

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0035-05

肿瘤研究与临床专题·论著

经皮¹²⁵I植入联合化疗在中晚期非小细胞肺癌 治疗中的应用及对CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、 CD4⁺/CD8⁺的影响*

张消, 司小敏, 焦婉, 代晓强, 毛维

(咸阳市中心医院 肿瘤三科, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 目的 探讨经皮放射性碘125粒子(¹²⁵I)植入联合化疗在中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中的应用及对CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的影响。**方法** 选取2017年1月-2019年1月咸阳市中心医院收治的120例中晚期NSCLC患者,根据治疗方案分为研究组78例(经皮¹²⁵I植入联合化疗)和对照组42例(同步放化疗)。统计两组基线资料,并记录粒子植入情况及并发症情况,治疗6个月后评估两组临床疗效。比较两组外周血T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺占比及CD4⁺/CD8⁺治疗前后的变化。统计治疗期间不良反应发生情况。**结果** 两组性别、年龄、病灶部位、肿瘤直径、病理类型、临床分期及治疗前卡氏评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组91.03%(71/78)患者植入粒子的分布符合术前模拟剂量分布;术后气胸30.77%(24/78),肺内渗血28.21%(22/78),发热19.23%(15/78),粒子移位2.56%(2/78),围术期均无死亡病例。两组临床疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组有效率高于对照组。两组治疗后外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及治疗前后的差值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组高于对照组;两组治疗后外周血CD8⁺及治疗前后的差值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组不良反应(胃肠道反应、粒细胞减少及放射性食管炎发生率)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组放射性肺炎发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组低于对照组。**结论** 经皮¹²⁵I植入联合化疗可有效治疗中晚期NSCLC,可明显改善患者免疫功能,减少不良反应。

关键词: 非小细胞肺癌;中晚期;经皮放射性碘125粒子植入;T淋巴细胞亚群

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Application of percutaneous radioactive iodine 125 particle implantation combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effects on CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺*

Xiao Zhang, Xiao-min Si, Wan Jiao, Xiao-qiang Dai, Wei Mao

(The third Department of Cancer, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

Abstract: Objective To investigate the application of percutaneous radioactive iodine 125 particles (¹²⁵I) implantation combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺. **Methods** A total of 120 patients with advanced NSCLC were selected from January 2017 to January 2019. According to the treatment plan, the patients were divided into two groups:

收稿日期:2020-12-06

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(No: 2017sf-368)

[通信作者] 司小敏, E-mail: sjq2233456@sohu.com

research group (78 cases, transcutaneous ^{125}I implantation combined chemotherapy) and control group (42 cases, concurrent radiotherapy and chemotherapy). The baseline data of the two groups were collected, and the ion implantation and complications of the combined chemotherapy group were recorded. The changes of CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ ratio and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in peripheral blood lymphocyte subsets before and after treatment of the two groups were compared, and the adverse reactions during the treatment were counted. **Results** There were no significant differences between the two groups in gender composition, age, location of focus composition, tumor diameter, pathological type composition, clinical stage composition, and pre-treatment score ($P > 0.05$). 91.03% of the patients in the research group were in accordance with the simulated dose distribution before operation, and there were 30.77% pneumothorax, 28.21% intrapulmonary hemorrhage, 19.23% fever, 2.56% particle displacement and no death in the perioperative period. There was statistically significant difference in clinical efficacy grades between the two groups ($P < 0.05$). The effective rate of the combination group was higher than that of the chemotherapy alone group ($P < 0.05$). The CD3^+ ratio, CD4^+ ratio and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in peripheral blood after treatment and difference before and after treatment of the research group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the CD8^+ ratio in peripheral blood after treatment and difference before and after treatment between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the rates of gastrointestinal reaction, granulocytopenia, and radiation esophagitis between the two groups ($P > 0.05$). The rate of radiation pneumonia in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Percutaneous ^{125}I implantation combined with chemotherapy can effectively treat advanced NSCLC, which can significantly improve the immune function of patients and reduce adverse reactions

Keywords: carcinoma, non-small cell lung; middle and final stage; transcutaneous radioactive iodine 125 particle implantation; t-lymphocyte subsets

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是我国常见恶性肿瘤之一, 占全部肺癌患者的 80% 以上, 发病率高, 近年来呈逐年上升趋势^[1]。NSCLC 起病隐匿, 患者确诊时多已中晚期, 失去最佳手术时机, 同步放化疗成为其主要治疗手段, 但由于老年患者耐受力差, 且易出现免疫抑制, 部分患者治疗效果不理想^[2]。经皮放射性碘 125 粒子 (^{125}I) 植入术属于近距离放疗方法, 可在肿瘤内部产生局部高剂量区而靶向杀伤癌细胞, 同时对病灶周围正常组织杀伤力很低, 近年来已成功用于 NSCLC 的治疗, 取得良好效果^[3-4]。目前, 关于 ^{125}I 植入术联合化疗对中晚期 NSCLC 治疗效果及免疫功能影响的研究较少, 因此, 本研究观察 ^{125}I 植入术联合化疗对 78 例中晚期 NSCLC 患者的临床疗效及其对外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响, 并与接受同步放化疗的 42 例患者进行比较, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月咸阳市中心医院收治的中晚期 NSCLC 患者 120 例。其中, 男性 66 例, 女性 54 例; 年龄 42 ~ 75 岁, 平均 (66.90 ± 9.47) 岁。

根据治疗方案将患者分为研究组 78 例 (经皮 ^{125}I 植入联合化疗) 和对照组 42 例 (同步放化疗)。纳入标准: ①符合 NSCLC 诊断标准^[5], 且经病理检查确诊; ②TNM 分期为 III_b、IV 期; ③卡氏评分 > 60 分, 预计生存期 > 6 个月; ④签署知情同意书。排除标准: ①合并其他部位恶性肿瘤; ②合并肝肾及其他重要脏器功能障碍; ③合并严重肺部感染或全身性感染; ④合并血液系统疾病或全身性免疫系统疾病。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 研究组接受经皮 ^{125}I 植入术联合化疗: 患者术前采用螺旋 CT 扫描 (德国 Siemens 公司), 获得图像传入放射性粒子治疗计划系统 (北京科霖恩生物科技有限公司), 计算处方剂量 110 ~ 140 Gy 时所需 ^{125}I 粒子数目及活度。患者局部麻醉, 仰卧或俯卧位, CT 引导下扫描定位, 以肿瘤中心平面为起点, 每间隔 1 cm 布植入针 (美国 MED-TEC 公司), 深度为穿过肿瘤中心近边缘 0.5 cm; 再次 CT 扫描定位, 植入枪植入 ^{125}I 粒子 [1 颗 / $(1.0 \sim 1.5 \text{ cm}^3)$, 国产放射性 ^{125}I 粒子源, 半衰期 60.2 d, 活度 0.6 mCi, 组织穿透距离 0.7 mCi], 植入完毕后即刻 CT 扫描, 输入治疗计划系统进行粒子重建、剂量验证, 若有遗漏立

即补植粒子。经皮 ¹²⁵I 植入术后 3~7 d, 无并发症后开始实施 NP 化疗方案: 第 1 天及第 8 天静脉滴注长春瑞滨, 25 mg/m²; 第 1~3 天静脉滴注顺铂 25~30 mg/m²; 28 d 为一个治疗周期, 共治疗 2 个周期。对照组接受同步放化疗: 患者采用螺旋断层外放疗, 照射剂量 60~70 Gy/30 次 (6 MV-X 照射能量), 共治疗 6~7 周; 化疗方案、疗程同研究组。

1.2.2 T 淋巴细胞亚群检测 两组分别于治疗前、治疗结束后取外周静脉血 5 ml, 置于抗凝管中混匀, 采用全血免洗法, 于 EPICSXL 型流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 检测, 抗体购自美国 Immuno Tech 公司, 每个样本检测 5 000 个细胞, 计算 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺, 并计算治疗前后差值 (治疗后-治疗前)。

1.2.3 随访及疗效评估 所有患者化疗结束 2 个月复查 CT, 参照实体肿瘤疗效评定标准^[6]判定临床疗效: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD), 计算总有效率=(CR+PR)/总例数 × 100%。

1.3 观察指标

①患者基线资料; ②研究组粒子植入及并发症情况; ③研究组与对照组的临床疗效; ④研究组与对照组外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及治疗前后的差值比较; ⑤研究组与对照组不良反应发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 等级资料以等级表示, 比较采用秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料的比较

两组患者性别、年龄、病灶部位、肿瘤直径、病理类型、临床分期及治疗前卡氏评分比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较

组别	n	男女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	部位(中央型/周围型/例)	直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	病理类型(腺癌/鳞癌/其他/例)	临床分期 (III _a /IV/例)	卡氏评分 ($\bar{x} \pm s$)
研究组	78	44/34	67.11 ± 9.81	15/63	4.32 ± 0.81	45/26/7	49/29	74.87 ± 7.12
对照组	42	22/20	66.50 ± 10.25	9/33	4.15 ± 0.80	25/14/3	25/17	76.02 ± 8.36
χ^2/t 值		0.179	0.320	0.082	1.101	1.116	0.126	0.793
P 值		0.672	0.750	0.774	0.273	0.291	0.723	0.429

2.2 研究组粒子植入情况及并发症

粒子植入情况: 91.03% (71/78) 患者插入粒子的分布符合术前放射性粒子治疗计划系统模拟剂量分布, 78 例患者共植入 2 147 颗, 每个患者 19~53 颗, 平均 27.53 颗; 7 例患者比计划植入数量少 3~5 颗, 5 例无法补种, 2 例术后即刻补种。并发症: 气胸 24 例 (30.77%), 其中 16 例 (20.51%) 少量气胸自愈, 8 例

(10.26%) 大量气胸行胸腔闭式引流后痊愈; 肺内渗血 22 例 (28.21%), 其中 12 例 (15.38%) 咯血, 常规止血药物治疗后症状消失; 发热 15 例 (19.23%); 粒子移位 2 例 (2.56%); 围术期均无死亡病例。

2.3 两组患者临床疗效的比较

两组患者临床疗效比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 研究组有效率高于对照组。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 例 (%)

组别	n	CR	PR	NC	PD	有效率
研究组	78	23(29.49)	48(61.54)	7(8.97)	0(0.00)	71(91.03)
对照组	42	0(0.00)	18(42.86)	20(47.62)	4(9.52)	18(42.86)
Z/ χ^2 值			52.194			33.060
P 值			0.000			0.000

2.4 两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及治疗前后的差值比较

两组患者治疗后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及治疗前后的差值比较，差异有统计学意义 ($P <$

0.05)，研究组高于对照组；两组患者治疗后外周血 CD8⁺及治疗前后的差值比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺及治疗前后的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ %			CD4 ⁺ %		
	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
研究组	57.82 ± 5.44	69.54 ± 5.87	11.72 ± 7.20	25.06 ± 4.22	36.47 ± 5.52	11.41 ± 6.81
对照组	57.21 ± 5.15	60.22 ± 5.47	3.01 ± 0.90	25.17 ± 4.19	29.20 ± 4.88	4.03 ± 1.06
t 值	0.597	8.492	7.792	0.137	7.158	6.965
P 值	0.552	0.000	0.000	0.892	0.000	0.000

组别	CD8 ⁺ %			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
	治疗前	治疗后	治疗前后的差值	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
研究组	24.89 ± 4.03	24.05 ± 4.59	-0.84 ± 0.32	1.01 ± 0.30	1.52 ± 0.23	0.51 ± 0.07 ^a
对照组	24.72 ± 4.16	24.19 ± 4.02	-0.73 ± 0.30	1.02 ± 0.31	1.21 ± 0.20	0.19 ± 0.04
t 值	0.218	0.166	1.835	0.172	7.361	27.191
P 值	0.828	0.869	0.069	0.864	0.000	0.000

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者胃肠道反应、粒细胞减少及放射性食管炎发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组患者放射性肺炎发生率比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，研究组低于对照组。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较 例(%)

组别	n	胃肠道反应	粒细胞减少	放射性肺炎	放射性食管炎
研究组	78	28(35.90)	41(52.56)	12(15.38)	13(16.67)
对照组	42	17(40.48)	25(59.52)	16(38.10)	12(28.57)
χ ² 值		0.244	0.534	7.871	2.346
P 值		0.621	0.465	0.005	0.126

3 讨论

NSCLC 属于临床病死率较高的恶性肿瘤之一，发病原因多种多样，如吸烟、工业污染、遗传因素等均是导致其发生的危险因素，早期确诊并实施有效治疗手段对疾病预后至关重要^[7-8]。临床中约半数 NSCLC 患者确诊时已中晚期，且多伴心、脑血管基础疾病，失去手术时机，因此，临床对中晚期 NSCLC 患者治疗的目的在于提高局部控制率，控制

病灶远处转移，以最大限度地延长患者生存期。研究显示^[9]，部分接受同步放化疗的中晚期 NSCLC 患者近远期疗效不理想，患者往往因不能耐受毒副作用而选择放弃治疗，因此亟需寻找新的治疗策略改善患者预后。

传统体外放疗多为短时间分次进行，仅对处于 M 期癌细胞有较好杀伤效果，对其他时相的细胞杀伤效果不佳，且一旦超过机体耐受剂量，则可能导致严重并发症，不利疾病预后^[10]。¹²⁵I 植入术属于局部放射疗法，对于老年尤其是伴有多种基础疾病无法承受体外放疗的患者，临床应用价值高^[11]。¹²⁵I 植入属于局部放疗手段，通过精确地放置放射性粒子，可持续发射 γ 射线破坏处于不同时相的癌细胞。研究发现，¹²⁵I 植入治疗恶性肿瘤可将照射剂量提升至 200 Gy 或更高，远高于传统外放疗高剂量区，克服传统放疗照射剂量有限、对正常组织杀伤较大的缺点，局部控制效果好^[12]。本研究化疗前应用 ¹²⁵I 植入术治疗，围术期并发症较少，无死亡病例；联合化疗后临床总有效率高于同步放化疗患者，提示经皮 ¹²⁵I 植入联合化疗可有效治疗中晚期 NSCLC。

肿瘤患者普遍处于免疫抑制状态，主要表现为淋巴细胞各亚群比例失调及功能异常，使肿瘤细胞逃

避宿主的免疫监视^[13]。 $\text{CD3}^+\text{T}$ 淋巴细胞可反映机体免疫功能, 根据 $\text{CD3}^+\text{T}$ 淋巴细胞表面分子不同可分为 $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 淋巴细胞, 前者可通过分泌细胞因子而激活抗原免疫反应状态, 后者具有抑制 $\text{CD4}^+\text{T}$ 淋巴细胞功能及细胞毒作用, 两者共同维持机体免疫平衡状态^[14-15]。同步放化疗在杀伤肿瘤细胞的同时对正常组织细胞及 T 淋巴细胞均有杀伤作用, ^{125}I 植入术应用粒子治疗计划系统预先精确放射范围, 在保证肿瘤靶区域辐射剂量的同时, 又对周围组织损伤较小, 有助于改善机体免疫功能^[16]。本研究应用经皮 ^{125}I 植入联合化疗治疗后患者外周血 CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 及治疗前后的差值明显高于同步放化疗患者, 说明该治疗方法有助于机体免疫功能的改善。此外, 本研究中治疗前后外周血 CD8^+ 及差值无明显变化, CD8^+ 细胞属于抑制性 T 淋巴细胞, 治疗前后无明显变化的原因可能为放化疗或经皮 ^{125}I 植入治疗对机体免疫应答无明显损害。此外, 经皮 ^{125}I 植入术可有效缩小放疗靶区, 降低放射性损伤^[17]。本研究中研究组放射性肺炎发生率低于对照组, 提示经皮 ^{125}I 植入联合化疗可减少不良反应。

综上所述, 经皮 ^{125}I 植入联合化疗可有效治疗中晚期 NSCLC, 可明显改善患者免疫功能, 减少不良反应, 值得临床借鉴。在进一步的研究中, 应延长随访时间, 以观察经皮 ^{125}I 植入联合化疗对患者远期疗效的影响, 为临床提供更多参考。

参 考 文 献 :

- [1] DU X J, TIAN D, LIU L B, et al. Surgery in patients with small cell lung cancer: A period propensity score matching analysis of the Seer database, 2010-2015[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4865-4881.
- [2] ERCELEP O, ALAN O, SAHIN D, et al. Effect of PET/CT standardized uptake values on complete response to treatment before definitive chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(4): 499-504.
- [3] LI W, ZHENG Y F, LI Y M, et al. Effectiveness of ^{125}I seed implantation in the treatment of non-small cell lung cancer during R2 resection[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6690-6700.
- [4] HUO X D, HUO B, WANG H, et al. Implantation of computed tomography-guided Iodine-125 seeds in combination with chemotherapy for the treatment of stage III non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 2017, 9(6): 527-534.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 177-183.
- [6] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] MOON Y, PARK J K, LEE K Y, et al. Prognosis after wedge resection in patients with 8(th) edition TNM stage IA1 and IA2 non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2361-2372.
- [8] 汪园园, 刘希, 柯璟, 等. 吸烟与非小细胞肺癌 EGFR 基因突变状态的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(5): 539-543.
- [9] LEE J, KIM H K, PARK B J, et al. Recurrence dynamics after trimodality therapy (Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy and surgery) in patients with stage IIIA (N2) lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 115(1): 89-96.
- [10] 梁语丝, 谭永刚, 邹华伟, 等. c-Met 在人非小细胞肺癌 A549 细胞系中表达活性与放疗抵抗的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(21): 23-28.
- [11] CHENG J, MA S, YANG G, et al. The mechanism of computed tomography-guided ^{125}I particle in treating lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(1): 292-299.
- [12] REZAEI H, MOSTAGHIMI H, MEHDIZADEH A R. Modification of source strength in low-dose-rate Lung brachytherapy with ^{125}I and ^{103}Pd seeds[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2017, 7(3): 191-204.
- [13] CHO J H. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer: current status and future obstacles[J]. *Immune Netw*, 2017, 17(6): 378-391.
- [14] LIANG H L, CHU X Y, ZHAO J, et al. Elevated peripheral blood B lymphocytes and $\text{CD3}^+ \text{CD4}^+\text{CD8}^-$ T lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer: a preliminary study on peripheral immune profile[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8387-8395.
- [15] KIM H, KWON H J, HAN Y B, et al. Increased CD3^+ T cells with a low $\text{FOXP3}^+/\text{CD8}^+$ T cell ratio can predict anti-PD-1 therapeutic response in non-small cell lung cancer patients[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(3): 367-375.
- [16] 赵云, 于法明, 姜东亮, 等. ^{125}I 粒子植入联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌的临床疗效及对免疫系统的影响[J]. *癌症进展*, 2017, 15(4): 419-421.
- [17] LI J, ZHANG L J, XIE Q G, et al. Comparison of clinical efficacy and complications of ^{125}I seed brachytherapy and stereotactic body radiation therapy for recurrent pulmonary metastases from colorectal carcinoma[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2018, 10(4): 360-367.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张消, 司小敏, 焦婉, 等. 经皮 ^{125}I 植入联合化疗在中晚期非小细胞肺癌治疗中的应用及对 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 35-39.

Cite this article as: ZHANG X, SI X M, JIAO W, et al. Application of percutaneous radioactive iodine 125 particle implantation combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effects on CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 35-39.