

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.07.004

文章编号: 1005-8982(2016)07-0015-05

论著

糖尿病视网膜病变患者血清脂氧素 A4 和 血管内皮生长因子的相关性研究

张志月¹, 房辉², 李玉凯², 马一嘉¹, 王耕银², 张馨心², 邱明月², 张红蕊¹, 甄艳凤²
(1. 华北理工大学 研究生院, 河北 唐山 063009; 2. 河北省唐山市工人医院 内分泌二科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 研究血清脂氧素 A4(LXA4)和血管内皮生长因子(VEGF)与糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。**方法** 选取 90 例糖尿病患者按视网膜病变程度分为糖尿病无视网膜病变组(NDR)、单纯型糖尿病视网膜病变组(SDR)和增殖型糖尿病视网膜病变组(PDR),另选健康体检者 40 例作为正常对照组。测定各组血清 LXA4 和 VEGF 浓度,并研究 LXA4 和 VEGF 的相关性。**结果** ①NDR、SDR 和 PDR 组血清 LXA4 水平均低于 NC 组;SDR、PDR 组血清 LXA4 水平低于 NDR 组;PDR 组血清 LXA4 水平均低于 SDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②NDR 组血清 VEGF 水平与 NC 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SDR、PDR 组血清 VEGF 水平高于 NDR 组、NC 组;PDR 组血清 VEGF 水平高于 SDR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。③血清 LXA4 和 VEGF 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 血清 LXA4 水平下降、VEGF 水平上升可能是糖尿病患者出现视网膜病变的危险因素。

关键词: 糖尿病视网膜病变;脂氧素 A4;血管内皮生长因子

中图分类号: R587.2;R774.1

文献标识码: A

Association of serum lipoxins A4 and VEGF with diabetic retinopathy

Zhi-yue Zhang¹, Hui Fang², Yu-kai Li², Yi-jia Ma¹, Geng-yin Wang²,
Xin-xin Zhang², Ming-yue Qiu², Hong-rui Zhang¹, Yan-feng Zhen²

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei
063009, China; 2. Department of Endocrinology, Tangshan Gongren Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the association of lipoxins A4 (LXA4) and vascular endothelial growth factor (VEGF) with diabetic retinopathy (DR). **Methods** Ninety diabetic patients were divided into three groups, i.e. no diabetic retinopathy (NDR) group, simple diabetic retinopathy (SDR) group and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group. And 40 normal persons were recruited as the control group. The serum levels of LXA4 and VEGF were examined, and relationship between LXA4 and VEGF was also investigated. **Results** The serum LXA4 levels in the NDR, SDR and PDR groups were lower than that in the control group ($P = 0.000$). The serum LXA4 levels in the PDR and SDR groups were lower than that in the NDR group ($P < 0.05$). The serum LXA4 level in the PDR group was lower than that in the SDR group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in VEGF between the NDR and control groups ($P > 0.05$). The serum VEGF level was higher in the SDR and PDR groups than in the NDR and control groups ($P = 0.001$), and it was also higher in the PDR group than in the SDR group ($P < 0.05$). Serum LXA4 level was negatively correlated with VEGF level ($P < 0.05$). **Conclusions** Decreased LXA4 and increased VEGF levels in serum may be the risk factors of retinopathy in diabetic patients.

Keywords: diabetic retinopathy; lipoxins A4; vascular endothelial growth factor

收稿日期: 2015-12-25

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病微血管并发症中最严重、最常见的一种,是造成糖尿病患者失明的主要原因^[1],但其确切发生机制尚未完全明确。目前,有关 DR 发生机制的主要假说有炎症反应、细胞因子相互作用、多元醇途径启动及氧化应激等^[2]。脂氧素(Lipoxins, LXs)是花生四烯酸在机体内代谢产生的不饱和脂肪酸产物,被认为是抑制炎症的刹车信号分子,具有抑制细胞外基质合成、抗氧化应激、抑制炎症等作用^[3-4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知最强的内皮细胞有丝分裂原,是重要的视网膜促新生血管因子之一,具有促进新生血管形成、抑制内皮细胞凋亡的作用^[5]。最新研究显示,DR 作为一种炎症反应,DR 患者高血糖产生的晚期糖基化终末产物和活性氧可触发 VEGF 的表达增强^[6], Kaviarasan 等^[7]研究证实,经血清脂氧素 A4(lipoxins A4, LXA4)预处理的血管内皮细胞可减少 VEGF 受体磷酸化及下游信号事件,LXA4 和 VEGF 不仅与炎症有关,与 DR 也存在一定联系。因此本研究旨在探讨血清 LXA4、VEGF 与 DR 的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 8 月 -2015 年 11 月在唐山市工人医院内分泌科门诊及住院 T2DM 患者 90 例,另选同期本院健康体检者 40 例为正常对照组。入选标准:①符合 1999 年世界卫生组织(WHO)2 型糖尿病诊断标准;②所有入选患者知情同意,并自愿参加。排除标准:①糖尿病急性并发症者;②原发性或继发性肾脏疾病者;③自身免疫性疾病者;④急、慢性感染者、恶性肿瘤者;⑤严重肝脏、心脑血管疾病者;⑥严重应激状态者,合并其他内分泌代谢疾病者;⑦正常对照组人群经 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)、视网膜眼底检查异常者。本研究已通过华北理工大学附属唐山市工人医院伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 记录所有研究对象的人口学资料,包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、病程。收集其临床检验结果,包括空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、

超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triglycerides, TG)。BMI= 体重(kg)/身高(m²)。

1.2.2 LXA4、VEGF 水平测定 受试者禁食 8~12 h 抽取空腹静脉血 20 ml,取 12 ml 静脉血 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,存于 -70℃ 冰箱冷冻待测,采用双抗夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定 LXA4、VEGF 水平,试剂盒购自美国 RD 公司。

1.2.3 分组 按 1984 年我国眼底病学术会议制定的分期标准,依据眼底荧光血管造影和眼底镜结果,将研究对象分为糖尿病无视网膜病变组(no diabetic retinopathy, NDR)、单纯型糖尿病视网膜病变组(simple diabetic retinopathy, SDR)、增殖型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组,每组 30 例。选取同期本院健康体检者 40 例为正常对照组(normal control, NC)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态数据用中位数(四分位数间距)[M(Q25, Q75)]表示。多组间计量资料比较用方差分析,不符合方差分析条件的组间比较用 H 检验,计数资料用百分比或率表示,用 χ^2 检验,单因素相关分析用 Pearson Spearman 检验,多因素相关分析用多元逐步回归检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料和生化指标比较

各组病程、TG 比较,经 H 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组 FPG、HbA1c、LDL-C、HDL-C、hs-CRP 比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组年龄、血压、BMI、TC 比较,经单因素方差分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组性别比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.1.1 病程 各组病程比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义, PDR 和 SDR 组高于 NDR 组($P = 0.001$), PDR 组高于 SDR 组($P = 0.005$)。

2.1.2 TG 各组 TG 水平比较,经 LSD 检验, PDR、

SDR及NDR组均高于NC组($P=0.001$),PDR、SDR及NDR组3组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.3 FPG 各组FPG水平比较,经LSD检验,PDR、SDR及NDR组均高于NC组($P=0.001$),PDR和SDR组高于NDR组($P=0.001$),PDR组高于SDR组($P=0.004$)。

2.1.4 HbA1c 各组HbA1c水平比较,经LSD检验,PDR、SDR及NDR组均高于NC组($P=0.001$),PDR和SDR组高于NDR组($P=0.001$),PDR组高于SDR组($P=0.008$)。

2.1.5 LDL-C 各组LDL-C水平比较,经LSD检验,PDR、SDR及NDR组均高于NC组($P=0.001$),PDR、SDR、NDR组3组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.6 HDL-C 各组HDL-C水平比较,经LSD检验,NC组高于PDR、SDR、NDR组($P=0.002$ 、 0.001 和 0.001),PDR、SDR、NDR组3组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.7 hs-CRP 各组hs-CRP水平比较,经LSD检验,PDR、SDR及NDR组均高于NC组($P=0.001$),PDR、SDR、NDR组3组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组血清LXA4、VEGF水平比较

各组血清LXA4、VEGF水平比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P=0.000$)。血清LXA4水

平比较,经LSD检验,NC组高于PDR、SDR、NDR组($P=0.001$);NDR组高于PDR、SDR组($P=0.007$ 和 0.001);SDR组高于PDR组($P=0.003$)。各组血清VEGF水平比较,经LSD检验,NDR组与NC组比较差异无统计学意义($P>0.05$);PDR和SDR组均高于NC和NDR组($P=0.001$);PDR组高于SDR组($P=0.024$)。见表2。

2.3 DR患者血清LXA4水平与其他自变量的相关性

经单因素相关分析发现,LXA4与HbA1c、hs-CRP、病程呈负相关($r=-0.466$ 、 -0.562 和 -0.665 , $P=0.009$ 、 0.001 和 0.000);经多元逐步回归分析发现,校正性别、年龄、BMI、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C的影响,LXA4仍与HbA1c、hs-CRP、病程呈负相关($P<0.05$)。见表3。

2.4 DR患者血清VEGF水平与其他自变量的相关性

经单因素相关分析发现,VEGF与hs-CRP、FPG、HbA1c呈正相关($r=-0.915$ 、 -0.557 和 -0.543 , $P=0.000$ 、 0.001 和 0.002)。经多元逐步回归分析发现,校正性别、年龄、病程、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C的影响,VEGF仍与hs-CRP、FPG、HbA1c呈正相关($P<0.05$)。见表4。

2.5 DR患者血清LXA4与VEGF水平的相关性

经单因素相关分析发现,LXA4与VEGF呈负相关($r=-0.452$, $P=0.012$)。经多元逐步回归分析发

表1 各组一般资料及生化指标比较

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ [月, M(Q25, Q75)]	BMI/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FPG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC组($n=40$)	15/25	55.04 \pm 8.57	-	24.35 \pm 4.32	124.00 \pm 11.00	77.00 \pm 5.00	5.09 \pm 0.54
NDR组($n=30$)	11/19	54.86 \pm 9.35	30.20(27.11, 39.50)	25.12 \pm 3.19	122.00 \pm 16.00	74.00 \pm 8.00	7.69 \pm 0.81 ¹⁾
SDR组($n=30$)	10/20	61.76 \pm 8.09	138.97(94.64, 212.50) ²⁾	24.51 \pm 2.76	126.00 \pm 15.00	78.00 \pm 9.00	8.86 \pm 1.53 ¹⁾²⁾
PDR组($n=30$)	10/20	61.05 \pm 11.23	195.63(104.67, 263.00) ²⁾³⁾	24.98 \pm 3.86	130.00 \pm 11.00	76.00 \pm 6.00	10.09 \pm 2.28 ¹⁾²⁾³⁾
$F/\chi^2/Z$ 值	0.332	1.667	56.138	1.897	1.586	1.782	96.595
P 值	0.954	0.177	0.000	0.133	0.196	0.154	0.000

组别	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/[(mmol/L), M(Q25, Q75)]	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
NC组($n=40$)	4.85 \pm 0.36	4.02 \pm 1.23	1.29(1.01, 1.83)	2.51 \pm 0.61	2.15 \pm 0.58	9.06 \pm 2.47
NDR组($n=30$)	7.98 \pm 1.36 ¹⁾	5.11 \pm 1.56	1.79(1.35, 2.96) ¹⁾	3.26 \pm 1.12 ¹⁾	1.33 \pm 0.38 ¹⁾	11.44 \pm 2.53 ¹⁾
SDR组($n=30$)	9.07 \pm 1.53 ¹⁾²⁾	5.39 \pm 1.97	1.80(1.39, 2.13) ¹⁾	3.43 \pm 1.05 ¹⁾	1.38 \pm 0.30 ¹⁾	11.52 \pm 2.46 ¹⁾
PDR组($n=30$)	10.15 \pm 1.74 ¹⁾²⁾³⁾	5.38 \pm 1.69	1.71(1.34, 2.26) ¹⁾	3.40 \pm 1.20 ¹⁾	1.40 \pm 0.33 ¹⁾	11.66 \pm 2.73 ¹⁾
$F/\chi^2/Z$ 值	68.912	0.901	4.450	78.730	22.375	6.126
P 值	0.000	0.443	0.035	0.000	0.000	0.001

注:1)与NC组比较, $P<0.05$;2)与NDR组比较, $P<0.05$;3)与SDR组比较, $P<0.05$

现,校正性别、年龄、病程、BMI、hs-CRP、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响,LXA4 与 VEGF 呈负相关($B=-2.116, P=0.012$)。

表 2 各组血清 LXA4、VEGF 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	LXA4	VEGF
NC 组($n=40$)	535.89 \pm 57.94	82.86 \pm 7.52
NDR 组($n=30$)	366.76 \pm 50.33 ¹⁾	85.26 \pm 12.25
SDR 组($n=30$)	343.41 \pm 36.08 ¹⁾²⁾	117.56 \pm 14.76 ¹⁾²⁾
PDR 组($n=30$)	321.58 \pm 49.52 ¹⁾²⁾³⁾	130.28 \pm 22.15 ¹⁾²⁾³⁾
F 值	161.837	54.624
P 值	0.000	0.000

注:1)与 NC 组比较, $P<0.05$;2)与 NDR 组比较, $P<0.05$;3)与 SDR 组比较, $P<0.05$

表 3 DR 患者血清 LXA4 水平与其他自变量的相关性分析

自变量	回归系数		标准化影响系数	t 值	P 值
	B	SE	Beta		
HbA1c	-8.558	2.186	-0.543	-3.914	0.001
hs-CRP	-2.585	1.063	-0.442	-2.432	0.022
病程	-1.663	0.497	-0.784	-3.347	0.002

表 4 DR 患者血清 VEGF 水平与其他自变量的相关性分析

自变量	回归系数		标准化影响系数	t 值	P 值
	B	SE	Beta		
hs-CRP	1.890	0.630	0.344	3.001	0.006
FPG	3.183	1.038	0.361	3.068	0.005
HbA1c	3.472	1.179	0.340	2.944	0.007

3 讨论

DR 作为糖尿病患者晚期并发症中最常见和最严重的微血管并发症之一,其发病率随病程的发展而升高,5 年内 DR 发生率为 44.4%,7 年后为 56.0%^[8]。目前,越来越多的研究证实炎症反应在 DR 的发生、发展中发挥重要作用^[9]。在高血糖等应激环境下,与糖尿病相关的一系列炎症因子上调,刺激前炎症因子释放,诱导白细胞-内皮细胞发生异常反应,最终导致 DR 的发生^[8-9]。DR 作为一种慢性炎症性疾病,炎症反应的及时消退对其防治具有重大意义,LXA4 即是这样一类新型的内源性脂质的抗炎消退介质,其是二十烷类家族中一类花生四烯酸的脂加氧酶代谢产物,主要在炎症的病理过程中通过跨细胞途径来合成,能产生强有力的抗炎作用^[10-11]。郝丽云等^[12]

通过 Arrowsmith 软件发现,LXs 可通过调节体内多种物质的表达与释放,而影响糖尿病及其并发症的发生、发展。有研究显示,DR 患者血清 LXA4 水平下降^[7],与本研究结果一致。

VEGF 是一种具有肝素结合活性的二聚体糖蛋白^[13],最早在 1983 年发现^[14]。VEGF 可由多种肿瘤细胞和一些正常细胞产生。DR 最初的病理损伤源于亚临床的细胞炎症反应和氧化应激导致的一系列血管内皮损伤,如白细胞黏附、血小板聚集、血液流变学变化、基底膜变薄等^[15]。视网膜毛细血管阻塞导致局部缺氧,促新生血管因子产生增多,其中 VEGF 是最主要的细胞因子之一^[16]。VEGF 和其他新生血管因子会降低血管内皮细胞间的紧密连接蛋白表达,使血管通透性增加,从而致使 DR 发生、发展。目前大量的临床研究结果证实,DR 患者血清 VEGF 因子水平上升^[17-18],与本研究结果一致。

研究证实,血清 LXA4 抑制血管生成与 VEGF 诱发血管生成相关联的靶点为核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)^[19],LXA4 可以直接或间接的通过抑制 NF- κ B 活化,引起 VEGF 及其他血管生成相关细胞因子的低表达,DR 患者血清 LXA4 与 VEGF 呈负相关^[20],与本研究结果一致。另外,本研究还得出 LXA4 与 HbA1c^[7]、hs-CRP^[6]、病程^[7]呈负相关,VEGF 与 HbA1c^[18]、hs-CRP^[16]、FPG^[18]呈正相关。

综上所述,血清 LXA4 水平降低,VEGF 水平升高可能与 DR 的发生、发展相关。因此,对于 DR 患者,外源性补充适量的 VEGF 抑制剂或 LXA4 激动剂可能改善糖尿病患者的视网膜病变状况,为 DR 临床治疗开辟一条新的路径。

参 考 文 献:

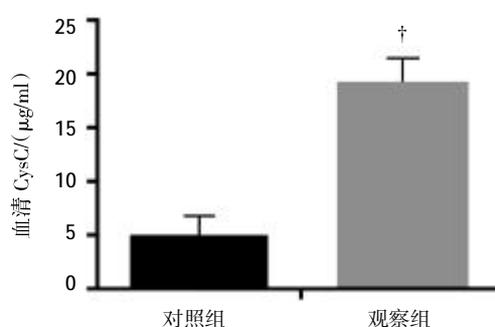
- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-2101.
- [2] Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications[J]. JAMA, 2002, 288(20): 2579-2588.
- [3] Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators[J]. Annu Rev Pathol, 2008, 3(1): 279-300.
- [4] Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005, 73(4): 141-162.
- [5] Ray D, Mishra M, Ralph S, et al. Association of the VEGF gene

- with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(3): 861-864.
- [6] Prieto P, Cuenca J, Traves PG, et al. Lipoxin A4 impairment of apoptotic signaling in macrophages: implication of the PI3K/AKT and the ERK/NRF-2 defense pathways [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(7): 1179-1188.
- [7] Kaviarasan K, Jithu M, Arif MM, et al. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors diabetic retinopathy[J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 958-966.
- [8] Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, et al. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 year's duration screened for the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3): 522-526.
- [9] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2401-2411.
- [10] Wilkinson BJL, Tan G, Jaworski K, et al. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology [J]. *Circ Res*, 2009, 104(1): 124-133.
- [11] Demircan N, Safran BG, Soylu M, et al. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye*, 2006, 20(12): 1366-1369.
- [12] 郝丽云, 郭启煜. 脂氧素与糖尿病—主题分析模拟 Swanson 知识发现过程[J]. *海军总医院学报*, 2006, 19(3): 181-186.
- [13] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(5): 1011-1027.
- [14] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cell secret a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid[J]. *Science*, 1983, 219(4587): 983-985.
- [15] Joussen AM, Poulaki VL, Koizumi K, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18(12): 1450-1452.
- [16] 房炳华, 王丽君, 雷宁玉. 糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF、ES、TSP 的含量分析[J]. *眼科新进展*, 2011, 31(5): 471-473.
- [17] Izuta H, Matsunaga N, Shimazawa M, et al. Proliferative diabetic retinopathy and relation among antioxidant activity, oxidative stress, and VEGF in the vitreous body[J]. *Mol Vis*, 2010, 16(16): 130-136.
- [18] Izuta H, Chikaraishi Y, Adachi T, et al. Extracellular SOD and VEGF are increased in vitreous bodies from proliferative diabetic retinopathy patients[J]. *Mol Vis*, 2009, 10(15): 2663-2672.
- [19] Das UN. Lipoxins, resolvins, protectins, maresins and nitrolipids: connecting lipids, inflammation, and cardiovascular disease risk[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2010, 4(14): 24-31.
- [20] Das UN. Lipoxins, resolvins, and protectins in the prevention and treatment of diabetic macular edema and retinopathy [J]. *Nutrition*, 2013, 29(1): 1-7.

(童颖丹 编辑)

更正

第一作者林爱华的论文《高血压左室肥厚患者心电图 Cornell 电压的测定及其与病情评估的关系》发表于本刊第 25 卷 22 期, 第 94 页附图 B 更正为:



† 与对照组比较, $P < 0.05$