

论著·临床研究

伏诺拉生加阿莫西林二联与含呋喃唑酮铋剂四联
疗法补救治疗幽门螺杆菌感染研究王鑫,许秀丽,王喆,吴琼,胡益民[△]

(商丘市中心医院消化科,河南商丘 476000)

[摘要] **目的** 探讨伏诺拉生加阿莫西林二联疗法与含呋喃唑酮铋剂四联疗法补救治疗幽门螺杆菌(Hp)感染的疗效及安全性。**方法** 选取2020年12月至2023年6月在该院门诊诊疗且首次治疗失败的120例Hp阳性患者,采用随机数字表法将其分为A、B组,完成治疗及随访分别为58、56例。A组患者给予富马酸伏诺拉生片+阿莫西林胶囊二联疗法,B组患者给予雷贝拉唑+胶体果胶铋胶囊+阿莫西林胶囊+呋喃唑酮四联疗法,2组疗程均为14d。随访记录2组患者的用药依从性及不良反应发生情况,并在根除治疗结束,停药大于4周后行¹³C尿素呼气试验,比较2组患者Hp根除率。**结果** A组患者依从性高于B组,不良反应发生率低于B组,差异均有统计学意义($P=0.014,0.040$);A组54例患者成功根除Hp,B组51例患者成功根除Hp,2组患者按协议根除率及意向治疗根除率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在补救治疗Hp感染方案选择上,伏诺拉生加阿莫西林二联疗法与含呋喃唑酮铋剂四联疗法Hp根除率无明显差异,但前者方案患者依从性较高,不良反应发生率较低,有望成为Hp治疗方案中的更佳选择。

[关键词] 伏诺拉生; 呋喃唑酮; 幽门螺杆菌; 补救治疗; 二联疗法; 四联疗法

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.24.012 中图法分类号:R57

文章编号:1009-5519(2024)24-4197-05

文献标识码:A

Study on the efficacy and safety of vonoprazan plus amoxicillin dual therapy versus
furazolidone-containing bismuth-based quadruple therapy as rescue
treatment for helicobacter pylori infection

WANG Xin, XU Xiuli, WANG Zhe, WU Qiong, HU Yimin[△]

(Department of Gastroenterology, Shangqiu Central Hospital, Shangqiu, Henan 476000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of vonoprazan plus amoxicillin dual therapy versus furazolidone-containing bismuth-based quadruple therapy as rescue treatment for Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** A total of 120 Hp-positive patients who had failed initial treatment and were diagnosed and treated at the outpatient clinic of this hospital between December 2020 and June 2023 were enrolled and randomly divided into groups A and B using a random number table method, with 58 and 56 patients completing treatment and follow-up, respectively. Patients in group A received vonoprazan fumarate tablets plus amoxicillin capsules dual therapy, while patients in group B received rabeprazole, colloidal bismuth pectin capsules, amoxicillin capsules, and furazolidone quadruple therapy. Both groups were treated for 14 days. Follow-up was conducted to record medication adherence and adverse reactions in both groups. The ¹³C urea breath test was performed more than 4 weeks after the end of eradication treatment to compare the Hp eradication rates between the two groups. **Results** Patients in group A had higher adherence and a lower incidence of adverse reactions compared with those in group B, with statistically significant differences ($P=0.014,0.040$). Hp eradication was successfully achieved in 54 patients in group A and 51 patients in group B. There were no statistically significant differences in per-protocol eradication rates and intention-to-treat eradication rates between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In terms of rescue treatment options for Hp infection, there is no significant difference in Hp eradication rates between vonoprazan plus amoxicillin dual therapy and furazolidone-containing bismuth-based quadruple therapy. However, the former regimen has higher patient adherence

作者简介:王鑫(1990—),硕士研究生,主治医师,主要从事幽门螺杆菌感染及相关疾病诊疗工作。 [△] 通信作者, E-mail:386641778@

and a lower incidence of adverse reactions, making it a promising better option for Hp treatment.

[Key words] Von Nora Sheng; Furazolidone; Helicobacter pylori; Remedial treatment; Dual therapy; Quadruple therapy

2020 年全球癌症统计数据显示,2020 年全球胃癌新发病例 108.91 万例,发病率占癌症总发病率的 5.6%,居于第五位;死亡病例 76.88 万例,死亡率占癌症总死亡率的 7.7%,居于第四位。东亚地区男性胃癌发病率为 32.5/10 万,女性胃癌发病率为 13.2/10 万,居于世界首位^[1]。2020 年,我国胃癌发病率为 47.9/10 万,仅次于肺癌,位于第二位;死亡率为 37.4/10 万,仅次于肺癌及肝癌,位于第三位^[2]。有研究表明,幽门螺杆菌(Hp)感染了世界约 50%的人口,且胃癌发病率与其地理变异相关性基本一致^[3]。Hp 感染被认为是非贲门性胃癌的主要原因,大多数的病例归因于这种细菌^[4],根除 Hp 可显著降低胃癌发病风险^[5]。Hp 胃炎京都全球共识提出:Hp 感染者应给予根除治疗,除非有抗衡方面考虑^[6]。国内最新共识《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中推荐,若无根除抗衡因素,证实 Hp 感染应进行根除^[7],目前将 Hp 视为“共生菌”的言论,已难以立足^[8]。本研究通过收集首次治疗失败的 120 例 Hp 阳性患者的临床资料,旨在比较伏诺拉生加阿莫西林二联疗法与含呋喃唑酮铋剂四联疗法补救治疗 Hp 感染的疗效及安全性,以期选择根除 Hp 更佳治疗方案提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月至 2023 年 6 月在本院门诊诊疗且首次治疗失败的 120 例 Hp 阳性患者,其中男 52 例(43.3%),女 68 例(56.7%)。采用随机数字表法将患者分为 A、B 组,各 60 例。纳入标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)既往接受过质子泵抑制剂(PPI)+阿莫西林或甲硝唑或克拉霉素或左氧氟沙星(其中 2 种)+铋剂四联治疗;(3)未接受过含呋喃唑酮治疗方案;(4)2 周内未服用 H₂ 受体阻断剂、PPI 及钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB),1 个月内未服用抗生素、铋剂及具有抗菌作用的中药,¹³C 尿素呼气试验(UBT)阳性;(5)距上次根除 Hp 治疗结束大于 6 个月。排除标准:(1)初治患者;(2)对方案内药物过敏的患者;(3)消化性溃疡活动期患者;(4)有严重心、肝、肾功能异常的患者;(5)恶性肿瘤患者;(6)儿童、孕妇和妊娠期、哺乳期妇女。本研究经本院伦理委员会批准通过[审批号:(2020)伦批第(017)号],研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 A 组患者给予富马酸伏诺拉生片(天津武田药品有限公司)20 mg 每天 2 次口服+阿

莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司)1.0 g 每天 3 次饭后口服二联疗法;B 组患者给予雷贝拉唑(济川药业集团有限公司)20 mg 每天 2 次饭前口服+胶体果胶铋胶囊(山西振东安特生物制药有限公司)200 mg 每天 2 次饭前口服+阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司)1.0 g 每天 2 次饭后口服+呋喃唑酮(天津力生制药股份有限公司)100 mg 每天 2 次饭后口服四联疗法。2 组患者治疗周期均为 14 d。

1.2.2 随访记录 (1)患者的用药依从性。依据患者用药剂量、用药时间与医嘱的一致性,将患者用药依从性分为 3 类:完全依从、部分依从(超过或不足剂量用药、增加或减少用药次数、未遵照医嘱时间用药)、完全不依从(用药剂量及次数无规律、完全不服药、未完成治疗周期)。(2)患者的不良反应。治疗中常见的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹胀、头痛、皮疹等,依据对患者日常工作生活的影响程度将不良反应分为 4 级:无不良反应为没有任何症状;轻度不良反应为有一些症状,但对日常工作生活无影响;中度不良反应为有一些症状,对日常工作生活有一定影响,可坚持服药;重度不良反应为症状较重,无法正常工作生活。(3)患者 Hp 根除情况。根除治疗结束,停药大于 4 周,停药期间未服用 H₂ 受体阻断剂、PPI 及 P-CAB,未服用抗生素、铋剂及具有抗菌作用的中药,空腹行 UBT,记录 Hp 检测结果。Hp 根除率分别采用按协议(PP)根除率、意向治疗(ITT)根除率 2 项指标分析。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,比较采用 Pearson χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 A 组 60 例患者中男 25 例(41.7%),女 35 例(59.3%);年龄 18~69 岁,平均(42.80±12.69)岁;其中 2 例患者失访;B 组 60 例患者中男 29 例(48.3%),女 31 例(51.7%);年龄 19~70 岁,平均(38.85±13.04)岁;其中 4 例患者失访。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 2 组患者依从性比较 A 组患者完全依从性优于 B 组,差异有统计学意义($\chi^2=6.077, P=0.014$),

见表 1。

2.3 2 组患者不良反应发生情况比较 A 组患者不良反应发生率低于 B 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.433, P = 0.040$), 见表 2。

2.4 2 组患者 Hp 根除率比较 A 组患者 PP、ITT 根除率均高于 B 组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者依从性比较[n(%)]

组别	n	完全依从	部分依从	完全不依从
A 组	58	52(89.66) ^a	6(10.34)	0
B 组	56	40(71.43)	16(28.57)	0

注:与 B 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 2 组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	无不良反应	不良反应		
			轻度	中度	重度
A 组	58	49(84.48)	7(12.07) ^a	2(3.45) ^a	0
B 组	56	36(64.29)	14(25.00)	6(10.71)	0

注:与 B 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 2 组 Hp 根除率比较[% (n/n)]

组别	n	PP 根除率	ITT 根除率
A 组	58	93.10(54/58)	90.00(54/60)
B 组	56	91.07(51/56)	85.00(51/60)

3 讨论

随着近些年对 Hp 根除治疗的增加, 传统的根除方案根除率显著下降, 原因主要为抗生素耐药。有研究表明, Hp 对克拉霉素、甲硝唑或左氧氟沙星的耐药率较高, 首次治疗方案中含有以上抗生素者, 补救治疗方案中原则上不再使用, 而 Hp 对阿莫西林、呋喃唑酮或四环素的耐药性较低 ($< 5\%$), 可作为补救治疗方案首选用药^[9-10]。故本研究补救治疗方案选用的是耐药性较低的阿莫西林及呋喃唑酮。

此外, 有效的抑酸药物, 以保障稳定的酸环境亦是根除 Hp 的重要条件。有研究表明, 抗生素最小抑菌浓度 (MIC) 受胃内 pH 影响, pH 值与 MIC 呈负相关, pH 越高则 MIC 越低, 抗生素的稳定性越好, 半衰期越长^[11]。故选用抑酸作用强且稳定的药物, 按时足量给药, 可显著增加 Hp 根除率。一项关于胃内 pH 值对胃酸相关性疾病治疗和复发相关性的研究表明, 24 h 内胃内 pH 值大于或等于 4 的时间 (pH₄ 时间) 越长, 胃酸相关性疾病治疗效果越好, 复发率越低^[12]。因此, pH₄ 时间也被作为抑酸剂效果的评价指标。一项根据 pH₄ 时间评价抑酸剂疗效的研究显示^[13], 每增加一次 PPI 的剂量, pH₄ 时间从大约

10.0 h 线性增加到 15.6 h, 更高的剂量不会进一步增加 pH 值。将 PPI 使用频率增加到每天 2 次, pH₄ 时间将线性增加, 从大约 15.8 h 增加到 21.0 h。每天 3 次 PPI 与每天 2 次 PPI 效果相似。故本研究 B 组选用的 PPI 是常规剂量, 每天 2 次口服。

目前, 用于 Hp 根除治疗的抑酸剂主要有 PPI 和 P-CAB 两类。PPI 是目前使用最多的传统抑酸剂, 其在酸性环境中活化后, 与氢-钾腺苷三磷酸酶 ($H^+ / K^+ - ATP$ 酶) 结合后, H^+ 转移至胃内受阻, 达到抑酸作用^[14]。PPI 主要由 P450 酶 (CYPs) 代谢, 主要发挥作用的是 CYP2C19, CYP2C19 基因具有多态性, 人群中 CYP2C19 表型可分为广泛代谢型、中间代谢型和慢代谢型^[15]。奥美拉唑、兰索拉唑大部分由 CYP2C19 代谢, 故其代谢受 CYP2C19 基因多态性影响大^[16]; 艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体, 主要通过 CYP3A4 代谢, 雷贝拉唑主要为非酶代谢途径, 故其代谢受 CYP2C19 基因多态性影响较小^[17-18]。为降低 CYP2C19 基因多态性对 Hp 根除的影响, 本研究中 B 组选用的 PPI 为雷贝拉唑。

PPI 作为前药, 需在酸性环境活化后才可发挥作用, 因此起效慢, 需用药 3~5 次后才能达到有效酸浓度^[19], 且 PPI 半衰期较短, 大部分 PPI 的半衰期为 0.5~2.0 h, 抑酸不持久, 易产生夜间酸突破现象而影响 Hp 根除^[20], 新型抑酸药物 P-CAB 应运而生, 其在酸性条件或中性条件下均可质子化, 竞争性地与 $H^+ / K^+ - ATP$ 酶结合, 阻断氢-钾交换, 达到抑酸作用^[21]。基于此, PPI 需在餐前口服, 而 P-CAB 不受餐食影响。

有研究结果表明, 伏诺拉生 pH₄ 时间显著长于 CYP2C19 基因多态性影响较小的艾司奥美拉唑和雷贝拉唑, 抑酸作用比 PPI 更持久^[22], 且伏诺拉生主要经 CYP3A4 代谢及非 CYP 酶即磺基转移酶 (SULT2A1) 的非氧化代谢^[23], 其受 CYP2C19 基因多态性影响非常小。

多项研究及荟萃分析表明, 含伏诺拉生的三联方案在根除 Hp 方面, 疗效显著高于传统 PPI 为基础的三联方案, 且在克拉霉素耐药的患者中, 伏诺拉生联合大剂量阿莫西林方案对于 Hp 的根除率可达 94.4%^[24-28]。本研究结果表明, 伏诺拉生加阿莫西林二联疗法与含呋喃唑酮铋剂四联疗法补救治疗 Hp 相比较, Hp 根除率无显著差异, 但前者方案患者依从性较高, 不良反应发生率较低。

相较于传统 PPI, 伏诺拉生具有首剂全效、抑酸作用强、抑酸稳定且持久、无需肠溶剂型、不受餐食和 CYP2C19 基因多态性影响等特点, 伏诺拉生在根除 Hp 治疗中展现出了巨大的前景, 伏诺拉生加阿莫西林二联疗法患者依从性较高, 不良反应发生率较低,

有望成为 Hp 治疗中更佳选择方案。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [3] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.
- [4] PLUMMER M, FRANCESCHI S, VIGNAT J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori[J]. Int J Cancer, 2015, 136(2): 487-490.
- [5] LIOU J M, MALFERTHEINER P, LEE Y C, et al. Asian pacific alliance on helicobacter and microbiota (APAHAM). Screening and eradication of helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. Gut, 2020, 69(12): 2093-2112.
- [6] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Faculty members of kyoto global consensus conference. kyoto global consensus report on helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [7] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303.
- [8] 刘文忠. 幽门螺杆菌是致病菌毋庸置疑[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(6): 393-396.
- [9] SAVOLDI A, CARRARA E, GRAHAM D Y, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1138-1372.
- [10] LIN T F, HSU P I. Second-line rescue treatment of Helicobacter pylori infection: where are we now? [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(40): 4548-4553.
- [11] JI C R, LIU J, LI Y Y, et al. Susceptibility-guided quadruple therapy is not superior to medication history-guided therapy for the rescue treatment of Helicobacter pylori infection: A randomized controlled trial[J]. J Dig Dis, 2020, 21(10): 549-557.
- [12] BELL N J, BURGET D, HOWDEN C W, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease[J]. Digestion, 1992, 51 Suppl 1: 59-67.
- [13] GRAHAM D Y, TANSEL A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(6): 800-808.
- [14] HORI Y, IMANISHI A, MATSUKAWA J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335(1): 231-238.
- [15] DESHPANDE N, V S, V V R K, et al. Rapid and ultra-rapid metabolizers with CYP2C19 *17 polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors[J]. Meta Gene, 2016, 9: 159-164.
- [16] ANDERSSON T, HOLMBERG J, RÖHSS K, et al. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole[J]. Br J Clin Pharmacol, 1998, 45(4): 369-375.
- [17] ABELÖ A, ANDERSSON T B, ANTONSSON M, et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes[J]. Drug Metab Dispos, 2000, 28(8): 966-972.
- [18] MCNICHOLL A G, LINARES P M, NYSSÉN O P, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(5): 414-425.
- [19] JUNGHARD O, HASSAN-ALIN M, HASSELGREN G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the

- maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(7):453-458.
- [20] KROMER W, KRÜGER U, HUBER R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates [J]. *Pharmacology*, 1998, 56(2):57-70.
- [21] ABE K, IRIE K, NAKANISHI H, et al. Crystal structures of the gastric proton pump [J]. *Nature*, 2018, 556(7700):214-218.
- [22] SAKURAI Y, MORI Y, OKAMOTO H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label cross-over study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6):719-730.
- [23] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(4):409-418.
- [24] SUE S, SHIBATA W T U, SASAKI T, et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori* [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(4):686-692.
- [25] TANABE H, YOSHINO K, ANDO K, et al. Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1):29.
- [26] MURAKAMI K, SAKURAI Y, SHIINO M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study [J]. *Gut*, 2016, 65(9):1439-1446.
- [27] DONG S Q, SINGH T P, WEI X, et al. Review: a Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: is superiority an illusion? [J]. *Helicobacter*, 2017, 22(6).
- [28] FURUTA T, YAMADE M, KAGAMI T K A, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Digestion*, 2020, 101(6):743-751.
- (收稿日期:2024-02-15 修回日期:2024-10-23)
-
- (上接第 4196 页)
- dual-energy computed tomography and minimally invasive arthroscopy on knee gouty arthritis, a comparative study [J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1121):20200493.
- [12] PENG S, LIU Y H, LV W M, et al. Deep learning-based artificial intelligence model to assist thyroid nodule diagnosis and management: a multicentre diagnostic study [J]. *LANCET DIGITAL HEALTH*, 2021, 3(4):e250-e259.
- [13] KWAK Y, NGUYEN V H, HÉRIVEAUX Y, et al. Ultrasonic assessment of osseointegration phenomena at the bone-implant interface using convolutional neural network [J]. *J Acoust Soc Am*, 2021, 149(6):4337.
- [14] LEE Y H, WON J H, KIM S, et al. Advantages of deep learning with convolutional neural network in detecting disc displacement of the temporomandibular joint in magnetic resonance imaging [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):11352.
- [15] BEDRIKOVETSKI S, DUDI-VENKATA N N, KROON H M, et al. Artificial intelligence for pre-operative lymph node staging in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1058.
- [16] 张凌烟, 杨川, 卓育敏, 等. 基于深度学习提高经直肠超声诊断前列腺癌效能的研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2022, 31(1):43-49.
- [17] LAN C C, HSIEH M S, HSIAO J K, et al. Deep learning-based artificial intelligence improves accuracy of error-prone lung nodules [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(3):490-498.
- (收稿日期:2024-05-14 修回日期:2024-10-31)