I、II 期分期获得较高的准确性;随子宫内膜癌病理级别增加,ADC测量值相应降低,该数值可在子宫内膜癌诊断病理级别中推广应用;子宫内膜癌病理分期结果评估中,联合应用 DWI 及 3D LAVA 动态增强检查技术,可使准确性提高,在一定程度上促进治疗方案的优化,具有较好的临床推广价值。

【参考文献】

- [1] 魏慧慧, 宋亭, 张桂元, 等. 子宫内膜间质肉瘤 CT、MRI表现[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(7): 425-429.
 - WEI H H, SONG T, ZHANG G Y, et al. CT and MRI findings of endometrial stromal sarcoma[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2019, 16(7): 425-429.
- [2] CARRUBBA A R, OSAGIEDE O, SPAULDING A C, et al. Variability between individual surgeons in route of hysterectomy for patients with endometrial cancer in Florida [J]. Surg Oncol, 2019, 31(3): 55-60.
- [3] 程锦,张红波,吴泉,等.表观扩散系数值和比值是诊断子宫内膜腔肿瘤病变的重要参数[J].基因组学与应用生物学,2019,38 (6):2731-2736.
 - CHENG J, ZHANG H B, WU Q, et al. Apparent diffusion coefficient values and ratios are important parameters for the diagnosis of endometrial tumor lesions[J]. Genomics and Applied Biology, 2019, 38(6): 2731-2736.
- [4] 叶佳, 吕蓓, 张阳, 等. 子宫内膜癌组织中 G蛋白偶联受体 30 和 葡萄糖调节蛋白 78 的表达及其临床意义[J]. 上海医学, 2019, 42 (6): 351-356
 - YE J, LÜ B, ZHANG Y, et al. Expression of G protein-coupled receptor 30 and glucose-regulated protein 78 in endometrial carcinoma and its clinical significance [J]. Shanghai Medical Journal, 2019, 42(6): 351-356.
- [5] 卢婉婷, 严思悠, 胡志坚, 等. 子宫内膜癌深肌层浸润相关因素分析及预测[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(6): 459-462.
 - LU W T, YAN S Y, HU Z J, et al. Analysis and prediction of factors related to deep muscle infiltration in endometrial cancer [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2019, 35(6):

459-462

- [6] LÜ Y, CHEN S, WU J, et al. Upregulation of long non-coding RNA OGFRP1 facilitates endometrial cancer by regulating miR-124-3p/SIRT1 axis and by activating PI3K/AKT/GSK-3β pathway [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2083-2090.
- [7] 杨凯.子宫内膜癌 MRI 分期: 欧洲泌尿生殖放射学会最新指南 [J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(2): 253-254. YANG K. MRI staging of endometrial cancer: the latest guideline of European Society of Urogenital Radiology [J]. International

Journal of Medical Radiology, 2019, 42(2): 253-254.

- [8] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第 4 版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 880-886. ZHOU Q, WU X H, LIU J H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of endometrial cancer (fourth edition) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(8): 880-886.
- [9] YUE W, MENG N, WANG J, et al. Comparative analysis of the value of diffusion kurtosis imaging and diffusion-weighted imaging in evaluating the histological features of endometrial cancer[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 9.
- [10] 刘思邈, 沈影, 李佳, 等. 基于抗炎机制的小檗碱防治多囊卵巢综合征相关子宫内膜癌的研究进展[J]. 中国药房, 2019, 30(16): 2294-2297.

 LIU S M, SHEN Y, LI J, et al. Research progress of berberine based on anti-inflammatory mechanism in the prevention and treatment of polycystic ovary syndrome associated with endometrial cancer [J]. Chinese Pharmacy, 2019, 30(16): 2294-
- [11] KARADENIZ Z, AYNACIOĞLU A S, BILIR A, et al. Inhibition of midkine by metformin can contribute to its anticancer effects in malignancies: a proposal mechanism of action of metformin in context of endometrial cancer prevention and therapy [J]. Med Hypotheses, 2020, 134: 109420.
- [12] 肖庆, 刘莉, 胡雅君, 等. miR-125b-5p 靶向 STAT3 调控免疫因子 IL-6/10 的表达抑制子宫内膜癌细胞的增殖、迁移和侵袭的机制

- 研究[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(7): 553-560.
- XIAO Q, LIU L, HU Y J, et al. Study on the mechanism of miR-125b-5p targeting STAT3 regulating immune factor IL-6/10 inhibiting proliferation, migration and invasion of endometrial cancer cells [J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35(7): 553-560.
- [13] 谢燕. B超、CT与MRI的影像学检查在子宫内膜癌术前肌层浸润及淋巴结转移诊断中的价值[J]. 医学综述, 2015, 20(21): 4022-4024.
 - XIE Y. The value of ultrasonography, CT and MRI in the diagnosis of preoperative myometrial invasion and lymph node metastasis of endometrial carcinoma [J]. Medical Review, 2015, 20(21): 4022-4024.
- [14] NASIOUDIS D, HOLCOMB K. Incidence of isolated para-aortic lymph node metastasis in early stage endometrial cancer [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 242: 43-46.
- [15] 张箭, 薛旭涛, 刘燕, 等. 肿瘤全域 ADC 直方图在鉴别子宫内膜癌组织级别中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(4): 678-683. ZHANG J, XUE X T, LIU Y, et al. Application of tumor global histogram to the identification of endometrial cancer tissue grade [J]. Journal of Clinical Radiology, 2019, 38(4): 678-683.
- [16] 黄玉秀, 郑秀. 不同手术方式对手术病理分期I期子宫内膜癌预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 394-395.

 HUANG Y X, ZHENG X. Effects of different surgical methods on the prognosis of stage I endometrial cancer with surgical pathological staging[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37 (2): 394-395.
- [17] KURIAKOSE S. Role of molecular markers in endometrial cancer: Review[J]. Indian J Gynecol Oncol, 2019, 17(4): 12-18.
- [18] 袁颂华, 李伟枫, 刘健萍, 等. 核磁共振扫描在子宫内膜癌术前评估中的意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 679-682.
 YUAN S H, LI W F, LIU J P, et al. Significance of MRI scanning in preoperative evaluation of endometrial cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(5): 679-682.

(编辑:黄开颜)