

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.017
文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0091-06

临床研究·论著

重组人生长激素联合心理干预治疗特发性矮小症患儿的疗效及机制研究

步佳霖, 温丙友, 姚玲

(天津市第五中心医院 儿内科, 天津 300450)

摘要: **目的** 研究重组人生长激素(rhGH)联合心理干预治疗特发性矮小症患儿的疗效及机制。**方法** 选取2016年1月—2019年1月天津市第五中心医院收治的90例特发性矮小症患儿, 将其随机分为观察组和对照组, 每组45例。两组患儿实施相同的常规治疗。在此基础上, 对照组患儿行rhGH治疗; 观察组患儿行rhGH联合心理干预。在两组患儿治疗干预前后, 评价患儿心理及情绪状态, 调查rhGH治疗的依从性, 检测生长指标[身高、身高标准差积分(Ht SDS)、生长速度(GV)、预测成年身高(PAH)]、骨代谢指标[血清骨钙素(OC)和25羟基维生素D[25(OH)D]]和胰岛素生长因子-1(IGF-1)。**结果** 两组患儿HAMA、情绪稳定性评分在不同时间、不同组间及变化趋势上有差异($P < 0.05$)。治疗3个月、6个月, 两组患儿rhGH治疗依从性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 但治疗9个月、12个月, 观察组rhGH治疗依从性高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后身高、Ht SDS、GV、PAH的差值大于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后OC、25(OH)D、IGF-1的差值大于对照组($P < 0.05$)。**结论** rhGH联合心理干预能有效提高特发性矮小症患儿的临床疗效, 其原因可能与心理干预可有效改善患儿不良心理, 提高rhGH治疗依从性及改善骨代谢、IGF-1水平有关。

关键词: 特发性矮小症; 重组人生长激素; 心理干预; 依从性; 骨代谢; 儿童

中图分类号: R725.8

文献标识码: A

Effect of rhGH combined with psychological intervention on children with idiopathic short stature and its mechanism

Jia-lin Bu, Bing-you Wen, Ling Yao

(Department of Pediatrics, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of recombinant human growth hormone (rhGH) combined with psychological intervention on children with idiopathic short stature and to investigate its mechanism. **Methods** A total of 90 children with idiopathic short stature in our hospital from January 2016 to January 2019 were randomly divided into observation group and control group, with 45 cases in each group. All the children were given conventional therapies, based on which the control group was treated with rhGH alone while the observation group was treated with combined rhGH and psychological intervention. Before and after the treatment, the psychological and emotional states of the two groups of children were evaluated, the rhGH treatment compliance was investigated, and the growth indicators [height, height standard deviation score (Ht SDS), growth velocity (GV), predicted adult height (PAH)], bone metabolic indicators [serum osteocalcin (OC), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]] and insulin growth factor-1 (IGF-1) were detected. **Results** The scores of Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and emotional stability of children differed between the two groups and altered at different time points with distinct change trends

收稿日期: 2021-04-18

($P < 0.05$). There was no difference in rhGH treatment compliance between the two groups at 3 and 6 months after the treatment ($P > 0.05$). However, at 9 and 12 months following the treatment, rhGH treatment compliance was higher in the observation group ($P < 0.05$). The differences of height, Ht SDS, GV and PAH before and after treatment were greater in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). Besides, the differences of OC, 25(OH)D and IGF-1 before and after treatment were also greater in the observation group ($P < 0.05$).

Conclusions On the basis of rhGH treatment, combined with psychological intervention can effectively enhance the clinical efficacy of idiopathic short stature in children. The mechanism may be related to the improvement in children's mental health, rhGH treatment compliance, bone metabolism, and IGF-1 level.

Keywords: idiopathic short stature; rhGH; psychological intervention; treatment compliance; bone metabolism; children

特发性矮小症是在遗传、环境、饮食、运动等因素共同作用下引发的一组以生长激素水平正常,不伴有潜在病理状态,身材矮小为主要特征的临床常见病。最新的调查数据显示,全球将近2%儿童患有矮小症,而中国矮小症发病率为3%^[1]。2003年,美国食品药品监督管理局批准将生长激素用于ISS患儿的治疗,而近年来随着重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)临床应用经验的大量累积,获准采用rhGH治疗的病种逐渐增多,其在ISS临床治疗中的应用日益广泛^[2]。然而,在长期的临床实践中,患儿较低的治疗依从性一直是制约rhGH临床疗效的重要因素。而心理干预对提高特发性矮小症患儿rhGH治疗依从性及治疗效果具有重要作用。人体的生长是一个涉及心理、环境、代谢、激素等多因素参与的复杂生物过程,心理作为主宰机体动力系统的基础,对其进行有效的干预对改善机体代谢,调节激素分泌和骨代谢,提高rhGH疗效有重要的意义^[3]。骨钙素(Osteocalcin, OC)是由成骨细胞合成和分泌的非胶原骨基质蛋白,在骨骼的发育中发挥重要作用;25羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是维生素D在体内的主要存在形式,王慧燕等^[4]研究指出,特发性矮小症患儿血清25(OH)D水平低于正常身材儿童,认为维生素D的不足可能是影响特发性矮小症患儿骨代谢的重要因素。故本研究选择OC、25(OH)D为骨代谢指标予以临床观察,探讨在rhGH的基础上联合心理干预在患儿临床治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年1月—2019年1月天津市第五中心

医院收治的90例特发性矮小症患儿为研究对象。其中,特发性矮小症诊断标准参照中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的《矮身材儿童诊治指南》^[5]。儿童焦虑状态医学判定标准参照焦虑性情绪障碍筛查表,当量表评分 ≥ 23 分时,考虑有焦虑障碍的发生。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患儿家属自愿签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合临床诊断者;②年龄6~15岁;③能配合完成临床随访及调查者。

1.2.2 排除标准 ①有精神障碍及智力发育低下;②合并糖尿病、甲状腺疾病者及严重心肝肺肾脑等重要脏器疾病;③入院近2周内维生素D、钙磷制剂药物治疗史;④对本研究治疗药物过敏。

1.3 临床分组

采用随机数字表法将90例患儿分为观察组和对照组,每组45例。两组患儿性别、年龄、骨龄、体重指标(BMI)、焦虑状态发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.4 方法

根据《矮身材儿童诊治指南》^[5]相关内容,对两组患儿中实施相同的常规治疗,包括饮食指导、营养支持、运动调节、睡眠指导等。在常规治疗的基础上,对照组患儿行rhGH(安徽安科生物工程股份有限公司,批准文号:国药准字S20093035)治疗,即患儿睡前1h皮下注射rhGH 0.15 IU/kg,1次/d,疗程12个月。观察组患儿行rhGH联合心理干预, rhGH治疗方案同对照组。心理干预方案:由心理学医师与治疗医师共同组成心理干预小组,通过沟通、调查等方式在了解患儿生活环境、行为习惯、心理状态、社会/家庭支持及认知特点的基础上开展

表 1 两组患儿一般资料比较 ($n=45$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	骨龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	焦虑状态 例(%)
观察组	25/20	11.24 $\pm$ 1.42	11.06 $\pm$ 1.35	17.53 $\pm$ 0.78	39/86.67
对照组	24/21	11.38 $\pm$ 1.50	11.89 $\pm$ 1.29	17.60 $\pm$ 0.82	38/84.44
χ^2/t 值	2.172	1.291	1.623	2.175	2.023
P 值	0.952	0.892	0.873	0.936	0.934

针对性的心理干预措施。①心理认知干预。予以每位患儿及家属“一对一”认知教育活动,以通俗易懂、专业科学的方式向其介绍矮小症病生理知识、治疗方法及效果,以及保持健康心理及稳定情绪对疾病治疗的积极作用等,帮助每位患儿及家属建立完善的知识体系,以促进其正确对待疾病。同时通过对患儿心理特点的分析,了解其产生错误认知致焦虑、抑郁心理的原因,并采取认知矫正、心理引导等方法改善其心理状态。②心理行为干预。通过对患儿言谈举止、行为表现、生活习惯等的观察,了解其产生自卑、抑郁、焦虑、暴躁等不良心理活动,以及不良心理活动造成的孤僻、独处等不良心理行为的原因,并通过家庭支持、社交引导、环境疗法等方式帮助患儿建立良好的心境,完善的心理行为方式和结构,促进心理健康^[6]。③疾病自我管理水平干预。疾病的自我管理是调动患儿机体能动性 & 自觉采纳有益疾病康复的认知行为方式的重要体现。心理干预方案通过安排康复病例现身说法,引导患儿及家属以乐观积极地心态面对疾病;并在指导其认识疾病自我管理重要性的基础上,促进患儿及家属积极参与疾病治疗的管理中,提高疾病治疗及康复的信心,进而改善不良心理及情绪^[7]。心理干预方案实施时间:实施第 1~6 个月,2 次/月,2 h/次;实施第 7~12 个月,1 次/月,2 h/次。同时,两组患者治疗期间均不使用其他与该病相关的药物或治疗方案。

1.5 观察指标

1.5.1 心理及情绪状态 于两组患儿治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月,采用汉密顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评价焦虑心理,总分 0~56 分,分值越高表示焦虑心理越严重;同时采用艾森克人格情绪稳定性分量表评价情绪状态,总分 0~12 分,分值越高表示情绪越不稳定^[8]。

1.5.2 rhGH 治疗依从性 两组患儿行 rhGH 治疗

期间,给每位患儿家属发放 rhGH 治疗依从性调查表,要求家属对患儿 rhGH 每日治疗信息进行记录,包括用药时间、用量记录、用药次数等。并于两组患儿治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月,通过调查评价并统计患儿行 rhGH 治疗的依从性。依从性判定标准:患儿遵医嘱服药,无私自停药现象,漏针数量 ≤ 3 针。

1.5.3 生长指标 两组患儿治疗前及治疗后 12 个月分别予以生长指标检测,包括身高、身高标准差积分(height standard deviation scores, Ht SDS)、生长速度(growth velocity, GV)、预测成年身高(predicted adult height, PAH)。检测过程中身高取固定身高测量仪 3 次净身高测量的平均值, $\text{Ht SDS} = (\text{实际身高值} - \text{同性别年龄正常评价身高参考值}) / \text{同性别年龄正常评价身高参考值的标准差}$ 。

1.5.4 骨代谢指标和胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1) 两组患儿治疗前及治疗后 12 个月,采集清晨空腹静脉血 3 ml,于恒温水浴箱中静置 1 h(不抗凝),3 000r/min 离心 10 min,离心半径 3 cm,取上层清液置于 -70°C 冰箱冷冻保存。骨代谢指标包括血清 OC 和 25(OH)D。OC 采用化学发光免疫夹心法检测,25(OH)D 采用化学发光免疫竞争法检测,IGF-1 采用化学发光法检测。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿心理状态变化

两组治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、

12 个月的 HAMA 评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点 HAMA 评分有差异($F=21.434, P=0.000$);②两组 HAMA 评分有差异($F=14.563, P=0.000$);③两组 HAMA 评分变化趋势有差异($F=9.654, P=0.005$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后 HAMA 评分比较 ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
观察组	20.52 ± 2.14	18.26 ± 2.03	13.28 ± 1.78	10.21 ± 1.55	10.16 ± 1.34
对照组	20.39 ± 2.05	19.58 ± 1.79	17.77 ± 1.28	18.47 ± 1.42	16.37 ± 1.41

2.2 两组患儿情绪状态变化

两组治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、9 个月、12 个月的情绪稳定性评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点情绪稳定性评分有差异($F=18.665, P=0.000$);②两组情绪稳定性评分有差异($F=13.458, P=0.000$);③两组情绪稳定性评分变化趋势有差异($F=14.665, P=0.000$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后情绪稳定性评分比较 ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
观察组	8.37 ± 1.21	7.25 ± 1.15	4.06 ± 0.87	3.45 ± 0.32	3.21 ± 0.41
对照组	8.40 ± 1.15	7.33 ± 1.18	7.11 ± 1.19	6.57 ± 1.20	6.64 ± 1.03

2.3 两组患儿 rhGH 治疗依从性比较

治疗后 3 个月、6 个月,两组患儿 rhGH 治疗依从性比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但治疗后 9 个月、12 个月,两组患儿 rhGH 治疗依从性比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组高于对照组。见表 4。

表 4 两组患儿 rhGH 治疗依从性比较 [$n=45$, 例(%)]

组别	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 12 个月
观察组	45(100.00)	41(91.11)	40(88.89)	39(86.67)
对照组	43(95.56)	40(88.89)	27(60.00)	22(48.89)
χ^2 值	1.824	2.017	7.453	8.283
P 值	0.972	0.911	0.025	0.016

2.4 两组患儿生长指标的变化

两组患儿治疗前后身高、Ht SDS、GV、PAH 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组大于对照组。见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后生长指标的差值比较 ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	身高/cm	Ht SDS	GV/(cm/y)	PAH/cm
观察组	15.13 ± 13.52	1.28 ± 0.25	6.08 ± 1.45	8.13 ± 2.16
对照组	6.71 ± 12.53	0.53 ± 0.24	2.66 ± 0.85	4.47 ± 1.76
t 值	6.464	7.462	8.464	6.471
P 值	0.012	0.008	0.002	0.013

2.5 两组患儿骨代谢指标的变化

两组治疗前后 OC、25(OH)D、IGF-1 的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组大于对照组。见表 6。

表 6 两组患儿治疗前后骨代谢指标的差值比较 ($n=45, \text{ng/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	OC	25(OH)D	IGF-1
观察组	65.95 ± 7.21	5.18 ± 1.32	174.01 ± 21.33
对照组	32.33 ± 5.15	0.12 ± 0.02	57.96 ± 10.43
t 值	8.112	9.112	9.648
P 值	0.009	0.002	0.000

3 讨论

近年来,随着国内外临床医学对特发性矮小症病理学机制研究的不断深入及治疗药物的不断研发, rhGH 凭借其疗效佳、安全性好、副作用少等优点成为国际公认的治疗特发性矮小症的有效药物。然而在长期的临床实践中,人们往往过于重视矮小症对儿童生理的影响,而忽略了疾病本身对儿童心理产生的应激刺激。乔建敏等^[9]研究指出> 90% 矮小症患者存在自卑、抑郁等心理障碍。特发性矮小症患者容易出现不良心理,并影响临床治疗效果。

本研究结果表明在 rhGH 药物主导治疗的基础上,联合心理干预治疗可有效提高临床疗效。其

原因可能为联合心理干预治疗可有效提高患儿rhGH治疗的依从性。有研究指出,50%初始治疗患儿心理障碍严重,33%患儿3个月内停药,>50%患儿漏针情况严重,而高达90%患儿用药时间<12个月^[10]。《矮身材儿童诊治指南》^[5]指出,生长激素的治疗疗程与效果密切相关,疗程越长,身高改善效果越好,且生长激素的连续使用对终身身高的改善效果最大,但矮小症患儿用药依从性一直是影响疗效的重要因素。本研究中,治疗后9个月和12个月,观察组患儿rhGH治疗依从性均高于对照组,即联合心理干预可有效改善患儿心理、情绪状态的改善及疾病管理水平,从而提高rhGH治疗的依从性,进而提高临床疗效。颜惠萍等^[11]研究显示,rhGH联合心理干预治疗矮小症患儿不仅可以缓解患儿的焦虑心理、稳定情绪,而且利于提高用药依从性,进而提高整体疗效,与本研究结果一致。

联合心理干预治疗可有效提高患儿骨代谢和IGF-1。骨代谢与骨骼的发育、生长和成熟均密切相关,在特发性矮小症的发生、发展机制中发挥了重要作用^[12-14]。在骨代谢指标中,OC在骨基质矿化过程中由成骨细胞合成的非胶原蛋白,是反映骨形成的特异性指标^[15];25(OH)D则是对骨生长进行反映的重要指标,可通过促进骨前体细胞的分化、增值而促进骨生长^[16]。本研究中,观察组患儿骨代谢改善效果优于对照组,提示心理干预可发挥改善患儿骨代谢的作用^[17]。IGF-1是由70个氨基酸组成的单链多肽,具有促进细胞增殖、分化、成熟及介导生长激素的作用,能够发挥促进生长和合成代谢的效果^[18-20]。本研究结果显示,经不同治疗干预后,观察组患者IGF-1指标值均高于对照组,即rhGH联合心理干预治疗可刺激患儿身体释放重组的IGF-1,促进患儿骨骼生长,为身体生长发育提供基础,这可能与联合心理干预可提高患儿rhGH治疗的依从性,进而提高rhGH的疗效有关。

目前心理干预改善骨代谢的作用机制尚未完全明确,但关于该结论的报道颇多。周东风等^[21]研究显示,特发性矮小患儿存在以情绪不稳定、社交障碍、社会退缩等为主要表现的不良心理,但进行针对性心理干预后,患儿血钙、血磷、碱性

磷酸酶、25羟维生素D₃等骨代谢指标明显改善,心理干预可有效加速矮小症患儿体内的骨转换。王彦飞^[22]研究显示,患者经心理治疗后HAMD评分显著降低,可通过对患者血清骨钙素、骨髓细胞骨保护素浓度的调节而改善骨代谢。本研究结果与上述文献报道基本一致,即心理干预治疗对改善特发性矮小症患儿心理状态及骨代谢具有积极的作用,进而提高临床疗效。

综上所述,rhGH联合心理干预能有效提高特发性矮小症患儿的临床疗效,其原因可能与心理干预可有效改善患儿不良心理,提高rhGH治疗依从性及改善骨代谢有关。

参 考 文 献:

- [1] 彭艳,张崇建,王英,等.聚乙二醇重组生长激素治疗特发性矮小症儿童效果及对血清p53及p21waf/cip1表达的影响[J].中国儿童保健杂志,2018,26(6):587-589.
- [2] 胡玲,黎小年.重组人生长激素对特发性矮小症患儿血清Ghrelin及胰岛素样生长因子-1水平的影响[J].中国现代医学杂志,2019,29(15):108-111.
- [3] 陈凌华,赵慧,张素珍,等.矮小症儿童主观生活质量和社会适应能力研究[J].中国儿童保健杂志,2016,24(12):1271-1273.
- [4] 王慧燕,陶洪群,王玲莉,等.矮小症儿童GH激发试验及25-(OH)D水平的调查分析[J].医学研究杂志,2016,45(1):132-134.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.矮身材儿童诊治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(6):428-430.
- [6] 闫培培,杨玲玲,党晓丽.2015~2017年郑州某医院矮小症患者焦虑抑郁状况调查[J].预防医学论坛,2019,25(1):39-41.
- [7] 陈秀芳,冯海英,蔡玲芳,等.重组人生长激素联合心理干预治疗特发性矮小症效果评价[J].中国学校卫生,2018,39(8):1210-1212.
- [8] 陈瑞婕,上官芳芳,闫欣欣,等.儿童分离性焦虑障碍的认知行为治疗效果及影响因素[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(7):436-440.
- [9] 乔建敏,张梅,孙海玲,等.矮小症儿童健康相关生活质量分析[J].中国实用儿科杂志,2017,32(3):220-222.
- [10] 荣月芳,姜琴,徐晓莉,等."快乐成长之家"对矮小症儿童激素替代治疗依从性的影响[J].交通医学,2019,33(2):198-200.
- [11] 颜惠萍,周利,彭榕,等.重组人生长激素联合心理干预治疗矮小症患儿的临床研究[J].中国现代医生,2017,55(9):82-84.
- [12] 刘芳,陈俐君,晏世玲.重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响[J].儿科学杂志,2019,25(6):26-29.
- [13] RASHDAN NABIL A, SIM ALISIA M, CUILIN, et al. Osteocalcin regulates arterial calcification via altered wntsignalling and glucose metabolism[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2019, 16(25): 67-70.

- [14] 赵起仙, 关玉云, 关则想, 等. 重组人生长激素结合心理干预对生长激素缺乏症患者效果的影响[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 173-174.
- [15] 康宁宁, 李静, 吴荣荣, 等. 基因重组人生长激素与辅助综合管理治疗矮小儿童的疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(10): 931-936.
- [16] 王华姨, 高莉莉, 赵彤, 等. 单用 rhGH、GnRHa 及联合应用对青春期早发育特发性矮身材患儿的疗效观察[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(9): 699-702.
- [17] 田志刚. rhGH 治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮身材的疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(13): 87-90.
- [18] 郝亚华, 梁英, 张凡. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 418-419.
- [19] 张燕, 蒋群. rhGH 对青春期特发性矮小症患者生长发育的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(09): 1133-1136.
- [20] 陈俊芬, 张星星. rhGH 联合营养支持治疗特发性矮小症患儿的疗效及对胰岛素样生长因子水平的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(7): 58-60.
- [21] 周东风, 孟浦, 白燕, 等. 生长激素受体基因外显子 10SNPs 相关特发性矮小患儿心理状态分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1501-1503.
- [22] 王彦飞. 抗抑郁剂对抑郁症患者骨密度及骨代谢的影响机制研究[D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2014.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 步佳霖, 温丙友, 姚玲. 重组人生长激素联合心理干预治疗特发性矮小症患儿的疗效及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(20): 91-96.

Cite this article as: BU J L, WEN B Y, YAO L. Effect of rhGH combined with psychological intervention on children with idiopathic short stature and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(20): 91-96.