

早发冠心病合并2型糖尿病的研究进展

任 婕

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月6日

摘 要

早发冠心病以起病较急、无先兆、预后较差为特点。随着冠心病发病年轻化, 早发冠心病患者人群也在增加, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)容易加速动脉硬化与损伤进程, 促进冠状动脉病变, 导致冠心病(coronary heart disease, CHD), 与单纯冠心病患者相比, 合并糖尿病者冠状动脉病变更加弥漫而严重。本文通过早发冠心病合并2型糖尿病的诊断要点及相关的循证研究, 从流行病学、危险因素、死亡率、发病机制等不同角度进行综述, 并结合临床。以期早发冠心病合并2型糖尿病的管理与防治提供思路。

关键词

早发冠心病, 2型糖尿病, 研究进展

Progress in the Study of Premature Coronary Heart Disease Combined with Type 2 Diabetes Mellitus

Jie Ren

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 6th, 2023

Abstract

Premature coronary heart disease is characterized by a more rapid onset, no aura, and a poorer prognosis. As the incidence of coronary heart disease becomes younger, the number of patients with premature coronary heart disease is also increasing. Diabetes mellitus (DM) can easily accelerate the process of atherosclerosis and damage, and promote coronary artery disease, leading to coronary heart disease (CHD), and compared with patients with pure coronary heart disease, co-

ronary artery disease in patients with diabetes mellitus is more diffuse and severe. In this paper, we review the diagnostic points of premature coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus and related evidence-based studies from different perspectives, such as epidemiology, risk factors, mortality, pathogenesis, etc., and combine them with clinical practice. In order to provide ideas for the management and prevention of type 2 diabetes mellitus combined with premature coronary heart disease.

Keywords

Premature Coronary Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)主要并发症,也是导致其残疾及死亡的主要原因,内皮功能障碍及其在各种血管床中的不利后果已被证实是DM病理生理过程中的结果[1][2],T2DM患者存在一种及以上心血管危险因素即属于心血管疾病高风险人群[3][4][5],《中国心血管病报告2018》指出我国心血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段,推算心血管病现患人数2.9亿,其中冠心病1100万[6],但随着现代医学预防策略与诊疗技术不断进步,老年发病率呈现逐步下降趋势,而由于饮食结构改变、生活作息不规律、精神压力过大等多重因素共同导致发病人群呈现年轻化。该年龄段人群基数大,是社会发展的中间力量,因此早期的识别与干预具有重要意义。而通过积极的糖尿病管理可降低与2型糖尿病相关的早发冠心病的死亡率。本文通过综述指南、流行病学及最新研究,分析2型糖尿病导致早发冠心病的机制及预后,为2型糖尿病的管理和早发冠心病的防治提供思路。

2. 早发冠心病的诊断、流行病学特点及循证研究进展

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死,以胸痛、胸闷为主要表现的一种疾病。

美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(NECP-ATP III)把早发冠心病(Premature coronary heart disease, PCHD)定义为冠心病患病年龄男性 < 55岁或女性 < 65岁[7],也属于冠心病的一种特殊形式。

目前冠心病的发病率呈现出年轻化趋势[8][9],然而很少有工具可以评估这些年龄段的人群患冠心病的风险,从而导致年轻人对心血管疾病危险因素的认知降低。目前对于冠心病的研究大多数集中在老年人群,认为是多种因素共同作用所致,即冠心病的发生、发展与性别[10][11],脂质代谢紊乱、吸烟、高血压、糖尿病、家族史等危险因素有关[12]。PURE研究(2020)表明,高血压、高血糖和高脂血症等传统心血管危险因素在人群中的比例越来越高,与70%的心血管疾病的发生有关[13]。Dmoch等[14]通过研究40岁以下年轻人患者的冠状动脉疾病临床特点发现pCHD中男性患者的比例显著高于非冠心病患者男性人数($P < 0.001$)。Yuan等[15]的研究发现,糖尿病仍然是pCHD的独立危险因素,说明对pCHD患者,控制血糖尤为重要。

MHR反应了单核细胞和HDL-C的炎症和氧化应激之间的平衡。单核细胞会促发动脉内膜内皮细胞

回缩暴露在内皮下组织, 激活血液中的血小板, 在内膜发生粘附、聚集, 形成附壁血栓, 而活化的血小板进一步释放各种细胞因子, 诱导内皮细胞和血管平滑肌细胞进行有丝分裂, 影响动脉内膜的炎症和加速动脉粥样硬化形成。HDL 从细胞内逆向转运胆固醇, 通过降低单核细胞的肌动蛋白含量, 从而减少单核细胞与内皮黏附分子上 CD11b 的表达[16], Apo B/Apo AI 结合了致动脉粥样硬化危险因素 Apo B 和抗动脉粥样硬化的保护性因素 Apo AI。Apo AI 研究最多的功能是动脉粥样硬化的保护作用即反向转运胆固醇的能力。Apo AI 还有抗炎和抗氧化的特性, 可能比逆向转运胆固醇更符合对动脉粥样硬化的生物学作用[17], Apo B 是分子含量最大的载脂蛋白, 占据了低密度脂蛋白胆固醇中载脂蛋白含量 95%, 根据 Apo B 的含量可知动脉粥样硬化的能力。黄玉丽等[18]纳入的 128 例冠心病患者(年龄 ≤ 55 岁)作为实验组、132 例年纪相仿的非冠心病病例为对照组, 证明 Apo B/Apo AI 是冠心病的独立致病因素。苏广胜等[19]的研究将 179 例冠心病患者(15~44 岁)作为病例组, 77 例无全身动脉粥样硬化性疾病或冠状动脉造影提示正常的患者作为对照组, 表明 Apo B/Apo AI 与 Gensini 存在正相关, 对诊断青年冠心病、严重冠状动脉病变有一定的价值, 是冠心病的独立致病因素。

3. 早发冠心病与糖尿病

2 型糖尿病是临床多发病、常见病, 随着年龄增长患病率明显上升, 出现明显的血糖升高, 目前无法彻底治愈, 但可以通过调节饮食、科学运动、服用药物、注射胰岛素等, 对血糖进行降低与控制[20], 维持在相对平稳、较低的血糖水平, 预防并发症。2 型糖尿病患者长期血糖偏高, 内分泌紊乱, 内部微循环异常, 容易对心血管等造成直接损伤, 易引起心血管病变。2 型糖尿病合并冠心病患者的疾病症状比较复杂、严重, 增加临床治疗难度, 对生活的影响更大[21], 为此, 探究分析 2 型糖尿病合并早发冠心病患者危险因素十分重要, 掌握具体的危险因素后, 可以针对患者实际病情与个人资料采取针对性的干预与治疗, 延缓病情进展, 改善预后。

3.1. 流行病学

随着生活方式日益变化及社会老龄化等外界因素的影响, 包括冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)在内的心血管疾病与糖尿病(diabetes mellitus, DM)成为仅次于继肿瘤之后的严重威胁人类生命健康的慢性非传染性疾病[22], DM 是因胰岛素相对或绝对不足导致血糖升高为特征的一类代谢性疾病, 长期的高血糖状态会对机体包括心脏在内的多个器官及系统造成严重损害[23], 引起微小血管及大血管并发症, 其中大血管并发症的一个重要特点就是持续的动脉粥样硬化[24] [25], 冠状动脉粥样硬化性心脏病的重要病理基础是动脉粥样硬化[26], 而持续的高血糖状态会加重动脉粥样硬化的形成并对神经系统造成损伤[27]。流行病学调查[28]表明, 糖代谢异常与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生有着紧密联系, DM 与 CHD 互为危险因素, 2 型糖尿病作为危险因素引起 CHD 的概率远大于酗酒、吸烟等其他因素[29], DM 患者合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的概率是非 DM 患者的 2~4 倍, 也就大大增加了 DM 的病死率[30]。

3.2. 主要发病机制

糖尿病是冠心病的等危症, 多项研究证实, DM 合并 CHD 患者的冠状动脉狭窄程度更为严重, 病变范围更广, 可累及三支冠脉[31]。糖尿病致动脉粥样硬化的病因复杂, 影响血压、血脂代谢, 并导致血管内皮功能受损、血小板功能异常等。长期血糖升高导致糖基化终末产物增加从而引起炎症反应和氧化应激, 是造成患者冠状动脉病变程度严重的重要原因[32] [33]。目前, DM 合并 CHD 的发病机制没有完全阐明, 普遍认为 DM 患者长期的糖脂代谢紊乱, 分泌大量炎症因子, 使机体长期处于微炎症状态, 而炎

性反应又贯穿于冠状动脉粥样硬化性心脏病发生发展的全过程[34]。研究表明同型半胱氨酸(Hcy)不仅作为公认的 CHD 危险因素,也能预测糖尿病的病变程度[35],为治疗 CHD 提供了重要思路。研究还发现,DM 合并 CHD 患者的血糖、血脂、C 反应蛋白等炎性因子指标显著高于单纯 DM 患者[36]。越来越多的证据表明,炎性因子参与动脉粥样硬化的形成、进展,是冠心病重要的病理生理机制之一。

3.3. 管理与防治

T2DM 的发病机制较为复杂,与遗传因素、环境因素及自身肠道菌群结构等都有密切联系,会造成多种并发症的发生[37][38]。在临床上一般常通过控制胰岛素和血糖来控制糖尿病,大多数患者均存在胰岛素抵抗现象,体内胰岛素水平不足,导致血糖急速升高,这些因素也正是 T2DM 患者引发冠心病的重要因素[39]。故在进行临床治疗时,要及早合理地控制患者血糖和胰岛素,预防患者发生糖脂代谢紊乱等。有一项研究结果显示,62%的冠心病患者吸烟史长达 10 年以上。烟草中的主要成分尼古丁和一氧化碳可通过兴奋交感神经,增加心肌氧耗,升高血压,影响心肌血供。一氧化碳会导致血携氧能力下降,长期吸烟会导致冠心病和急性心肌梗死的发病年龄提前,病死率增加[40]。而青年冠心病的血脂异常和吸烟关系密切。由于吸烟是可防控的,因此在青少年中进行戒烟的教育对青年冠心病的防治至关重要[41]。

4. 小结

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种复杂的代谢紊乱性疾病,可导致广泛的血管并发症发生,具有加剧动脉粥样硬化的风险,与没有 DM 的患者相比,患有 DM 的患者其动脉粥样硬化更为广泛且严重,更易形成血栓,其无症状梗死患者比例更高,能使冠心病(coronary heart disease, CAD)的发病率增加,并导致了更多的患者死亡[42][43],冠心病年轻化除了对患者家庭、社会发展带来负担以外,其长期预后同样不容乐观。一项纳入了 101,061 例的回顾性研究中发现,52.9%的 PCHD 患者 10 年内均有主要心血管不良事件(MACEs)反复发生[44],并且随着社会的发展与生活习惯的改变,这一人群比例逐渐攀升。在一项全球疾病负担调查中发现,冠心病人群中有 29%的男性和 23%的女性患病年龄 < 50 岁,并且这一人群心血管风险相较同龄人群增加 23% [45]。目前临床认为,2 型糖尿病和冠心病均属多基因遗传疾病。且研究已经证实,吸烟、高血压、糖尿病及冠心病家族史等为青年冠心病的独立危险因素[46],因此通过控制这些已知危险因素来降低糖尿病、早发冠心病的发病率,就显得尤为重要。但目前,有关早发冠心病合并 2 型糖尿病的发病原因研究尚不完全,有待进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 刘俊杰, 夏勇, 徐通达. 急性冠脉综合征合并 2 型糖尿病患者血栓弹力图变化的研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(9): 1015-1019.
- [2] Kibel, A., Selthofer-Relatic, K., Drenjancevic, I., Bacun, T., Bosnjak, I., Kibel, D. and Gros, M. (2017) Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Journal of International Medical Research*, **45**, 1901-1929. <https://doi.org/10.1177/0300060516675504>
- [3] 张牡丹, 唐迅, 靳丹瑶, 等. 中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 852-857.
- [4] Targher, G. and Byrne, C.D. (2020) Treatment Algorithm in Patients with Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease or High/Very High Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 331. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz831>
- [5] Schernthaner, G., Shehadeh, N., Ametov, A.S., et al. (2020) Worldwide Inertia to the Use of Cardiorenal Protective Glucose-Lowering Drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01154-w>
- [6] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [7] Akosah, K.O., Schaper, A., Cogbill, C. and Schoenfeld, P. (2003) Preventing Myocardial Infarction in the Young

- Adult in the First Place: How Do the National Cholesterol Education Panel III Guidelines Perform? *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **41**, 1475-1479. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00187-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00187-6)
- [8] 胡盛涛, 高琳润, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001>
- [9] 王媛, 张邢科, 马粉粉, 等. 中性粒细胞和淋巴细胞的比值及单核细胞和淋巴细胞的比值与早发冠心病的相关性分析[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(10): 910-915.
- [10] Chen, G. and Levy, D. (2016) Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiology*, **1**, 825-830. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2050>
- [11] 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [12] 王海明, 邵钧捷, 周晶晶, 等. 早发冠心病患者的临床特征及发病危险因素分析[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(2): 154-160.
- [13] Yusuf, S., Joseph, P., Rangarajan, S., et al. (2020) Modifiable Risk Factors, Cardiovascular Disease, and Mortality in 155722 Individuals from 21 High-Income, Middle-Income, and Low-Income Countries (PURE): A Prospective Cohort Study. *The Lancet*, **395**, 795-808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2)
- [14] Maroszynsak, D.E. and Wozakowska, B. (2016) Clinical and Angiographic Characteristics of Coronary Artery Disease in Young Adults: A Single Centre Study. *Kardiologia Polska*, **74**, 314-321. <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0178>
- [15] Lyengar, S.S., Gupta, R., Ravi, S., et al. (2017) Premature Coronary Artery Disease in India: Coronary Artery Disease in the Young (CADY) Registry. *Indian Heart Journal*, **69**, 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.09.009>
- [16] Lu, Y., Hajifattalan, K., Ezzati, M., et al. (2014) Metabolic Mediators of the Effects of Body-Mass Index, Overweight, and Obesity on Coronary Heart Disease and Stroke: A Pooled Analysis of 97 Prospective Cohorts with 1.8 Million Participants. *The Lancet*, **383**, 970-983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61836-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61836-X)
- [17] Wolsk, A.A., Reimuind, M., Sviridov, D.O., et al. (2021) Apolipoprotein Mimetic Peptides: Potential New Therapies for Cardiovascular Diseases. *Cells*, **10**, 597. <https://doi.org/10.3390/cells10030597>
- [18] Huang, Y., Hu, Y., Mai, W., et al. (2011) Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein Is an Independent Risk Factor in Young Patients with Coronary Artery Disease. *Disease Markers*, **31**, 295-301. <https://doi.org/10.1155/2011/625939>
- [19] 苏广胜, 付茜, 庞文跃. 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值与青年冠心病患者冠状动脉病变严重程度的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(7): 663-667. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.014>
- [20] 郁花, 邬登银. 体医结合模式运动干预对糖尿病患者控制效果评估[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(8): 108-109.
- [21] 李敏, 贾银虎. 2 型糖尿病合并冠心病病人的临床特征及危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4135-4138.
- [22] 张洪敏, 曹世杰, 邱峰, 等. 葛根和葛根素治疗糖尿病及并发症的研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(6): 607-615.
- [23] 刘琼, 李兵, 雷蕾, 等. 基于数据挖掘分析已上市中成药治疗糖尿病及其微血管并发症的用药规律[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 25-31. <https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202012165>
- [24] 魏碧珺, 梁梅花. 糖尿病引起动脉粥样硬化作用机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 85-87.
- [25] Aastha, C., Rajeev, C. and Shalini, J. (2016) Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Distinct or Continuum. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **20**, 546-551. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>
- [26] Shenouda, R., Wester, P., et al. (2021) Carotid Atherosclerosis in Predicting Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, **41**, 224-237. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315747>
- [27] 王军媛, 张军, 刘颖, 等. 针药结合治疗 2 型糖尿病合并冠心病心绞痛: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2021, 41(4): 371-375. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20200329-k0001>
- [28] 林怡莹, 杨瑞仪, 施巍, 等. 益气通络舒心汤辅助治疗 2 型糖尿病合并冠心病气虚血瘀证的临床疗效[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-8. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20210731>, 2021-04-24.
- [29] Liu, W., Wang, T., Sun, P., et al. (2019) Expression of Hcy and Blood Lipid Levels in Serum of CHD Patients and Analysis of Risk Factors for CHD. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 1756-1760. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7111>
- [30] Benjamin, E.J., Muntner, P., Alonso, A., et al. (2019) Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **139**, e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- [31] 卓瑜玉. 冠心病伴糖尿病患者血脂水平和冠脉病变特点分析[J]. 心血管病防治知识, 2020, 10(23): 20-22.

- [32] 杨秀秀, 苏工. 2 型糖尿病患者血糖变异性与冠状动脉病变程度之间的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(6): 440-443.
- [33] Aikhani, M., Maclellan, C., Raptis, M., *et al.* (2006) Advanced Glycation End Products Induce Apoptosis in Fibroblasts through Activation of ROS, MAP Kinases and FOX O1 Transcription Factor. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **291**, 1293-1302.
- [34] 马彩云, 任凤学, 许振业, 等. 冠心病合并糖尿病患者血清炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(4): 330-333+347.
- [35] 阮政文, 江立生, 陈莲. 前列地尔对老年 2 型糖尿病合并冠心病患者心脏微循环和血清炎症因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4531-4533.
- [36] 汤海焦, 张松. 2 型糖尿病大血管病变与血清生化物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 428-432.
- [37] 何军华, 吴慧璐, 李慧. 2 型糖尿病患者血糖波动对血管并发症的影响[J]. 中西医结合心脑血管杂志, 2014, 10(6): 759-761.
- [38] 傅明洁, 秦政, 胡成平, 等. 冠心病合并 2 型糖尿病患者血小板分布宽度与支架内再狭窄的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(7): 608-613.
- [39] 金勇, 王燕, 李艳. 老年 2 型糖尿病伴冠心病患者 HDL-C 与 SAA、VCAM-1、ICAM-1、THP-1 的相关性研究[J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 178-181.
- [40] 张明帅, 于曼, 石现, 张臻, 林珊珊. 青年 2 型糖尿病合并冠心病病人临床特征及冠状动脉造影特点分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3165-3168.
- [41] 刘旭杰, 张兴华. 青年冠心病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(6): 756-759.
- [42] Newman, J.D., Rockman, C.B., Kosiborod, M., Guo, Y., Zhong, H., Weintraub, H.S., *et al.* (2017) Diabetes Mellitus Is a Coronary Heart Disease Risk Equivalent for Peripheral Vascular Disease. *American Heart Journal*, **184**, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.002>
- [43] van Zuydam, N.R., McCarthy, M.I. and Palmer, C.N.A. (2020) Genetic Predisposition to Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **13**, e002769.
- [44] Zeitouni, M., Clare, R.M., Chiswell, K., Abdulrahim, J., Shah, N., Pagidipati, N.P., *et al.* (2020) Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients with Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e017712. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017712>
- [45] Kianoush, S., Rifai, M.A., Jain, V., Samad, Z., Rana, J., Dodani, S., *et al.* (2022) Prevalence and Predictors of Premature Coronary Heart Disease among Asians in the United States: A National Health Interview Survey Study. *Current Problems in Cardiology*, **48**, Article ID: 101152. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101152>
- [46] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(8): 893-942.