

65 岁以上急性主动脉壁内血肿患者临床特点及治疗

向军¹ 何玲² 李东林¹ 魏蜀亮¹ 彭泰雷¹ 彭慧¹

(1. 川北医学院附属医院心脏大血管外科, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院儿科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的 总结 65 岁以上老年患者主动脉壁内血肿(IMH)的临床特点并探讨治疗方案的选择, 以期为临床诊治提供参考。

方法 回顾性分析 2011 年 1 月—2018 年 12 月川北医学院附属医院收治的 63 例 65 岁以上老年 IMH 患者的临床资料, 所有患者术前均行胸腹部计算机体层血管成像以明确诊断。其中 24 例患者仅接受单纯药物治疗(保守治疗组), 39 例患者接受药物治疗同时行手术治疗(手术治疗组)。收集两组患者的一般资料及治疗经过, 分析两组患者不同治疗方案的预后。根据数据类型, 分别选用卡方检验、*t* 检验。结果 63 例患者中男性 44 例, 女性 19 例, 发病率以冬、春季节高, 共 46 例(73%); 保守治疗组年龄>手术治疗组[(74.14±6.55)岁 vs (68.28±8.62)岁]; 手术治疗组患者 3 级高血压比例、合并溃疡样突起或穿透性溃疡比例及合并心包或胸腔积液比例明显高于保守治疗组(47.6% vs 12.7%, 52.4% vs 19.5%, 39.7% vs 6.4%, $P<0.05$); 两组性别、发病季节、诊断时长、临床表现、血肿累及范围比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 60 例获得随访, 随访率 95.2%, 手术治疗组患者症状缓解率及血肿吸收率明显高于保守治疗组(97.4% vs 70.8%, 92.3% vs 66.7%, $P<0.05$); 手术治疗组主动脉夹层发生率明显低于保守治疗组(0.0% vs 16.7%, $P<0.05$); 两组并发症发生率及死亡率差异无统计学意义($P>0.05$); 虽然保守治疗组再次手术干预率高于手术治疗组(12.5% vs 2.6%), 但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 65 岁以上老年 IMH 多见于男性, 其中又以 Stanford B 型多见, 冬春季节好发; 对于单纯型老年 IMH, 可选择保守治疗; 对于合并溃疡样突起或穿透性溃疡及心包或胸腔积液的复杂型老年 IMH, 手术治疗效果优于保守治疗, 但应尽量避免创伤较大的手术, 杂交手术及胸主动脉腔内修复是目前治疗老年 IMH 的主要的手术方式。

【关键词】老年人; 主动脉壁内血肿; 胸主动脉腔内修复术; 临床特点

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.021

Clinical Features and Treatments of Acute Intramural Aortic Hematomas in Patients over 65 Years

XIANG Jun¹, HE Ling², LI Donglin¹, WEI Shuliang¹, PENG Tailuan¹, PENG Hui¹

(1. Department of Cardiac Macrovascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To summarize clinical characteristics and explore therapeutic options of intramural aortic hematoma (IMH) in elderly patients over 65 years in hope of providing reference on clinical diagnosis and treatment. Methods Clinical data of 63 elderly patients over 65 years with IMH admitted in Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from Jan 2011 to Dec 2018 were analyzed retrospectively. All the patients were diagnosed by computed tomography angiography of thoracoabdominal aorta before surgery, 24 of whom were only treated with medications (conservative treatment group, CT group) and the other 39 both received surgeries and medications (surgical treatment group, ST group). General data and therapeutic processes were collected, and prognosis of patients with different therapeutic options were analyzed. Chi-square test and *t*-test were selected for statistic analysis based on data type. Results 63 patients consist of 44 males and 19 females. Morbidity of IMH was high in winter and spring, accounting for 73 percents (46 cases). With mean age of CT group higher than ST group [(74.14±6.55) years vs (68.28±8.62) years], proportions of grade 3 hypertension and complicated with ulcer-like protrusions (ULP) or penetrating aortic ulcer (PAU), hydropericardium or hydrothorax in ST group were significantly higher than CT group (47.6% vs 12.7%, 52.4% vs 19.5%, 39.7% vs 6.4%, respectively). There exist no significant differences in gender, onset season, diagnostic duration, clinical manifestation and hematomas scope between two groups ($P>0.05$). 60 cases were followed-up with the follow-up rate of 95.2 percents. Compared to CT group, rates of symptoms relief and hematomas absorption in ST group were significantly higher (97.4% vs 70.8%, 92.3%

基金项目: 川北医学院校级科研发展项目 (CBY16-A-YB20)

通信作者: 魏蜀亮, E-mail: shuliang_wei@163.com

vs 66.7%, $P < 0.05$) concurrent with a decreased incidence of aortic dissection (AD) (0.0% vs 16.7%, $P < 0.05$). Incidence of complications and mortality between two groups were statistically insignificant ($P > 0.05$). The re-operation rate was slightly greater in CT group than ST group, yet without a significant difference (12.5% vs 2.6%, $P > 0.05$). **Conclusion** The man over 65 years was susceptible to IMH, with a common type of Stanford B and on-set season of winter and spring. Conservative treatments were appropriate for the elderly with simple IMH, to which surgeries may be superior for complex IMH complicated with ULP or PAU, hydropericardium or hydrothorax. However, operations with great trauma should be avoided. Hybrid surgery and thoracic endovascular aortic repair have been main surgical methods for the elderly with IMH at present.

【Key words】 Eaged; Intramural aortic hematoma; Thoracic endovascular aortic repair; Clinical feature

主动脉壁内血肿 (intramural aortic hematoma, IMH) 是急性主动脉综合征的一种特殊类型, 具有急性发病、进展迅速和潜在致死性等特点, 其发病机制尚不明确, 可能是由于主动脉壁间的滋养血管破裂或动脉粥样斑块移位所致^[1-2]。其预后呈多样性, 可自行吸收, 进展成为主动脉夹层 (aortic dissection, AD)、动脉瘤, 甚至发生主动脉破裂, 死亡率高^[3-4]。按照 Stanford 分型将 IMH 分为 Stanford A 型和 Stanford B 型, 目前主张 Stanford A 型尽早外科手术治疗, 对于 Stanford B 型采用药物保守治疗^[5-6]。但 65 岁以上的老年患者, 因其合并症多、症状不典型, 其治疗方案的选择、围手术期管理及预后与年轻人有较大的差别。川北医学院附属医院心脏大血管外科从 2011 年 1 月—2018 年 12 月共收治 63 例 65 岁以上老年 IMH 患者, 现对其临床资料和治疗预后进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 1 月—2018 年 12 月收治的 63 例 65 岁以上老年 IMH 的临床资料, 年龄 65 ~ 86 岁, 平均 (69.3 ± 8.4) 岁; 男性 44 例 (69.8%), 女性 19 例 (30.2%); 所有患者均经胸腹部计算机体层血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 明确诊断。诊断标准^[7]: IMH 指在无假腔及内膜撕裂情况下, 主动脉壁内的环形或新月形增厚 ≥ 5 mm; 溃疡样突起 (ulcer-like protrusions, ULP) 指主动脉内膜上的局限性缺损 (> 3 mm), 造影剂通过主动脉管腔的交通口渗出到血肿中, 形成不规则的龛影, 一般位于血肿的中、内侧区, 且局部没有粥样硬化斑块; 穿透性溃疡 (penetrating aortic ulcer, PAU) 指主动脉壁血肿内深大的龛影伴有广泛的粥样硬化斑块。纳入标准: (1) 发病时间 ≤ 24 h; (2) CTA 提示 IMH; (3) 年龄 > 65 岁。排除标准: (1) 有恶性肿瘤病史; (2) 发病至就诊时间 > 24 h; (3) 急性心肌梗死者; (4) 妊娠期妇女; (5) 未完成检测及资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 分组

按照患者临床表现、合并症情况和病变类型等特点, 给予不同的治疗方案。根据是否手术分为保守治

疗组和手术治疗组。保守治疗指征为: 血压控制良好, 胸痛缓解明显。复杂型 IMH 进行手术治疗的指征包括 (1 条或以上)^[8]: Stanford B 型 IMH 经积极药物治疗仍持续存在或反复发作的胸痛; 难以有效控制的高血压; 受累主动脉最大管径 ≥ 50 mm, IMH 厚度 ≥ 11 mm; 主动脉管径持续增大; 合并 ULP 或 PAU; 伴有心包或胸腔积液; Stanford A 型 IMH 升主动脉最大管径 ≥ 50 mm 或 IMH 厚度 ≥ 11 mm 伴心包积液; PAU 基底宽度 ≥ 20 mm 或深度 ≥ 10 mm; 伴主动脉瓣中度以上关闭不全。

1.2.2 保守治疗组治疗流程

所有患者均入住本科重症监护室。入院后予以卧床休息, 保持大便通畅, 止痛, 积极控制血压及心率并对症处理。根据患者入院时血压通常选用乌拉地尔、硝普钠等降压, 将血压控制在 120/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 以内, 以后再过度至口服药物 (钙通道阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂)。如无禁忌证, 使用 β 受体阻滞剂将心率控制在 75 次/min 以内。在保守治疗 2 周后复查胸腹部 CTA, 如果无血肿进展, 无胸痛、腹痛等症状, 血压、心率控制稳定, 则办理出院, 院外继续口服药物治疗, 按上述标准严格控制血压、心率, 定期复查胸腹部 CTA。

1.2.3 手术治疗组治疗流程

围手术期处理与保守治疗组一致。手术分为介入下胸主动脉腔内修复术 (thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)、杂交手术和开放手术。TEVAR 均在介入下经腹股沟切口进行。患者取仰卧位, 两侧腹股沟区充分消毒, 铺无菌巾, 经腹股沟切口暴露股动脉, Seldinger 方法穿刺股动脉, 置入 5F 导管鞘, 插入标记导管, 注入造影剂, 造影明确血肿和溃疡的位置、范围、与左锁骨下动脉关系, 明确腹腔脏器灌注等情况, 再建立输送管道置入覆膜支架, 测量锚定区主动脉直径, 选择合适大小的覆膜支架, 将支架系统输送至锚定区, 定位准确后释放覆膜支架。杂交手术患者正中开胸行去分支后再在介入室行 TEVAR。开放手术均在体外循环辅助下进行。术后仍严格控制血压、心率及镇静、镇痛治疗。

1.2.4 随访

对于出院患者,术后通过门诊及电话密切随访,随访内容包括患者症状及生活质量,术后 1、3、6、12 个月及以后每年复查 1 次 CTA,记录患者院外 CTA 结果及生活质量等。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料采用例数和百分率[$n(\%)$]表示,组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前临床资料比较

保守治疗组患者年龄明显高于手术治疗组[(74.14 \pm 6.55)岁 vs (68.28 \pm 8.62)岁],差异有统计学意义($P<0.05$);与保守治疗组比较,手术治疗组患者 3 级高血压比例、合并 ULP 或 PAU 比例及合并心包或胸腔积液比例明显高于保守治疗组(47.6% vs 12.7%, 52.4% vs 19.5%, 39.7% vs 6.4%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者的性别、发病时间、临床表现、发病季节、服用抗高血压药情况、夹层分型及血肿范围等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者临床资料对比($n=63$)

	保守治疗组($n=24$)	手术治疗组($n=39$)	t/χ^2 值	P 值
性别[$n(\%)$]			0.018	0.893
男	17(27.0)	27(42.9)		
女	7(11.1)	12(19.0)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	74.14 \pm 6.55	68.28 \pm 8.62	2.671	0.019
发病时间[h, M(Q1~Q3)]	29(1~92)	34(13~156)	-2.076	0.268
发病季节[$n(\%)$]			0.447	0.930
春季	10(15.9)	18(28.6)		
夏季	3(4.7)	3(4.7)		
秋季	4(6.4)	7(11.1)		
冬季	7(11.1)	11(17.5)		
临床表现[$n(\%)$]			0.505	0.918
胸背部疼痛	16(25.4)	25(39.6)		
腹痛	4(6.4)	5(7.9)		
胸闷	2(3.2)	4(6.4)		
无症状	2(3.2)	5(7.9)		
高血压分级[$n(\%)$]			12.398	0.006
无	5(7.9)	1(1.6)		
1 级	4(6.4)	2(3.2)		
2 级	7(11.1)	6(9.5)		
3 级	8(12.7)	30(47.6)		
服用抗高血压药[$n(\%)$]	16(25.4)	31(49.2)	0.363	0.547
Stanford 分型[$n(\%)$]			0.075	0.785
A 型	3(4.8)	4(6.4)		
B 型	21(33.3)	35(55.5)		
血肿范围[$n(\%)$]			0.119	0.730
胸主动脉	17(27.0)	26(41.3)		
胸腹主动脉	7(11.1)	13(20.6)		
伴有 ULP 或 PAU[$n(\%)$]	12(19.5)	33(52.4)	8.723	0.003
伴有胸腔或心包积液[$n(\%)$]	4(6.4)	25(39.7)	13.457	0.001

2.2 两组患者临床疗效及随访结果比较

60 例患者获得随访,随访率 95.2%,失访 3 例均为保守治疗组,随访时间 12~36 个月。手术治疗组患者症状缓解率及血肿吸收率明显高于保守治疗组(97.4% vs 70.8%, 92.3% vs 66.7%),差异有统计学意义($P<0.05$);保守治疗组 AD 发生率高于手术治疗

组(16.7% vs 0.0%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者脑梗死、心功能不全、院内死亡率及半年内死亡率差异无统计学意义($P>0.05$);保守治疗组再次手术干预率高于手术治疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$)详见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

	保守治疗组(n=24)	手术治疗组(n=39)	χ^2 值	P 值
症状缓解	17(70.8)	38(97.4)	7.237	0.007
并发症				
脑梗死	1(4.2)	1(2.6)	0.124	0.725
心功能不全	3(12.5)	2(5.1)	0.326	0.568
AD	4(16.7)	0(0.0)	4.421	0.008
死亡				
院内	2(8.3)	2(5.1)	0.257	0.612
半年内	1(4.2)	0(0.0)	1.651	0.199
再次手术干预	3(12.5)	1(2.6)	2.467	0.116
血肿基本吸收	16(66.7)	36(92.3)	5.115	0.024

注:血肿基本吸收:主动脉壁最大厚度 <5 mm 为血肿基本吸收^[9]。

3 讨论

IMH 是指主动脉中层发生的血肿,其特征是缺乏可发现的内膜撕裂(但可能存在微小撕裂),无真、假腔,血肿不与主动脉腔相连通^[10]。老年 IMH 患者常合并多种基础疾病,加之血肿累及分支血管范围不同而出现临床表现复杂多样,症状不典型,容易误诊及漏诊^[11]。疼痛是 IMH 最常见的临床症状,占 95%,包括胸背部疼痛、腹痛等,但本组患者中疼痛比例 79.4%,低于文献报道^[12],这可能与老年人疼痛阈值增加有关。老年 IMH 患者中以 Stanford B 型多见,本组病例中 Stanford A 型 7 例(11.1%),Stanford B 型 56 例(88.9%)。高血压和动脉硬化是老年 IMH 的高危因素^[13],本组患者中高血压 57 例(90.5%),其中 3 级高血压 38 例(66.7%)。因此,老年人更应注意自身高血压的变化情况。老年 IMH 的发病率与季节有一定关联,寒冷气温可增加交感神经兴奋性,导致血管收缩及血压升高^[14]。因此在寒冷季节,老年 IMH 的发病率有上升趋势。本文 63 例 IMH 患者,发病时间主要集中在春、冬两季的患者共 46 例(73%),春季病例较多,可能由于春季大部分时间仍处于较低气温有关。

老年 IMH 的治疗包括保守治疗和手术治疗。指南推荐单纯的 IMH 选择药物保守治疗^[15]。保守治疗的原则是镇痛,控制血压心率,减轻主动脉剪应力和降低主动脉破裂风险。高龄是 IMH 发生远期不良事件的高危因素,随着年龄增长,老年患者主动脉内膜逐渐

增厚,回缩力变差,在动脉粥样硬化和高血压的基础上更容易发生 IMH。本组病例中单纯保守治疗组患者年龄 $[(74.14 \pm 6.55)$ 岁]明显大于手术治疗组 $[(68.28 \pm 8.62)$ 岁],分析原因可能与患者及家属对预期寿命及治疗意愿有关。

对于复杂型 IMH,推荐手术治疗,具体的手术方式应根据分型、合并症等综合决定。对于 Stanford A 型 IMH,多数学者^[16]认为其易进展为 AD 或发生主动脉破裂,因此主张尽早外科治疗。但有学者^[17]认为,Stanford A 型 IMH 内科保守治疗易取得较好的临床效果。但本研究发现,对于老年患者,保守治疗及手术治疗均具有较高的死亡率,本组病例中 Stanford A 型 IMH 7 例,保守治疗 3 例,手术治疗 4 例,其中保守治疗 3 例中 2 例进展为 AD,均死亡;外科手术包括 Bentall+孙氏手术 1 例,升主动脉+孙氏手术 1 例,去分支后支架植入 2 例,其中 Bentall+孙氏手术患者因术后多器官功能衰竭死亡。因此,老年 Stanford A 型 IMH 与年轻患者特点不同,保守治疗及手术治疗均具有较高的死亡风险,应有更具体、准确的外科治疗标准;对于伴有心脏压塞、主动脉瓣严重反流等并发症及升主动脉内径 ≥ 5 cm 的 Stanford A 型 IMH,应紧急手术;对于无上述情况的 Stanford A 型 IMH,应先采取保守治疗,同时密切随访影像学资料,病情一旦进展,立即手术治疗。深低温停循环对于老年患者创伤打击极大,应尽量避免,去分支杂交技术相对风险较小,亦能

获得较好的临床效果,本组深低温停循环下手术的 Stanford A 型 IMH 患者均为早期病例,后期老年 Stanford A 型 IMH 患者均选用去分支杂交技术,效果较好。随着医学的进展,TEVAR 逐渐开始应用于 Stanford A 型 IMH^[18]。

相比较于 Stanford A 型 IMH,Stanford B 型 IMH 更常见,但具有相对较好的预后,研究^[19]表明多数患者可通过内科保守治疗达到治愈,应密切随访影像情况,若病情进一步进展,再进行外科干预。近年来,随着 TEVAR 的提高,其微创、安全、有效等特点广泛被认可^[20],为 IMH 患者治疗提供了新思路,对于高龄患者更加适用。本组 56 例 Stanford B 型 IMH 患者中 35 例行 TEVAR,效果良好,1 例死亡,死亡原因为合并严重慢性阻塞性肺气肿行 TEVAR 后出现严重肺部感染和呼吸衰竭。TEVAR 近期主要并发症为内漏、截瘫和缺血性脑卒中等^[21]。对于内漏的处理,有的学者认为需同期处理,有的认为经过严格控制血压,大多数可自行闭合,本组研究中 TEVAR 发生内漏 2 例,发生率为 5.7%,1 例随访过程中内漏消失,1 例患者随访期间血肿逐渐增大再次行腔内修复成功。缺血性脑卒中的发生主要与颈动脉斑块脱落、主动脉重要分支覆盖、低血压等有关。对于老年患者,行腔内修复时,应注意维持血压稳定在 100~120 mm Hg,并避免血压波动,防止颈动脉斑块脱落,同时术前严密测量椎动脉及颈动脉直径,对于左椎优势型及右侧颈动脉狭窄患者,尽量避免完全覆盖左侧锁骨下动脉。本组中 1 例患者因 TEVAR 时封闭左侧锁骨下动脉,术后出现缺血性脑卒中,经治疗后好转。本研究结果还显示:手术治疗组患者症状缓解率、血肿吸收率明显高于保守治疗组(97.4% vs 70.8%,92.3% vs 66.7%),但两者随访期间死亡率无差别,因此对于合适的病例,手术治疗的效果优于保守治疗。本研究虽然显示保守治疗组再次手术干预率高于手术治疗组(12.5% vs 2.6%),但差异无统计学意义($P>0.05$),分析原因可能是由于样本量少,产生偏倚所致,需更大的样本来证实。

随着人口老龄化,老年 IMH 的发生率逐年增加,老年 IMH 病情复杂多样,诊断困难,若不引起重视,容易漏诊,需提高警惕。老年患者合并症较多,心肺功能相对较差,应尽量根据实际情况综合选择治疗方案。对于单纯老年 IMH,可选择保守治疗;对于合并 ULP 或 PAU 及心包或胸腔积液的复杂型老年 IMH,手术治疗效果优于保守治疗,但应尽量避免创伤较大的手术,杂交技术及 TEVAR 是目前治疗老年 IMH 的主要手术方式。

参考文献

- [1] Weiss S, Sen I, Huang Y, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating aortic ulcer[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(3):724-731.
- [2] Murphy MC, Castner CF, Kouchoukos NT, et al. Acute aortic syndromes: diagnosis and treatment[J]. *Mo Med*, 2017, 114(6):458-463.
- [3] DeMartino RR, Sen I, Huang Y, et al. Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11(8):e004689.
- [4] 向俾桃, 罗新锦, 丘俊涛, 等. 主动脉壁内血肿的治疗策略[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2018, 34(11):668-670.
- [5] Oderich GS, Karkkainen JM, Reed NR, et al. Penetrating aortic ulcer and intramural hematoma[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(3):321-334.
- [6] Moral S, Ballesteros E, Roque M, et al. Intimal disruption in type B aortic intramural hematoma. Does size matter? A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 15(269):298-303.
- [7] Li Z, Lu B, Chen Y, et al. Acute type B aortic intramural hematoma: the added prognostic value of a follow-up CT[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12):6571-6580.
- [8] Li L, Jiao Y, Zou J, et al. Thoracic endovascular aortic repair versus best medical treatment for high-risk type B intramural hematoma: a systematic review of clinical studies[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 52:273-279.
- [9] Cervi E, Nodari F, Botteri E, et al. Appearance and rapid evolution of thoraco-abdominal intramural hematoma after TEVAR[J]. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2017, 22(6):2048004017710884.
- [10] Ferrera C, Vilacosta I, Gómez-Polo JC, et al. Evolution and prognosis of intramural aortic hematoma. Insights from a midterm cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249:410-413.
- [11] Bonaca MP, O'Gara PT. Diagnosis and management of acute aortic syndromes: dissection, intramural hematoma and penetrating aortic ulcer[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(10):536.
- [12] Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly[J]. *Pain Med*, 2012, 13(suppl 2):S44-S50.
- [13] 李江, 赵建廷, 沈利明, 等. 60 岁以上非外伤性主动脉壁内血肿患者临床特点及治疗[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(1):25-28.
- [14] 张林枫, 李震, 王志伟, 等. 老年 Stanford B 型主动脉夹层的临床特点及治疗方案选择[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(10):749-754.
- [15] 彭文星, 赵宏磊, 乔环宇, 等. 急性主动脉夹层的药物辅助治疗[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2018, 34(4):254-256.
- [16] Paolucci M, van Damme H, Boesmans E, et al. Type A intramural hematoma of aorta: an undervalued clinical entity[J]. *J Med Vasc*, 2018, 43(3):206-212.
- [17] Wang TC, Kuo CL. Aortic intramural hematoma, Stanford type A[J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(6):e137-e138.
- [18] Plichta RP, Hughes GC. Thoracic endovascular aortic repair for the ascending aorta: experience and pitfalls[J]. *J Vis Surg*, 2018, 9(4):92.
- [19] Liu YJ, Zhang QY, Du ZK, et al. Long-term follow-up and clinical implications in Chinese patients with aortic intramural hematomas[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 1(270):268-272.
- [20] 向军, 何玲, 彭慧, 等. 急性创伤性 Stanford B 型主动脉夹层的早期诊断及腔内修复治疗[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(5):726-730.
- [21] Daye D, Walker TG. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(suppl 1):S138-S156.

收稿日期:2020-06-23

· 指南解读 ·

2020 AHA 心肺复苏指南解读(六) ——复苏教育科学和救治系统

黄煜 何庆

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院重症医学科, 四川 成都 610031)

A Brief Interpretation of 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care(Part VI) —Resuscitation Education Science and Systems of Care

HUANG Yu, HE Qing

(Department of Critical Care Medicine, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.022

《2020 AHA 心肺复苏及心血管急救指南》(简称《2020 指南》)包括“成人基础和高级生命支持”“儿童基础和高级生命支持”“新生儿生命支持”“复苏教育科学”和“救治系统”五个主题。与之前的指南相比,《2020 指南》将“复苏教育科学”和“救治系统”作为两个独立的主题,对相关问题进行了很多全新的证据回顾并给予了大量新的建议。

1 复苏教育科学

在复苏的 Utstein 生存方程中,影响心搏骤停患者生存结局的三个基本要素为:医学科学、教育效果以及局部执行和落实情况(图 1)。提高复苏教育效果能够提升施救人员的技能,强化指南的执行和落实,并且最终改善心搏骤停患者的结局^[1]。现有的流行病学数据提示了一个重要问题,即使在复苏科学取得进步的状态下,心搏骤停患者的生存率仍然未能有相应的提升,导致这一现状的重要原因可能在于实际的复苏救治质量未能有相应提高,未能达到指南要求。

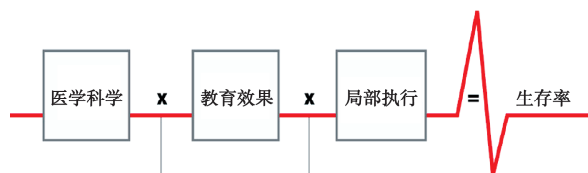


图 1 Utstein 生存方程

复苏教育的对象包括非专业的旁观施救人员(普

通百姓)和专业的医务人员。有研究显示,即使是专业的医务人员,包括医生、护士、呼吸治疗师或其他医学专业人员,最早会在接受生命支持培训并获得相应技能的 3 个月后,在模拟场景或是真实抢救中观察到他们出现技能水平的下降^[2]。可以想象,即使医务人员在临床救治中努力按指南要求进行抢救,也可能很难实现高质量的复苏,这充分表明了加强复苏培训的重要性。对复苏教育的探讨,这里也更多地从专业医务人员的角度来进行。

《2020 指南》对复苏教育给予了前所未有的关注,其建议主要包括两个方面:一是复苏培训的教学方式设计,二是教育培训的实施人员需考虑的注意事项(包括可能影响复苏教育的个体或社会因素,如宗教、种族、个人的教育和经验等)。

1.1 复苏教学设计

《2020 指南》关于复苏教学设计的建议涉及培训模式和授课安排、培训的具体方式和内容等方面,并对旁观施救者的培训提出了专门的建议。

1.1.1 培训模式和授课安排

《2020 指南》对复苏培训可采用的方法学模型和授课安排的主要推荐包括:可以考虑将刻意练习(deliberate practice)和精熟学习模型(mastery learning model)纳入基础或高级生命支持课程,以改善技能习得和表现(2b 类推荐);在利用集中学习(massed

learning)方法进行复苏培训时,建议实施强化课程(booster training)(1类推荐);使用分散学习(spaced learning)方法代替集中学习方法进行复苏培训是合理的做法(2a类推荐)。

刻意练习是一种提升自我能力的学习方式,通常会把刻意练习的过程归纳为建立目标、寻找导师、建立模型、进行练习和反馈纠错等,而练习过程的要点和关键在于投入足够的练习时间,练习过程中保持足够的专注,在枯燥的练习过程中找到成就感以保持进步的动机,不断地跳出舒适区建立新的目标。刻意练习被人们当作用于各个领域的不断提升自身能力的优良的学习方式。它与达到一定程度即停滞不前不同,也与单纯的重复进行相同的练习和工作不同。医学学习无疑具有复杂、广泛、综合性强和进展快速等特点,刻意练习在医学领域是十分值得重视的学习模式。近年来,刻意练习在心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)的培训中也受到重视,并且进行了一系列随机对照和观察性研究^[2]。《2020 指南》指出刻意练习的三个要点:为学员设置要达到的特定目标,对其表现给予即时反馈,并留出足够时间反复练习以提升表现。而精熟学习模型的要点在于在进行刻意练习培训时运用含有特定通过标准的测试,表明学员已熟练掌握所学任务。现有研究对于刻意练习和精熟学习在 CPR 中的效果的研究结果并不完全一致,但大部分研究仍然获得了阳性的结果,相关结局指标的提升主要包括开始按压和通气的时间、给予肾上腺素的时间和给予初次除颤的时间等。因此,《2020 指南》仍然推荐了在 CPR 培训中使用刻意练习和精熟学习模型。

在培训模式方面,《2020 指南》还建议在利用集中学习方法进行复苏培训时实施强化课程,同时建议使用分散学习方法代替集中学习方法进行复苏培训。强化课程即短期的再培训课程,而集中学习和分散学习主要区别在于课程时间安排,与集中学习不同,分散学习将相同的内容采用分多节课进行培训。在近年来 CPR 培训的相关研究中,集中学习可能采用诸如连续数天每天约 7 h 的课程安排,强化学习则可能在 1 月、2 月、3 月和 6 月进行,强化学习每次的时间较短,可能每次大约在 30 min 内,而分散学习的课程安排可能是每次 3.5 h、每周 1 次、连续数周至数月的时间安排。上述研究的培训内容包括各种基础和高级生命支持技术,对象包括医务人员如医生、护士和呼吸治疗师等。有研究表明,接受培训一段时间后,如不即时进行强化训练,学员的受训技能表现即会下降;接受强化学习的学员,在 1 年后依然能够有较好的技能表现,而分散学习同样也可能提高学员的技能表现,可能提高的技能

指标包括球囊面罩通气、骨通道建立和胸外心脏按压等^[2]。

国内现在的专业培训项目很多,内容丰富,不过大部分是采用集中学习的培训模式。急诊、重症甚至麻醉专业的医务人员需要学习掌握的技能可能更多更全面,不过从单一技能来讲,通常以目标导向作为核心理念,从技术要求上往往低于专科医务人员。因此,上述专业的医务人员可能会接受和参加较多的各类培训项目。这些培训项目通常不会超过 5 d,并且常常在 1 d 中会从早到晚几乎不间断地进行培训,1 d 的培训时间可能超过 10 h。然而,培训结束后的考核较为仓促,并且很少在固定或者不固定的时间进行强化培训。当然,CPR 培训同样如此,相较于其他培训项目,CPR 培训在国内受到的重视程度往往可能更低。在临床医疗快速进展的情况下,开展各种培训项目,对于专业知识和技能的推广无容置疑起到了很多积极作用。不过从培训模式来讲,仍然有太多尚待完善和提高的空间。参与各种培训对学习新知识、提升技能水平的效果,作为急诊、重症或麻醉的同行应该有自身的体会。

1.1.2 培训方式和内容

《2020 指南》对复苏培训可采用的方式和内容的主要推荐有:对医务人员而言,将特殊的团队协作和领导培训作为高级生命支持培训的一部分是合理的(2a类推荐);除传统培训之外,进行现场模拟复苏培训是合理的(2a类推荐);为代替传统培训,进行现场模拟复苏培训可能是合理的(2b类推荐);在培训中心进行高级生命支持培训时,使用高保真模拟人对学员有益(2a类推荐);在培训中使用反馈装置有助于提高 CPR 表现(2a类推荐);在面向非专业施救者和/或医务人员进行基础或高级生命支持培训时,可以考虑利用游戏化学习方法和虚拟现实技术(2b类推荐)。

心搏骤停的救治需要多名、多专业的施救人员共同参与,并需要多种救治方法合理整合,涉及团队合作和指挥协调。这一点在院内心搏骤停的抢救过程中体现得尤为明显。最初的基础和高级生命支持治疗涉及高质量胸外心脏按压、建立人工气道、静脉用药、除颤和辅助按压装置的使用等各个方面,团队合作在其中得到充分的体现。在实际抢救过程中,还存在诸多影响救治效率的因素。比如,进行高质量的 CPR 需尽快地将患者摆放至适当的体位,而在 ICU 或手术室,患者可能由于特殊的体位要求,各种监护或生命支持所需的复杂的管路和机器等,摆放体位这一看似简单的操作可能涉及多人的共同参与配合,和各种重症患者日常涉及的各种翻身工作一样,操作人员的熟练程度不同,操作效果可能存在极大的差异。同样,按压-通

气过程中的人员交换,在 ICU 或手术室的环境中也会存在较多的困难。因此,在实际抢救时,作为抢救指挥人员,除充分遵循指南建议外,还需要考虑到环境状态、各抢救设备的备用情况、当前可参与抢救的人员数量和施救人员的技能水平等多种因素。同时,施救团队的协作熟练程度、闭环式沟通的达成情况等决定了整体救治质量的高低,并最终影响患者的结局。一系列随机对照和观察性研究结果提示团队协作和领导培训可提高抢救质量,不过不同研究所采用的结局指标不尽相同,除 CPR 质量、复苏启动时间、除颤时间和辅助装置的安放效率等指标外,一些研究还采用了不同的团队协作评分系统等作为评价指标。值得一提的是,一项纳入儿童心搏骤停患者的前瞻性观察性研究结果的结局指标中包括了患者结局的终点指标,其结果提示团队协作培训提高了患者的生存率^[3]。

现场模拟是指在实际的患者救治环境模拟相关行为进行的培训活动。CPR 的救治受现场环境因素的影响,在上面已提到多种在实际救治过程中可能显著影响施救人员个人发挥和团队协作的因素,上述影响因素在现场模拟状态下能够更好地得以体现。现有研究结果提示,现场模拟培训能够提升培训效果,其益处体现在促进团队协作中更快地执行关键任务,以及提高患者预后(例如改善生存率及神经系统预后)^[2]。当然,《2020 指南》也指出了现场模拟的一些风险,比如混用培训教具与真实医疗用品(例如模拟的和真实的药品或液体)。另外,《2020 指南》还对模拟人和复苏质量反馈装置在复苏培训中的运用作了推荐。目前,国内的教学医院中 CPR 模拟人和反馈设备已较为普及,而一些医院在各种专科培训项目中,现场模拟培训也具有了较高的水平,并取得了明显的实际效果。在 CPR 培训中,相关培训工作应受到更多的重视并进行更多的推广。

当今信息技术快速发展,医学领域往往是其应用的前沿,同时,技能培训本身也是其得以较多应用的领域。不难想象信息技术在医学培训中的运用会受到重视。在 CPR 的培训中,《2020 指南》指出,游戏化学习方法围绕复苏主题开始竞赛或游戏,虚拟现实技术则使用计算机界面支持用户在虚拟环境中互动。近年来已有多项关于游戏化学习和虚拟现实在 CPR 培训中的应用的研究,虽然在不同结局指标中他们的益处存在不同,但尚无研究结果显示他们对培训效果有不良影响^[2]。不过,《2020 指南》并未对培训方法的具体细节进行更多的指导。

《2020 指南》对复苏教学设计提出了全新的建议,体现了全新的理念,其中有些问题值得关注。首先是

《2020 指南》中对复苏培训的培训模式、课程时间安排、可采取的具体培训方法和内容等分别提出了推荐,在实际培训中,将各个推荐方法相结合更可能达到良好的培训效果。比如,在国内的很多专业培训多采用集中学习的培训模式,而在集中的短期培训项目完成后,学员在自身的临床工作和学习过程中进行进一步的练习、交流、纠错,对于提升技能水平尤为重要,而在这个过程中采用刻意练习和精熟学习可能是达到良好效果的有效方法。另外,关于 CPR 的培训,各种单项的专门培训,比如提高 CPR 质量、高级人工气道的建立、如何指挥抢救和使用辅助按压装置时的人员配合等,采用不同的培训设计可能达到更好的效果。其次,在《2020 指南》对复苏教学设计的证据回顾中可以看出,相关研究结果大多在 2015 年左右及之后发表,这反映了近年来研究人员对于复苏教学的关注。然而,大部分研究的终点指标多为模拟培训相关指标或各种复苏技能考核指标,如 CPR 质量、按压开始时间、除颤或给予肾上腺素时间和团队协作效率评分等。关于各种培训设计对患者临床结局影响的研究仍然较为缺乏。除少数研究外(如关于团队协作的培训和现场模拟培训的少量相关研究),大部分研究均未纳入各临床终点指标,如患者生存率和神经功能状态等,高质量的临床研究证据也仍然较为缺乏。再次,关于各种培训设计,在实际培训工作中,还需要充分考虑到成本-效应关系的影响,以及实际培训计划在执行过程中的完成情况。比如现场模拟培训或模拟人培训、虚拟现实培训等,在计划培训时即需要充分考虑相应成本,以在培训开始时进行相关设备购置;在实施分散学习课程时,由于课程计划的总体时间较长,次数也较多,应充分考虑到如何确保学员能够完成所有课程,甚至是否有足够的指导老师以完成授课,否则难以达到预期效果。2020 年以来,受疫情影响,各种线上培训课程被广泛地开展。与线下培训相比,线上培训在时间和场地上具有更大的灵活性,成本更低,对于实现特定的培训计划具有优势,比如线上培训能够更好地进行分散培训。不过,在直接的交流互动、对学员技能进行特定标准的测试等方面,线上培训的效果可能仍会有其劣势。线下的专题研讨讲习班(workshop)在各种专业技能培训方面已进行了多年的实践和运用,也取得了很好的效果,单次的 workshop 在时间安排、人员和设备准备以及主题选择等方面也较为灵活。有计划的线上培训课程结合线下 workshop 的培训策略可能是值得探索的方法。

1.2 培训实施人员的注意事项

《2020 指南》还对培训实施人员需考虑的一些注意事项进行了推荐,主要包括:建议面向美国特定种族

和族裔人群及社区开展有针对性的非专业人员 CPR 培训(1 类推荐);通过教育培训以及提高公众认知来为针对女性患者的旁观者 CPR 排除障碍是合理的(2a 类推荐);监测紧急医疗服务(emergency medical service, EMS)系统临床人员对复苏的暴露程度,以确保治疗团队有成员具备能力管理心搏骤停病例是合理的,提升团队素质可能通过人员配置调整或进行培训的策略来实现(2a 类推荐);医疗专业人员参加成人高级心血管生命支持(ACLS)课程或同等培训是合理的(2a 类推荐);通过 CPR 培训、集中 CPR 培训、CPR 认知宣传以及推广单纯按压式 CPR 来提高旁观者执行 CPR 的意愿是合理的(2a 类推荐)。

值得关注的是,《2020 指南》在培训的注意事项中的建议,对象包括非专业施救人员和专业施救人员,专业施救人员主要有 EMS 系统的急救人员和其他所有医学专业人员。EMS 急救人员对复苏的暴露是指处理实际的心搏骤停病例,包括近期的暴露(比如近 6 个月内)或远期暴露(比如 3 年内或从事急救职业后的所有时间)。有研究数据显示,EMS 急救人员对复苏的暴露程度与心搏骤停患者的预后相关,结局指标包括自主循环恢复成功率和出院生存率等。一项大型观察性研究结果显示 EMS 急救人员的暴露程度与患者生存率存在剂量-效应关系(暴露程度接近 3 年内的暴露次数分为 3 组:6~11 次、12~17 次和 17 次以上)^[4]。然而,如以从事急救职业的时间长短评价其总体工作经验,EMS 急救人员的工作经验与心搏骤停结局的预后无相关性。这一点似乎不难理解。对于开展国内医务人员不同专业级别的实际救治水平的研究,改进医务人员的考核评级方式,这样的临床研究结果很有提示价值。另一方面,有研究结果显示,参与抢救的医疗团队中,如有 1 名或以上成员参与过高级生命支持相关培训课程,患者具有更好的临床结局,包括自主循环恢复成功率、出院生存率和 30 d 生存率等^[5]。《2020 指南》所推荐的培训课程主要指 AHA 举办的高级生命支持培训课程或者其他同等级别的培训课程,如欧洲复苏协会(ERC)的高级生命支持课程。这些培训都已开办多年,并且定期更新培训内容。可以看出,对于专业医务人员,参与专门的复苏培训仍然是对于提高复苏质量和患者预后的关键。国内的 CPR 培训的重视程度远远不够,不同级别医疗机构的医务人员复苏技能差别甚大,有些甚至可能与旁观施救者相比尚无明显的专业性可言。相较于北美或欧洲,加强医务人员的复苏培训,对于改变心搏骤停的救治现状,提升心搏骤停的救治效果可能产生更为显著的效果。

《2020 指南》给出一系列全新的推荐,并且在“当前存在的问题(knowledge gaps)”部分提出了尚需进一步研究的问题。虽然北美的医疗卫生环境和国内存在很大的不同,但很多相关理念和具体建议仍然十分值得借鉴。2018 年中国研究型医院学会 CPR 专业委员会发表了《2018 中国心肺复苏培训专家共识》^[6],其中提出了很多的目标和概念,一些观点也与 AHA 指南具有相似之处。结合中国国情和临床实践的专家共识,对于强化和推广 CPR 培训具有重要意义。不过,单就专业医疗人员来讲,建立较为完善的 CPR 培训体系,仍需要进行大量的具体工作。提高医务人员的复苏培训的参与率,使其具备基本的生命支持技能,可能是改进复苏教育的首要工作。

2 救治系统

心搏骤停患者的救治要达到良好的效果,涉及到生存链的每个环节。《2020 指南》对成人院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)、成人院内心搏骤停(in-hospital cardiac arrest, IHCA)、儿童 OHCA 和儿童 IHCA 分别给出了 4 条生存链。简单来讲,各条生存链都包含以下基本要素:预防心搏骤停的发生,随时做好救治准备,激活急救反应系统,进行高质量的 CPR,及时合理的高级生命支持干预,完善的复苏后救治以及康复。持续提高救治质量所依赖的监控与反馈系统,并不存在于生存链中,但仍是提升心搏骤停救治质量的基本环节。

而从 Utstein 生存方程来看,生存链的执行质量涉及良好的复苏科学、有效的教育培训和积极的局部执行^[7]。参与人员和系统包括院外环境的旁观施救者、自动体外除颤器的配套、急救系统远程通信人员、EMS 的基础生命支持和高级生命支持实施人员,院内环境的医生、护士、呼吸治疗师、药剂师及其他专业人员,参与幸存者康复的康复治疗师、家庭成员、护理人员、社区工作人员,参与培训的教育工作人员,以及设备及药品制造商等。上述各个环节形成的有机体系,对于取得良好的预后至关重要。因此,《2020 指南》对于救治系统的许多重要环节提出了建议,涉及在社区推动旁观 CPR、在公共场所推广公众启动除颤(public access defibrillation, PAD)项目、在移动信息终端开发促进旁观 CPR 的功能(比如提示有意愿的旁观者附近发生了可能需要 CPR 或使用自动体外除颤器的事件)、在急救系统完善 OHCA 的急救接线员指导 CPR、在院内提高 IHCA 的预防和建立心搏骤停救治中心收治复苏成功患者等^[8]。相关推荐几乎均是基于 2020 年最新的证据回顾,具体推荐意见不再详述。

这些推荐意见再次突出了《2020 指南》对预防心

搏骤停发生、促进早期识别和干预、提高旁观者 CPR 的空前重视。虽然国内的急救体系与北美存在很大不同,但《2020 指南》的相关推荐仍然值得借鉴。比如,在公共场合如会展中心、商务中心、机场和火车站等推广 PAD 项目同样适合于中国的国情。各项公众活动如马拉松比赛、各种集会或庆祝活动等,也需要完善类似 PAD 的支持。再如,推广单纯按压 CPR,尤其是在国内大众甚至医务人员的培训程度都相对缺乏的情况下,对于提高 CPR 实施率甚至 CPR 质量可能具有较大的益处,也亟待开展国内的高质量临床研究进行验证。另外,在 OHCA 的救治中,急救接线员指导旁观者识别和启动 CPR 所推荐的“**No-No-Go**”原则(图 2),不光对于非专业施救者,对于指导专业施救者甚至院内环境中(普通病房甚至是 ICU)早期识别心搏骤停并及时启动复苏,可能也是极具价值的原则和理念。

如患者意识丧失且无正常呼吸,应当立即启动T-CPR



图 2 “No-No-Go”原则

及时识别高危状态并进行合理干预,防止心搏骤停的发生,其重要性在 IHCA 中体现得尤为直接。作为急救或重症的同行,快速反应小组或医疗应急小组的建立和完善可能更是关系到切身的专业发展和自身医院的整体医疗质量。现有相关研究存在较大的异质性,研究结果也存在不一致性^[5]。不过总体来讲,快速反应小组或医疗应急小组仍可能有益于减少 IHCA

发病率,尤其是在普通病房。在国内开展相关研究具有极大的前景。

《2020 指南》将“复苏教育科学”和“救治系统”作为两个独立的主题给出了指南建议,体现了其着眼于生存链和生存方程的各个环节,全面提高心搏骤停救治质量的理念和宗旨。虽然中国的国情和急救现状与之存在较大的差别,《2020 指南》的相关推荐仍然具有很大的提示和借鉴价值。

参考文献

- [1] Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital; a consensus statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 128(4): 417-435.
- [2] Cheng A, Magid DJ, Auerbach M, et al. Part 6: Resuscitation Education Science: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2020, 142(16_suppl_2): S551-S579.
- [3] Andreatta P, Saxton E, Thompson M, et al. Simulation-based mock codes significantly correlate with improved pediatric patient cardiopulmonary arrest survival rates [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(1): 33-38.
- [4] Dyson K, Bray JE, Smith K, et al. Paramedic exposure to out-of-hospital cardiac arrest resuscitation is associated with patient survival [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9(2): 154-160.
- [5] Greif R, Bhanji F, Bigham BL, et al. Education, Implementation, and Teams: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations [J]. *Circulation*, 2020, 142(suppl 1): S222-S283.
- [6] 中国研究型医院学会心肺复苏学专业委员会, 中华医学会科学普及分会, 王立祥, 等. 2018 中国心肺复苏培训专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(5): 385-400.
- [7] Søreide E, Morrison L, Hillman K, et al. The formula for survival in resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(11): 1487-1493.
- [8] Berg KM, Cheng A, Panchal AR, et al. Part 7: Systems of Care: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2020, 142(16_suppl_2): S580-S604.

收稿日期: 2021-02-01