

颈内动脉支架置入术联合药物治疗对重度颈内动脉狭窄者脑血流灌注及认知功能的影响

闫丽敏¹, 代鸣明³, 于航²

(海南医学院第二附属医院 1.神经内科, 2.重症医学科, 海南海口 570000; 3.海南省农垦总医院神经内科, 海南海口 570100)

摘要:【目的】探讨颈内动脉支架置入术联合药物治疗对重度颈内动脉狭窄患者脑血流灌注参数及认知功能的影响。【方法】选择2014年6月-2016年6月收治的重度颈内动脉狭窄患者124例为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各62例,对照组单纯药物治疗,治疗组给予颈内动脉支架置入术后联合药物治疗。随访1年,比较两组脑血流灌注参数、认知功能、不良事件等指标。【结果】治疗组相对达峰时间(rTTP)、相对平均通过时间(rMTT)、相对脑血容量(rCBV)、相对脑血流量(rCBF)均明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$);简易精神状态检查表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分明显高于对照组($P<0.05$);血管闭塞、血管再狭窄、新发脑梗塞、短暂性脑缺血明显低于对照组(1.61% vs 11.29%, 4.84% vs 19.35%, 1.61% vs 14.52%, 4.84% vs 17.74, $P<0.05$)。【结论】颈内动脉支架置入术联合药物治疗有助于改善重度颈内动脉狭窄患者脑血流灌注,提高认知功能,预防不良事件发生。

关键词: 重度颈内动脉狭窄; 颈内动脉支架置入; 药物治疗; 脑血流灌注; 认知功能

中图分类号: R543.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2018)01-0107-06

Impact of Cerebral Blood Perfusion and Cognitive Function of Carotid Artery Stenting Combined with Medical Therapy for Patients with Severe Internal Carotid Stenosis

YAN Li-min¹, DAI Ming-ming³, YU Hang²

(1.Department of Neurology, 2.Department of Intensive Medicine, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haiko 570000, China; 3.Department of Neurology, Hainan Provincial Nongken General Hospital Haiko 570000, China)

Corresponding to: YAN Li-min, E-mail: yanlm130@163.com

Abstract: 【objective】 To study effect of cerebral blood perfusion and cognitive function of carotid artery stenting combined with medical therapy for patients with severe internal carotid stenosis. 【Methods】 124 patients with severe internal carotid stenosis from June 2014 to June 2016 were divided into observed group and the treatment group, The treatment group given pure medical therapy, observation group given carotid artery stenting combined with medical therapy. One year follow-up, cerebral blood flow perfusion, cognitive function, adverse events were compared between two groups. 【Result】 The observation group rTTP, rMTT, rCBV, rCBF were significantly lower than treatment group ($P<0.05$, $P<0.01$); MMSE, MoCA score were significantly higher than treatment group ($P<0.05$); Vascular Occlusion, vascular restenosis, cerebral ischemic stroke, transient cerebral ischemia were significantly lower than treatment group (1.61% vs 11.29%, 4.84% vs 19.35%, 1.61% vs 14.52%, 4.84% vs 17.74, $P<0.05$). 【Conclusion】 Carotid artery stenting combined with medical therapy help to improve cerebral blood flow perfusion in patients with severe internal carotid stenosis, improve cognitive function, and prevent adverse events.

Key words: severe internal carotid stenosis; carotid artery stenting; medical therapy; cerebral blood flow perfusion; cognitive function

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(1): 107-112]

收稿日期: 2017-10-30

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(1601032054A2001)

作者简介: 闫丽敏, 通信作者, 主治医师, 博士, 研究方向: 神经病学, E-mail: yanlm130@163.com

颈内动脉狭窄(internal carotid artery stenosis, ICAS)多因动脉粥样硬化所致,是血管性认知功能障碍及缺血性脑血管疾病的独立危险因素。常用治疗方法有单纯药物治疗、颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)、颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)。相关研究表明,单纯药物治疗可一定程度预防颈内动脉狭窄患者复发性卒中风险,但不能阻止认知功能减退或认知功能障碍^[1],解除颈动脉狭窄的血管重建术可通过增加脑组织血流灌注、改善脑白质病变、预防脑栓塞事件而改善认知功能^[2]。血管性认知障碍是指因脑血管病危险因素或脑血管病变引起的认知障碍或痴呆,有学者研究认为,解除颈动脉狭窄可能因围术期并发症、脑过度灌注而出现早期认知功能恶化^[3]。Chaturvedi等^[4]研究报道,颈动脉内膜剥脱术联合药物治疗重度颈动脉狭窄患者效果值得肯定,目前国内还少有解除颈动脉狭窄血管重建术联合药物治疗的文献报道。本文采取随机对照研究的方法,探讨颈内动脉支架置入术联合药物治疗对重度颈内动脉狭窄患者脑血流灌注及认知功能的影响。

1 材料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:①均符合中华血管外科学分会血管外科学组《颈动脉狭窄诊治指南》^[5]重度颈动脉狭窄(>70%)相关诊断标准,且经头部CT血管成像(CT angiography, CTA)或磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检查确诊;②年龄(50~76)岁;③意识清晰,能配合完成认知功能评估;④经医院伦理委员会批准(批准文号KY2015-15),告知研究事项后所有患者均签署知情同意书。排除标准:①严重心肺等脏器功能障碍者;②既往认知功能障碍病史或痴呆病者;③大面积脑梗死或脑梗死非颈内动脉供血区患者;④严重脑外伤、颅内肿瘤或神经外科手术史者;⑤不能耐受脑血管一级预防药物治疗者;⑥随访脱落者。

1.2 研究对象

选择2014年6月-2016年6月符合上述标准的重度颈内动脉狭窄患者124例为研究对象,男111例,女13例;年龄(50~76)岁,平均(66.44±

7.18)岁;受教育年龄3~20年,平均(9.45±1.07)年;合并疾病:高血压94例,糖尿病38例,冠心病38例;高脂血症88例;吸烟30例,饮酒18例。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各62例。

1.3 方法

对照组给予单纯药物治疗:根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[6]给予相关基础疾病治疗,包括戒烟戒酒、控制体质量、血压、血糖、血脂等,同时给予口服阿司匹林(哈药集团制药总厂,批准文号:国药准字H23021186,生产批号150425,规格50 mg)100 mg/次,1次/d;阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051408,生产批号150310,规格10 mg×7s)20 mg/次,1次/d;氯吡格雷(乐普药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20123115,生产批号150315,规格25 mg×21 s)75 mg/次,1次/d。均连续服用1年。

治疗组给予颈内动脉支架置术后联合药物治疗:术前3~5 d口服阿司匹林(100 mg/d)、氯吡格雷(75 mg/d)。局部麻醉下,采用Seldinger技术行股动脉穿刺,置于8F动脉鞘,完全肝素化。先行造了解狭窄部位、程度、病变长度以及缺血区侧枝循环建立情况。路径图引导下将AccUNET保护伞(美国雅培公司)置于颈内动脉远端,沿保护伞导丝置入Acculink颈内动脉支架(美国雅培公司),定位后释放支架。根据狭窄程度选择Viatrac球囊(美国雅培公司)行预扩张或后扩张。术后1年内用药同对照组。

1.4 观察指标

1.4.1 脑血流灌注参数 治疗前,随访1年,采用Siemens128层双源螺旋CT进行全脑同步动脉扫描(扫描参数80 kV,105 mA,层厚5 mm/层,旋转时间0.28 s,扫描总时间40.17 s)。参照杜娟等^[7]文献资料,选择病变最大层面测量病变区与健侧相应区血流动力学参数,计算相对血流动力学参数值,包括相对达峰时间(relative time to peak, rTTP)、相对平均通过时间(relative mean transit time, rMTT)、相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)、相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)。

1.4.2 认知功能 治疗前,随访1年,采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)^[8]、蒙特利尔认知评估量表(Montreal

Cognitive Assessment, MoCA)^[9]评估患者认知功能。MMSE包括合认知能力、定向能力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力。满分30分,认知功能障碍MMSE评分<27分,量表经检验具有良好的内部一致性:Cronbach' α =0.832-0.916。MoCA量表包括视空间/执行、命名、注意、语言、抽象、延迟记忆、定向力,总分30分,认知功能障碍MoCA评分<26分,量表经检验具有良好的内部一致性:Cronbach' α =0.824-0.932。

1.4.3 不良事件 随访1年,统计分析两组血管闭塞、血管再狭窄、新发脑梗塞、短暂性脑缺血等不良事件。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,脑血流灌注参数、认知功能等符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用两因素重复测量方差分析;不良事件等计数资料用频数或率表示,采用卡方检验, $P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、受教育年限、合并疾病、吸烟、饮酒等资料比较无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 脑血流灌注参数

治疗前,两组rTTP、rMTT、rCBV、rCBF比较无统计学意义($P>0.05$);随访1年,治疗组rTTP、

表1 两组重度颈内动脉狭窄患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of severe internal carotid stenosis in two groups

Clinical features	Observation group/62	Treatment group/62	t/χ^2	P
Gender			0.773	0.165
Male	54	57		
female	8	5		
Age (year)	66.35±7.12	65.54±7.24	0.628	0.274
Education years (year)	9.36±1.02	9.54±1.21	0.896	0.102
Combined disease				
hypertension	48	46	0.176	0.832
Diabetes mellitus	20	18	0.152	0.846
Coronary hear disease	18	20	0.152	0.846
Hyperlipemia	45	43	0.157	0.845
Smoking	16	14	0.176	0.832
Drinking	10	8	0.260	0.615

rMTT、rCBV、rCBF明显低于同组治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),对照组rTTP、rMTT与治疗前无统计学意义($P<0.05$),对照组rCBV、rCBF明显低于同组治疗前($P<0.05$),治疗组rTTP、rMTT、rCBV、rCBF均明显低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$;表2)。

2.3 认知功能

治疗前,两组MMSE评分、MoCA评分比较无统计学意义($P>0.05$);随访1年时,对照组与治疗前比较亦无统计学意义($P>0.05$),治疗组MMSE评分、MoCA评分明显高于同组治疗前,且明显高于对照组($P<0.05$;表3)。

表2 两组颈内动脉狭窄患者治疗前后脑血流灌注参数比较

Table 2 Comparison of cerebral blood flow perfusion of severe internal carotid stenosis in two groups ($\bar{x} \pm s, n=62$)

Group	time	rTTP	rMTT	rCBV	rCBF
Observation group	Before treatment	1.36±0.18	1.28±0.21	1.02±0.06	1.03±0.07
	One-year follow-up	1.08±0.11	1.06±0.10	0.95±0.05	0.93±0.05
Treatment group	Before treatment	1.34±0.20	1.27±0.14	1.01±0.07	1.02±0.08
	One-year follow-up	1.35±0.21	1.29±0.16	0.98±0.06	0.97±0.07
t_1, P_1		0.582, 0.368	0.312, 0.598	0.928, 0.098	0.741, 0.128
t_2, P_2		10.451, 0.000	7.448, 0.006	7.057, 0.007	8.238, 0.002
t_3, P_3		0.272, 0.624	0.741, 0.128	2.562, 0.034	3.704, 0.028
t_4, P_4		8.968, 0.000	9.598, 0.000	3.024, 0.032	2.746, 0.033

t_1, P_1 : Comparison of before treatment between two groups; t_2, P_2 : Comparison of before and after treatment in observation group; t_3, P_3 : Comparison of before and after treatment in control group; t_4, P_4 : Comparison of after treatment between two groups.

表3 两组重度颈内动脉狭窄患者治疗前后MMSE、MoCA评分比较
Table 3 Comparison of MMSE and MoCA score of severe internal carotid stenosis in two groups ($\bar{x} \pm s, n=62$)

Group	MMSE score			MoCA score		
	Before treatment	One-year follow-up	<i>t, P</i>	Before treatment	One-year follow-up	<i>t, P</i>
Observation group	23.12±2.45	26.45±2.36	7.708, 0.003	22.35±1.65	24.78±2.14	7.081, 0.005
Treatment group	23.33±2.52	24.12±2.45	0.257, 0.624	22.45±1.74	22.72±1.68	0.879, 0.102
<i>t</i>	0.470	5.393		0.328	5.962	
<i>P</i>	0.452	0.012		0.565	0.010	

2.4 不良事件

随访1年,治疗组发生血管闭塞1例,血管再狭窄3例,新发脑梗塞1例,短暂性脑缺血3例;对照组发生血管闭塞7例,血管再狭窄12例,新发脑梗塞9例,短暂性脑缺血11例。治疗组血管闭塞、血管再狭窄、新发脑梗塞、短暂性脑缺血明显低于对照组(1.61% vs 11.29%, 4.84% vs 19.35%, 1.61% vs 14.52%, 4.84% vs 17.74, $\chi^2=4.810, 6.143, 6.941, 5.153, P<0.05$)。

3 讨论

颈动脉狭窄所致血管性认知障碍是认知功能障碍常见原因,相关研究表明,认知功能障碍与颈动脉狭窄程度密切相关,且随着动脉粥样硬化进展而加重^[10]。颈动脉狭窄患者长期低灌注致使脑代谢障碍,且以延迟记忆力、语言功能、视空间与执行功能等受损为主要特征^[11]。过去20年内,随着药物治疗方案的不断完善,一定程度降低了动脉粥样硬化性缺血卒中的风险,但最佳药物治疗(optimal medical therapy, OMT)并不能预防所有重度有症状颈动脉狭窄患者复发性卒中,也不能直接改变已经形成的血管狭窄^[12],因此寻找手术联合药物治疗方案就成为临床工作者不断探讨的课题。

颈动脉狭窄导致认知功能障碍可能作用机制尚未完全阐明,可能与以下原因有关:①重度颈动脉狭窄使大脑长期处于低灌注状态,神经细胞因缺血缺氧而发生凋亡与神经纤维变性,形成神经功能障碍的病理基础^[13];②低灌注状态可导致脑白质变性(脑缺血重要标志物),导致神经胶质增生、轴突变性等病理变化,破坏神经网络结构^[14];③颈动脉粥样硬化形成微栓子,阻塞远端小血管,

导致短暂性脑缺血与脑隙性脑梗死^[15]。解除颈内动脉狭窄血管重建术对于改善重度颈内动脉狭窄患者认知功能效果值得肯定。相对而言,颈内动脉支架置入术适应范围更广,适合于高位狭窄患者,且具有微创、阻断血流时间短、不损伤颅神经的特点,可有效改善血管狭窄程度,对于无症状性重度颈内血管狭窄患者,可明显缩短头部MRI灌注成像通过时间,改善脑血流灌注^[16]。但也有学者研究认为,尽管颈内动脉支架置入取得了长足的进步,但术后高灌注损伤、微栓子脱落所致围术期卒中等不良事件并发症并未得到有效减少^[17]。石红琴等^[18]通过对200例无症状性重度颈内动脉狭窄患者随机对照研究中,报道颈内动脉支架置入术联合药物治疗组MoCA评分明显高于对照组,本文通过比较两组MMSE评分、MoCA评分,所得结论也支持上述文献观点,而且颈内动脉支架置入术联合药物治疗也可有效降低血管再狭窄、新发脑梗塞等不良事件发生率,提示颈内动脉支架置入术联合药物有助于改善重度颈内动脉狭窄患者认知功能,预防不良事件发生。

为了进一步说明这个问题,本文选择脑血流灌注参数进行比较。既往研究表明,双侧对比相对脑血流灌注参数能够排除患者生理学变化及后处理因素的影响,相对于绝对灌注参数而言,更能增加结果的可靠性。达峰时间(rTTP)是反应血流速度快慢的指标,可以反应脑灌注损伤程度;平均通过时间(rMTT)、脑血容量(rCBV)、脑血流量(rCBF)亦是反应脑灌注损伤的敏感性指标。Wang等^[19]研究认为,颈内动脉狭窄患者脑血流rTTP、rMTT、rCBV、rCBF与认知功能呈明显负相关性,可能与脑组织缺血导致脑血管代偿性扩张、循环阻力下降等因素有关^[20]。本文研究中,随访1年时,治疗组脑血流相对灌注参数均rTTP、rMTT、

rCBV、rCBF明显低于对照组,与MMSE评分、MoCA评分有良好的匹配性。

本文研究结果表明,颈内动脉支架置入术联合药物治疗有助于改善重度颈内动脉狭窄患者脑

血流灌注,提高认知功能,预防不良事件的发生。本文研究的局限性在于缺乏对联合治疗可能作用机制的深入分析,也未对认知功能相关指标进行分解,这均需要后续研究中去不断完善。

参考文献

- [1] Mansoor AH, Mujtaba MT, Silver B. Antiplatelet therapy to prevent recurrent stroke: Three good options [J]. *Cleve Clin J Med*, 2013, 80(12): 787-795.
- [2] 石国美,周俊山,刘宇恺,等. 颈动脉支架置入术和内膜剥脱术对颈动脉重度狭窄患者认知功能影响的对比研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(9): 772-775
Shi GM, Zhou JS, Liu YK, et al. Effect of carotid artery stenting and carotid endarterectomy on cognitive function in patients with severe carotid artery stenosis [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(9): 772-775.
- [3] 祖国友,苏克江. 对重度有症状颈动脉狭窄患者单纯强化药物也已足够吗? [J]. *国际血管病杂志*, 2015, 23(6): 474-480.
Zu GY, Su KJ. Is intensive medical therapy alone enough in patients with severe symptomatic carotid stenosis? [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2015, 23(6): 474-480.
- [4] Chaturvedi S. Aggressive medical therapy alone is adequate in certain patients with severe symptomatic carotid stenosis [J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2957-2958.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南 [J]. *中华血管外科杂志*, 2017, 2(2): 78-84.
Vascular surgery group. Chinese Medical Association. Chinese Vascular Surgery Congress. Guidelines for the diagnosis and treatment of carotid stenosis [J]. *Chin J Vasc Surg*, 2017, 2(2): 78-84.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
Cerebral vascular group. Chinese Society of Neurology. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2010 [J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(2): 146-153.
- [7] 杜娟,蔡艺灵,吴铮,等. 无症状单侧颈内动脉重度狭窄患者认知功能障碍与脑血流灌注的改变 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(12): 625-630.
Du J, Cai YL, Wu Z, et al. Changes of cognitive impairment and cerebral perfusion in patients with asymptomatic severe unilateral internal carotid stenosis [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2015, 12(12): 625-630.
- [8] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [9] Wong GK, Ngai K, Lam SW, et al. Validity of the montreal cognitive assessment for traumatic brain injury patients with intracranial hemorrhage [J]. *Brain Inj*, 2013, 27(4): 394-398.
- [10] Ortega G, Alvarez B, Quintana M, et al. Asymptomatic carotid stenosis and cognitive improvement using transcervical stenting with protective flow reversal technique [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 47(6): 585-592.
- [11] 刘改壮. 脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与神经功能损伤、动脉粥样硬化程度的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(14): 2014-2016, 2020.
Liu GZ. Correlation of serum homocysteine levels with nerve injury and atherosclerosis in patients with stroke [J]. *J Hainan Med Univ*, 2017, 23(14): 2014-2016, 2020.
- [12] Alcocer F, Novak Z, Combs BR, et al. Dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) is associated with increased all-cause mortality after carotid revascularization for asymptomatic carotid disease [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(4): 950-955.
- [13] 蔡瑞兴,夏范蕾,薛孟周. 血管内支架成形术对严重颈动脉狭窄所致的短暂性脑缺血患者临床疗效、术后并发症及预后的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(4): 588-590.
Cai RX, Xia FL, Xue MZ. Effect of endovascular stent angioplasty on the clinical outcome, postopera-

- tive complications and prognosis of patients with transient ischemic attack caused by severe carotid stenosis [J]. *Chin J Thromb Hemos*, 2017, 23(4): 588-590.
- [14] Sakai N, Yamagami H, Matsubara Y, et al. Prospective registry of carotid artery stenting in Japan—investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1374-1384.
- [15] 石玉良, 杨玉先, 魏统国, 等. 颈内动脉狭窄血管内支架置入术对缺血性病患者血管内皮功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(14): 12-15.
- Shi YL, Yang YX, Wei TG, et al. Effects of endovascular stent implantation on vascular endothelial function in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. *China Pract Nerv Dis*, 2016, 19(14): 12-15.
- [16] Malowidzka - Serwinska M, Zabicka M, Witkowski A, et al. Brain perfusion evaluated by perfusion-weighted magnetic resonance imaging before and after stenting internal carotid artery stenosis in asymptomatic and symptomatic patients [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2015, 49(6): 412-420.
- [17] Altinbas A, van Zandvoort MJ, van den Berg E, et al. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: A randomized comparison [J]. *Neurology*, 2011, 77(11): 1084-1090.
- [18] 石红琴, 蔡艺灵, 杜娟, 等. 无症状性颈内动脉重度狭窄患者支架置术与药物治疗的对比研究 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(13): 623-628, 633.
- Shi HQ, Cai YL, Du J, et al. Comparative study of stenting and drug treatment in patients with asymptomatic severe internal carotid stenosis [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2016, 13(13): 623-628, 633.
- [19] Wang Q, Zhou M, Zhou Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral reperfusion and cognitive function in patients with high grade carotid stenosis: A perfusion weighted magnetic resonance imaging study [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(1): 5-12.
- [20] 纪蒙, 王伟, 胡文立. 颅内自膨式支架 Enterprise 治疗缺血性脑卒中颈内动脉狭窄的远期效果: 随机对照临床试验方案 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(34): 5070-5075.
- Ji M, Wang W, Hu WL. Long-term effects of Enterprise self-expanding intracranial stent implantation in the treatment of carotid artery stenosis in patients with ischemic stroke: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2016, 20(34): 5070-5075.

(编辑 孙慧兰)