文章编号:1000-5404(2008)12-1189-04

论著

# 缬沙坦与培哚普利对扩心病心力衰竭患者细胞因子和心肌纤维化的影响

刘 超,宋耀明,黄 岚,李爱民,耿召华,于学军 (第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管病研究所,重庆 400037)

**摘 要:目的** 比较缬沙坦与培哚普利对扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)慢性心力衰竭(CHF)患者血清细胞因子及心肌纤维化的影响。**方法** 扩心病CHF患者30例分为缬沙坦组($n=15$)和培哚普利组($n=15$)。30例健康体检者为正常对照组。测定对照组及治疗组治疗前、后血清TNF-α、IL-6、TGF-β1及心肌纤维化指标:血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)的浓度。采用彩色多普勒超声测定治疗前后左心室射血分数(LVEF)。**结果** 入选扩心病心衰病例血清炎性细胞因子水平及心肌纤维化指标显著高于正常对照组($P<0.01$),抗炎细胞因子TGF-β1显著低于正常对照组($P<0.01$)。血清细胞因子TNF-α、IL-6及心肌纤维化指标水平随心衰严重程度而升高($P<0.05$),TGF-β1水平随心衰严重程度而降低($P<0.05$)。TNF-α、IL-6水平及心肌纤维化指标与LVEF呈负相关($r=-0.44$, $P<0.05$, $r=-0.38$, $P<0.05$, $r=-0.51$, $P<0.05$),TGF-β1与LVEF呈正相关($r=0.79$, $P<0.01$)。缬沙坦组、培哚普利组分别治疗3个月后,TNF-α、IL-6显著下降($P<0.01$),TGF-β1显著升高($P<0.01$),心肌纤维化指标均下降($P<0.01$),缬沙坦的上述作用更为显著($P<0.05$)。心功能改善明显者其血浆PCⅢ、LN、HA下降程度显著($P<0.05$)。**结论** DCM心衰患者血清炎性细胞因子水平及心肌纤维化指标显著升高,抗炎细胞因子显著降低,且均与心衰严重程度及LVEF相关。缬沙坦及培哚普利均具有降低血清炎性细胞因子水平、升高抗炎细胞因子水平、改善心肌纤维化及提高LVEF的作用,以缬沙坦的作用更具显著性,且耐受性较好。

**关键词:** 扩张型心肌病;心衰;缬沙坦;培哚普利;细胞因子;心肌纤维化;心功能
**中图法分类号:** R322.11;R541.61;R972.1 **文献标识码:** A

# Effects of valsartan and perindopril on serum cytokine levels and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure resulting from dilated cardiomyopathy

LIU Chao, SONG Yao-ming, HUANG Lan, LI Ai-min, GENG Zhao-hua, YU Xue-jun (Department of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of valsartan and perindopril on serum cytokine levels and myocardial fibrosis in patients with chronic heart failure of dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** Serum concentrations of TNF-α, IL-6, TGF-β1 and serum procollagen Ⅲ peptide (PCⅢ), laminin (LN), hyaluronic acid (HA) in normal controls ($n=30$) and patients with CHF resulting from DCM ($n=30$), who were randomized into valsartan group ($n=15$) and perindopril group ($n=15$), were measured before and 3 months after treatment respectively. Left ventricular ejective fractions (LVEF) were also estimated in those subjects. **Results** There was a significant increase in serum levels of TNF-α, IL-6 and PCⅢ, LN, HA in patients with CHF compared with normal controls ($P<0.01$) while the serum levels of TGF-β1 decreased ($P<0.01$). The serum levels of TNF-α, IL-6 and PCⅢ, LN, HA were negative related to LVEF but TGF-β1 was positive related to LVEF. There was a significant decrease in serum levels of TNF-α, IL-6 and PCⅢ, LN, HA and increase in TGF-β1 and LVEF in both valsartan group and perindopril group, but the changes in the valsartan group was more visible. The increasing of cardiac function and the decreasing of myocardial fibrosis have some relationship. **Conclusion** There is a disequilibrium in the levels of serum concentrations including TNF-α, IL-6 and TGF-β1 and a significant increase in serum levels of PCⅢ, LN, HA in patients with CHF of DCM, and the serum levels of cytokine and myocardial fibrosis are related to LVEF. Valsartan or perindopril adjusts the balance of the serum levels of cytokine and ameliorated myocardial fibrosis and LVEF but the effect of valsartan is more visible.

**Key words:** dilated cardiomyopathy; chronic heart failure; valsartan; perindopril; cytokine; myocardial fibrosis; left ventricular ejective fractions

**作者简介:** 刘 超,女,河北省唐山市人,硕士研究生,医师,主要从事心衰发病机制及治疗方面的研究。E-mail:tsdi_tan@sina.com
**通信作者:** 宋耀明,电话:(023)68755314
**收稿日期:** 2008-01-18;**修回日期:** 2008-03-17

神经体液的失衡及广泛的心肌纤维化是导致扩张型心肌病慢性心力衰竭的关键因素。神经激素-细胞因子系统的激活与心肌重塑引起的心肌结构和功能的改变是致心力衰竭发生、发展的重要机制。随着心衰治疗向“神经内分泌”模式的转变,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEⅠ)、血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)拮抗剂已成为治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的重要药物并广泛应用于临床。本研究选择缬沙坦和培哚普利,观察其对扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)心力衰竭患者细胞因子水平和心肌纤维化的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

正常对照者30例来自我院正常体检人群,男性20例,女性10例,年龄28~65(47.4±14.7)岁。30例DCM心衰患者均为2006年5月至2007年7月于我院住院患者。其中男性18例,女12例,年龄21~65(42.5±16.8)岁。按入院时间分为2组:缬沙坦组15例,培哚普利组15例。入选标准:符合WHO/ISFC关于DCM的诊断标准;以左心室或双心室扩大、心脏收缩功能受损为主要特点伴有不同程度的心衰症状。心功能分级按照NYHA心功能分级标准分为Ⅱ~Ⅳ级。排除标准:①3个月内的心肌梗死;②不稳定型心绞痛;③免疫性疾病;④感染性疾病;⑤3个月内使用过糖皮质激素;⑥肿瘤;⑦糖尿病;⑧试验前1个月内接受过ACEⅠ或ARB治疗。两组性别、年龄、肝肾功能及疾病构成比均无显著差异($P>0.05$)。

### 1.2 方法

1.2.1 给药方法 缬沙坦组每日给予缬沙坦(商品名:代文,北京诺华制药公司产品)80 mg口服,每日1次;培哚普利组每日给予培哚普利(商品名:雅施达,法国施维雅公司产品)4 mg口服,每日1次,共治疗3个月。两组病例均给予利尿剂、硝酸酯类、强心剂、β受体阻滞剂等常规抗心衰药物(其中β受体阻滞剂均给予倍他乐克片)。

1.2.2 检测方法 正常对照组及入选DCM心衰组(分别于给药前和给药后3个月)清晨空腹静卧20 min后采肘静脉血4 ml,室温下分离血浆或血清,均置于-70 ℃冰箱内保存至同批测定。血清TNF-α、IL-6、TGF-β1测定采用双抗体夹心ELISA法。TNF-α、IL-6试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。TGF-β1试剂盒由北京华美生物工程公司提供。血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)测定采用放射免疫法,试剂盒由重庆肿瘤研究所和中国原子能研究所提供。按说明书专人进行操作。LVEF的测定采用彩色多普勒超声显像仪和频率为2.0~2.5 MHz的探头,由专人测定并排除心房颤动的情况。

### 1.3 疗效评价

心功能改善评价标准:临床症状明显改善、心功能提高Ⅱ级为显效;临床症状改善,心功能提高Ⅰ级为有效;临床症状及心功能无改善或恶化为无效。

### 1.4 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件进行组间及组内比较$t$检验,相关关系采用直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 正常对照组、治疗组不同心功能分级病例血清炎性细胞因子水平及心肌纤维化指标比较

治疗组病例血清促炎因子(TNF-α,IL-6)水平明显高于正常对照组($P<0.01$),抗炎因子(TGF-β1)水平明显低于正常对照组($P<0.01$);PCⅢ、LN、HA水平亦均显著高于正常对照组($P<0.01$),表明DCM心衰患者细胞因子间平衡及心肌胶原网络被破坏,不利于机体稳态的维持。按纽约心功能分级比较不同心功能分级的病例血清炎性细胞因子水平及心肌纤维化指标发现心功能分级越高,细胞因子间的平衡破坏越严重,心肌纤维化指标越高($P<0.05$,表1)。

### 2.2 细胞炎性因子水平及心肌纤维化指标与LVEF相关性研究

细胞炎性因子TNF-α、IL-6水平及心肌纤维化指标PCⅢ、LN、HA与LVEF呈负相关($r=-0.56$, $P<0.01$;$r=-0.46$, $P<0.01$;$r=-0.44$, $P<0.05$;$r=-0.38$, $P<0.05$;$r=-0.51$, $P<0.05$),细胞抗炎因子TGF-β1与LVEF呈正相关($r=0.79$, $P<0.01$)。

### 2.3 缬沙坦组、培哚普利组治疗3个月后,血清细胞因子、心肌纤维化指标变化

结果见表2。提示缬沙坦组的效果更为显著且耐受性较好。

### 2.4 缬沙坦组、培哚普利组治疗前后心功能改善程度与心肌纤维化水平的关系分析

结果提示:临床症状明显改善,心功能分级显著提高,心肌纤维化指标水平下降明显,见表3。

**表1 正常对照组及心衰组治疗前血浆细胞因子、心肌纤维化指标检测结果**(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

| 组别 | $n$ | TNF-α | IL-6 | TGF-β1 | PCⅢ | LN | HA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 30 | 69.23±12.31 | 66.24±11.56 | 355.32±69.77 | 79.57±21.61 | 101.32±16.52 | 91.22±26.66 |
| 心衰组 | 30 | 121.37±11.25[a] | 112.86±15.59[a] | 211.11±72.80[a] | 302.69±24.77[a] | 287.64±24.21[a] | 278.35±21.97[a] |
| Ⅱ/NYHA | 12 | 109.45±12.39[a] | 97.89±16.77[a] | 209.47±57.96[a] | 278.93±15.83[a] | 245.70±17.59[a] | 231.85±17.96[a] |
| Ⅲ/NYHA | 10 | 132.58±13.69[ab] | 122.03±14.29[ab] | 186.05±49.58[ab] | 310.02±16.46[ab] | 286.62±26.49[ab] | 282.34±31.09[ab] |
| Ⅳ/NYHA | 8 | 143.33±17.96[ab] | 149.48±16.08[ab] | 153.66±76.39[ab] | 335.60±32.89[ab] | 298.59±21.96[ab] | 322.47±28.59[ab] |

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与前一组心功能分级比较

**表 2　缬沙坦组与培哚普利组治疗前后血浆检测指标及 LVEF 比较**($n=15$, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | TNF-α(ng/L) | IL-6(ng/L) | TGF-β1(ng/L) | PCⅢ(ng/L) | LN(ng/L) | HA(ng/L) | LVEF(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 缬沙坦组 | | | | | | | |
| 治疗前 | 127.91±14.73 | 122.31±16.79 | 214.31±77.69 | 311.69±26.77 | 296.84±26.11 | 269.75±27.64 | 35.26±6.77 |
| 治疗后 | 80.91±11.47[ab] | 87.17±14.59[ab] | 274.51±67.97[ab] | 199.62±22.59[ab] | 211.37±27.97[a] | 196.73±32.50[ab] | 47.59±5.92[a] |
| 培哚普利组 | | | | | | | |
| 治疗前 | 119.17±15.37 | 111.73±19.05 | 207.41±75.83 | 295.78±33.87 | 279.37±31.77 | 281.13±22.17 | 38.67±4.43 |
| 治疗后 | 89.96±21.11[a] | 95.41±21.26[a] | 243.66±62.31[a] | 232.66±27.97[a] | 216.41±22.99[a] | 232.33±27.68[a] | 42.51±3.69[a] |

a: $P<0.05$, 与同组间治疗前比较; b: $P<0.05$,与培哚普利组比较

**表 3　血浆 PCⅢ、LN、HA 药物治疗前后浓度变化与临床疗效的关系比较**(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

| 临床疗效 | $n$ | PCⅢ | | LN | | HA | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 显效 | 9 | 321.02±16.51 | 181.99±17.62[ab] | 297.86±31.49 | 173.77±21.41[ab] | 283.35±24.67 | 189.48±17.83[ab] |
| 有效 | 18 | 310.59±15.71 | 221.57±21.68[a] | 277.83±27.66 | 205.59±33.01[a] | 269.88±32.83 | 207.11±28.63[a] |
| 无效 | 3 | 315.77±22.96 | 257.11±32.78[ac] | 280.77±31.39 | 240.31±35.69[ac] | 287.15±21.93 | 233.10±27.88[ac] |

a: $P<0.01$,与治疗前比较; b: $P<0.05$, c: $P<0.01$, 与临床疗效有效比较

## 3　讨论

神经激素-细胞因子系统的过度激活及其平衡的失调加剧扩心病患者的心室重构,其通过影响心肌收缩力,引起心肌肥大,诱导心肌凋亡、纤维化等作用促进心力衰竭的发生、发展。参与心衰的细胞因子包括促炎症细胞因子(TNF-α、IL-6)和抗炎症细胞因子(TGF-β1)[1,2]。心脏胶原网络对维持心脏结构和功能的完整性起着十分重要的作用,心肌纤维化、心肌间质胶原重构是扩张型心肌病变的主要病理特征之一。研究表明血清学指标Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)能较好的反映扩心病心衰患者心肌纤维化的程度[3]。

本研究结果提示扩张型心肌病心衰患者均存在血清细胞因子平衡破坏,促炎因子水平上调,抗炎因子水平下调,心肌纤维化水平亦均显著高于正常对照组,表明心肌胶原网络亦被破坏。且炎性细胞因子与抗炎细胞因子平衡的破坏及心肌纤维化随心功能的恶化而加重。DCM 心衰病例血浆检测指标与 LVEF 的相关性分析结果提示:细胞炎性因子 TNF-α、IL-6 水平及心肌纤维化指标 PCⅢ、LN、HA 与 LVEF 呈负相关($r=-0.56$, $P<0.01$;$r=-0.46$, $P<0.01$;$r=-0.44$, $P<0.05$; $r=-0.38$, $P<0.05$; $r=-0.51$, $P<0.05$), 细胞抗炎因子 TGF-β1 与 LVEF 呈正相关($r=0.79$, $P<0.01$)。说明细胞因子失衡及心肌纤维化的程度与心脏的泵血功能密切相关,可间接反映心衰的程度。

RAAS 系统的激活在心衰的发生、发展中同样具有重要作用。血管紧张素Ⅱ在心血管组织中 15%~30% 由 ACE 催化而来,而 70%~85% 由糜酶催化而来。体循环的 RAS 由 ACE 的催化为主,组织中的 RAS 则以糜酶催化为主,ACEⅠ只能抑制经典通路,不能抑制糜酶通路。长期应用 ACEⅠ则伴随循环及组织的 AngⅡ浓度逐渐回升, 出现 AngⅡ“逃逸现象”。血管紧张素Ⅱ1 型受体(AT1 )拮抗剂(ARB)阻断了血管紧张素Ⅱ与受体结合,从而阻断血管紧张素Ⅱ的生物学效应,但不抑制激肽酶,从机制上说 ARB 抑制 RAS 系统比 ACEⅠ更具有特异性和有效性,能有效逆转心室肥厚,保护心功能,减轻心室重塑[4]。

本研究比较了 ARB 类药物缬沙坦及 ACEⅠ类药物培哚普利 DCM 引起的心衰患者细胞因子水平及心肌纤维化的影响。结果提示:给予两药分别干预治疗 DCM 心衰患者 3 个月后,患者的炎性细胞因子水平均显著降低,抗炎细胞因子水平显著升高,细胞因子间的平衡得到了重新调整,从而有利于维持机体的稳态;另外,患者的 PCⅢ、LN、HA 水平均明显下降提示心肌纤维化程度好转,LVEF 提高,心功能得到改善。但是缬沙坦组的上述作用优于培哚普利组,并且在观察周期中患者的依从性较好,不良反应少,耐受性较好。最大规模的亚洲心血管临床实验之一的 JIKEIHEART 实验证实缬沙坦为基础的治疗组降低新发心力衰竭或心力衰竭加重 46%。Val-HeFT 实验结果表明心力衰竭患者加用缬沙坦明显改善了射血分数(EF)和左室舒张末期容积(LVDd)。与本试验结果一致。但是 ARB 类药物与 ACEⅠ类药物孰更适用于扩心病心衰至今尚无明确定论,尚需更大规模的临床试验证实。

本研究还比较了心肌纤维化指标的下降程度与心功能好转程度的关系,发现心功能好转程度越高,心肌纤维化指标下降程度越大。研究表明:TNF-α 可通过激活基质金属蛋白酶和抑制基质金属蛋白酶抑制剂的表达参与细胞外基质重塑促进心肌纤维化[5]。当心肌内 RAS 系统在某些病理条件下被激活,血管紧张素Ⅱ将会刺激 TGF-β1 的表达,进而引起细胞外基质的

产生并逐渐形成纤维化[6]。说明致心肌纤维化的心肌胶原网络与细胞因子网络及心衰发生、发展的转归之间存在着一定的关联[7]。他们之间可能既相互独立又相互影响[8,9]。但其中的详细机制尚未完全清楚仍有待深入研究。

**参考文献：**


[1] Deswal A, Petersen N J, Feldman A M, *et al*. Cytokines and cytokines recep tors in advanced heart failure and analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial(VEST) [J]. Circulation, 2001, 103(16): 2055 - 2059.

[2] Fairweather D, Frisancho Kiss S, Yusung S A, *et al*. Interferon-gamma protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth factor-beta 1, interleukin-1 beta, and interleukin-4 in the heart[J]. Am J Pathol, 2004, 165 (6):1883 - 1894.

[3] Li G, Yan Q B, Wei L M. Serum concentrations of hyaluronic acid, procollagen type Ⅲ NH2-terminal peptide, and laminin in patients with chronic congestive heart failure[J]. Chin Med Sci J, 2006, 21(3): 175 - 178.

[4] 殷晓伟. 抗神经内分泌治疗慢性心力衰竭进展[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(5), 734 - 738.

[5] Anker S D, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure:an overview[J]. Heart, 2004, 90(4): 464 - 470.

[6] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(22): 3056 - 3062.

[7] Felkin L E, Birks E J. A quantitative gene expression profile of matrix metalloproteinases (MMPS) and their inhibitors (TIMPS) in the myocardium of patients with deteriorating heart failure requiring left ventricular assist device support[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(12): 1413 - 1419.

[8] Irita J, Okura T, *et al*. Plasma osteopontin levels are higher in patients with primary aldosteronism than in patients with essential hypertension [J]. Am J Hypertens, 2006, 19(3): 293 - 297.

[9] Lim H, Zhu Y Z. Role of transforming growth factor-beta in the progression of heart failure[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(22): 2584 - 2596.


（编辑 王 红）

（上接1182页）

### 2.4 重叠危险因素对GERD发病的影响

多种嗜好重叠对于GERD的发病具有明显的促进作用，其中以饮酒加高脂饮食2种因素作用最为明显，发病216例(31.95%)；3种因素以吸烟、饮酒加高脂饮食者患病率高，且程度重，发病共351例(51.92%)，其中常有症状者90例(44.55%)；RE患者21例(44.68%)。

## 3 讨论

GERD是一种胃内容物反流引起食管症状和并发症的疾病。烧心、反流为其典型症状。RE及食管外症状严重影响官兵健康及正常作训。一般认为防御机制削弱和食管酸清除能力下降是GERD发生的重要因素[2,3]。

海军舰艇人员作为一组特殊人群，其发生GERD的情况与普通人群有所不同，工作生活空间局限、生活单调、蔬菜水果少，使得吸烟、饮浓茶、饮酒、高脂饮食普遍；同时海况复杂、舰艇噪音、照明不足等，易使舰艇人员出现心理和精神变化。而进食不规律、高强度作训、休息放松不够等，加重GERD的发生。在流调的各种因素中，抽烟、饮酒及饮浓茶与GERD的发生关系最为密切，各种因素同时存在时，发生率进一步提升。

在机制方面，吸烟、饮浓茶能兴奋迷走神经，一方面胃酸分泌大量增加，另一方面松弛食管下段括约肌(LES)，使含酸量高的胃内容物反流[4]。过度饮酒使中枢神经处于抑制状态，使LES松弛，同时胃蠕动减弱，使胃排空延迟，胃内食物潴留，胃内压增高及胃蠕动方向不规则，造成胃酸反流。过饱餐则可使胃壁肌肉受到过度充盈发生反射性麻痹。另外，高脂饮食使胆酸分泌增加，脂肪酸可使胆囊收缩素(CCK)分泌增加。CCK可通过肠-胃抑制性反射抑制胃排空，造成胃窦十二指肠协调运动发生紊乱，幽门张力增加，促进反流。与饮酒相似，抑郁也可使神经反应性降低，LES松弛，胃排空延迟。最后，晕船是通过刺激人的前庭迷路引起恶心、反胃、呕吐导致反流。

在诊断方面，首先是重视GERD，对于有典型症状(反酸、反胃、嗳气、烧心)无溃疡病、幽门梗阻及系统疾病，可考虑为GERD，进一步检查，包括内镜、pH监测、胆汁监测、核素检查、钡剂造影、酸滴定实验等；一旦确诊，需进一步评估，包括发病类型(初发、复发、持续)、反流方式、严重程度、有无并发症、有无引起反流的继发疾病(硬皮病等)。注意与呼吸、心血管、耳鼻喉等相关疾病的鉴别。

GERD通过影响海军舰艇人员的身心健康而间接影响战斗力。通过调研，我们体会预防GERD需要做到：①培养良好的素质和意志，提高自控能力；②强化心理训练，提高吃苦耐挫能力；③建立和谐的人际关系，消除心理压力，营造宽松的精神环境；④培养兴趣爱好，学会自我娱乐，维护心理健康；⑤改善膳食结构，杜绝不良习惯；⑥注意天气预报，晕船人员服用抗晕船药物。

GERD在海军舰艇人员中有较高的发病率，特殊环境、不良嗜好及工作性质等多种因素可加重疾病发生，有效控制GERD的发生，对保障部队作训有重大意义。

**关键词：** 胃食管反流病；流行病学调查

**中图法分类号：** R573.901 **文献标识码：** B

**参考文献：**


[1] Fass R. Gastroesophageal reflux disease revisited[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2002, 31(4 Suppl): S1 - S10.

[2] 王 琨，段丽萍，陈 洪，等. 反流性食管炎与非糜烂性反流病食管酸暴露的特点比较[J]. 中华内科杂志, 2005,44(1): 5 - 8.

[3] 李艳波，朱朝阳，梁 健. 胃食管反流病的诊断研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(5): 779 - 782.

[4] 李兆申，徐晓蓉，许国铭，等. 反流性食管炎的临床特征分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2005, 22(5): 315 - 318.


（编辑 张 维）