

华蟾素注射液和艾迪注射液 治疗晚期肺癌的对比研究

葛明, 万毅刚, 甄彦君, 孙承祺

(南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京, 210008)

摘要:目的 探讨华蟾素注射液和艾迪注射液对晚期肺癌的干预作用。方法 将60例晚期肺癌患者随机分为2组, 华蟾素组30例, 采用华蟾素注射液加基础治疗; 艾迪组30例, 采用艾迪注射液加基础治疗。分别观察临床综合疗效、症候总积分、主要症状积分、Karnofsky评分, 以及肿瘤标志物(CEA、CA₁₂₅)的变化。1个月为1个疗程, 共观察3个疗程。结果 治疗后, 在临床综合疗效和症候总积分改善方面, 2组比较, 差异无显著性; 在肺癌气阴两虚证主要症状积分、Karnofsky评分, 以及肿瘤标志物水平改善方面, 艾迪组优于华蟾素组($P < 0.05$)。结论 针对晚期肺癌气阴两虚证患者, 华蟾素注射液和艾迪注射液均有较好的疗效, 但是, 由于艾迪注射液是多成分的中药复方制剂, 更加适合于晚期肺癌气阴两虚证患者。

关键词:原发性支气管肺癌; 中医药疗法; 华蟾素注射液; 艾迪注射液

中图分类号: R 743.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-235X(2007)01-0045-05

Comparative Study Of Advanced Lung Cancer with Huachansu Injection And Aidi Injection

GE Ming, WANG Yi-gang, ZHEN Yan-jun, SUN Cheng-qi

(Department Of Traditional Chinese Medicine, The Affiliated Drum Tower Hospital Of Nanjing
University Medical School, Jiangsu, Nanjing, 210008)

ABSTRACT: **Objective** To study the effect of huachansu injection(HCS) and aidi injection(AD) on advanced lung cancer. **Methods** Sixty patients were randomly assigned into 2 groups: the HCS group (30 cases) was treated with HCS injection and basal therapy; the AD group(30 cases) was treated with AD injection and basal therapy. Changes of clinical total effective rate, total score of syndromes, score of main symptoms, Karnofsky score as well as the serum levels of tumor markers(CEA, CA₁₂₅) were observed. With one month as a course of treatment, three courses were observed. **Results** After treatment, the clinical total effective rate and improvement in the total score of syndromes showed insignificant difference between 2 groups; but in the score of main symptoms, Karnofsky score and the serum levels of tumor markers, AD group was better than HCS group($P < 0.05$). **Conclusion** Both HCS injection and AD injection have good effects in treating advanced lung cancer with Qi-Yin asthenia syndrome(QYAS). AD injection is more effective for lung cancer in the advanced stage with QYAS than HCS injection because the former is a compound preparation of multiple Chinese herbal-medicine ingredients.

KEY WORDS: primary bronchial lung cancer; traditional Chinese medical therapy; huachansu injection; aidi injection

近20年来,原发性支气管肺癌(肺癌)的发病率和死亡率呈明显上升趋势,其死亡率在全部恶性肿瘤中已居于首位^[1]。对于确诊时已不能接受

手术治疗的晚期肺癌患者,以铂类药物为基础的化疗方案^[2]的远期疗效并不十分理想。近年来,国内学者认为,中医、中药治疗肺癌有其

自身的特点和优势,譬如,带瘤生存时间的延长,临床症状及生活质量的改善,免疫功能的提高等^[3-4]。目前,在晚期肺癌的临床治疗中,以华蟾素注射液和艾迪注射液为代表的抗肿瘤中药静脉制剂已得到越来越广泛的使用。然而,这 2 种药物对晚期肺癌的临床疗效以及适应症有何区别,尚无文献报道。因此,作者选择晚期肺癌患者作为对象,采用以上述 2 种药物为主的综合治疗方案,取得了比较满意的疗效,现报告如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2004 年 6 月~2006 年 2 月,收集本院中医科病房 60 例住院肺癌患者,其中男 33 例,女 27 例,年龄 38~80 岁,平均(61.56±8.57)岁。随机分为华蟾素组 30 例和艾迪组 30 例。

华蟾素组男 16 例,女 14 例;病程 2~12 个月,平均(4.97±0.85)个月;TNM 分期:Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 24 例;中央型肺癌 9 例,周围型肺癌 21 例,鳞癌 12 例,腺癌 16 例,其它类型 2 例。艾迪组男 18 例,女 12 例;病程 1.5~13 月,平均(4.64±0.60)个月;TNM 分期:Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 22 例;中央型肺癌 10 例,周围型肺癌 20 例;鳞癌 9 例,腺癌 17 例,其它类型 4 例。2 组病例在性别、病程、病理分期、肿瘤位置、病理分型等方面,差异无显著性。

1.2 诊断标准

诊断标准:参照《常见恶性肿瘤诊治规范》(中华人民共和国医政司)中的原发性支气管肺癌的诊断标准^[5]拟定。分期标准按照 UICC(Union of International Cancer Committee)1997 肺癌 TNM 分期系统^[6]。

中医气阴两虚证辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定。主症:神疲乏力;气短懒言;咽干口燥;大便干结;五心烦热。次症:烦渴欲饮;小便短少;午后颧红;腰膝酸软;舌体瘦薄;苔少而干;脉虚数。具备主症 2 项或以上,次症 2 项或以上即可诊断。纳入标准:①符合上述诊断标准及中医气阴两虚证辨证标准,经细胞学或病理学证实为原发性支气管肺癌Ⅲ、Ⅳ期者;②不能或不愿行手术治疗者;③未经其它治疗,或经放、化疗结束 2 个月以上者;④卡劳夫斯基(Karnofsky)行为状况评分<60 分者;⑤年龄 18~80 岁,预计生存期超过 3 个月者;⑥愿意接受

本方案治疗,能坚持用药、依从性好者。排除标准:①不符合纳入标准,无明确肿瘤病灶者;②妊娠期或哺乳期者;③合并有心、肝、肾等严重疾病及其功能严重障碍或精神障碍者;④行手术切除、放射治疗的肺癌患者或正在进行化疗或放疗结束不足 2 个月者;⑤过敏体质或对多种药物过敏,年龄 18 周岁以下或 80 周岁以上者;⑥ Karnofsky 行为状况评分 ≥ 60 分,依从性差者。

1.3 治疗方法

华蟾素组用 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL,华蟾素注射液(安徽金蟾生化股份有限公司,国药准字 Z34020273)20 mL,静脉滴注,每日 1 次,1 个月为 1 个疗程,共 3 个疗程。艾迪组用 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 500 mL,艾迪注射液(贵州益佰制药股份有限公司生产,国药准字 Z52020236)60 mL,静脉滴注,每日 1 次,1 个月为 1 个疗程,共 3 个疗程。

2 组患者在 3 个月的疗程中,均接受相同的基础治疗,包括 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL,参麦注射液 40 mL,静脉滴注,每日 1 次;或 20% 脂肪乳 250 mL,静脉滴注,每日 1 次;或复方氨基酸 500 mL,静脉滴注,每日 1 次。观察期间,对于出现感染、疼痛、出血等并发症的患者,采用头孢菌素类抗生素抗感染,吗啡注射液止痛,质子泵抑制剂制酸止血等处理措施。2 组患者在观察期间,均不接受其它治疗方案或药物。

1.4 观察项目

制定统一的临床观察表格,记录患者症状变化、中医症候积分、Karnofsky 评分,以及有关实验室指标。

1.4.1 中医症候积分:参照文献^[7]拟定,将症状按轻、中、重分级,分别计 1、2、3 分。记录开始治疗前的中医症候总积分为治疗前总积分,治疗结束后中医症候总积分为治疗后总积分;1 个月记录 1 次。然后,根据疗效指数,判定结果。疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。

1.4.2 Karnofsky 评分^[8]:每月评价并记录 1 次。

1.4.3 肿瘤标志物检测:肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen, CA₁₂₅);采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,离心分离血清,-20℃保存待测。采用放射免疫检测法测定 CEA、CA₁₂₅(南京大学

医学院附属鼓楼医院检验科)。

1.5 疗效评定标准

显效:临床症状、体征基本消失或明显改善,疗效指数 $\geq 70\%$, Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分;有效:临床症状、体征有所改善,疗效指数 $30\% \sim 70\%$, Karnofsky 评分增加或减少 < 10 分;无效:临床症状、体征无改善或恶化,疗效指数 $< 30\%$, Karnofsky 评分减少 ≥ 10 分,以上指标均维持 4 周以上。

2 结 果

2.1 临床综合疗效(见表 1)

表 1 2 组临床综合疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
华蟾素组	30	2	16	12	60.0
艾迪组	30	4	17	9	70.0

表 3 2 组治疗前后主要症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	神疲乏力	气短懒言	咽干口燥	大便干结	五心烦热	烦渴欲饮
华蟾素组	30	治疗前	2.00 ± 0.64	1.64 ± 0.58	1.86 ± 0.69	1.42 ± 0.54	1.45 ± 0.80	1.64 ± 0.54
		治疗后	1.75 ± 0.71	1.27 ± 0.88	0.70 ± 0.64*	1.17 ± 0.39	1.29 ± 0.47	0.68 ± 0.44*
艾迪组	30	治疗前	2.13 ± 0.75	1.81 ± 0.79	1.64 ± 0.93	1.56 ± 0.65	1.48 ± 0.53	1.43 ± 0.66
		治疗后	1.12 ± 0.66* [△]	0.77 ± 0.67* [△]	0.62 ± 0.64*	1.32 ± 0.51	0.75 ± 0.69*	0.58 ± 0.52*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与华蟾素组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.4 Karnofsky 评分的变化(见表 4)

华蟾素组 Karnofsky 评分治疗前后比较,差异无显著性;艾迪组治疗前后比较,差异有显著性($P < 0.05$),与华蟾素组治疗后比较,差异也有显著性($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后 Karnofsky 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
华蟾素组	30	48.60 ± 11.33	55.17 ± 9.15
艾迪组	30	47.92 ± 10.26	66.80 ± 12.14* [△]

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;

与华蟾素组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

2.5 CEA、CA₁₂₅的变化(见表 5)

2 组治疗后 CEA、CA₁₂₅ 与治疗前比较,均有所下降;艾迪组治疗前后比较,差异有显著性($P < 0.05$),与华蟾素组治疗后比较,差异也有显著性($P < 0.05$)。

3 讨 论

在我国肺癌的治疗手段主要包括“手术、放疗、化疗、生物免疫疗法,以及中医、中药等”。其

2.2 症候总积分的变化(见表 2)

2 组患者治疗后症候总积分与治疗前比较,均有所下降($P < 0.05$),而 2 组之间,治疗后症候总积分比较,差异无显著性。

表 2 2 组治疗前后症候积分比较

组别	例数	治疗前	治疗后
华蟾素组	30	12.44 ± 5.83	5.40 ± 4.27*
艾迪组	30	13.40 ± 4.20	5.68 ± 3.71*

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 主要症状积分的变化(见表 3)

华蟾素组患者治疗后在“咽干口燥、烦渴欲饮”症状,与治疗前比较,有所改善($P < 0.05$),其它症状改善不明显;艾迪组除“大便干结”外,各种症状与治疗前比较,均有所改善($P < 0.05$),而且,在改善“神疲乏力、气短懒言”症状方面,均优于华蟾素组($P < 0.05$)。

表 5 2 组治疗前后 CEA、CA₁₂₅比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA ₁₂₅ (U/mL)
华蟾素组	30	治疗前	48.02 ± 18.80	112.40 ± 145.68
		治疗后	38.45 ± 15.58	96.62 ± 103.50
艾迪组	30	治疗前	52.30 ± 21.34	110.27 ± 154.26
		治疗后	19.77 ± 16.53* [△]	67.30 ± 115.02* [△]

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;

与华蟾素组治疗后比较,[△] $P < 0.05$

中,化疗是其主要的治疗手段。晚近的研究表明^[9],这种治疗是建立在“肿瘤杀伤模式”基础之上,往往只注重肿瘤病灶大小的变化,而忽略了患者个体因素。接受化疗的患者,虽然有肿瘤客观缓解率的提高,却并不一定伴有生存期的延长。因此,肿瘤治疗模式正在朝“更注重肿瘤患者生存质量”的方向转变。目前,国内学者认为,以中医、中药为主的治疗方案,可明显延长肺癌患者的生存期,改善生活质量和恶病质,尤其是对于化疗效果较差,或难以耐受化疗的晚期肺癌患者,采用单纯中医、中药抗肿瘤治疗方案,其远期效果可能会更好^[10-11]。

近年来,包括华蟾素注射液和艾迪注射液在

内的抗肿瘤中药静脉制剂已在临床中广泛使用。据报道^[12-15],华蟾素注射液是由中华大蟾蜍全皮制成,具有解毒、消肿、止痛的功效,该药是通过抑制癌细胞 DNA 和 RNA 合成,阻碍细胞分裂,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,而达到抗肿瘤的作用,尤其适用于肝癌、肺癌等中、晚期肿瘤患者;艾迪注射液是由人参、黄芪、刺五加、斑蝥等中药组成的多成分中药复方制剂,具有扶正固本、清热解毒、消瘀散结等功效,适用于肝癌、肺癌、肠癌、恶性淋巴瘤等肿瘤患者。尽管这 2 种抗肿瘤中药在临床适应症和药理机制方面有些相似之处,然而,基于中药复方与单味中药的区别,作者发现接受上述 2 种药物治疗的晚期肺癌患者,在临床疗效方面有所不同。据报道^[16],气阴两虚是晚期肺癌患者的中医临床基本特征之一。因此,本课题选择了晚期肺癌气阴两虚的患者作为对象,观察以华蟾素注射液和艾迪注射液为主的治疗方案对晚期肺癌患者的干预作用。

本组研究结果表明,华蟾素组和艾迪组患者临床综合疗效差异无显著性;并且,从症候总积分变化来看,治疗后症候总积分均较治疗前降低($P < 0.05$),但是,2 组间差异无显著性。该结果说明,华蟾素注射液和艾迪注射液对晚期肺癌患者均具有一定的临床疗效。从 2 组治疗前后气阴两虚证各主要症状积分来看,艾迪组除大便干结外,各症状较治疗前均有改善($P < 0.05$),而且,在改善神疲乏力、气短懒言等主要症状方面,艾迪组优于华蟾素组($P < 0.05$),因此,由多种中药制成的艾迪注射液对晚期肺癌气虚证的改善作用更为显著。Ganz PA^[17-19]认为,生活质量是影响肺癌的独立预后因素。在所有有关疾病结局指标中,作为 1 种终结评估方法,生活质量的评估是判断肺癌治疗方案最敏感和最有力的指标^[20]。Karnofsky 评分是晚期肺癌重要预后指标,其评分越高,预后就越好^[21]。本组研究结果表明,2 组患者治疗后 Karnofsky 评分较治疗前均有所升高,但是,艾迪组上升的程度较治疗前及华蟾素组更为显著($P < 0.05$),作者推测,艾迪注射液是兼具扶正与祛邪等 2 方面功效的复方抗肿瘤制剂,更加符合气阴两虚证患者的基本病机。

肿瘤标志物主要是指肿瘤细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质,或是由宿主对体内新生物反应而产生并进入到体液或组织中的物质。这些物质在正常人体内相对缺乏或含量极低,而在肿

瘤患者中,其含量会明显上升。临床上,观察血清肿瘤标志物水平对诊断肿瘤,分析病情,指导治疗,监测复发或转移,以及判断预后具有指导意义^[22]。目前,CEA、CA₁₂₅是国内外较为常用的肿瘤标志物。CEA 是从结肠癌和胚胎组织中提取的 1 种酸性糖蛋白,是最具有特异性的癌胚蛋白之一,也是最早用于肺癌的肿瘤标志物之一。据报道^[23],晚期肺癌患者的血清 CEA 水平会明显增高,在全部肺癌病例中,CEA 阳性率约为 50%;CA₁₂₅是 1 种类似粘蛋白的高分子糖蛋白抗原。晚近的研究发现^[24-25],肺癌患者血清 CA₁₂₅水平升高,尤其以肺腺癌最为明显,它不仅可以作为肺癌的肿瘤标志物,还可作为判断肺癌患者预后的独立指标,并且,不受肿瘤大小、分期、组织类型、患者年龄的影响。作者发现,2 组患者在治疗前血清 CEA、CA₁₂₅水平明显升高,符合晚期肺癌的临床特征。经抗肿瘤中药干预后,2 组患者血清 CEA、CA₁₂₅水平均有下降。因此,作者认为,以 CEA、CA₁₂₅为代表的肿瘤标志物,可以作为抗肿瘤中药的疗效评价指标。我们的研究表明,艾迪组患者 CEA、CA₁₂₅的下降水平与华蟾素组比较,差异有显著性($P < 0.05$)。该结果说明,艾迪注射液可以更好地改善 CEA、CA₁₂₅在血清中的表达,我们推测,艾迪注射液可能具有较强的杀灭肺癌细胞或抑制肺癌细胞生长的作用,从而减少了 CEA、CA₁₂₅的生成。有关抗肿瘤中药对 CEA、CA₁₂₅的作用机制还有待于进一步研究。

综上所述,华蟾素注射液和艾迪注射液对晚期肺癌气阴两虚证患者均具有较好的临床疗效,但是,由于艾迪注射液是多成分的中药复方制剂,更加适合于晚期肺癌气阴两虚证患者。

参考文献

[1] 李连弟,鲁凤珠,张思维,等. 中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析[J]. 中华肿瘤杂志,1997,19(1):3.

[2] Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated individual patients data from 52 randomised clinical trials[J]. BMJ, 1995, 311(7010): 899.

[3] 姜苗,左明焕,侯丽,等. 中医药治疗肺癌的优势分析[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(3):3.

[4] 陈志峰,李成柱,刘少翔. 中医药治疗原发性非小细胞肺癌疗效的 Meta 分析[J]. 中医杂志,1999,40(5):287.

[5] 中华人民共和国民政部. 常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999. 773.

- [6] Mountain C F. Revisions in the international system for staging lung cancer[J]. Chest, 1997, 11(6): 1710.
- [7] 中华人民共和国卫生部颁布. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002. 378.
- [8] 孙 燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 996.
- [9] 杨宇飞, 朱尧武, 吴 煜, 等. 中医药治疗恶性肿瘤综合疗效标准探讨及初步运用[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(6): 340.
- [10] 徐振晔, 杨宇飞. 肺癌中西医结合治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002. 89.
- [11] 申维玺. 中医药综合治疗模式在晚期癌症治疗中的临床应用[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(9): 505.
- [12] 安徽华蟾素临床科研协作组. 华蟾素治疗原发性肝癌 69 例近期疗效初步观察[J]. 中西医结合杂志, 1985, 2(2): 126.
- [13] 卫 蓉, 王福贵. 华蟾素治疗中晚期恶性肿瘤 60 例临床观察[J]. 实用中西医结合杂志, 1996, 9(7): 403.
- [14] 朱国清, 包乐群. 艾迪注射液在肝癌综合治疗中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(4): 53.
- [15] 卫京平, 苑 铭. 艾迪注射液治疗中晚期肿瘤疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2001, 8(3): 306.
- [16] 张代钊. 中西医结合治疗放化疗毒副反应[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002. 80.
- [17] Ganz P A, Lee J, Siau J. Quality of life assessment an independent prognostic vaialable for survival in lung cancer[J]. Cancer, 1991, 67 : 3131.
- [18] Ruckdeschel J C, Piantadosi S. Quality of life in lung cancer surgical adjuvant trial[J]. Chest, 1994, 106 : 324.
- [19] Bucchri G F, Ferrigno D, Tambunni M, et al. The patient's perception of his own quality of life might have an adjunctive prognostic significance in lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995, 12 : 45.
- [20] 孙 燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 324.
- [21] 周岱翰, 林丽珠, 周宜强, 等. 中医药治疗 III ~ IV 期非小细胞肺癌的预后因素分析[M]. 癌症, 2005, 24(10): 1252.
- [22] 万德森. 临床肿瘤学[M]. 北京:科学出版社, 1999. 55.
- [23] 崛口高彦. 肺癌肿瘤标志物[J]. 日本医学介绍, 2005, 26(2): 65.
- [24] Salgia R, Harpole D, Herndon J E, et al. Role of serum tumor markers CA₁₂₅ and CEA in non-small cell lung cancer[J]. Anti-cancer Res, 2001, 21(2): 1241.
- [25] 张 昕, 张湘茹. 肺癌肿瘤标志物的临床价值[J]. 癌症进展杂志, 2005, 3(3): 159.

(上接第 30 面)

准确性。因室性早搏为间歇性,故结合 ECG, DTI 可作自身检验,这较检查 WPW 患者更有其优势。

总之,DTI 技术不仅可以检测心脏结构、功能,还可在 RFCA 术前对 MAP 位置初步作出无创的、直观的、较准确的诊断,从而减少 RFCA 时 EPS 中心内膜标测的时间,减少术者和患者所受的 X 线照射时间。其安全、方便及重复性好的特点,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] Cao K, Gonska B-D. Catheter ablation of incessant ventricular tachycardia: acute and long-term results[J]. Eur Heart J, 1996, 17 : 756.
- [2] Josephson M E, Horowitz L N, Waxman H L, et al. Sustained ventricular tachycardia role of the 12-lead electrocardiogram in localizing site of origin[J]. Circulation, 1981, 64 : 257.
- [3] 顾 翔, 陆风翔, 许 迪, 等. 彩色室壁动力技术低剂量多巴酚丁胺负荷超声心动图估测存活心肌的价值[J]. 江苏医药杂志, 2000, 26 : 253.
- [4] McDicken W N, Sutherland G R, Moran C M, et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium[J]. Ultrasound Med Biol, 1992, 18 : 651.
- [5] 金 超, 马沛然, 康永军, 等. 彩色多普勒组织成像对室性早搏异常起搏点定位研究[J]. 中华超声影像学杂志, 1996, 5 : 97.
- [6] Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. A new method for the evaluation of left ventricular wall motion by color - coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25 : 717.
- [7] Rein A J, O'Donnell C, Geva T, et al. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias[J]. Circulation, 2002, 106 : 1827.
- [8] Ji R, Wang X, Cheng T O, et al. Experimental study of assessment on ventricular activation origin and contraction sequence by Doppler tissue imaging[J]. J Tongji Med Univ, 2002, 22 : 52.