临床研究

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003615

低磷血症对重症急性胰腺炎患者预后的影响

张频捷，曹利军，鹿中华，付　路，孙　昀
（安徽医科大学第二附属医院重症医学一科，合肥　230601）

【摘　要】目的：探讨低磷血症对重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）患者预后的影响。**方法：**回顾性分析2013年1月至2022年12月安徽医科大学第二附属医院重症医学科（intensive care unit，ICU）收治符合入组标准的179例SAP患者的临床资料。根据患者入院时测定的血磷水平分为低磷血症组（血磷<0.80 mmol/L）和非低磷血症组（血磷≥0.80 mmol/L）。记录患者入院时的一般情况、ICU住院时间、总住院时间、机械通气情况、临床预后和并发症等临床资料。采用多因素logistic回归分析评估低磷血症与SAP患者继发腹腔感染和预后的关系。绘制受试者工作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线，计算ROC曲线下面积（area under the curve，AUC）及其95%可信区间（95% confidence interval，95%CI），评价多元回归模型对SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的预测价值。**结果：**与非低磷血症组相比，低磷血症组需要机械通气的比例、腹腔感染的发生率明显升高，总住院时间明显延长［机械通气比例：60.3%（47/78）比44.6%（45/101），腹腔感染的发生率：43.6%（34/78）比22.8%（23/101），总住院时间（d）：26.5（16.0，34.5）比20.0（14.0，30.0），均$P<0.05$］。2组患者在腹腔出血、机械通气时间、ICU住院时间和住院期间死亡率方面比较差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。多因素logistic回归分析显示，低磷血症是SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的独立危险因素之一，*OR*值分别为2.985（95%CI=1.434~6.213，$P<0.05$）和2.878（95%CI=1.069~7.747，$P<0.05$）。ROC曲线分析显示，多元回归模型预测SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的AUC分别为0.797（95%CI=0.729~0.886）和0.879（95%CI=0.816~0.942），均$P<0.001$。**结论：**低磷血症的SAP患者机械通气和继发腹腔感染的比例更高，总住院时间更长。低磷血症是SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的独立危险因素之一。

【关键词】低磷血症；胰腺炎；腹腔感染；病死率
【中图分类号】R576　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-10-10

Influence of hypophosphatemia on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis

Zhang Pinjie，Cao Lijun，Lu Zhonghua，Fu Lu，Sun Yun
（*First Department of Critical Care Medicine，The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University*）

【Abstract】*Objective*： To investigate the influence of hypophosphatemia on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis (SAP). ***Methods*：** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 179 SAP patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) of The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2013 to December 2022 and met the criteria for enrollment, and according to the level of serum phosphate measured on admission, they were divided into hypophosphatemia group (serum phosphorus <0.80 mmol/L) and non-hypophosphatemia group (serum phosphorus ≥0.80 mmol/L). Related clinical data were recorded, such as general condition on admission, length of ICU stay, length of hospital stay, mechanical ventilation, clinical prognosis, and complications. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the association of hypophosphatemia with secondary intra-abdominal infection and prognosis in SAP patients. The receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the ROC curve (AUC) and its 95% confidence interval (CI) were calculated to evaluate the value of the multivariate regression model in predicting secondary intra-abdominal infection and in-hospital death of SAP patients. ***Results*：** Compared with the non-hypophosphatemia group, the hypophosphatemia group had a significantly higher proportion of patients requiring mechanical ventilation [60.3% (47/78) vs. 44.6% (45/101), $P<0.05$], a significant increase in the incidence rate of intra-abdominal infection [43.6% (34/78) vs. 22.8% (23/101), $P<0.05$], and a significantly longer length of hospital stay [26.5 (16.0, 34.5) days vs. 20.0 (14.0, 30.0) days, $P<0.05$]. There were no significant differences between the two groups in the incidence rate of intra-abdominal hemorrhage, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay, and in-hospital mortality rate (all $P>0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that hypophosphatemia was an independent risk factor for intra-abdominal infection (odds ratio [*OR*] =2.985, 95%CI =1.434-6.213, $P<0.05$) and in-hospital death (*OR*=2.878, 95%CI=

作者介绍：张频捷，Email：290041208@qq.com，
研究方向：重症急性胰腺炎的综合治疗。
通信作者：孙　昀，Email：sunyun9653@126.com。
基金项目：安徽医科大学第二附属医院临床研究培育计划资助项目（编号：2020LCZD08）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241114.1819.010（2024-11-18）

1.069-7.747, P<0.05) in SAP patients. The ROC curve analysis showed that the multivariate regression model had an AUC of 0.797 (95%CI=0.729-0.886, P<0.001) in predicting secondary intra-abdominal infection and an AUC of 0.879 (95%CI= 0.816-0.942, P< 0.001) in predicting in-hospital death. ***Conclusion***: SAP patients with hypophosphatasia tend to have a higher proportion of patients requiring mechanical ventilation, a higher incidence rate of intra-abdominal infection, and a longer length of hospital stay. Hypophosphatemia is an independent risk factor for secondary intra-abdominal infection and in-hospital death in SAP patients.

【Key words】hypophosphatemia; pancreatitis; intra-abdominal infection; mortality rate

重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis, SAP）发病急，进展快，病情重，死亡率高，多器官功能障碍是导致SAP患者死亡的主要原因之一[1]。磷离子参与许多机体正常生理过程，在维持细胞结构，调节免疫方面具有重要意义，而低磷血症是重症患者最常见的电解质紊乱之一。现有的研究证实炎症反应会降低患者血磷水平，这可能与机体代谢增强、细胞因子释放、炎性细胞活化和跨细胞转移等因素相关[2-3]。而低磷血症又与重症患者的不良预后相关，如重症医学科（intensive care unit, ICU）住院时间的延长，机械通气患者脱机困难等[4-5]。

目前临床上研究低磷血症影响SAP患者预后的报道不多，本研究旨在探讨低磷血症对SAP患者总住院时间、ICU住院时间、机械通气情况，SAP继发感染和死亡等临床预后指标的影响，以期为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性观察研究，纳入2013年1月至2022年12月就诊于安徽医科大学第二附属医院ICU且符合入组标准的SAP患者179例。纳入标准：①临床资料完整，可追溯；②SAP诊断符合2021年版《中国急性胰腺炎诊治指南》[6]；③入院时测定血磷水平。排除标准：①年龄<18岁；②ICU治疗时间<48 h；③存在慢性肾脏病、胰腺癌、甲状旁腺功能亢进等影响钙磷代谢疾病的患者；④胰腺炎发病大于48 h。本研究为回顾性观察研究，符合医学伦理要求并获得本院伦理委员会批准（伦理审批编号：安医大二附院伦审[SL-YX2023-136]），对患者采取的治疗、监护等措施均得到过患者或家属的知情同意。

1.2 数据收集

记录所有患者的性别、年龄、是否合并糖尿病，胰腺炎的病因，入院时的血磷、血钙、血镁、白细胞计数（white blood cell count, WBC）、血细胞比容（hematocrit, HCT）、血红蛋白、尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、血肌酐（serum creatinine, Scr）、C-反应蛋白（C-reaction protein, CRP）、序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment, SOFA）、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHEⅡ）、CT严重度指数（computed tomography severity index, CTSI）、急性胰腺炎严重程度床边指数（bedside index of severity in acute pancreatitis, BISAP）。同时收集患者在整个病程中是否行机械通气和机械通气时间，患者总住院时间、ICU住院时间和住院期间并发症及预后的情况。

1.3 低磷血症诊断标准及分组

所有血磷水平均由安徽医科大学第二附属医院临床生化实验室采用比色法检出。血磷水平的参考范围为0.80~1.60 mmol/L。根据患者入院时的血磷水平，将其分为低磷血症组（血磷<0.80 mmol/L）和非低磷血症组（血磷≥0.80 mmol/L）。

1.4 统计学方法

采用Excel 2016软件建立数据库，采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理分析。正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用独立样本t检验进行组间比较；非正态分布计量资料以中位数（四分位数）[M_d(P_{25}, P_{75})]表示，采用Mann-Whitney U检验进行组间比较。计数资料采用频数（百分比）表示，采用χ^2检验进行组间比较。采用二分类logistic回归分析评估变量与SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的关系。通过建立受试者工作特征（receiver operator characteristic, ROC）曲线，评价多元回归模型对SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的预测价值，计算ROC曲线下面积（area under the curve, AUC）及其95%可信区间（95% confidence interval, 95%CI）。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 2组患者一般资料比较

最终纳入符合标准的SAP患者179例，其中低磷血症组患者78例，非低磷血症组患者101例。2组患者的性别、年龄、是否合并糖尿病，胰腺炎的病因，入院时的血镁、WBC、血红蛋白、HCT、APACHEⅡ评分、SOFA评分、CTSI评分、BISAP评分比较差异均无统计学意义（均P>0.05）。低磷血症组的血钙、BUN、Scr水平均明显低于非低磷血症组，CRP、需要机械通气的比例明显高于非低磷血症组，差异有统计学意义（均P<0.05）。见表1。

2.2 2组患者预后相关指标比较

2组患者继发腹腔出血、机械通气时间、ICU住院时间和住院期间死亡率的比较，差异均无统计学意义（均P>0.05）。但在继发腹腔感染和总住院时间方面，低磷血症组明显高于非低磷血症组，2组比较差异有统计学意义（均P<0.05）。见表2。

表1 2组患者临床资料比较[n,%;$\bar{x}\pm s$;$M_d(P_{25},P_{75})$]

观察指标	低磷血症组（n=78）	非低磷血症组（n=101）	$\chi^2/t/Z$值	P值
性别:男	47(60.3)	62(61.4)	0.024	0.878
年龄（岁）	47.8 ± 15.7	52.5 ± 19.9	1.772	0.078
合并糖尿病	27(34.6)	26(25.7)	1.662	0.197
病因				
胆源性	26(33.3)	48(47.6)	3.655	0.056
酒精性	3(3.8)	7(6.9)	0.317	0.574
高脂血症性	39(50.0)	39(38.6)	2.321	0.128
其他	10(12.9)	7(6.9)	1.776	0.183
血磷（mmol/L）	0.60(0.42,0.70)	1.04(0.90,1.32)	−11.461	<0.001
血镁（mmol/L）	0.70(0.56,0.85)	0.74(0.64,0.88)	−1.513	0.130
血钙（mmol/L）	1.64(1.50,1.90)	1.88(1.61,2.07)	−3.665	<0.001
白细胞计数（×10^9/L）	14.15(10.44,19.02)	12.92(9.40,18.32)	−1.097	0.273
血红蛋白（g/L）	142 ± 25	141 ± 30	−0.103	0.918
血细胞比容（%）	41(38,45)	42(36,48)	−0.691	0.489
尿素氮（mmol/L）	7.28(4.52,9.99)	8.74(6.11,13.73)	−2.713	0.007
血肌酐（μmol/L）	97(62,151)	118(83,231)	−2.687	0.007
C-反应蛋白（mmol/L）	232.6(135.2,298.0)	162.7(66.5,286.7)	−2.336	0.019
APACHEⅡ评分（分）	14(10,19)	13(10,18)	−0.383	0.702
SOFA评分（分）	5(3,8)	5(3,7)	−0.641	0.522
CTSI评分（分）	5.5 ± 2.0	5.2 ± 2.2	−1.169	0.244
BISAP评分（分）	2.6 ± 0.9	2.8 ± 1.1	1.163	0.246
机械通气	47(60.3)	45(44.6)	4.344	0.037

注:APACHEⅡ评分,急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ;SOFA评分,序贯器官衰竭评分;CTSI,CT严重度指数;BISAP,急性胰腺炎严重程度床边指数

表2 2组患者预后情况比较[n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

观察指标	低磷血症组	非低磷血症组	χ^2/Z值	P值
腹腔出血	10(12.8)	19(18.8)	1.164	0.281
存在感染	42(53.8)	44(43.6)	1.864	0.172
腹腔感染	34(43.6)	23(22.8)	8.788	0.003
血流感染	12(15.4)	20(19.8)	0.585	0.444
肺部感染	15(19.2)	20(19.8)	0.009	0.924
泌尿道感染	3(3.8)	7(6.9)	0.317	0.574
机械通气时间（d）	1.5(0.0,5.0)	0.0(0.0,5.0)	−0.682	0.495
ICU住院时间（d）	7.0(4.8,14.0)	6.0(4.5,14.0)	−1.251	0.211
总住院时间（d）	26.5(16.0,34.5)	20.0(14.0,30.0)	−2.171	0.030
住院期间死亡	16(20.5)	12(11.9)	2.485	0.115

2.3 SAP患者继发腹腔感染的多因素logistic回归分析

本研究采用二分类logistic回归评估患者年龄、是否合并糖尿病、低磷血症、血钙、CRP、APACHEⅡ评分、SOFA评分、CTSI评分、BISAP评分对SAP患者继发腹腔感染的影响。结果发现低磷血症、APACHEⅡ评分、CTSI评分是SAP患者继发腹腔感染的独立危险因素（均P<0.05），见表3。最终，所得的logistic回归模型具有统计学意义（χ^2=44.960，P<0.001），该模型能够正确分类75.4%的研究对象。通过建立ROC曲线，得出该模型用于预测SAP患者继发腹腔感染的效能，其AUC为0.797（95%CI=0.729~0.886，P<0.001），灵敏度为80.7%，特异度为72.1%。见图1。

表3 二元logistic回归分析SAP患者继发腹腔感染的独立危险因素

预测变量	B	$S.E.$	P	OR	95%CI
低磷血症	1.094	0.374	0.003	2.985	1.434~6.213
APACHEⅡ评分	0.109	0.032	0.001	1.115	1.047~1.187
CTSI评分	0.333	0.091	<0.001	1.395	1.167~1.668

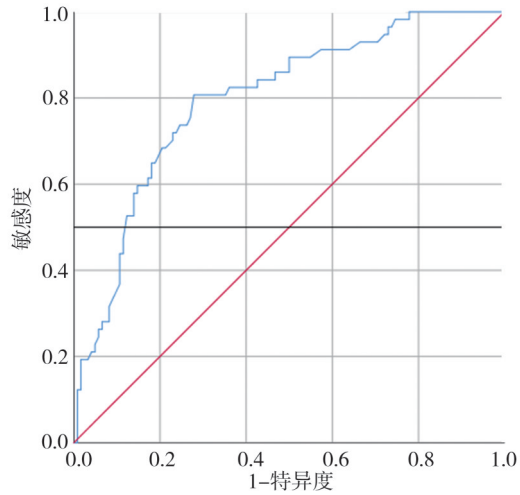


图1 模型预测SAP患者继发腹腔感染的ROC曲线

2.4 SAP患者院内死亡的多因素logistic回归分析

本研究采用二分类logistic回归评估患者年龄、是否合并糖尿病、低磷血症、血钙、CRP、APACHEⅡ评分、SOFA评分、CTSI评分、BISAP评分对SAP患者院内死亡的影响。结果发现低磷血症、APACHEⅡ评分、CTSI评分，BISAP评分是SAP患者院内死亡的独立危险因素（均P<0.05），见表4。最终，所得的logistic回归模型具有统计学意义（χ^2=42.750，P<0.001），该模型能够正确分类83.2%的研究对象。通过建立ROC曲线，得出该模型用于预测SAP患者院内死亡的效能，其AUC为0.879（95%CI=0.816~0.942，P<0.001），灵敏度为89.3%，特异度为80.8%。见图2。

表4 二元logistic回归分析重症急性胰腺炎患者院内死亡的独立危险因素

预测变量	*B*	*S.E.*	*P*	*OR*	95%CI
低磷血症	1.057	0.505	0.036	2.878	1.069~7.747
APACHEⅡ评分	0.127	0.043	0.004	1.135	1.042~1.236
CTSI评分	0.229	0.109	0.036	1.258	1.015~1.559
BISAP评分	0.754	0.265	0.004	2.126	1.265~3.517

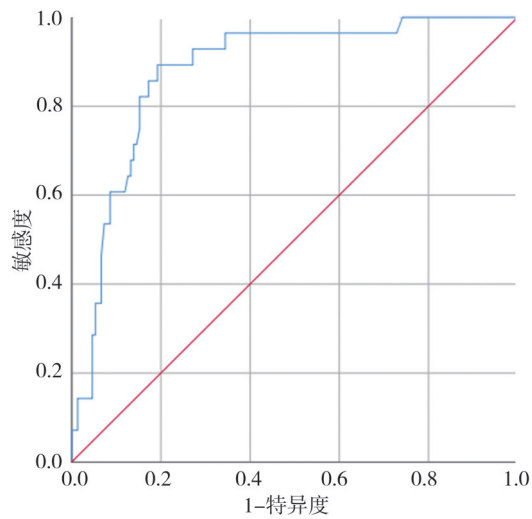


图2 模型预测SAP患者院内死亡的ROC曲线

3 讨 论

磷作为核酸、磷脂等基本成分参与细胞膜构成，维持细胞结构完整，在维持细胞能量转换与代谢、调节人体免疫功能方面具有重要意义。据报道，5%的住院患者会发生低磷血症，而危重患者低磷血症的发生率会更高，达20%~80%[7]。临床上低磷血症多由3种不同机制引起，包括：肠道吸收减少、肾脏排泄增加或无机磷酸盐的体内再分布。而磷酸盐跨细胞膜重分布是ICU患者发生低磷血症的最常见原因[2,8]。Wang LC等[9]的1项回顾性队列研究发现：低磷血症会导致如心功能衰竭、膈肌无力、昏迷、横纹肌溶解等多种临床表现，入院时的低磷血症是ICU患者28 d死亡的独立危险因素。而另一些研究显示，低磷血症与较长的住院时间和机械通气时间相关，但并不能预测危重患者的28 d病死率[5,10]。低磷血症与临床预后之间的关系以及对SAP患者的影响，仍值得进一步研究。

磷酸盐是三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）合成的关键元素，低磷血症会影响ATP的储存、转运，进而影响能量代谢，磷酸盐缺乏会导致呼吸肌无力及膈肌功能障碍，这可能引起急性呼吸衰竭，机械通气时间延长和重症患者的脱机困难[11]。同时，2,3-二磷酸甘油酸（2,3-diphosphoglycerate，2,3-DPG）的消耗使氧解离曲线向左偏移，从而减少向外周组织的氧输送，进而影响组织细胞的代谢和生物学功能[2]。Talakoub R等[12]的研究发现：长期机械通气（>5 d）患者相较于短期机械通气（<5 d）患者，其血磷水平在机械通气各时间点均较低。鲍强等[13]发现：低磷血症可能会降低膈肌功能，增加机械通气时间，影响机械通气患者脱机成功率和预后。本研究同样发现：在入院时存在低磷血症的SAP患者，病程中需要机械通气的比例更高，但在机械通气时间方面，虽然低磷血症组较非低磷血症组稍长，但2组比较没有统计学差异。本课题组考虑这可能是因为低磷血症组患者在入院后给予相应的补磷治疗，血磷水平有所提升，进而在一定程度上缩短了机械通气时间。

本研究还发现，入院时存在低磷血症的SAP患者继发腹腔感染的比例更高，并且多因素Logistic回归分析也发现低磷血症是SAP继发腹腔感染的独立危险因素之一。已有的研究表明，低磷血症会导

致白细胞吞噬能力和细胞杀伤力明显下降，并使机体抗感染能力降低，加重体内炎症反应[2,14-15]。同时，低磷血症还可增加细菌毒力，诱导假单胞菌产生更多毒素，增加脆弱拟杆菌在腹腔脓肿中的毒力和存活率，增加细菌对酸性环境的耐受性和对抗生素的耐药性。上述研究和本研究观察到的情况相一致。另外，胰腺和（或）胰周组织坏死感染是SAP的第2个死亡高峰，发生坏死感染的SAP患者病程明显延长，相关并发症增多，且死亡率明显升高，达20%~40%[16-17]。本研究也同样发现了上述情况，即低磷血症的SAP患者腹腔感染发生率较高，且较非低磷血症组总住院时间明显延长（26.5 d vs. 20.0 d，$P<0.05$），虽然2组患者在病死率方面没有明显差异，但在对SAP患者院内死亡风险进行多因素logistic回归分析时发现，低磷血症仍然是导致SAP院内死亡的独立危险因素之一。

本研究探讨了入ICU时血磷水平对SAP预后的影响，目前国内外相关研究不多。研究中严格限定了入组条件，避免了一些可能的混杂因素。本研究也有一些局限性：首先该研究为回顾性观察性研究，是在单一的三级医疗中心收集的数据，纳入到样本量偏少；重症患者的预后结果可能会受到多种干预治疗的影响。

综上所述，低磷血症的SAP患者继发腹腔感染的比例更高，总住院时间更长，低磷血症是SAP患者继发腹腔感染和院内死亡的独立危险因素之一。临床上需重视合并低磷血症的SAP患者，加强血磷监测并及时纠正。

参 考 文 献

[1] Zheng Z, Ding YX, Qu YX, et al. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1): 69.

[2] Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review[J]. Crit Care, 2010, 14(4): R147.

[3] Pistolesi V, Zeppilli L, Fiaccadori E, et al. Hypophosphatemia in critically ill patients with acute kidney injury on renal replacement therapies[J]. J Nephrol, 2019, 32(6): 895-908.

[4] 刘 博，程玉梅，沈 锋，等. 低磷血症与重症患者不良预后有关：一项1 555例患者的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学，2018，30(1)：34-40.
Liu B, Cheng YM, Shen F, et al. Hypophosphatemia is associated with poor prognosis of critically ill patients: a meta-analysis of 1 555 patients [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(1): 34-40.

[5] Wozniak H, Dos Santos Rocha A, Beckmann TS, et al. Hypophosphatemia on ICU admission is associated with an increased length of stay in the ICU and time under mechanical ventilation[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 581.

[6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南（2021）[J]. 浙江实用医学，2021，26(6)：511-519，535.
Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021)[J]. Zhejiang Pract Med, 2021, 26(6): 511-519, 535.

[7] Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review[J]. Clin Nutr, 2021, 40(4): 1744-1754.

[8] Statlender L, Raphaeli O, Bendavid I, et al. Correlations between first 72 h hypophosphatemia, energy deficit, length of ventilation, and mortality-a retrospective cohort study[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1332.

[9] Wang LC, Xiao CX, Chen L, et al. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 86.

[10] 蒋佳维，包佳婷，杨 蕊，等. 低磷血症对危重患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学，2022，34(8)：858-862.
Jiang JW, Bao JT, Yang R, et al. Effect of hypophosphatemia on the prognosis of critically ill patients[J]. Chin Crit Care Med, 2022, 34(8): 858-862.

[11] Federspiel CK, Itenov TS, Thormar K, et al. Hypophosphatemia and duration of respiratory failure and mortality in critically ill patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018: 201-231.

[12] Talakoub R, Bahrami M, Honarmand A, et al. The predicting ability of serum phosphorus to assess the duration of mechanical ventilation in critically ill patients[J]. Adv Biomed Res, 2017, 6: 51.

[13] 鲍 强，周明根，廖文华，等. 低磷血症对机械通气患者脱机的影响[J]. 中华危重病急救医学，2021，33(7)：821-825.
Bao Q, Zhou MG, Liao WH, et al. Impact of hypophosphatemia on weaning from mechanical ventilation[J]. Chin Crit Care Med, 2021, 33(7): 821-825.

[14] Zaborin A, Gerdes S, Holbrook C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* overrides the virulence inducing effect of opioids when it senses an abundance of phosphate[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34883.

[15] Santos-Beneit F. Genome sequencing analysis of *Streptomyces coelicolor* mutants that overcome the phosphate-depending vancomycin lethal effect[J]. BMC Genomics, 2018, 19(1): 457.

[16] Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(1): 67-75.

[17] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252): 726-734.

（责任编辑：周一青）