

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.010

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.010>

经皮冠状动脉介入术后使用泮托拉唑对双联抗血小板药物所致消化道损伤的预防效果

王志英¹, 陈倩², 刘山秀³

(1. 青岛市市立医院西院区消化内科, 青岛 266000; 2. 青岛市市立医院西院区体检中心, 青岛 266000;
3. 青岛市第六人民医院消化内科, 青岛 266000)

[摘要] 目的: 探讨经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后使用泮托拉唑对双联抗血小板药物所致消化道损伤的预防效果。方法: 回顾性分析2016年5月至2019年8月在青岛市市立医院接受PCI治疗并成功随访 ≥ 12 个月的142例冠心病患者相关资料, 依据PCI术后是否使用泮托拉唑, 分为常规组(阿司匹林+氯吡格雷, $n=68$)与研究组(阿司匹林+氯吡格雷+泮托拉唑, $n=74$)。对两组抗血小板效果、消化道损伤事件和心血管不良事件进行比较, 并分析发生消化道损伤的影响因素。结果: 两组血小板聚集率、心血管事件发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 研究组PCI术后12个月消化道损伤发生率低于常规组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。PCI术后服用双联抗血小板药物发生消化道损伤的危险因素包括吸烟史、消化性溃疡史、肾功能不全, 联用泮托拉唑是其保护因素($OR=0.382$, $95\%CI: 0.134\sim 0.768$, $P<0.05$)。结论: PCI术后服用双联抗血小板药物时联用泮托拉唑, 能有效预防消化道损伤发生, 且不影响抗血小板效果和增加心血管事件风险。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术; 双联抗血小板药物; 消化道损伤; 泮托拉唑; 预防; 心血管不良事件

Preventive effect of pantoprazole on gastrointestinal injury induced by dual antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention

WANG Zhiying¹, CHEN Qian², LIU Shanxiu³

(1. Department of Gastroenterology, West Hospital of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000; 2. Physical Examination Center, Xiyuan District of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000; 3. Department of Gastroenterology, Sixth People's Hospital, Qingdao 266000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the preventive effect of pantoprazole on gastrointestinal injury induced by dual antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** The data of 142 patients with coronary heart disease who received PCI Treatment in our hospital from May 2016 to August 2019 and were followed up for more than 12 months were retrospectively analyzed. According to whether or not pantoprazole was used after PCI, they were divided into a conventional group (aspirin + clopidogrel) of 68 cases and a study

收稿日期 (Date of reception): 2021-03-21

通信作者 (Corresponding author): 刘山秀, Email: 1214322425@qq.com

group (aspirin + clopidogrel + pantoprazole) of 74 cases. The antiplatelet effect, gastrointestinal injury events and cardiovascular adverse events were compared between the 2 groups, and the influencing factors of gastrointestinal injury were analyzed. **Results:** There was no significant difference in platelet aggregation rate and incidence of cardiovascular events between the 2 groups ($P>0.05$). The incidence of digestive tract injury in the study group 12 months after PCI was lower than that in the conventional group ($P<0.05$). The risk factors of gastrointestinal injury after PCI were smoking history, peptic ulcer history and renal insufficiency. Pantoprazole was the protective factor (OR=0.382, 95%CI: 0.134–0.768, $P<0.05$). **Conclusion:** Pantoprazole combined with dual antiplatelet drugs after PCI can effectively prevent gastrointestinal injury, and does not affect the antiplatelet effect and increase the risk of cardiovascular events.

Keywords percutaneous coronary intervention; dual antiplatelet drugs; gastrointestinal injury; pantoprazole; prevention; cardiovascular adverse events

近些年临床接受PCI治疗的患者有增多趋势, 双联抗血小板药物所致消化道损伤的问题也日益凸出, 在合理服用抗血小板药物基础上, 预防消化道损伤尤其是消化道出血发生具有重要意义, 采取何种有效措施降低消化道损伤发生, 成为相关学科工作者的研究热点^[1]。2018年国内围绕PCI术后消化道损伤的预防及消化道出血处理的专家研讨会^[2]指出: PCI术后建议预防性使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI), 并重视高危人群的筛查和随访。但目前临床使用的多种PPI药物对氯吡格雷的抗血小板效果存在一定的削弱作用, 可能会增加心血管事件风险^[3], 因此PPI的选择与应用需谨慎, 才可获得最佳的临床收益。目前关于泮托拉唑在PCI术后消化道损伤的预防应用报道偏少, 其临床价值值得挖掘。本研究进行资料回顾分析, 拟探讨泮托拉唑对PCI术后服用双联抗血小板药物所致消化道损伤的预防效果。

1 对象与方法

1.1 对象

采用回顾性横断面研究方法, 收集2016年5月至2019年8月在青岛市市立医院接受PCI治疗的142例冠心病患者。纳入标准: 1)择期PCI, 术后需接受双联抗血小板药物治疗; 2)PCI治疗前12个月无消化道出血史; 3)PCI术后通过电联和门诊, 成功随访 ≥ 12 个月。排除标准: 1)合并消化道肿瘤、胃底静脉曲张; 2)合并血液系统疾病、脑出血或出血倾向者; 3)合并严重器质性病变, 或相关资料保留不全。依据PCI术后是否使用泮托拉唑, 分成常规组($n=68$)与研究组($n=74$)。两组患者PCI术前基线资料见表1。本研究获青岛市市立医

院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

两组PCI术前按指南推荐给予冠心病常规治疗3 d, 由同组经验丰富心血管医师完成PCI术。常规组PCI术后第1 d给予双联抗血小板药物治疗, 口服阿司匹林肠溶片(拜耳药业)100 mg/次, qd, 硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲制药)75 mg/次, qd。研究组PCI术后第1天给予双联抗血小板药物治疗(同常规组), 同时口服泮托拉唑钠肠溶片(沈阳圣元药业)40 mg/次, qd。均谨遵医嘱服药, 院后由专人通过电联随访, 前6个月每个月电联1次, 往后每2~3个月电联1次。医师嘱咐患者院后每3个月门诊复查1次, 或根据电联情况遵医嘱复查, 同时加强消化道出血监测(血常规、便潜血和内镜检查等)。两组均成功随访 ≥ 12 个月。

1.3 观察指标

收集两组性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)、生活习惯(吸烟、饮酒)、既往病史(高血压、糖尿病、消化性溃疡)、肾功能不全、肝功能不全等PCI术前基线资料, 其中Hp感染依据内镜和碳13呼气试验诊断, 血肌酐(creatinine, Cr) $>115 \mu\text{mol/L}$ 表示肾功能不全, 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) $>40 \text{ U/L}$ 表示肝功能不全。比较PCI术前和治疗3、6、12个月的血小板聚集率, 采用光密度比浊法检测。比较两组PCI术后12个月消化道损伤和心血管不良事件情况, 消化道损伤包括消化不良、消化道黏膜糜烂、消化道溃疡和消化道出血, 其中消化不良多表现为餐后饱胀、早饱感、上腹痛和烧灼不适感, 消化

道黏膜糜烂、溃疡和出血需在内镜下明确诊断。若1例患者出现多种消化道损伤症状(比如糜烂和溃疡),均纳入统计,消化道损伤总发生率=发生消化道损伤症状的患者例数/ $N \times 100\%$ 。心血管不良事件包括再发心绞痛、心肌梗死、靶血管重建、支架内血栓形成和心源性死亡等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计数资料以频数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验;年龄、BMI、血小板聚集率等计量资料,经检验均符合正态分布和满足方差齐性,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析。Logistic回归分析冠心病患者PCI术后服用双联抗血小板药物发生消化道损伤的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PCI术前基线资料比较

两组PCI术前基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组抗血小板效果比较

两组间PCI术前和治疗3、6、12个月血小板聚集率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 两组心血管事件比较

两组心血管事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

2.4 两组消化道损伤比较

研究组PCI术后12个月消化道损伤发生率低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

2.5 PCI术后服用双联抗血小板药物发生消化道损伤的影响因素

142例患者依据PCI术后12个月是否发生消化道损伤,分为消化道损伤组($n=21$)与无消化道损伤组($n=121$),单因素分析显示:两组在Hp感染、吸烟史、饮酒史、消化性溃疡史、联用泮托拉唑、肾功能不全方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间性别、年龄、BMI、高血压病史、糖尿病史、肝功能不全比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。将是否发生消化道损伤作为因变量(发生=1,未发生=0),将Hp感染、吸烟史、饮酒史、消化性溃疡史、联用泮托拉唑、肾功能作为自变量(是/有=1,否/无=0)。Logistic回归分析显示:吸烟史、消化性溃疡史、肾功能不全是PCI术后服用双联抗血小板药物发生消化道损伤的危险因素($P < 0.05$),而联用泮托拉唑是其保护因素($P < 0.05$,表5)。

表1 两组PCI术前基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data before PCI between the 2 groups

组别	<i>n</i>	性别(男/女)/例	年龄/岁	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	Hp感染/[例(%)]	吸烟史/[例(%)]
常规组	68	40(58.82)	60.72 \pm 6.78	24.26 \pm 2.07	21(30.88)	29(42.65)
研究组	74	45(60.81)	61.08 \pm 7.03	24.30 \pm 2.12	24(32.43)	32(43.24)
统计值		0.058	0.310	0.114	0.039	0.005
<i>P</i>		0.809	0.757	0.910	0.843	0.943
组别	饮酒史/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	消化性溃疡/[例(%)]	肾功能不全/[例(%)]	肝功能不全/[例(%)]
常规组	30(44.12)	31(45.59)	21(30.88)	5(7.35)	7(10.29)	4(5.88)
研究组	35(47.30)	38(51.35)	26(35.14)	6(8.11)	9(12.16)	6(8.11)
统计值	0.144	0.471	0.289	0.028	0.124	0.036
<i>P</i>	0.704	0.492	0.591	0.866	0.725	0.850

表2 两组抗血小板效果比较

Table 2 Comparison of antiplatelet effect between the 2 groups

组别	n	PCI术前/%	治疗3个月/%	治疗6个月/%	治疗12个月/%
常规组	68	58.57 ± 6.13	40.93 ± 5.82	41.65 ± 5.87	42.14 ± 6.10
研究组	74	58.40 ± 6.07	41.15 ± 5.76	42.01 ± 5.94	42.26 ± 6.08
χ^2		0.166	0.226	0.363	0.117
P		0.868	0.821	0.717	0.907

表3 两组PCI术后12个月心血管事件比较

Table 3 Comparison of cardiovascular events 12 months after PCI between the 2 groups

组别	n	再发心绞痛/ [例(%)]	心肌梗死/ [例(%)]	靶血管重建/ [例(%)]	支架内血栓/ [例(%)]	发生率/%
常规组	68	3 (4.41)	2 (2.94)	2 (2.94)	1 (1.47)	11.76
研究组	74	5 (6.76)	1 (1.35)	2 (2.70)	0 (0.00)	10.81
χ^2		0.058	0.006	0.178	0.002	0.032
P		0.809	0.941	0.673	0.966	0.857

表4 两组PCI术后12个月消化道损伤比较

Table 4 Comparison of digestive tract injury between the 2 groups at 12 months after PCI

组别	n	消化不良/ [例(%)]	消化道黏膜糜烂 /[例(%)]	消化道溃疡/ [例(%)]	消化道出血/ [例(%)]	总发生率/%
常规组	68	4 (5.88)	4 (5.88)	5 (7.35)	4 (5.88)	22.06
研究组	74	3 (4.05)	2 (2.70)	1 (1.35)	1 (1.35)	8.11
χ^2		0.013	0.274	1.845	1.015	5.473
P		0.909	0.601	0.174	0.314	0.019

表5 PCI术后服用双联抗血小板药物发生消化道损伤的危险因素分析

Table 5 Analysis of risk factors of gastrointestinal injury after PCI with dual antiplatelet drugs

指标	Wald (χ^2)	β	P	OR	95%CI
吸烟史	8.152	2.076	0.004	2.328	1.259~4.068
消化性溃疡史	22.577	1.583	<0.001	9.747	2.810~11.395
联用泮托拉唑	5.473	-1.240	0.019	0.382	0.134~0.768
肾功能不全	12.002	1.439	0.001	2.043	1.136~6.228

3 讨论

PCI是目前帮助冠心病患者血运重建的主要治疗手段, 见效快。据报道^[4], 我国2016年完成PCI

的患者高达666 495例, 位居世界第二。PCI术后需规范接受双联抗血小板药物治疗至少12个月, 对减少血栓形成、支架内狭窄和心血管不良事件发生尤为重要。阿司匹林+氯吡格雷是最常用的

双抗方案, 抗血小板效果显著, 但其所致的消化道损伤现象并不少见, 原因如下: 1)阿司匹林抑制黏膜上皮更新和新生血管形成, 降低胃黏膜自我保护作用, 增加黏膜糜烂、溃疡和出血风险; 2)氯吡格雷的活性代谢产物和硫醇衍生物对血管生长因子合成产生抑制作用, 受损黏膜的自我修复能力下降, 易形成溃疡和并发出血^[5-6]。消化道损伤不仅会降低患者服用双联抗血小板药物的积极性, 甚至中断治疗, 不利于病情管理和风险控制, 增加医疗负担, 而且出现严重消化道出血时可危及患者生命。

PPI是目前预防药源性消化道损伤的重要手段, 近些年随着相关指南的不断完善, PCI术后应用PPI的比重逐渐增多。但PPI与氯吡格雷的代谢途径存在相同之处, 二者联合使用时产生竞争性抑制作用, 对抗血小板效果产生影响。既往报道^[7]发现: PCI术后联用奥美拉唑会明显提高血小板聚集率, 削弱抗血小板效果, 增加心脑血管事件发生风险。Kochetkov等^[8]指出: PCI术后应合理选择和应用PPI药物, 以达到降低血栓风险和增加出血风险的平衡, 获得最佳风险收益比。徐帅等^[9]研究发现: 氯吡格雷联合泮托拉唑治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)合并消化道出血的效果优于氯吡格雷联合奥美拉唑, 明显提高了前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)水平。泮托拉唑对氯吡格雷抗血小板活性的干扰作用较小, 对长期服用抗血小板药物患者防治消化道出血的应用及安全性别受到临床高度重视。

本研究对142例接受PCI治疗并成功随访≥12个月的冠心病患者资料进行分析, 为临床深入评估PCI术后联用泮托拉唑的效果及安全性、合理预防用药提供依据。随访资料显示: 常规组和研究组的血小板聚集率和心血管事件发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 表明PCI术后使用双抗药物同时, 联用泮托拉唑并不明显影响抗血小板效果, 对氯吡格雷的抗血小板活性的削弱作用较小, 不明显增加血栓形成风险, 原因与氯吡格雷的代谢途径复杂多样有关, 可通过旁路代谢生成活性产物, 发挥抗血小板作用^[10-11]。崔娜娟等^[12]研究发现: 利用血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)评价联用泮托拉唑对抗血小板效果的影响, 发现与对照组比较也无明显差异, 支持了本研究结论。本研究结果还显示: 研究组消化道损伤发生率为8.11%, 明显低于常规组的22.06%, 与已有报道^[13-14]的结论相符, 分析原

因是泮托拉唑作用于胃黏膜上皮细胞表面的胃壁细胞, 抑制胃酸产生和分泌, 减少消化道损伤和降低出血风险。一项大鼠试验^[15]显示: 泮托拉唑预处理能抑制氧化应激和保护血管内皮细胞, 减轻肾缺血再灌注损伤。本研究进一步进行logistic回归分析发现: 联用泮托拉唑是PCI术后服用双联抗血小板药物患者发生消化道损伤的保护因素, 消化道损伤发生风险是未联用泮托拉唑者的0.382倍, 表明PCI术后联用泮托拉唑能有效预防消化道损伤发生, 提高治疗安全性。有报道^[16-17]指出: 对存在消化道出血高危因素的危重患者预防性使用泮托拉唑, 并不能降低消化道出血和死亡风险, 提示泮托拉唑的临床使用需谨慎, 需明确适用人群和评估收益风险。本研究仍存在一定局限性: 为单中心回顾性研究, 病例收集可能存在偏倚; 样本量偏少, 基线资料收集尤其是消化道损伤的可能危险因素有待进一步丰富, 上述不足可能对本研究带来干扰。

综上, PCI术后服用双联抗血小板药物需重视消化道损伤的预防处理, 在合理用药、筛选危险人群、加强消化道出血监测和跟踪随访的基础上, 联用泮托拉唑对消化道损伤的预防效果较好, 且不明显影响抗血小板效果和增加心血管事件风险, 安全性较好。

参考文献

1. Robustelli U, Andreano M, Candida M, et al. Analysis of the factors influencing the outcome of bleeding of the lower digestive tract. A report of 15 consecutive cases[J]. *Ann Ital Chir*, 2018, 89: 212-216.
2. 魏盟, 魏毅东, 郑松柏, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后消化道损伤的预防及消化道出血处理流程专家研讨会会议纪要[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(5): 297-300.
WEI Meng, WEI Yidong, ZHENG Songbai, et al. Summary of expert seminar on prevention of gastrointestinal injury and treatment of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention[J]. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2018, 26(5): 297-300.
3. Corsonello A, Lattanzio F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: are they safe?[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(6): 353-360.
4. 刘圆, 唐姮, 孟浩宇, 等. 冠状动脉旁路移植术患者原位冠状动脉通畅率及行经皮冠状动脉介入治疗的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(2): 70-75.
LIU Yuan, TANG Yao, MENG Haoyu, et al. Study on the patency rate of in situ coronary artery and percutaneous coronary intervention

- in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2019, 27(2): 70-75.
5. Luo PJ, Lin XH, Lin CC, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among aspirin users: An old issue with new findings from a population-based cohort study[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(5): 939-944.
 6. Lee CW, Tsai FF, Su MI, et al. Effects of clopidogrel and proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus after bare metal stent implantation: a nationwide cohort study[J]. Acta Cardiol Sin, 2019, 35(4): 402-411.
 7. 郭敏, 王静, 邹阳春, 等. 冠状动脉介入术后抗血小板治疗联合不同质子泵抑制剂对消化道出血的预防作用和心血管事件的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(11): 833-836.
GUO Min, WANG Jing, ZOU Yangchun, et al. Effect of antiplatelet therapy combined with different proton pump inhibitors on gastrointestinal bleeding and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2012, 11(11): 833-836.
 8. Kochetkov AI, Ostroumova OD, Kravchenko EV, et al. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk[J]. Consilium Medicum, 2019, 21(1): 56-66.
 9. 徐帅, 王莉. 氯吡格雷联合不同PPI对AMI合并消化道出血患者PGE₂、疗效及不良反应的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(6): 801-803.
XU Shuai, WANG Li. Effect of clopidogrel combined with different PPI on PGE₂, efficacy and adverse reactions in patients with AMI complicated with gastrointestinal bleeding[J]. Modern Digestion & Intervention, 2017, 22(6): 801-803.
 10. Whittemore JC, Mooney AP, Price JM, et al. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from administration of clopidogrel, prednisone, or combination in healthy dogs: A double-blind randomized trial[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(7): 2618-1627.
 11. Shi WC, Gao SD, Yang JG, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction: a propensity score analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(11): 659-665.
 12. 崔娜娟, 王一可, 崔永亮. 泮托拉唑防治PCI术后消化道损伤及对抗血小板效果影响的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(5): 387-390.
CUI Najuan, WANG Yike, CUI Yongliang. Clinical study of pantoprazole in prevention and treatment of gastrointestinal injury and antiplatelet effect after PCI[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2019, 27(5): 387-390.
 13. Marker S, Krag M, Perner A, et al. Pantoprazole in ICU patients at risk for gastrointestinal bleeding-1-year mortality in the SUP-ICU trial[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(9): 1184-1190.
 14. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 403-412.e5.
 15. Kohansal P, Rajai N, Dehpour AR, et al. The protective effect of acute pantoprazole pretreatment on renal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(4): 405-411.
 16. 罗红敏(译). 预防性使用泮托拉唑并不能降低危重患者消化道出血及死亡风险[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(5): 544.
LUO Hongmin (translator). Preventive use of pantoprazole does not reduce the risk of gastrointestinal bleeding and death in critically ill patients[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2019, 31(5): 544.
 17. 张倩倩, 郑松柏. 抗血小板药物胃肠道损伤及其预防策略的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(12): 1488-1491.
ZHANG Qianqian, ZHEN Songbai. Research progress of antiplatelet drugs in gastrointestinal tract injury and prevention strategies[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2020, 39(12): 1488-1491.

本文引用: 王志英, 陈倩, 刘山秀. 经皮冠状动脉介入术后使用泮托拉唑对双联抗血小板药物所致消化道损伤的预防效果[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1529-1534. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.010

Cite this article as: WANG Zhiying, CHEN Qian, LIU Shanxiu. Preventive effect of pantoprazole on gastrointestinal injury induced by dual antiplatelet drugs after percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(7): 1529-1534. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.010