

· 药物评价 ·

吡美莫司治疗口腔扁平苔藓有效性和安全性的系统评价

李海霞^{1,2}, 田方圆¹, 石宇^{1,2}, 徐琨^{1*}

(1. 四川大学华西医院 临床药理学部, 成都 610041; 2. 四川大学 华西药学院, 成都 610041)

【摘要】目的: 系统评价吡美莫司与糖皮质激素比较治疗口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 的有效性和安全性, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 计算机检索维普资讯、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Cochrane library, 搜集关于吡美莫司与糖皮质激素比较治疗 OLP 的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 检索时限均从建库至 2018 年 8 月。由 2 名评价员按预先制定的纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 最终纳入 5 个 RCTs, 共 164 例患者。Meta 分析结果显示: 吡美莫司的口腔疼痛缓解 ($SMD_{\text{治疗}} = 0.30$, 95% CI : $-0.01 \sim 0.61$), $P = 0.05$; $SMD_{\text{随访}} = 0.33$, 95% CI : $-0.06 \sim 0.71$, $P = 0.10$)、口腔健康影响概况 ($MD_{\text{治疗}} = 0.09$, 95% CI : $-0.70 \sim 0.88$, $P = 0.83$; $MD_{\text{随访}} = 0.25$, 95% CI : $-0.49 \sim 0.98$, $P = 0.51$)、病损面积改善情况 ($SMD_{\text{治疗}} = -0.05$, 95% CI : $-0.36 \sim 0.25$, $P = 0.73$; $SMD_{\text{随访}} = 0.49$, 95% CI : $-0.52 \sim 1.49$, $P = 0.34$) 和烧灼感发生率 ($RR = 2.60$, 95% CI : $0.67 \sim 10.12$, $P = 0.17$), 与糖皮质激素相比, 差异无统计学意义。**结论:** 当前证据表明, 吡美莫司在改善 OLP 所致的疼痛、口腔健康影响概况、病损面积以及烧灼感发生率方面与糖皮质激素相当。鉴于纳入研究质量和数量的限制, 仍需更多高质量和多中心的研究进行验证。

【关键词】 吡美莫司; 口腔扁平苔藓; 糖皮质激素; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R969.3; R977.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0010-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.003

Efficacy and safety of pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: a systematic review

LI Hai-xia^{1,2}, TIAN Fang-yuan¹, SHI Yu^{1,2}, XU Ting^{1*}

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of pimecrolimus compared with glucocorticoid in the treatment of oral lichen planus (OLP), and to provide a reference for clinical rational drug use. **Methods:** VIP information, China biology Medicine disc, CNKI, Wanfang data, PubMed, Embase, Cochrane library were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on pimecrolimus vs glucocorticoid in the treatment of OLP. According to the pre-established inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened literatures, extracted data, and evaluated the quality of included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 5 RCTs involving 164 patients were included. The results of the Meta-analysis showed that there was no statistical difference between pimecrolimus and glucocorticoid in oral pain relief ($SMD_{\text{treatment}} = 0.30$, 95% CI : $-0.01 \sim -0.61$, $P = 0.05$; $SMD_{\text{follow-up}} = 0.33$, 95% CI : $-0.06 \sim -0.71$, $P = 0.10$), oral health impact profile ($MD_{\text{treatment}} = 0.09$, 95% CI : $-0.70 \sim -0.88$, $P = 0.83$; $MD_{\text{follow-up}} = 0.25$, 95% CI : $-0.49 \sim -0.98$, $P = 0.51$), improvement in lesion area ($SMD_{\text{treatment}} = -0.05$, 95% CI : $-0.36 \sim 0.25$), $P = 0.73$; $SMD_{\text{follow-up}} = 0.49$, 95% CI : $-0.52 \sim -1.49$, $P = 0.34$), and burning sensation rate ($RR = 2.60$, 95% CI : $0.67 \sim 10.12$, $P = 0.17$). **Conclusion:** The evidence showed that pimecrolimus is comparable to glucocorticoids in the improvement of pain, oral health impact profile, lesion area, and burning sensation rate resulted from OLP. Given the limitations of the quality and quantity of the included studies, more high-quality and multi-center trials are still needed to verify the results.

【Key words】 pimecrolimus; oral lichen planus; glucocorticoid; Meta-analysis; randomized controlled trial

[收稿日期] 2018-09-14

[基金项目] 中国药学会科技开发中心项目 (CMEI2018KPYJ00107)

[作者简介] 李海霞, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学与循证药学; Tel: 15885657974; E-mail: lihaixia148@163.com

[通信作者] *徐琨, 男, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (028)85422965; E-mail: xting2009@163.com

口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 是一种非感染性的慢性口腔黏膜皮肤疾病,好发于中年女性,患病率约为 0.5%~2.2%,仅次于复发性阿弗他溃疡^[1]。OLP 多见于颊、舌、唇及牙龈等黏膜,可累及皮肤、甲及毛发,其中约 15% 患者患有或发展为皮肤病变^[2]。OLP 具有多种亚型,其中以糜烂型和萎缩型最为严重,容易引起进食疼痛、吞咽困难,进而影响患者的生活质量^[3]。研究发现,1.1% OLP 会进展为口腔鳞状细胞癌,WHO 将其列为口腔潜在的恶性疾病之一,恶变率为 1.09%^[4]。

目前 OLP 的确切病因尚不清楚,可能与遗传、感染、精神、内分泌以及免疫等因素相关,其中 T 细胞介导的免疫应答在该疾病的发展和进程中起着重要作用^[5-6]。尽管临床上治疗 OLP 有许多选择,但尚无一种具备治愈性,通常是对症下药。糖皮质激素是目前治疗 OLP 的一线药物,能够有效缓解临床症状,但部分患者会产生抵抗,且不良反应较多,高达 1/3 的患者会发生继发性念珠菌病^[7-8]。吡美莫司是一种选择性钙调神经磷酸酶抑制剂,对 OLP 患者具有良好的耐受性和有效性^[9],但是其与糖皮质激素对比治疗的效果如何,目前尚无定论。因此,本研究对纳入的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 进行系统评价,旨在比较吡美莫司与糖皮质激素治疗 OLP 的有效性和安全性,以为临床提供合理的用药参考。

1 资料与方法

1.1 资料

各数据库从建库至 2018 年 8 月国内外公开发表的关于吡美莫司与糖皮质激素比较治疗 OLP 的 RCTs 文献。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象为经临床、组织活检或免疫病理学特征确诊的 OLP 患者 (年龄≥8 岁),不限类型;②干预措施为试验组采用吡美莫司治疗,对照组使用糖皮质激素治疗,治疗疗程≥4 周;③结局指标包括疼痛 [采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)]、口腔健康影响概况 (oral health impact profile, OHIP)、病损面积 [采用临床评分 (clinical score, SC)]、不良反应。排除标准:①非中、英文文献;②分析数据以及全文无法获取的文献;③非 RCTs 或干预措施不符的文献;④不符合疗程的文献;⑤患者为妊娠期或

哺乳期妇女;⑥合并口腔恶性肿瘤或病毒感染者;⑦对免疫调节剂或糖皮质激素有过敏史的患者。

1.2.2 检索方法 以吡美莫司、口腔扁平苔藓、pimecrolimus、oral lichen planus 和 OLP 为检索词,计算机检索维普资讯、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Cochrane library,搜集关于吡美莫司对比糖皮质激素药物治疗 OLP 的相关 RCTs,检索时限从建库至 2018 年 8 月。

1.2.3 文献筛选与资料提取 由 2 名评价员独立进行文献筛选、资料和数据提取并且交叉核对。如遇分歧则通过第三方解决或者进行讨论处理。采用 Endnote 软件进行重复文献剔除,阅读摘要及全文筛选确定拟纳入的 RCTs,使用 excel 办公软件提取资料信息。资料提取主要包括:作者、发表年份、国家、受试者年龄、例数、试验组和对照组药物、结局指标以及偏倚风险评价的关键要素。

1.2.4 质量评价 采用 Cochrane 手册 5.1.0^[10] 推荐的偏倚风险评价工具对纳入的 RCTs 进行质量评价。

1.3 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析 ($\alpha = 0.05$)。其中二分类变量资料采用相对危险度 (RR) 作为效应量,计量资料采用均数差 (MD) 为效应指标,单位不同则采用标准化均数差 (SMD),各效应量均给出其点估计值及其 95% CI。采用 χ^2 检验 (检验水准为 $\alpha = 0.1$) 分析纳入研究的结果间有无异质性,同时结合 I^2 判断异质性的 大小。如 $P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,则各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。反之,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 217 篇,剔除重复文献 67 篇,经阅读文题和摘要初筛后排除 142 篇,进一步阅读全文复筛去掉 3 篇,最终纳入 5 篇文献^[11-15],共计 164 例患者。纳入的 5 项 RCTs 均为小样本研究,男、女比例约为 3:7。其中 4 项研究^[11-14]报道了 1% 吡美莫司对比 0.1% 曲安奈德治疗 OLP 的情况,疗程均为 8 周;1 项研究^[15]报道了 1% 吡美莫司对比 0.1% 倍他米松治疗 OLP 的情况,疗程和随访时间均为 4 周。纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入的 5 项研究中, 3 项研究^[11,13,15]明确描述了具体的随机方法, 以及对受试者或结果测量者实施盲法, 其中 2 项研究^[11,15]使用密封信封进行分配隐藏; 2 项研究^[11,13]有失访或退出情况, 其中 1 项^[11]采用了意向性 (intent-to-treat, ITT) 分析。结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 疼痛

共纳入 5 项研究^[11-15], 其中 3 项研究^[11-12,14]报告了随访终点的口腔疼痛改善评分。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 无论是治疗终点 ($SMD = 0.30$, 95% CI : $-0.01 \sim 0.61$, $P = 0.05$), 还是随访终点 ($SMD = 0.33$, 95% CI : $-0.06 \sim 0.71$, $P = 0.10$), 吡美莫司组与糖皮质激素组比较, VAS 差异均可认为无统计学意义 ($P \geq 0.05$) (图 1)。

2.3.2 口腔健康影响概况

2 项研究^[11,14]均报告了治疗终点和随访终点的 OHIP 改善情况, 共计 38 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 无论是治疗终点 ($MD = 0.09$, 95% CI : $-0.70 \sim 0.88$, $P = 0.83$), 还是随访终点 ($MD = 0.25$, 95% CI : $-0.49 \sim 0.98$, $P = 0.51$), 吡美莫司组与糖皮质激素组比较, OHIP 改

善情况差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2)。

2.3.3 病损面积

纳入的 5 项研究中, 3 项研究^[11-12,14]报告了随访终点的病损面积情况。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 吡美莫司组的治疗终点 ($SMD = -0.05$, 95% CI : $-0.36 \sim 0.25$, $P = 0.73$) 口腔病损面积改善情况与糖皮质激素组比较, 差异无统计学意义 (图 3)。随机效应模型 Meta 分析结果显示: 吡美莫司组的随访终点 (SMD : 0.49 , 95% CI : $-0.52 \sim 1.49$, $P = 0.34$) 口腔病损面积改善情况与糖皮质激素组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 4)。

2.3.4 安全性

4 项研究^[11-13,15]提及不良反应发生情况, 其中 2 项研究^[11,15]报告了用药部位出现烧灼感。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 吡美莫司组与糖皮质激素组烧灼感发生率差异无统计学意义 ($RR = 2.60$, 95% CI : $0.67 \sim 10.12$, $P = 0.17$) (图 5)。Ezzatt 等^[15]还报告了吡美莫司组和倍他米松组出现味觉改变, 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 Arunkumar 等^[12]和 Pakfetrat 等^[13]在研究中均未发现局部或全身严重的不良反应。

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	国家	样本量 (男: 女)		平均年龄 (岁)		干预措施		疗程 (周)	随访 (周)	结局 指标
		T	C	T	C	T	C			
Gorouhi 2007 ^[11]	伊朗	20(8:12)	20(7:13)	44.2 ± 14.5	44.7 ± 11.8	1% PIM, qid	0.1% TRI, qid	8	8	①②③④
Arunkumar 2015 ^[12]	印度	15 ^a	15 ^a	36.7 ± 13.4		1% PIM, qid	0.1% TRI, qid	8	8	①③④
Pakfetrat 2015 ^[13]	伊朗	14 ^b	14 ^b	42.83 ± 17.82	46.86 ± 7.52	1% PIM, tid	0.1% TRI, tid	8	-	①③④
Riaz 2017 ^[14]	巴基斯坦	18(2:16)	18(6:12)	44.50 ± 6.20	45.72 ± 5.35	1% PIM, qid	0.1% TRI, tid	8	8	①②③
Ezzatt 2018 ^[15]	埃及	15(5:10)	15(3:12)	49.08	50.75	1% PIM, qid	0.1% BET, qid	4	4	①③④

注: ^a 研究未进行分组性别统计, 全部对象中男: 女 = 10:20; ^b 研究未进行分组性别统计, 全部对象中男: 女 = 6:22; T: 试验组; C: 对照组; -: 未提及; PIM: 吡美莫司; TRI: 曲安奈德; BET: 倍他米松; ①: 疼痛 (视觉模拟评分); ②: 口腔健康影响概况; ③: 病损面积 (临床评分); ④: 不良反应

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性 (失访/退出)	选择性报告 研究结果	其他偏倚来源
Gorouhi 2007 ^[11]	简单随机化列表	密封信封	单盲	失访或退出, ITT 分析	否	不清楚
Arunkumar 2015 ^[12]	随机	不清楚	非双盲	完整	否	不清楚
Pakfetrat 2015 ^[13]	随机编号表	不清楚	单盲	失访	否	不清楚
Riaz 2017 ^[14]	随机	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Ezzatt 2018 ^[15]	计算机随机	密封信封	双盲	完整	否	不清楚

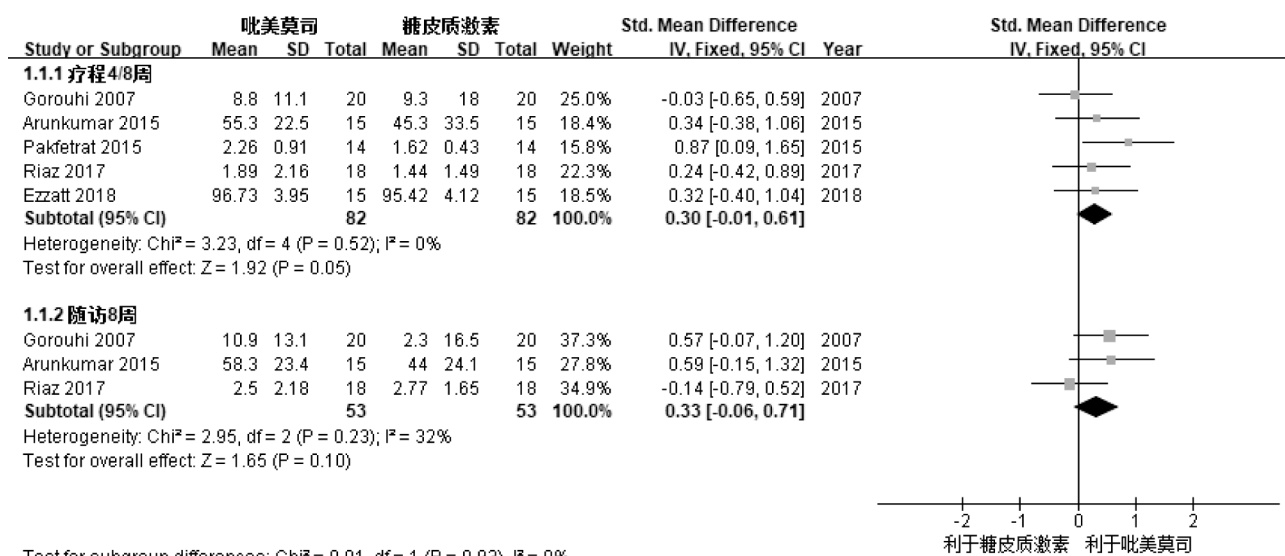


图1 2组患者疼痛VAS评分的Meta分析森林图

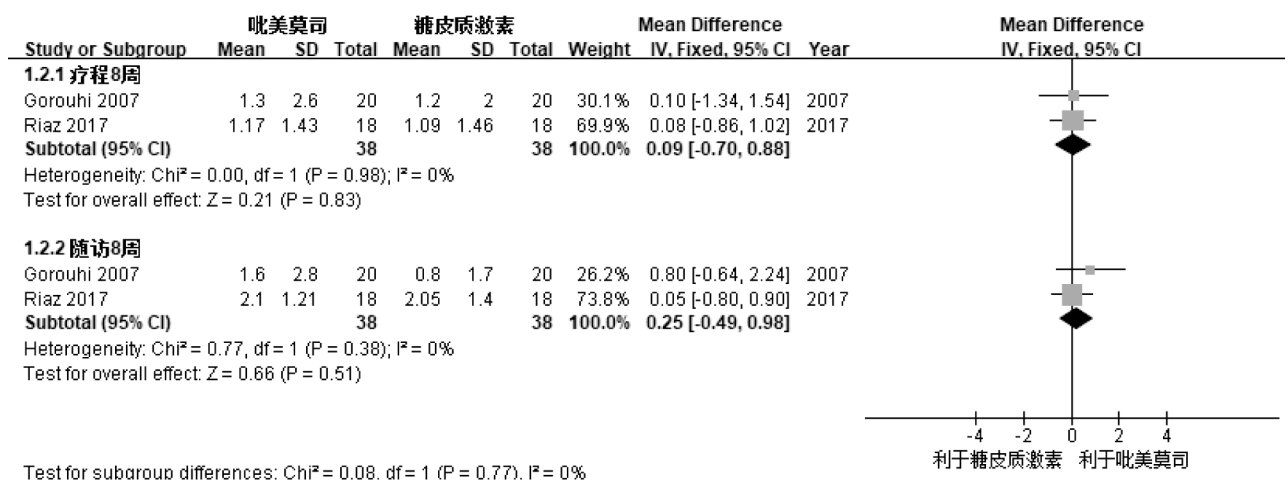


图2 2组患者OHIP评分的Meta分析森林图

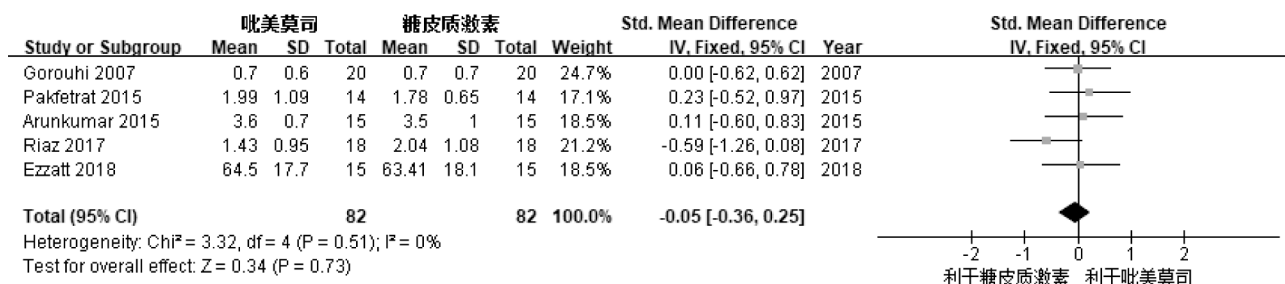


图3 2组患者病损面积改善情况的Meta分析森林图(治疗终点)

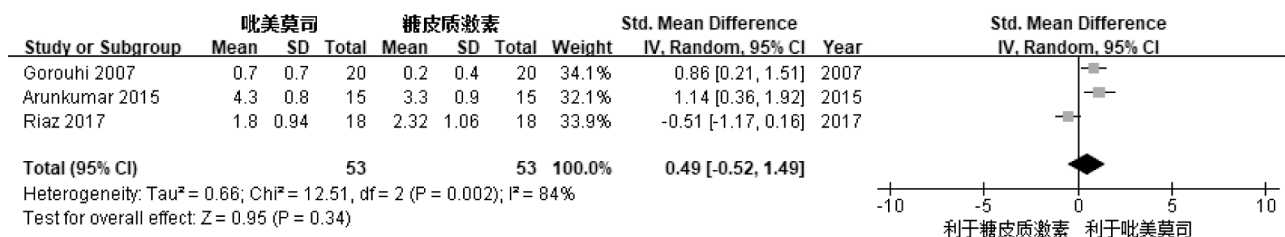


图 4 2 组患者病损面积改善情况的 Meta 分析森林图(随访终点)

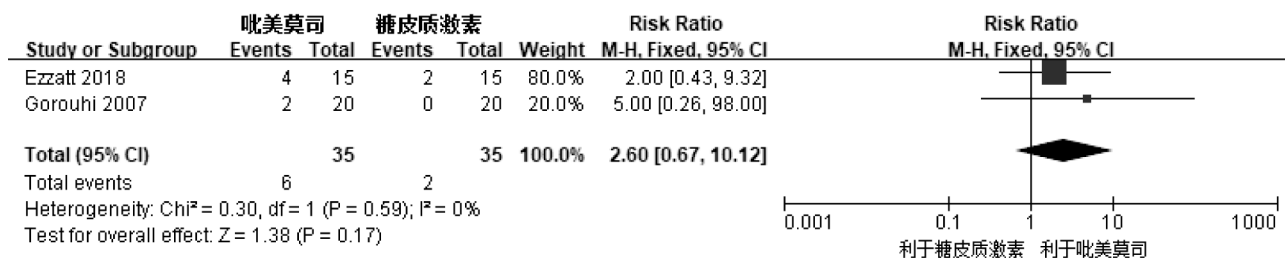


图 5 2 组患者烧灼感发生率的 Meta 分析森林图

3 讨论

药物治疗是 OLP 主要的治疗方式,其中糖皮质激素是治疗 OLP 的一线药物,但部分患者,特别是难治性 OLP 患者对其没有反应,且长期控制疾病的疗效欠佳^[16]。吡美莫司是一种新型的非激素类抗炎药物,临床上用于特应性皮炎、脂溢性皮炎以及皮肤红斑狼疮等炎性皮肤病,与皮肤有着很强的亲和力^[17]。吡美莫司可与细胞内蛋白 macrophilin 12 (FKBP-12) 结合形成复合物,有效抑制钙依赖性钙调神经磷酸酶,通过阻断 T 细胞的细胞因子转录而抑制 T 细胞的活化,阻止细胞因子和前炎症介质的释放,从而发挥强抗炎作用^[18]。有研究报道,吡美莫司用于 OLP 治疗,比传统疗法更具优势或者相当,且耐受性好,是一种有前景的替代疗法^[19-20]。临床上应用的吡美莫司为 1% 软膏,与糖皮质激素相比,具有更低的皮肤渗透性,不会引起皮肤萎缩以及增加皮肤感染的发生率,对糖皮质激素治疗不敏感或顽固难治的 OLP 患者疗效显著,可作为一线替代疗法^[21-23]。

本研究共纳入 5 项 RCTs,试验组均为局部应用吡美莫司,对照组为外用糖皮质激素。系统评价结果显示:不管是治疗终点,还是随访终点,吡美莫司和糖皮质激素均可减少口腔疼痛、病损面积以及改善口腔健康影响概况,其差异无统计学意义。对于

疼痛指标,由于处在统计学意义的边缘,尚待扩大样本量后再进一步分析。吡美莫司组与糖皮质激素组的灼烧感发生率、味觉改变情况差异无统计学意义,也没有观察到局部萎缩、感染以及其他局部或全身的副作用。其中口腔灼烧感是短期治疗中最常见的不良反应,在 1 周内可逐渐缓解。Gorouhi 等^[11] 和 Pakfetrat 等^[13] 的研究中,治疗期间患者每晚使用氯己定漱口水或制霉菌素冲洗口腔以预防念珠菌病。由于纳入研究的周期或随访时间较短,对于长期安全性评价,还需要更多的 RCTs 进行验证。

本次研究的局限性:①尽管纳入的 5 项 RCTs 质量均较高,但由于纳入研究的数量以及样本量较少,无法进行发表偏倚评价;②对于改善口腔健康影响概况、烧灼感发生率等结局指标只纳入 2 项 RCTs,研究间可能异质性较大;③部分研究未对其随机方法、分配隐藏以及盲法进行具体描述,1 项 RCT 虽然报告了失访情况,但是没有报告原因,因此对结果可能存在一定程度的影响;④语种限定为中、英文文献,未对其他语种及灰色文献进行检索。

综上所述,当前证据表明,吡美莫司就缓解口腔疼痛,改善口腔健康影响概况、减少病损面积以及烧灼感发生情况等方面与糖皮质激素相当。受纳入 RCTs 质量、数量和样本量的影响,在今后的研究中

需要继续关注吡美莫司与糖皮质激素对比治疗的研究,特别是长期使用吡美莫司的疗效和安全性仍有待确定。

【参考文献】

- [1] Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P B, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103 (Suppl) : S25.
- [2] Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999, 88 (4) : 431-436.
- [3] Rozycki T W, Rogers R S, Pittelkow M R, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46 (1) : 27-34.
- [4] Fitzpatrick S G, Hirsch S A, Gordon S C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review[J]. J Am Dent Assoc, 2014, 145 (1) : 45-56.
- [5] Gupta S, Jawanda M K. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management [J]. Indian J Dermatol, 2015, 60 (3) : 222-229.
- [6] Marshall A, Celentano A, Cirillo N, et al. Immune receptors CD40 and CD86 in oral keratinocytes and implications for oral lichen planus[J]. J Oral Sci, 2017, 59 (3) : 373-382.
- [7] Ramadas A A, Jose R, Arathy S L, et al. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus[J]. Indian J Dent Res, 2016, 27 (3) : 230-235.
- [8] Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008, 46 (1) : 15-21.
- [9] Sotoodian B, Lo J, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus [J]. J Cutan Med Surg, 2015, 19 (6) : 539-545.
- [10] Higgins J P, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0) [M]. US: The Cochrane Collaboration, 2011.
- [11] Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi J M, et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57 (5) : 806-813.
- [12] Arunkumar S, Kalappanavar A N, Annigeri R G, et al. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus [J]. Indian J Dent, 2015, 6 (1) : 14-19.
- [13] Pakfetrat A, Delavarian Z, Falaki F, et al. The effect of pimecrolimus cream 1% compared with triamcinolone acetonide paste in treatment of atrophic-erosive oral lichen planus [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2015, 27 (79) : 119-126.
- [14] Riaz H M A, Shakeel A, Shaheen M A, et al. Efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus [J]. Med Forum, 2017, 28 (12) : 76-80.
- [15] Ezzatt O M, Helmy I M. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial [J]. Clin Oral Investig, 2018. doi: 10.1007/s00784-018-2519-6.
- [16] 陶小安, 程斌. 口腔扁平苔藓治疗现状分析 [J]. 口腔疾病防治, 2018, 26 (3) : 143-150.
- [17] 杨赛琳, 许爱娥. 钙调磷酸酶抑制剂他克莫司、吡美莫司在特应性皮炎外的皮肤科应用 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17 (1) : 91-94.
- [18] Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5 (3) : 643-655.
- [19] Sotoodian B, Lo J, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus [J]. J Cutan Med Surg, 2015, 19 (6) : 539-545.
- [20] Ibrahim S S, Hazzaa H H. Topical pimecrolimus effect on Fas inducing apoptosis in oral lichen planus: a clinical immunohistochemical study [J]. J Oral Pathol Med, 2012, 41 (4) : 315-321.
- [21] Billich A, Aschauer H, Aszodi A, et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus [J]. Int J Pharm, 2004, 269 (1) : 29-35.
- [22] Luger T, De Raevae L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm [J]. Eur J Dermatol, 2013, 23 (6) : 758-766.
- [23] 刘东娟, 陈谦明. 口腔扁平苔藓的诊断与治疗 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2017, 10 (9) : 518-521, 525.

(本文编辑: 周园)