doi:10.11659/jjssx.11E019016

·临床研究·

低分子肝素钙预防腰椎退行性疾病术后深静脉血栓形成的有效性和安全性

杨新华[1],刘 鹏[2],朱 军[2],张 良[2],兰宗江[1] (1.广安市广安区人民医院骨科,四川 广安 638500;2.陆军军医大学大坪医院脊柱外科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨低分子肝素钙预防腰椎退行性疾病术后深静脉血栓形成(DVT)的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析广安市广安区人民医院68例腰椎退行性疾病患者的临床资料,术后均采用抗凝预防血栓形成,按照术后预防DVT所采用方式的不同分为对照组和低分子肝素钙组。分析比较2组患者术后引流量、切口愈合情况、DVT发生率、皮下瘀斑情况、血小板数值、凝血功能、D-二聚体。**结果** 术后2组患者引流量、切口愈合情况、皮下瘀斑情况、凝血功能相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术前和术后1、10 d 2组患者血小板数量的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。DVT发生率2组患者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术前及术后1 d 2组患者D-二聚体比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后10 d,对照组患者D-二聚体显著增加,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腰椎退行性疾病术后使用低分子肝素钙进行抗凝,可以显著降低DVT的发生率,具有良好的安全性。

[关键词] 低分子肝素钙;腰椎退行性疾病;切口愈合;DVT;D-二聚体
[中图分类号] R654.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-11-04

Efficacy and safety of low molecular weight heparin calcium in preventing thrombosis after lumbar degenerative disease surgery

YANG Xin-hua[1], LIU Peng[2], ZHU Jun[2], ZHANG Liang[2], LAN Zong-jiang[1] (1. Department of Orthopedics, People's Hospital of Guang'an District of Guang'an City, Guang'an Sichuan 638500, China; 2. Department of Spine Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of low molecular weight heparin calcium in preventing thrombosis after operation for lumbar degenerative diseases. **Methods** The clinical data of 68 patients with lumbar degenerative diseases treated by anticoagulation for thrombosis prevention in the People's Hospital of Guang'an District were retrospectively analyzed. They were divided into the control group and the low molecular weight heparin calcium group. The wound drainage, wound healing, DVT incidence, subcutaneous ecchymosis, platelets count, coagulation function and D-dimer were analyzed and compared between the two groups. **Results** There was no significant

[通信作者] 杨新华,E-mail: 769597764@qq.com

[11] 鲁驷原,冯宏伟,张建洛,等.双带袢钢板技术治疗Neer Ⅱ型锁骨远端骨折的疗效分析[J].创伤外科杂志,2017,19(10):741-745. doi:10.3969/j.issn.1009-4237.2017.10.006.
[12] Weiser L, Nüchtern JV, Sellenschloh K, et al. Acromioclavicular joint dislocations: coracoclavicular reconstruction with and without additional direct acromioclavicular repair[J]. Knee Sur Sports Trau Arth, 2017, 25(7): 2025-2031. doi:10.1007/s00167-015-3920-1.
[13] Weiser L, Nüchtern JV, Sellenschloh K, et al. Acromioclavicular joint dislocations: coracoclavicular reconstruction with and without additional direct acromioclavicular repair[J]. Knee Sur Sports Trau Arth, 2017, 25(7): 2025-2031. doi:10.1007/s00167-015-3920-1.
[14] 姜丹生,黄 坚.不同手术方式治疗肩锁关节脱位的疗效对比[J].中华全科医学,2018,16(3):404-406. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000112.
[15] Shen P, Zhu Y, Zhang H, et al. Three-dimensional morphological analysis of acromioclavicular joint in patients with and without subacromial erosion after hook plate fixation[J]. Inter Medi Res, 2018, 46(1): 511-521. doi:10.1177/0300060517725973.
[16] 王雨辰,王 晖,吴国明,等.双尾TightRope系统治疗Rockwood Ⅲ型肩锁关节脱位的临床研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2017,32(7):756-757. doi:10.7531/j.issn.1672-9935.2017.07.031.
[17] 臧洪敏,侯念宗.带袢钢板(Endobutton)与锁骨钩钢板治疗Rockwood Ⅲ-Ⅴ型肩锁关节脱位的临床疗效比较[J].中国医师杂志,2015,17(8):1253-1255. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2015.08.042.
[18] Tauber M, Valler D, Lichtenberg S, et al. Arthroscopic stabilization of chronic acromioclavicular joint dislocations: triple-versus single-bundle reconstruction[J]. Sports Medi, 2016, 44(2): 482-489. doi:10.1177/0363546515615583.
[19] 朱 彬,齐志明,王一腾,等.克氏针-带袢钢板与锁骨钩钢板治疗锁骨远端骨折的疗效比较[J].中国医师进修杂志,2017,40(3):214-218. doi:10.3760/cma.j.jssn.1673-4904.2017.03.007.
[20] Liu X, Huangfu X, Zhao J. Arthroscopic treatment of acute acromioclavicular joint dislocation by coracoclavicular ligament augmentation[J]. Knee Sur Sports Trau Arth, 2015, 23(5): 1460-1466. doi:10.1007/s00167-013-2800-9.

(编辑:刘 艺)

difference in wound drainage, wound healing, subcutaneous ecchymosis and coagulation function between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in platelets count before operation and one day, ten days after operation ($P>0.05$). There was a significant difference in the incidence of DVT between the two groups ($P<0.05$). There was no significant difference in D-dimer between the two groups before operation and one day after operation ($P>0.05$), but the D-dimer in the control group increased significantly at ten days after operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin calcium can significantly reduce the incidence of thrombosis, and it has good efficacy and safety for patients with lumbar degenerative diseases after operation.

Keywords: low molecular weight heparin; lumbar degenerative disease; incision healing; deep venous thrombosis; D-dimer

我国正步入老年社会,腰椎退行性疾病是严重影响老年患者生活质量的疾病之一,在没有禁忌证的情况下,部分患者需要手术治疗。深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)一直是脊柱手术后常见的并发症,严重情况下可危及患者的生命,因此预防、诊断、治疗 DVT 一直是临床面临的重要课题。Bekelis 等[1]研究发现,脊柱手术后未采取任何预防措施,出现 DVT 的概率为 2.9% ~14%。对于关节外科手术,如髋、膝关节置换术等,术后常规采取抗凝措施以预防 DVT 形成,经过长期临床研究已形成较为完善的诊疗方案[2]。但由于脊柱手术操作涉及神经、脊髓,脊柱外科医师对于术后是否抗凝、何时使用抗凝药、使用何种抗凝药等问题还存在较多争议[3-7]。近年来,有研究报道胸腰椎骨折术后的抗凝治疗[7-8],然而目前针对脊柱手术后尚无指南性的术后抗凝、防栓措施,对于腰椎退行性疾病术后该如何抗凝治疗鲜见报道。本研究回顾性分析了 2014 年 1 月至 2018 年 1 月广安市广安区人民医院收治的腰椎退行性疾病患者术后运用低分子肝素钙预防 DVT 的有效性和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2014 年 1 月至 2018 年 1 月广安市广安区人民医院收治的腰椎退行性疾病患者 68 例,按照术后预防 DVT 所采用方式的不同分为对照组(36 例)和低分子肝素钙组(32 例)。本研究 2 组患者性别、年龄、疾病类型、相关病史、节段分布、手术时间和出血量等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 患者临床资料比较

组别	n	男/女(例)	年龄(岁)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	腰椎退行性疾病类型(例)		
						腰椎间盘突出症	腰椎管狭窄症	腰椎滑脱症
对照组	36	19/17	66.34 ± 10.02	64.12 ± 9.50	21.56 ± 2.16	4	26	6
低分子肝素钙组	32	20/12	70.54 ± 9.65	67.35 ± 8.18	22.54 ± 2.33	2	24	6
t/χ^2		0.65	−1.76	−1.49	−1.80		0.51	
P		0.42	0.08	0.14	0.08		0.77	

组别	糖尿病(例)	高血压(例)	吸烟史(例)	饮酒史(例)	病变部位(例)			手术节段数(例)			手术时间(min)	出血量(mL)
					$L_3 \sim L_4$	$L_4 \sim L_5$	$L_5 \sim S_1$	1 个	2 个	3 个		
对照组	5	9	7	8	10	31	26	10	21	5	99.42 ± 25.31	215.36 ± 52.01
低分子肝素钙组	7	11	9	11	9	28	22	9	19	4	96.32 ± 20.36	208.65 ± 62.65
t/χ^2	0.74	0.72	0.71	1.24		0.03			0.029		0.55	0.48
P	0.39	0.40	0.40	0.27		0.98			0.99		0.58	0.63

纳入标准:①明确诊断腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症或腰椎滑脱症,在全身麻醉下行经后路椎间盘摘除、椎管减压、植骨融合内固定术;②D-二聚体检测正常或 D-二聚体检测异常但相关影像学检测排除肺部及 DVT;③血常规、肝肾功能、凝血指标正常,无明显手术禁忌证。排除标准:①有严重肝肾功能障碍,凝血机制异常;②依据术前临床症状、体征,或经影像学检测证实有 DVT;③心脑血管意外,有出血或血栓栓塞危险;④有心血管疾病,且 3 个月内接受过抗凝治疗;⑤有不良用药史、血栓性疾病史;⑥其他原因造成不能完整接受低分子肝素钙治疗;⑦病历资料不全。

1.2 方法

所有患者在全身麻醉下行经后路腰椎间盘摘除、椎管减压、植骨融合内固定术。2 组患者均接受预防 DVT 的基本治疗措施,如术后尽早开始双下肢肌肉主动收缩锻炼等。低分子肝素钙组抗凝方案:术后 12 h 即第 1 次给药,予低分子肝素钙 0.4 mg,每天 2 次皮下注射,连续注射 10 d 为 1 个疗程,共给药 1 个疗程。

1.3 评估指标

分析 2 组患者术前和术后 1、10 d 血小板数值、凝血、D-二聚体情况,记录术后 48 h 引流瓶内引流量、术后 10 d 内出血事件、切口愈合不良发生率(切口红肿、脂肪液化、流脓等感染征象)、术后 DVT 情况、皮下瘀斑情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后伤口情况和 DVT 发生率比较

术后 48 h 2 组患者引流量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组有 2 例患者切口愈合不良,低分子肝素钙组有 3 例患者切口愈合不良,均是切口脂肪液化、渗液,经再次缝合后,切口愈合良好,无明显感染、流脓等症状,2 组患者切口愈合不良率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组有 6 例(16.67%)患者发生 DVT,其中1 例行下腔静脉滤网植入术,其他 5 例均是小腿肌间静脉 DVT,经抗凝治疗后复查彩超提示血栓消失,所有病例未出现严重并发症;低分子肝素钙组在随访时间内未发生 DVT,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。低分子肝素钙组发生 1 例皮下大范围瘀斑,立即停药后,瘀斑未见明显扩大,在随访时间内瘀斑逐渐吸收;对照组无皮下瘀斑发生,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 血小板、凝血及 D-二聚体比较

与对照组比较,低分子肝素钙组在术前和术后 1、10 d 血小板数量的变化差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步观察凝血相关指标(PT、APTT、TT、FIB),2 组患者术前和术后 1、10 d PT、APTT、TT、FIB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。术前及术后 1 d 2 组患者 D-二聚体比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但对照组术后 10 d D-二聚体显著增加,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 术后切口情况和 DVT 发生率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后引流量(mL)	不良切口[例(%)]	DVT[例(%)]	皮下瘀斑[例(%)]
对照组	36	205.98±48.67	2(5.56)	6(16.67)	0(0)
低分子肝素钙组	32	224.25±50.62	3(9.38)	0(0)	1(3.13)
t/χ^2		-1.52	0.36	5.85	1.14
P		0.13	0.54	0.02	0.29

表 3 血小板、凝血及 D-二聚体比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血小板数量($\times10^9$/L)			PT(s)			APTT(s)		
		术前	术后 1 d	术后 10 d	术前	术后 1 d	术后 10 d	术前	术后 1 d	术后 10 d
对照组	36	214.35±35.69	208.84±36.35	225.20±34.15	10.41±0.32	12.51±0.68	12.57±0.29	36.58±2.33	35.25±3.25	35.58±2.66
低分子肝素钙组	32	201.23±33.65	196.32±31.08	208.25±39.32	10.35±0.12	12.25±0.35	12.68±0.34	35.62±2.65	33.84±2.95	35.32±2.59
t		1.55	1.52	1.90	0.99	1.95	-1.44	1.59	1.86	0.41
P		0.13	0.13	0.06	0.32	0.06	0.16	0.12	0.07	0.69

组别	n	TT(s)			FIB(g/L)			D-二聚体(μg/L)		
		术前	术后 1 d	术后 10 d	术前	术后 1 d	术后 10 d	术前	术后 1 d	术后 10 d
对照组	36	15.76±0.54	15.43±0.55	15.45±0.52	3.85±0.48	3.72±0.58	3.52±0.64	235.86±50.32	563.25±62.37	1 436.87±58.95
低分子肝素钙组	32	15.56±0.51	15.34±0.43	15.54±0.58	3.74±0.68	3.62±0.61	3.35±0.34	225.35±48.65	587.85±56.87	597.36±61.87
t		1.57	0.75	-0.68	0.78	0.70	1.34	0.87	-1.69	57.27
P		0.12	0.46	0.50	0.44	0.49	0.18	0.39	0.10	0.01

3 讨论

静脉血栓栓塞症(venousthrombo embolism,VTE)是一种严重的血栓性疾病,包括肺栓塞(pulmonary embolism,PE)和 DVT。DVT 常发生在下肢深静脉,如腘静脉、股静脉等,可导致静脉管腔阻塞,引起静脉回流障碍。如果脱落的栓子随血液流动,会引起急性肺、脑、肾等重要器官的静脉栓塞,将导致严重后果,甚至猝死。老年、手术等因素无疑会导致患者凝血功能发生变化,是 DVT 发生的重要危险因素[9-11]。我国先后通过了专家建议[12]和指南推荐[2],对骨科大手术如髋膝关节置换术、髋部骨折内固定手术等进行抗凝以预防 DVT。近年来,对于胸腰椎骨折术后的抗凝治疗有了一些研究进展。周许辉等[8]认为胸腰椎骨折术后小剂量口服法华林预防 DVT 的效果优于弹力袜。朱大安等[7]认为利伐沙班和低分子肝素钙均可以有效预防胸腰椎骨折内固定术后 DVT 的发生,但利伐沙班具有更好的安全性。也有研究认为运用中医中药进行胸腰椎骨折术后抗凝也能取得良好的效果[13-15]。脊柱手术复杂,术后血肿的形成可能造成严重危害,但对脊柱手术是否抗凝目前尚无指南性意见。

腰椎退行性疾病不同于胸腰椎骨折,该类疾病多发生于老年患者。而老年患者可能患有各种隐性疾病,重要器官功能储备能力更弱,提示老年是 DVT 发生的重要危险因素[9-11]。所以抗凝和不抗凝治疗都可能产生严重并发症,因此有必要进一步研究退行性疾病术后抗凝治疗的有效性和安全性。本研究在腰椎退行性疾病术后运用低分子肝素钙抗凝预防 DVT,与对照组比较,DVT 发生率显著较低,其他并发症发生率比较则无统计学差异。因此,本研究认为腰椎退行性疾病术后如无禁忌证,可以使用低分子肝素钙抗凝预防 DVT,但是应该高度重视出血性并发症。低分子肝素钙作为传统抗凝药,可与抗凝血酶Ⅲ结合,灭活某些已被激活的凝血因子,并可抑制血小板聚集而发挥抗凝作用,具有皮下注射生物利用度高、半衰期长、出血危险性小等特点[11]。然而,运用抗凝药时应该密切注

意,防止出现出血并发症。

本研究还观察了低分子肝素钙对切口愈合情况的影响,结果显示其与对照组比较无显著性差异。柴红林等[16]认为在转子间骨折患者中,低分子量肝素钙组切口愈合不良率为4.2%,抗凝药利伐沙班组切口愈合不良率为20.4%,对照组、低分子肝素钙组和利伐沙班组比较,差异有统计学意义。本研究中低分子肝素钙组切口愈合不良率为9.38%,同柴红林等[16]的研究结果基本一致。易磊等[17]研究认为与物理治疗组相比,利伐沙班组影响跟骨骨折术后切口的愈合。二者讨论认为利伐沙班组切口愈合不良率较高可能是利伐沙班导致切口湿润(具体机制不详)引起的,也许与该药物诱导并加重切口周缘组织局部细胞水肿、切口周围术后炎症反应加重及微循环毛细血管壁通透性增高等因素相关。术后运用利伐沙班行抗凝治疗预防DVT可能导致切口愈合不良率增高[16-17],这是该药特有的不良反应还是术后抗凝治疗本身引起的,我们认为可能需要进一步研究。针对抗凝治疗存在术后切口愈合不良率增高的现象,我们在术后抗凝治疗的同时应该密切注意切口恢复情况,防止愈合不良或感染的发生。

本研究还提示,虽然对照组和低分子肝素钙组血小板数量、PT、APTT、TT、FIB比较差异无统计学意义,但是对照组D-二聚体显著增高,与低分子肝素钙组比较,差异有统计学意义,这与对照组DVT发生率增高结果一致。D-二聚体在临床常常用来预测DVT[18-20],因此术后应注意复查,尽早发现DVT,防止发生严重并发症。

综上所述,与对照组相比,低分子肝素钙组能够有效预防腰椎退行性疾病术后DVT,降低D-二聚体,同时对切口愈合、凝血功能的影响无统计学差异。然而,在使用低分子肝素钙预防腰椎退行性疾病术后DVT过程中,应该密切注意老年患者本身的特点,防止在使用低分子肝素钙过程中发生出血等并发症。本研究结果也有局限性,例如样本量较小、缺乏严格的随机对照前瞻性研究等,后期需进一步完善研究。在进一步研究过程中,需要考虑切口类型的选择、病例数及前瞻性随机对照等。

[参考文献]

[1] Bekelis K, Desai A, Bakhoum SF, et al. A predictive model of complications after spine surgery: the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) 2005 - 2010[J]. Spine J, 2014, 14(7): 1247 - 1255. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.009.

[2] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65 - 71. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253 - 2352.2016.02.001.

[3] 黄 承. 老年腰椎患者术后应用利伐沙班的凝血功能变化及对深静脉血栓的预防[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(9): 833 - 838. doi: 10.3969/j.issn.1004 - 406X.2016.09.10.

[4] 罗科锋, 蒋国强, 卢 斌, 等. 腰椎后路减压固定术后低分子肝素抗凝的安全性和有效性[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(11): 1111 - 1116. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253 - 2352.2015.11.006.

[5] 张剑锋, 刘建青, 沈炳华, 等. 利伐沙班与低分子肝素预防腰椎手术后下肢深静脉血栓的疗效对比[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(3): 211 - 214.

[6] 孙志坚, 赵 宇, 邱贵兴, 等. 应用低分子肝素预防腰椎管减压术后静脉血栓形成的有效性及安全性[J]. 中华骨科杂志, 2012, 32(12): 1132 - 1137. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253 - 2352.2012.12.008.

[7] 朱大安, 路 磊, 方 斌, 等. 两种抗凝药物预防胸腰椎骨折内固定术后深静脉血栓形成的有效性和安全性[J]. 临床骨科杂志, 2019, 22(1): 22 - 24. doi: 10.3969/j.issn.1008 - 0287.2019.01.010.

[8] 周许辉, 谭 军, 贾连顺, 等. 胸腰椎骨折内固定术后深静脉血栓形成[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(2): 126 - 128. doi: 10.3969/j.issn.1005 - 8478.2001.02.007.

[9] Li Q, Chen X, Wang Y, et al. Analysis of the occurrence of deep venous thrombosis in lower extremity fractures: a clinical study[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(4): 828 - 832. doi: 10.12669/pjms.344.14752.

[10] Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis[J]. BMJ, 2018, 360: k351. doi: 10.1136/bmj.k351.

[11] Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 29(6): 638 - 650. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.02.029.

[12] 邱贵兴, 戴尅戎, 杨庆铭, 等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家意见[J]. 中国临床医生杂志, 2006, 34(1): 27 - 28. doi: 10.3969/j.issn.1008 - 1089.2006.01.015.

[13] 蔡沛彪. 复元活血汤预防脊柱骨折术后下肢深静脉血栓形成的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[14] 杜景文. 桃红四物汤预防腰椎骨折术后下肢深静脉血栓形成的临床观察[J]. 光明中医, 2015, 30(2): 290 - 291. doi: 10.3969/j.issn.1003 - 8914.2015.02.034.

[15] 邹荣瑞, 杨春林. 桃红四物汤预防腰椎骨折术后下肢深静脉血栓的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 14 - 15. doi: 10.3969/j.issn.1672 - 2779.2015.20.008.

[16] 柴红林, 韩志诚. 利伐沙班在股骨转子间骨折围术期中的作用及对切口愈合的影响[J]. 中国当代医药, 2013, 20(34): 98 - 100.

[17] 易 磊, 刘曦明, 蔡贤华, 等. 利伐沙班对老年跟骨骨折术后切口愈合的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(10): 44 - 45.

[18] Aleshri H, Kaminski B, Mattin M, et al. D-dimer level and location of the deep venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2018, 6(2): 293 - 303. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.12.037.

[19] Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, et al. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis[J]. Clin Chem, 2004, 50(7): 1136 - 1147. doi: 10.1373/clinchem.2004.031765.

[20] Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to D-dimer results: a cohort study[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(7): 1144 - 1152. doi: 10.1111/jth.14458.

(编辑:贺绍梅)