

血管内超声指导冠状动脉复杂病变的介入治疗进展

陈彭辉 李军山 何晋

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院心血管内科, 湖南 长沙 410005)

【摘要】 冠状动脉造影一直以来不仅是诊断冠心病的金标准,而且也用来指导冠状动脉介入治疗。但冠状动脉造影往往会因为一些客观因素,特别是在复杂的三维解剖学上的平面分辨率有限,术者凭借视觉评估病变的真实面积和长度的可靠性有限,以及在检测钙化方面的敏感性较低等,对术者术中的治疗决策会产生不可避免的误导。而血管内超声可通过提供冠状动脉的断层或横断面图像来指导冠状动脉治疗,目前已成为一种在复杂病变患者中获得更好的支架植入效果的重要方法,与单独的冠状动脉造影相比,具有更好的临床效果。

【关键词】 冠状动脉复杂病变;血管内超声;冠状动脉造影;药物洗脱支架

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.008

Interventional Therapy for Complex Coronary Artery Lesions Guided by Intravascular Ultrasound

CHEN Penghui, LI Junshan, HE Jin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University & Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China)

【Abstract】 Coronary angiography has always been a gold standard for the diagnosis of coronary heart disease and also used to guide coronary interventional therapy. However, coronary angiography is often limited due to some objective factors, especially the limited planar resolution in complex three-dimensional anatomy, and the limited reliability of visual assessment of the true size and length of the lesion, and the low sensitivity in detecting calcification will inevitably mislead the surgical decision-making. Intravascular ultrasound can guide coronary artery therapy by providing sectional or cross-sectional images of the coronary artery. Currently, it has become an important method to obtain better stent implantation effect in patients with complex lesions, and has better clinical effect compared with coronary angiography alone.

【Key words】 Complex coronary lesions; Intravascular ultrasound; Coronary angiography; Drug-eluting stent

冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)通常用于评价冠状动脉病变的严重程度及指导冠状动脉疾病的介入治疗。经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)植入药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)已成为冠心病最常用的治疗方法之一。随着一些患者年龄的增大和疾病谱的增宽,冠状动脉复杂病变开始增多,如慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)、左主干病变、真性分叉病变、长病变、多血管 PCI 及多支架植入术、支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)或严重钙化病变等。在近 20 年里,随着 DES 的广泛应用,大大降低了 ISR 和靶血管血运重建(target-vessel revascularization, TVR)的发生率,但目前 DES 植入后的 ISR 发生率仍占全部 PCI 的 10% 左右,特别是对

冠状动脉复杂病变来说,这个比例会更高^[1]。而 ISR 的机制是多因素的,包括机械、生物、患者和操作相关等因素。其中主要的机械因素是支架扩张不良、支架过小或支架断裂等;生物因素包括局部炎症导致侵袭性内膜增生和晚期动脉粥样硬化等^[2]。而血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)不仅可提供冠状动脉的横断面图像,还可通过提供冠状动脉狭窄的严重程度、管腔和血管形态以及斑块特征来优化支架植入,从而减少支架相关的不良事件等,以及提供支架内血栓形成或再狭窄的原因等^[3]。特别是近年来,IVUS 在复杂冠状动脉介入治疗中的使用越来越广泛。

1 IVUS 技术的原理及特点

经过近几十年的发展,目前 IVUS 的成像原理主

要为机械旋转型和电子相控阵型。机械旋转型是由一个单换能器安装在柔性传动轴的顶端,可旋转、前进或后退,在固定的短单轨成像鞘内扫描动脉并成像。电子相控阵型包含位于超声导管顶端的多个微型换能器元件,这些元件被固定在导管尖端的周围,并按顺序发射以产生截面图像,成像原理是一组换能器发出声波,同时另一组接收声波管中前进或后退,换能器回拉可手动完成,也可使用电动回拉^[4]。虽然这两种成像原理上各有优劣,成像质量也有细微差别,但总体上来说,两者产生的图像质量均较稳定,测量准确性和导管操控性能均能满足临床需求。

2 IVUS 技术应用于复杂冠状动脉介入的相关研究

2.1 CTO

近年来,随着腔内影像学的发展,通过 PCI 治疗 CTO 发展迅速,越来越多有经验的中心开始有关 CTO-PCI 的研究,并得出在 CTO 患者中行 PCI 治疗的患者获得了更好的临床疗效。Hong 等^[5]完成的一项观察性研究分析了在 534 例行 PCI 治疗的患者中,使用 IVUS 引导的有 206 例(39%),在进行了 201 个倾向性得分匹配后,其中 IVUS 引导组的 24 个月的支架内血栓形成明显<CAG 组(0.0% vs 3.0%, $P=0.014$),再次心肌梗死发生率较低(1.0% vs 4.0%, $P=0.058$),靶病变血运重建(target-lesion revascularization, TLR)和主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率相似。AIR-CTO 研究^[6]对 230 例 CTO 患者观察后发现,IVUS 组的 12 个月支架内晚期管腔丢失明显<CAG 组[(0.28±0.48) mm vs (0.46±0.68) mm, $P=0.025$],两组的管腔内 ISR 有显著性差异(3.9% vs 13.7%, $P=0.021$),但 24 个月的 MACE 无明显差异。同时 Kim 等^[7]的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)(CTO-IVUS)表明,在 402 例患者中,尽管 IVUS 引导的 CTO 干预并未显著降低 12 个月的心因死亡率,但与 CAG 引导的 CTO 相比,IVUS 引导的 CTO 干预可能会改善新一代 DES 植入后 12 个月的 MACE 发生率。并且数项荟萃分析^[8-9]也说明与 CAG 引导相比,IVUS 引导下的 CTO-PCI 在 MACE、心脏死亡、心肌梗死及支架内血栓形成等方面具有良好的预后,并在支架优化方面有较好的结果。基于以上的研究结论,2016 版中国 PCI 指南中提出了对 CTO 病变,IVUS 引导有助于明确闭塞始点及帮助判断指引导丝是否走行在真腔,从而提高 PCI 成功率^[10]。

2.2 左主干病变

左主干病变因其解剖结构特殊,使得单纯使用 CAG 很难评估病变的实际情况,以往的研究^[11]显示,

使用 IVUS 不仅在左主干远端病变的介入治疗中有一定的积极影响,而且在老年(年龄>70 岁)冠状动脉无保护左主干(unprotected left main coronary artery, ULMCA)狭窄的患者中也可减少 MACE 发生率^[12]。其中 Tian 等^[13]的一项对 1 899 例 ULMCA 支架植入的患者进行回顾性分析显示,根据术中实际情况选择 IVUS 的使用,IVUS 组(713 例)与 CAG 组(1 186 例)相比,全因死亡和心肌梗死的复合发生率显著降低,但两组间 TVR 差异无统计学意义,提示 IVUS 引导有助于改善 ULMCA 支架植入术的远期预后。在瑞典完成的观察研究^[14]也显示,IVUS 可通过优化植入支架直径及长度来改善 ULMCA 病变 PCI 患者的预后。同时 Liu 等^[15]对 336 例 ULMCA 病变患者的 RCT 研究显示,IVUS 引导 DES 植入可显著降低 ULMCA 病变患者 1 年复合 MACE 的发生率,特别是降低心脏死亡风险。一些相关的荟萃分析也得出与 CAG 引导的 PCI 相比,IVUS 引导的左主干病变患者行 PCI 后,全因死亡风险显著降低约 40%^[16],而且在全因死亡、心肌梗死和支架内血栓等终点事件上有更好的临床效果^[17]。基于以上的研究结果得出结论,IVUS 在左主干病变中可通过指导支架直径和长度的选择、支架植入部位、支架扩张的优化、夹层及血肿的发现和um理来改善介入治疗的预后,所以在最新的欧美国家的冠心病介入治疗指南^[18]和中国 2016 年发布的 PCI 指南^[10]将 IVUS 评估 ULMCA 病变狭窄程度及优化介入治疗作为 II a 类推荐。

2.3 分叉病变

冠状动脉分叉病变约占全部 PCI 治疗的 15%~20%,它的主要不良事件集中在术后即刻成功率及远期心脏事件方面,是目前最具挑战性的冠状动脉病变之一。早年的研究^[19-20]显示,与 CAG 相比,IVUS 引导支架植入治疗分叉病变显著降低患者的 4 年死亡率及迟发性支架内血栓形成率,并可改善长期临床效果,特别是在全因死亡和心肌梗死等方面。Chen 等^[21]完成的一项针对真性分叉病变的前瞻性观察性研究显示,IVUS 引导组(310 例)与 CAG 组(620 例)相比,IVUS 引导组不仅降低长期的心脏死亡率(6.5% vs 1.3%, $P=0.002$)和心肌梗死发生率(8.4% vs 2.3%, $P<0.001$),同时也降低血运重建率。最近的一项对复杂冠状动脉病变的回顾性观察性研究^[22]的亚组分析结果也显示,在冠状动脉分叉病变中使用 IVUS 引导 DES 植入后随访 64 个月的心因死亡风险与 CAG 引导相比具有显著的优势(5.8% vs 7.9%, $P=0.017$),提示 IVUS 引导的分叉病变 PCI 可降低心脏死亡和 MACE 的长期风险。基于 IVUS 不仅可全面了解病变

斑块负荷、斑块构成、管腔面积和支架贴壁等解剖学情况,而且可优化支架植入,故在 2018 版 ESC 的指南^[18]和 2016 版中国 PCI 指南^[10]中都获得 II a 类推荐。

2.4 长病变或弥漫性病变

弥漫性长病变介入治疗在裸金属支架时代,ISR 和 TVR 发生率都居高不下,随着 DES 的出现,两者虽然有一定程度的下降,但相对于较短的病变,ISR 发生率和支架内血栓形成率依然较高。在裸金属支架时代,IVUS 引导支架植入后的临床结果优于 CAG 引导已得到证实。Kim 等^[23]的 RCT 研究得出,在长病变中常规使用 IVUS 引导 DES 植入的策略与 CAG 引导相比并不能降低 1 年 MACE 发生率,根据术中的实际情况由术者决定 IVUS 的使用情况可改善临床结果。2015 年 Hong 等^[24]完成的 IVUS-XPL 研究在对 1 400 例长病变(植入支架长度 ≥ 28 mm)进行 RCT 研究,得出使用 IVUS 引导的 Everolimus-Eluting Stent 植入术,与使用 CAG 引导的支架植入术相比,可显著降低 1 年 MACE 复合发生率(2.9% vs 5.8%, $P=0.007$)。这些差异主要是通过较低的 TLR 体现(2.5% vs 5.0%, $P=0.02$)。最近关于该试验的 5 年随访也已完成,显示 IVUS 引导支架植入术可通过降低 TLR(4.8% vs 8.4%, $P=0.007$)显著降低 5 年内 MACE 发生率(5.6% vs 10.7%, $P=0.001$),并在支架植入后的 5 年内获得持续的临床效益^[25]。同时 2019 年完成的一项回顾性观察性研究^[22]也得出在长病变(植入支架长度 ≥ 38 mm)的患者中,IVUS 引导 DES 植入与 CAG 引导相比随访 64 个月的心因死亡率的长期风险显著降低(6.4% vs 9.5%, $P<0.001$)。基于以上的研究结论,可知由 IVUS 引导 DES 植入在长病变中可显著降低 5 年内的 MACE 发生率。

2.5 严重钙化病变

冠状动脉钙化随年龄增加而增加,在 40~49 岁人群中的发生率为 50%,60~69 岁人群中发生率为 80%^[26]。目前冠状动脉严重钙化病变仍然是介入心脏病学挑战之一,主要是发生术后即刻并发症的风险较高,并且通常因为支架扩张不足和贴壁不良而发生晚期 ISR 或支架内血栓形成从而导致临床效果较差^[27]。以往通过单纯的 CAG 可检测出约 38% 的钙化斑块患者,而使用 IVUS 可检测出约 73% 的患者^[28],较 CAG 相比检出率明显提升。并且 IVUS 是目前检测冠状动脉钙化的金标准,敏感性为 90%,特异性为 100%,IVUS 可较好地判断钙化的位置和范围,帮助制定介入治疗的策略^[26]。IVUS 可根据钙化病变累及血管腔的范围,将钙化病变分为 I~IV 级^[29]。其中 2014 年的一项对 44 例严重冠状动脉钙化的研究^[30]显

示,IVUS 引导下的经桡动脉冠状动脉内旋磨术可有效地治疗冠状动脉严重钙化病变,并可更合理地选择旋磨头型号,明确旋磨治疗对钙化斑块的预处理程度,提高手术成功率,减少支架膨胀不全和严重不良心脏事件的发生。但近期完成的一项观察性研究^[22]在随访 64 个月后的亚组分析得出在严重钙化病变的患者中,IVUS 引导 DES 植入与 CAG 引导相比随访 64 个月的心因死亡率的长期风险无明显差异(2.1% vs 5.8%, $P=0.480$)。

2.6 全复杂病变

复杂冠状动脉病变一直以来都是冠状动脉介入治疗中的一大难题,目前已有较多的研究比较了 IVUS 引导与 CAG 引导 DES 植入在复杂病变患者中的临床疗效。HOME DES IVUS 研究^[31]在对 210 例复杂病变患者研究后发现,IVUS 引导的 DES 植入与 CAG 引导的 DES 植入在晚期支架内血栓形成及 18 个月的 MACE 无显著差异。AVIO 研究^[32]纳入 284 例患者进行 RCT 研究,得出 IVUS 组与 CAG 组相比仅在术后最小管腔直径上存在差异[(2.70 \pm 0.46) mm vs (2.51 \pm 0.46) mm, $P=0.0002$],这个差异可能是 IVUS 组为实现最佳支架扩张而使用更大直径的后扩球囊所致,但在 24 个月的累积 MACE、心源性死亡、心肌梗死、TLR 或 TVR 均未见明显差异。在近期的一项观察性研究^[22]中纳入了 6 005 例复杂病变患者,IVUS 引导组(1 674 例)PCI 支架平均直径与 CAG 组(4 331 例)相比不仅明显增大[(3.2 \pm 0.4) mm vs (3.0 \pm 0.4) mm, $P<0.001$],术后扩张更频繁(49.0% vs 17.9%, $P<0.001$),而且在中位随访的 64 个月内心脏死亡风险显著降低(10.2% vs 16.9%, $P<0.001$),全因死亡、心肌梗死、支架内血栓形成以及缺血驱动的 TLR 和 MACE 风险也显著降低。这些差距可能是在植入支架个数、支架直径、总支架长度、是否术后扩张和最大术后扩张压力等方面体现的。近期在美国完成的一项观察性研究^[33]也得出类似的结论。同时,数项荟萃分析^[8,34]也得出 IVUS 引导的 DES 植入在 MACE 事件、心因死亡、心肌梗死或支架内血栓形成等方面与 CAG 相比具有良好的预后。

3 总结与展望

以往的两项针对全复杂病变的随机对照研究(HOME DES IVUS 研究和 AVIO 研究)均未得出 IVUS 引导 DES 植入在长期(18 个月和 24 个月)临床疗效上与 CAG 引导有显著差异,其中 AVIO 研究仅得出 IVUS 引导组术后最小管腔直径较大这一结论,但两项研究的样本量普遍偏小(HOME DES IVUS 研究 210 例,AVIO 研究 284 例),这可能是其得出该类结论的

主要原因。而其他仅针对单一复杂病变的随机对照研究均得出 IVUS 引导 DES 植入可减少 MACE 发生率,并且较多的观察研究和荟萃分析也得出类似结论。近期完成的一项针对所有患者的 ULTIMATE 研究^[35]提示与 CAG 引导相比,IVUS 引导下的 DES 植入显著地改善了所有患者的临床结果,而在该研究中有 2/3 的患者具有复杂病变,其中获益最大的亚组是急性冠脉综合征和多支血管病变患者,这是一可喜的结论。虽然 IVUS 在复杂冠状动脉介入治疗中具有显著的优势,但同时也有一些不可避免的缺点,如 IVUS 的使用费用较 CAG 相比显著偏高;IVUS 的图像上可因导管本身或冠状动脉的特殊解剖结构等因素而引起一些伪像;IVUS 对钙化斑块虽然可进行定性分析,但无法进行精准的定量分析等。就目前而言,在欧洲的指南^[18]及中国的指南^[10]中,对选择性的患者(ULMCA 病变、三支病变、分叉病变、CTO 及 ISR 等)推荐 IVUS 引导的优化支架置入(Ⅱa 类推荐,B 类证据),但仍需更多 and 更大规模的随机对照研究来提供更多的证据。

参考文献

- [1] Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13):1242-1252.
- [2] Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(8):e007023.
- [3] Mintz GS, Guagliumi G. Intravascular imaging in coronary artery disease[J]. *Lancet*, 2017, 390(10096):793-809.
- [4] Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5):1478-1492.
- [5] Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. Usefulness of intravascular ultrasound guidance in percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents for chronic total occlusions (from the Multicenter Korean-Chronic Total Occlusion Registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(4):534-540.
- [6] Tian NL, Gami SK, Ye F, et al. Angiographic and clinical comparisons of intravascular ultrasound-versus angiography-guided drug-eluting stent implantation for patients with chronic total occlusion lesions: two-year results from a randomised AIR-CTO study[J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(12):1409-1417.
- [7] Kim BK, Shin DH, Hong MK, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound-guided chronic total occlusion intervention with zotarolimus-eluting versus biolimus-eluting stent implantation: randomized study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(7):e002592.
- [8] Shin DH, Hong SJ, Mintz GS, et al. Effects of intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided new-generation drug-eluting stent implantation: meta-analysis with individual patient-level data from 2 345 randomized patients[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(21):2232-2239.
- [9] Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, et al. Intravascular ultrasound-guided stent implantation reduces cardiovascular mortality—Updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 299:100-105.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5):382-400.
- [11] de la Torre Hernandez JM, Alfonso F, Sanchez Recalde A, et al. Comparison of paclitaxel-eluting stents (Taxus) and everolimus-eluting stents (Xience) in left main coronary artery disease with 3 years follow-up (from the ESTROFA-LM registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(5):676-683.
- [12] Tan Q, Wang Q, Liu D, et al. Intravascular ultrasound-guided unprotected left main coronary artery stenting in the elderly[J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(5):549-553.
- [13] Tian J, Guan C, Wang W, et al. Intravascular ultrasound guidance improves the long-term prognosis in patients with unprotected left main coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2377.
- [14] Andell P, Karlsson S, Mohammad MA, et al. Intravascular ultrasound guidance is associated with better outcome in patients undergoing unprotected left main coronary artery stenting compared with angiography guidance alone[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5):e004813.
- [15] Liu XM, Yang ZM, Liu XK, et al. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation for patients with unprotected left main coronary artery lesions: a single-center randomized trial[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(2):83-90.
- [16] Ye Y, Yang M, Zhang S, et al. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease with or without intravascular ultrasound: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179756.
- [17] Wang Y, Mintz GS, Gu Z, et al. Meta-analysis and systematic review of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug eluting stent implantation in left main coronary disease in 4 592 patients[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):115.
- [18] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2):87-165.
- [19] Kim SH, Kim YH, Kang SJ, et al. Long-term outcomes of intravascular ultrasound-guided stenting in coronary bifurcation lesions[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(5):612-618.
- [20] Kim JS, Hong MK, Ko YG, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes in patients treated with drug-eluting stent for bifurcation lesions: data from a Korean multicenter bifurcation registry[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(1):180-187.
- [21] Chen L, Xu T, Xue XJ, et al. Intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation is associated with improved clinical outcomes in patients with unstable angina and complex coronary artery true bifurcation lesions[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(11):1685-1696.
- [22] Choi KH, Song YB, Lee JM, et al. Impact of intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention on long-term clinical outcomes in patients undergoing complex procedures[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(7):607-620.
- [23] Kim JS, Kang TS, Mintz GS, et al. Randomized comparison of clinical outcomes between intravascular ultrasound and angiography-guided drug-eluting stent implantation for long coronary artery stenoses[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4):369-376.
- [24] Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(20):2155-2163.
- [25] Hong SJ, Mintz GS, Ahn CM, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation: 5-year follow-up of the IVUS-XPL randomized trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1):62-71.
- [26] 王伟民, 霍勇, 葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(2):69-73.
- [27] Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Impact of severe lesion calcification on clinical outcome of patients with stable angina, treated with newer generation permanent polymer-coated drug-eluting stents: a patient-level pooled analysis from

- 收稿日期:2020-05-03

[22] Sonoda S, Hibi K, Okura H, et al. Current clinical use of intravascular ultrasound imaging to guide percutaneous coronary interventions [J]. Cardiovasc Interv Ther, 2020, 35(1):30-36.

[23] Pu J, Mintz GS, Biro S, et al. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2 294 human coronary artery segments [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(21):2220-2233.

[24] Dai X, Deng J, Yu M, et al. Perivascular fat attenuation index and high-risk

- 收稿日期:2020-04-20