

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.025>

## 加味抑肝散治疗腹泻型肠易激综合征合并焦虑抑郁患者的临床疗效

刘亚丽<sup>1,2</sup>, 郑亮<sup>2</sup>, 陈国华<sup>3</sup>, 李彤<sup>1,2</sup>

(1. 南京中医药大学研究生院, 南京 210023; 2. 南京中医药大学第二附属医院消化科, 江苏省第二中医院, 南京 210000; 3. 南京市高淳中医院外科, 南京 211300)

**[摘要]** 目的: 评价加味抑肝散治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)合并焦虑抑郁患者的临床疗效。方法: 纳入诊断标准的IBS-D合并焦虑抑郁患者, 随机分为治疗组33例(加味抑肝散)与对照组30例(西药组), 通过症状评分、焦虑抑郁评分、IBS专用生活质量量表积分、疗效判定、不良症状量表方面来评估。结果: 治疗组的总体有效率为87.88%, 明显高于对照组(66.67%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组的症状积分、焦虑抑郁评分、生活质量评分均有改善, 其中治疗组在主要症状(腹痛或腹部不适、急躁易怒)、次要症状(两胁胀满、纳呆)、生活质量(烦躁不安、冲突行为、健康忧虑、社会反应)方面明显优于对照组。结论: 加味抑肝散治疗IBS-D合并焦虑抑郁患者临床疗效显著, 且无不良反应, 值得临床推广使用。

**[关键词]** 加味抑肝散; 腹泻型肠易激综合征; 焦虑抑郁

## Clinical effect of Jiawei Yigan Powder in treating patients of diarrhea predominant irritable bowel syndrome with anxiety and depression

LIU Yali<sup>1,2</sup>, ZHENG Liang<sup>2</sup>, CHEN Guohua<sup>3</sup>, LI Tong<sup>1,2</sup>

(1. School of Graduate, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. Department of Digestive, Second Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000; 3. Department of Surgery, Nanjing Gaochun Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211300, China)

**Abstract** **Objective:** Evaluate clinical study of Jiawei Yigan Powder in treating patients of diarrhea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) with anxiety and depression. **Methods:** IBS-D patients with anxiety and depression who were included in the diagnostic criteria were randomly divided into a treatment group with 33 cases (Jiawei Yigan Powder) and a control group with 30 cases (pinaverium bromide tablet). Evaluation through symptom score, anxiety and depression score, the quality of life (IBS-QOL), efficacy evaluation, adverse symptoms scale. **Results:** The overall efficiency of the treatment group was 87.88%, which was significantly higher than the control group (66.67%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Symptoms scores, anxiety and depression scores and IBS-QOL improved in both groups. The treatment group was significantly superior to the control

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-11

通信作者 (Corresponding author): 郑亮, Email: 13915919898@126.com

group in terms of main symptoms (abdominal pain or abdominal discomfort, irritability), secondary symptoms (discomfort of rib, poor appetite), IBS-QOL (irritability, conflicting behavior, health concerns, social responses).

**Conclusion:** The clinical effect of Jiawei Yigan Powder in treating patients of diarrhea predominant irritable bowel syndrome with anxiety and depression was remarkable, and there was no adverse reaction, it was worth clinical promotion.

**Keywords** Jiawei Yigan Powder; diarrhea predominant irritable bowel syndrome; anxiety and depression

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)<sup>[1]</sup>是一种功能性肠病,以腹痛、腹胀或腹部不适为主要症状,排便后症状多改善,常伴有排便习惯(频率和/或性状)的改变,缺乏临床常规检查可发现解释这些症状的器质性病变,临床上以腹泻型(IBS-D)型多见。随着社会节奏加快、生活压力增大,焦虑抑郁患者逐年增多,因此IBS合并焦虑抑郁的患者越来越多。临床上使用加味抑肝散治疗IBS-D合并焦虑抑郁患者,疗效显著。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入在江苏省第二中医院脾胃科门诊及病房明确诊断为IBS-D合并焦虑抑郁患者并符合纳入标准的65例患者。采用随机对照方法,将其分为治疗组33例(加味抑肝散组)与对照组32例(西药组),其中对照组2例脱落,实际30例。治疗组男13例,女20例,年龄(35.06±7.71)岁,病程(19.64±7.87)个月;对照组男14例,女16例,年龄(34.03±8.21)岁,病程(18.83±7.27)个月。两组患者在性别、年龄、病程上均无明显差异( $P>0.05$ )。

纳入标准:符合罗马IV标准中IBS-D诊断及焦虑抑郁量表诊断标准;符合中医中IBS-D肝郁脾虚型诊断标准者;年龄18~65岁;患者自愿参加,依从性好,签署知情同意书。患者实验室检查:生化,血尿粪三大常规及大便细菌培养、隐血,腹部超声,肠镜等检查未见明显异常。

排除标准:1)西医诊断非IBS-D型的IBS或焦虑抑郁量表不符合;2)不符合中医诊断为肝郁脾虚型的泄泻;3)年龄不符合, <18岁或>65岁者;4)病程<6个月;5)肝肾脑等脏器功能差或者肠道有器质性病变者;6)妊娠或哺乳期妇女;7)服用其他药物且对本课题有影响;8)对本课题中药物过敏者;9)有腹部手术史者。

剔除和中止标准:1)受试者治疗过程中服用其他药物或接受其他方式治疗;2)出现严重不良事件,不宜继续接受试验者;3)因各种原因未按

规定完成本治疗观察者,疗程未至,疗效观察记录不完整者,未按规定用药,无法判断疗效或资料不全影响疗效者;4)观察中自然脱落、失访者;5)受试中依从性差,发生严重不良反应并发症者;6)自行退出者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 诊断标准

西医诊断标准<sup>[2]</sup>参考罗马IV诊断标准,最近3个月内,平均发作至少1 d/周的腹痛,且具有如下各项中的2项或2项以上:1)和排便相关;2)发作时伴排便频率的改变;3)发作时伴粪便性状的改变。在诊断前6个月出现症状,最近3个月症状反复发作,且无相应的形态学改变和生化检查的异常。腹泻型(IBS-D)诊断标准:排便糊状便或水样便的比例含25%,且硬粪或干球粪<25%。

采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS),当SAS, SDS评分>50即可诊断焦虑或抑郁<sup>[3]</sup>。

参照2017年肠易激综合征中医诊疗专家共识意见<sup>[4]</sup>,制定相关辨证标准。肝郁脾虚证主症:1)腹痛即泻,泻后痛减;2)急躁易怒;次症:1)两胁胀满;2)纳呆;3)身倦乏力。舌脉:舌淡胖,也可有齿痕,苔薄白,脉弦细。证型:主症2项+次症2项,参照舌脉,即可诊断。

#### 1.2.2 治疗方法

治疗组(中药组):加味抑肝散(炒白芍12 g, 陈皮6 g, 炒白术12 g, 柴胡10 g, 当归10 g, 川芎10 g, 茯苓15 g, 钩藤12 g, 党参15 g, 贯叶金丝桃15 g, 刺五加15 g, 甘草6 g)。加减:肝郁较甚者,加制香附10 g, 合欢皮15 g;肝郁化火者加焦山栀8 g, 炒黄芩10 g;脾阳虚弱者,加炮姜5 g, 制附子8 g, 桂枝10 g;脾虚及肾,肾阳不足,五更泄泻者,加制附子8 g, 补骨脂10 g。每日1剂,煎2次,每次约400 mL, 2次/d,口服。对照组(西药组):匹维溴胺50 mg/次, 3次/d,口服。两组疗程均为4周。

### 1.2.3 疗效评估

症状评分标准参照《中医消化病学诊疗指南》<sup>[5]</sup>及《胃肠疾病中医症状评分表》<sup>[6]</sup>: 主要症状(大便次数、大便性状、腹痛或腹部不适、急躁易怒), 按程度正常、轻、中、重分别计为0, 2, 4, 6分, 次要症状(两胁胀满、纳呆、身倦乏力)按程度正常、轻、中、重分别计为0, 1, 2, 3分。

焦虑抑郁评分: 50~59分为轻度, 60~69分为中度, 70分以上为重度。

IBS专用生活质量( IBS quality of life, IBS-QOL)量表<sup>[7]</sup>, 共包括8个条目, 8个领域: 烦躁不安(1, 6, 7, 9, 10, 13, 16, 30)、冲突行为(3, 18, 19, 22, 27, 29, 31)、身体角色(5, 21, 25, 26)、健康忧虑(4, 15, 31)、饮食限制(11, 23, 28)、社会反应(2, 14, 17, 34)、异性概念(12, 20)和家庭关系(8, 24, 33)。每一方面得分通过转换使其值在0~100范围内, 得分越高生活质量越差。

不良症状量表: 对患者的血尿粪三大常规、生化等指标进行复查, 以及记录患者服药后的不良反应并自制表格。

疗效判定参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>, 尼莫地平法: 疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。痊愈: 疗效指数≥95%, 主要症状、体征消失或基本消失; 显效: 70%≤疗效指数<95%, 主要症状、体征明显改善; 有效: 30%≤疗效指数<70%, 主要症状、体征明显好转; 无效: 疗效指数<30%, 主要症状、体征无明显改善, 甚或加重。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计量

指标以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 治疗前后比较采用配对t检验, 各组计数指标差异的显著性采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后症状评分结果

两组在症状总积分、主要症状总积分、次要症状总积分在治疗后均有下降, 且治疗组明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在主要症状方面, 两组治疗后均改善, 其中在腹痛或腹部不适、急躁易怒方面, 治疗组下降更明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 在次要症状方面, 治疗组治疗后积分均明显下降, 在两胁胀满、纳呆方面明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而对照组只有两胁胀满积分有显著下降(表1~3)。

### 2.2 两组治疗前后焦虑抑郁评分

两组治疗后评分均下降, 且治疗组下降更明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表4)。

### 2.3 两组治疗前后生活质量量表评分

治疗组在治疗后除身体角色外, 其余均明显升高, 对照组除身体角色、社会反应外, 其余治疗后积分均显著升高, 而在烦躁不安、冲突行为、健康忧虑、社会反应方面治疗后积分, 治疗组明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表5)。

### 2.4 两组治疗前后疗效判定

治疗组总有效率(87.88%)明显高于对照组(62.67%), 差异有统计学意义( $\chi^2=4.091$ ,  $P<0.05$ ; 表6)。

表1 两组总积分

Table 1 Total score of the 2 groups

组别	总积分	主要症状总积分	次要症状总积分
对照组			
治疗前	13.23 ± 2.96	9.20 ± 2.55	4.03 ± 1.03
治疗后	7.63 ± 1.52 <sup>△</sup>	4.40 ± 1.33 <sup>△</sup>	3.17 ± 1.085 <sup>△</sup>
治疗组			
治疗前	12.82 ± 3.09	8.30 ± 2.65	4.52 ± 0.91
治疗后	5.82 ± 1.29 <sup>△*</sup>	3.39 ± 1.39 <sup>△*</sup>	2.47 ± 0.792 <sup>△*</sup>

与本组治疗前相比, <sup>△</sup> $P<0.05$ ; 与对照组同期相比, <sup>\*</sup> $P<0.05$ 。

Compared with the group before treatment, <sup>△</sup> $P<0.05$ ; compared with the control group in the same period, <sup>\*</sup> $P<0.05$ .

表2 两组主要症状积分

Table 2 Main symptom scores of the 2 groups

组别	大便性状/分	大便次数	腹痛或腹部不适/分	急躁易怒/分
对照组				
治疗前	1.73 ± 1.14	2.00 ± 1.39	3.40 ± 1.50	2.17 ± 1.02
治疗后	0.93 ± 1.02 <sup>△</sup>	0.73 ± 0.98 <sup>△</sup>	1.40 ± 0.93 <sup>△</sup>	1.33 ± 0.96 <sup>△</sup>
治疗组				
治疗前	1.70 ± 1.24	1.64 ± 1.06	3.03 ± 1.59	1.94 ± 0.93
治疗后	0.91 ± 1.01 <sup>△</sup>	0.91 ± 1.01 <sup>△</sup>	0.85 ± 1.00 <sup>△*</sup>	0.79 ± 0.96 <sup>△*</sup>

与本组治疗前相比, <sup>△</sup>*P*<0.05; 与对照组同期相比, \**P*<0.05。

Compared with the group before treatment, <sup>△</sup>*P*<0.05; compared with the control group in the same period, \**P*<0.05.

表3 两组次要症状积分

Table 3 Secondary symptom scores of the 2 groups

组别	两胁胀满/分	纳呆/分	身倦乏力/分
对照组			
治疗前	1.50 ± 0.51	1.23 ± 0.73	1.10 ± 0.66
治疗后	1.07 ± 0.58 <sup>△</sup>	1.13 ± 0.57	0.97 ± 0.41
治疗组			
治疗前	1.70 ± 0.47	1.36 ± 0.78	1.42 ± 0.71
治疗后	0.67 ± 0.60 <sup>△*</sup>	0.82 ± 0.47 <sup>△*</sup>	0.85 ± 0.49 <sup>△</sup>

与本组治疗前相比, <sup>△</sup>*P*<0.05; 与对照组同期相比, \**P*<0.05。

Compared with the group before treatment, <sup>△</sup>*P*<0.05; compared with the control group in the same period, \**P*<0.05.

表4 两组焦虑抑郁评分

Table 4 Anxiety depression scores of the 2 groups

组别	焦虑/分	抑郁/分
对照组		
治疗前	55.10 ± 2.81	57.50 ± 2.43
治疗后	42.27 ± 2.48 <sup>△</sup>	44.13 ± 1.85 <sup>△</sup>
治疗组		
治疗前	55.55 ± 3.27	56.30 ± 2.79
治疗后	40.24 ± 2.02 <sup>△*</sup>	42.45 ± 2.02 <sup>△*</sup>

与本组治疗前相比, <sup>△</sup>*P*<0.05; 与对照组同期相比, \**P*<0.05。

Compared with the group before treatment, <sup>△</sup>*P*<0.05; compared with the control group in the same period, \**P*<0.05.

表5 两组IBS-QOL积分

Table 5 IBS-QOL Scores of the 2 groups

组别	烦躁不安/分	冲突行为/分	身体角色/分	健康忧虑/分	饮食限制/分	社会反应/分	异性概念/分	家庭关系/分
对照组								
治疗前	55.00 ± 1.72	57.17 ± 1.53	71.33 ± 1.18	46.20 ± 2.27	49.87 ± 1.70	63.33 ± 3.02	80.57 ± 1.74	66.93 ± 5.25
治疗后	63.23 ± 2.01 <sup>△</sup>	64.20 ± 1.94 <sup>△</sup>	71.87 ± 1.46	54.80 ± 2.0 <sup>△</sup>	52.60 ± 2.04 <sup>△</sup>	63.87 ± 2.71	83.93 ± 3.01 <sup>△</sup>	70.63 ± 6.50 <sup>△</sup>
治疗组								
治疗前	54.03 ± 2.14	56.39 ± 1.69	70.70 ± 1.88	47.33 ± 2.51	50.55 ± 2.23	63.36 ± 3.02	80.09 ± 1.76	67.82 ± 4.22
治疗后	66.06 ± 2.08 <sup>△*</sup>	67.73 ± 1.86 <sup>△*</sup>	72.36 ± 1.64	64.97 ± 2.04 <sup>△*</sup>	52.06 ± 2.05 <sup>△</sup>	68.91 ± 1.16 <sup>△*</sup>	85.18 ± 3.43 <sup>△</sup>	73.58 ± 5.21 <sup>△</sup>

与本组治疗前相比, <sup>△</sup>P<0.05; 与对照组同期相比, \*P<0.05。

Compared with the group before treatment, <sup>△</sup>P<0.05; compared with the control group in the same period, \*P<0.05.

表6 两组疗效比较

Table 6 Comparison of efficacy between the 2 groups

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	30	2	5	13	10	66.67
治疗组	33	3	9	17	4	87.88*

\*P<0.05.

## 2.5 不良反应

两组在治疗过程中未见明显不良反应。

## 3 讨论

IBS是一种功能性肠病,其在北美洲的发病率为12%,南美洲发病率为21%,东南亚发病率为7%<sup>[9]</sup>。在美国、加拿大、以色列,女性发病率较高,是男性的1.5~2倍,而亚洲IBS发病率无明显的性别差异。在中国,一项Meta分析<sup>[10]</sup>提示:IBS总患病率为6.5%,以中青年多见,而焦虑、抑郁、女性、肠道感染史是中国人IBS发病的危险因素。目前对于IBS的治疗无特效药物,匹维溴铵是一种选择性钙通道的拮抗剂,为临床上治疗IBS常用的抗痉挛药物,可改善患者腹痛、腹泻等症状。

IBS-D在中医中隶属于“泄泻”“下利”“腹痛”等范畴。《医方考》中曾曰:“泻责之于脾,痛责之于肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻”。此病多因情绪波动、精神紧张、饮食失宜、外邪侵袭等所致,湿邪、风邪是其主要的致病因素,基本病机为肝脾失调,脾虚湿盛,病位在肠,病脏在脾,与肝肾相关。

抑肝散出自《仁斋直指方》,阐明于《保婴撮要》,方由软柴胡、甘草、川芎、当归、白

术(炒)、茯苓、钩藤等组成,功用为抑肝健脾,清热解痉。郑亮教授根据多年的临床经验,在抑肝散基础上加上党参、刺五加、贯叶金丝桃、甘草,方中党参、白术苦甘而温,补脾燥湿以治土虚;茯苓健脾和胃,防木病及土而生痰湿;陈皮辛苦而温,理气燥湿,醒脾和胃;白芍酸寒,与甘草相配,柔肝缓急止痛,与白术相配,于土中泻木;柴胡、刺五加、贯叶金丝桃疏肝化郁;当归养血柔肝;钩藤清热平肝,泄肝内相火;配伍川芎活血祛瘀、行气开郁、止痛,兼作佐使之用,炙甘草调和诸药。其中刺五加、贯叶金丝桃为郑教授经验用药,其亦为舒肝解郁胶囊主要成分,临床上可应用于消化系统疾病合并焦虑抑郁患者<sup>[11]</sup>。

本研究随机分成加味抑肝散(治疗组)与匹维溴铵(对照组)两组,治疗后治疗组的总体有效率为87.88%,明显高于对照组(66.67%)。两组的症状积分、焦虑抑郁评分、生活质量均有改善,其中治疗组在主要症状(腹痛或腹部不适、急躁易怒)、次要症状(两胁胀满、纳呆)、生活质量(烦躁不安、冲突行为、健康忧虑、社会反应)方面明显优于对照组,因此,加味抑肝散治疗IBS-D合并焦虑抑郁患者临床疗效显著,且无明显不良反应,值得临床推广使用。



## 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(5): 299-312.  
Collaborative Group of Gastrointestinal Functional Diseases, Society of Digestive Diseases, Chinese Medical Association, Group of Gastrointestinal Dynamics. Expert consensus on irritable bowel syndrome in China (Shanghai, 2015)[J]. Chinese Journal of Digestion 2016, 36(5): 299-312.
- Brian E. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2016, 150(5): 1393-1407.
- Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, et al. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients[J]. Psychiatr Danub, 2015, 27(1): 31-37.
- 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.  
ZHANG Shengsheng, WEI Wei, YANG Jianqin. Consensus of Chinese medicine diagnosis and treatment experts on irritable bowel syndrome (2017)[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 58(18): 1614-1620.
- 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 90-94.  
LI Qiangou, ZHOU Xuewen, SHAN Zhaowei. Chinese medicine digestive disease diagnosis and treatment guide[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2006: 90-94.
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 胃肠疾病中医症状评分表[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 66-68.  
Committee of Diseases of Digestive System of China Association of Traditional Chinese and Western Medicine. Gastrointestinal disease Chinese medicine symptom score table[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2011, 19(1): 66-68.
- 陈晓敏, 周福生. 生存质量量表对肠易激综合征疗效评价的思考[J]. 中医药学刊, 2005, 23(11): 2031-2033.  
CHEN Xiaomin, ZHOU Fusheng. Reflections on evaluation of effect of Quality of Life Scale on irritable bowel syndrome[J]. Study Journal of Traditional Chinese Medicine, 2005, 23(11): 2031-2033.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指南原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 364-366.  
ZHENG Xiaoyu. Principles for Clinical research of new Chinese medicine (trial)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Publishing House, 2002: 364-366.
- Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. JAMA, 2015, 313(9): 949-958.
- 张璐, 段丽萍, 刘懿萱, 等. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素Meta分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(12): 969-975.  
ZHANG Lu, DUAN Liping, LIU Yixuan. Meta-analysis of the prevalence and related risk factors of irritable bowel syndrome in Chinese population[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2014, 53(12): 969-975.
- 王建荣, 林茂松, 陈振林, 等. 疏肝解郁胶囊治疗功能性消化不良合并焦虑抑郁状态的临床疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(6): 1074-1076.  
WANG Jianrong, LIN Maosong, CHEN Zhenlin, et al. Treatment of functional dyspepsia with anxiety and depression by Shugan Jieyu capsule[J]. Journal of International Psychiatry, 2017, 44(6): 1074-1076.

**本文引用:** 刘亚丽, 郑亮, 陈国华, 李彤. 加味抑肝散治疗腹泻型肠易激综合征合并焦虑抑郁患者的临床疗效[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(11): 2447-2452. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.025

**Cite this article as:** LIU Yali, ZHENG Liang, CHEN Guohua, LI Tong. Clinical effect of Jiawei Yigan Powder in treating patients of diarrhea predominant irritable bowel syndrome with anxiety and depression[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(11): 2447-2452. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.025