

· 专家述评 ·

## 关注 TNF- $\alpha$ 抑制剂在葡萄膜炎治疗中存在的感染和肿瘤发生及进展风险

池滢 杨柳

北京大学第一医院眼科 100034

通信作者:杨柳,Email:liu\_yang@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 随着生物制剂肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂阿达木单抗经 FDA 获批用于非感染性中、后、全葡萄膜炎的治疗,TNF- $\alpha$  抑制剂在非感染性葡萄膜炎治疗中得到了广泛关注和应用。然而,基于该类生物制剂在炎症性肠病、类风湿性关节炎等免疫性疾病治疗中的应用观察,已有研究发现长期应用该类制剂的患者感染和肿瘤发生或发展的风险明显增加,应用过程中的主要安全性问题在于严重感染的发生、术后感染的发生、结核病和肝炎的发生或进展以及肿瘤发生或进展的风险增加。随着 TNF- $\alpha$  抑制剂在难治性葡萄膜炎治疗中的广泛应用,眼科临床医生在聚焦其疗效的同时应认识和了解药物相关的不良反应及其发生机制,规范用药前后疾病的筛查或防控措施以及用药过程中的监测方法,做到合理选择用药方法及时机,尽量减少或避免药物不良反应,改善疗效和预后获益。

**【关键词】** 生物制剂; 肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂; 葡萄膜炎; 阿达木单抗; 疗效; 安全性

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211020-00571

### Pay attention to the risk of infection and tumor progression during application of TNF- $\alpha$ inhibitors in uveitis

Chi Ying, Yang Liu

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Liu, Email: liu\_yang@bjmu.edu.cn

**[Abstract]** Adalimumab, one of the tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, has been approved as a therapeutic drug for non-infectious intermediate, posterior and pan-uveitis by FDA. Due to the good efficacy, TNF- $\alpha$  inhibitors are being applied widely in ophthalmology. However, some researches based on the application of TNF- $\alpha$  inhibitor in treating inflammatory bowel diseases and rheumatoid arthritis, etc. have showed that it can bring out some adverse effects such as infection and tumor occurrence and/or progression. The main safety problems in the application of TNF- $\alpha$  inhibitors lie in its increased risk of serious infection, postoperative infection, the occurrence or progression of tuberculosis and hepatitis, as well as the tumorigenesis and tumor progression. With the wider application of adalimumab in refractory uveitis, ophthalmologists should not only focus on its therapeutic effect, but also get to know the adverse effects of the drug, so as to standardize the examination, prevention and control of primary diseases before and after the administration of adalimumab and observe closely clinical manifestations of patients with administration of adalimumab, select the treating method and timing reasonably to reduce and avoid the adverse drug reactions, and improve the therapeutic outcome.

**[Key words]** Biological agent; Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor; Uveitis; Adalimumab; Treatment outcome; Safety

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211020-00571

非感染性葡萄膜炎属于免疫介导的炎症性疾病,常规的治疗方法主要包括糖皮质激素、非糖皮质激素类免疫调节剂和生物制剂的应用<sup>[1]</sup>。这些药物的共同作用机制是抑制免疫系统功能,因此机体感染和肿瘤的发生成为患者长期应用这些治疗药物的主要安全

隐患。随着生物制剂类药物在葡萄膜炎治疗中的广泛应用,难治性葡萄膜炎的治疗效果逐渐改善,但临床工作发现,应用生物制剂的患者发生感染的风险增加,尤其是结核性疾病和肝炎,并且肿瘤发生的概率也明显增加,而多数医生对生物制剂应用的安全性关注和认



识尚不足。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 抑制剂是较早用于炎症性肠病、类风湿性关节炎等疾病治疗的生物制剂,已有研究发现长期应用该制剂的患者出现结核病、乙肝和非黑色素瘤性皮肤肿瘤的风险明显升高<sup>[2]</sup>。目前应用于眼科的生物制剂主要为 TNF- $\alpha$  抑制剂,但其在眼科大规模应用的时间尚短,有关眼科生物制剂长期应用安全性问题的研究文献较少。

TNF- $\alpha$  抑制剂包括单克隆抗体和融合蛋白两大类。单克隆抗体类包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗,融合蛋白类包括依那西普。目前虽然仅有阿达木单抗经 FDA 获批用于非感染性中、后、全葡萄膜炎患者的治疗,但其他种类的 TNF- $\alpha$  抑制剂如英夫利昔单抗、依那西普等也被用于一些合并全身疾病的葡萄膜炎或炎症难以控制的严重葡萄膜炎。TNF- $\alpha$  抑制剂应用带来的安全性问题主要集中在继发全身或局部组织感染、增加肿瘤患病风险和药物的免疫原性,感染问题包括严重感染、术后感染、结核病和乙型肝炎,肿瘤患病风险增加的疾病主要包括淋巴瘤、非黑色素性皮肤肿瘤和原有肿瘤的复发。

## 1 TNF- $\alpha$ 抑制剂长期应用的感染风险

葡萄膜炎增加感染和肿瘤风险的因素并不仅仅与治疗方式关联,疾病本身也有增加感染和肿瘤发生的风险。然而,感染风险的增加,尤其是结核感染风险仍被列为 TNF- $\alpha$  抑制剂应用相关的主要安全问题。

### 1.1 TNF- $\alpha$ 抑制剂应用相关严重感染

严重感染是指感染后患者需住院并采用抗生素静脉滴注进行治疗及暂停 TNF- $\alpha$  抑制剂应用的情况。严重感染的部位包括呼吸系统、消化系统、泌尿系统和皮肤软组织等,其中以呼吸道感染和胃肠道感染更常见。常规剂量的 TNF- $\alpha$  抑制剂(包括阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普)应用是否会增加严重感染的风险尚有争议,但认为以下情况会增加严重感染的风险:(1)多数研究认为阿达木单抗和依那西普并未增加严重感染风险,而英夫利昔单抗会增加患者严重感染的风险<sup>[3-4]</sup>;(2)相对于常规剂量,接受 2~3 倍推荐剂量阿达木单抗和英夫利昔单抗的患者严重感染的风险增加<sup>[5]</sup>;(3)TNF- $\alpha$  抑制剂联合其他免疫抑制剂,尤其是联合每日 1 次  $\geq 10$  mg 糖皮质激素者感染风险增加<sup>[4]</sup>;(4)2 种以上的 TNF- $\alpha$  抑制剂应用增加严重感染风险<sup>[6]</sup>;(5)中、重度炎症本身也使严重感染的风险增加<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂剂量加倍、联合其他免疫抑制剂以及 2 种以上 TNF- $\alpha$  抑制剂多用于重度炎症的治

疗,因此对于原发炎症病变严重或炎症难于控制、用药情况复杂的患者应重点关注严重感染的发生。

### 1.2 TNF- $\alpha$ 抑制剂应用相关术后感染

TNF- $\alpha$  抑制剂应用是否增加术后感染风险尚有争议,不同疾病或不同药物的研究结果均有不同,目前尚无眼部手术术后感染风险增加的报道。应用英夫利昔单抗的炎症性肠病患者腹部手术后手术部位感染、非手术部位感染和总体感染风险均增高<sup>[8-9]</sup>。有研究观察银屑病、类风湿性关节炎及炎症性肠病患者在接受各种手术前是否停用 TNF- $\alpha$  抑制剂与感染风险发生的关系,发现与停药 2~4 个半衰期相比,术前未停用药物者术后感染风险增加<sup>[10]</sup>。因此,英国皮肤科医师协会和英国风湿病学会的生物制剂治疗指南中建议重大手术前应停止生物制剂的应用至少 4 个药物半衰期,即停用依那西普 2 周、阿达木单抗 6~8 周、英夫利昔单抗 6 周,无感染迹象和伤口愈合较好者术后可重新用药。

### 1.3 TNF- $\alpha$ 抑制剂应用与结核病感染

我国是结核病高发国家,结核病发病人数居全球第 2 位<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  在结核病感染的控制中发挥了核心作用,可提高巨噬细胞的吞噬能力、杀死结核分枝杆菌,并促进结核分枝杆菌感染后周围肉芽肿的形成,阻断其播散途径,故在众多生物制剂中,TNF- $\alpha$  抑制剂激活结核感染的风险最高<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂导致结核发生的风险有 2 个高峰,第 1 个高峰是开始治疗后的 3 个月内,多是结核潜伏感染的活化,第 2 高峰是治疗后第 20~24 个月内,多为新发结核感染<sup>[13]</sup>。此外,联合应用糖皮质激素及非糖皮质激素免疫调节剂也会增加结核感染激活的风险。所以,TNF- $\alpha$  拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识建议接受 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的患者治疗前均应进行结核病筛查,包括:(1)详细询问结核病相关病史;(2)行胸部 X 线检查,必要时行 CT 检查;(3)结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin test, TST) 和/或干扰素- $\gamma$  释放试验 (interferon- $\gamma$  release assay, IGRA),结核病发病高危人群、卡介苗接种者、曾接受免疫抑制治疗者、合并糖尿病及 TST 硬结  $\geq 10$  mm 的患者建议优选 IGRA<sup>[14]</sup>。

诊断为潜伏结核和陈旧性结核的患者须行预防性抗结核治疗,常用治疗方案为异烟肼、利福平/利福喷丁联合抗结核治疗。预防性抗结核治疗至少 4 周后开始使用 TNF- $\alpha$  抑制剂。活动性结核病患者应立即推荐至专科医院就诊以尽早接受标准治疗。对 TNF- $\alpha$  抑制剂应用前发现活动性结核病的患者,各指南均推荐最好在完成抗结核治疗后开始应用 TNF- $\alpha$  抑制剂,

但关于抗结核治疗后应用 TNF- $\alpha$  抑制剂的时机各指南意见并不一致。如果在 TNF- $\alpha$  抑制剂使用期间发现活动性结核病应停止 TNF- $\alpha$  抑制剂应用,至少在抗结核治疗且患者症状好转后才能恢复 TNF- $\alpha$  抑制剂的应用<sup>[14-15]</sup>。

由于 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗期间存在潜伏结核病激活的可能性,建议所有潜伏结核病或结核病治疗史的患者在开始 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的第 3 个月、6 个月及随后的每 6 个月监测活动性结核病的症状和体征、胸部 X 线表现及 IGRAs,持续至停药后 3 个月。初始检查 TST、IGRA 阴性患者应每年检查一次 TST、IGRA。

#### 1.4 TNF- $\alpha$ 抑制剂应用与乙型肝炎

不同种类的免疫抑制剂应用对潜伏性乙型肝炎感染再激活的风险不同,目前眼科常用的免疫抑制剂中,糖皮质激素、甲氨蝶呤和 TNF- $\alpha$  抑制剂激活乙肝潜伏感染的风险较高<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$  抑制剂可使病毒逃脱宿主的抗病毒免疫防御机制,从而促进乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的复制,激活 HBV 复制的风险取决于用药前患者的感染状态。TNF- $\alpha$  抑制剂对于 HBsAg 阳性及 HBsAg 阴性/anti-HBc 阳性的患者均有病毒激活风险,对不使用抗病毒药物的 HBsAg 阳性患者激活风险更高,对应用抗病毒药物的 HBsAg 阳性患者以及不应用抗病毒药的 HBsAg 阴性/anti-HBc 阳性患者相对安全,但须严密监测。曾接受免疫抑制剂治疗者、anti-HBs 阴性或抗体滴度较低者、以及应用英夫利昔单抗的患者病毒再激活的风险增加,而接受抗病毒预防性治疗可以降低患者病毒激活的风险<sup>[17-18]</sup>。

拟采用 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗的乙型肝炎患者推荐采用下列措施:(1)应用 TNF- $\alpha$  抑制剂前常规筛查 HBsAg 和 anti-HBc;(2)HBsAg 阳性的活动性肝病患者(临床症状、肝酶升高和/或高病毒载量)开始 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗前应控制乙肝病毒感染;(3)无症状的 HBsAg 阳性携带者建议接受抗病毒预防措施;(4)anti-HBc 阳性/HBsAg 阴性的患者如 HBV-DNA 阳性建议进行预防性抗病毒治疗,HBV-DNA 阴性者不建议接受常规预防措施,但应每 3 个月进行肝功能和病毒滴度检测,发现 HBV-DNA 阳性时应启动预防性治疗方案;(5)抗病毒治疗应在 TNF- $\alpha$  抑制剂应用前 2~4 周开始,持续到停止 TNF- $\alpha$  抑制剂后至少 6 个月;(6)强烈建议对 anti-HBs 血清检测阴性者进行疫苗接种<sup>[18-19]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 抑制剂应用后的肿瘤发生风险

由于炎症可激活原癌基因,所以自身免疫性炎症性疾病的患者肿瘤发生率偏高。理论上讲,TNF- $\alpha$  在

肿瘤的发生过程中可发挥双重作用。一方面,TNF 是参与肿瘤免疫监测的细胞因子之一,另一方面,炎症可能通过 TNF 等其他细胞因子途径促进血管生成和肿瘤细胞的扩散。TNF- $\alpha$  抑制剂既可能降低肿瘤的免疫监测,也可能缓解炎症对肿瘤的促进作用。临床研究显示,应用 TNF- $\alpha$  抑制剂的类风湿性关节炎、炎症性肠病及强直性脊柱炎患者淋巴瘤和实体肿瘤发生风险增加的证据有限<sup>[20-21]</sup>。依那西普和英夫利昔单抗应用后肿瘤的发病风险高于阿达木单抗,但均不超过普通人群的发病率<sup>[3]</sup>;而皮肤肿瘤,尤其是非黑色素瘤性皮肤肿瘤患病风险增加<sup>[22]</sup>。实际上,皮肤肿瘤的发病风险亦与甲氨蝶呤、环孢素等非糖皮质激素免疫调节剂的应用相关,而临床上 TNF- $\alpha$  抑制剂联合免疫抑制剂应用的患者比例很高,所以 TNF- $\alpha$  抑制剂是否增加皮肤肿瘤的发病风险尚不能明确。

侵袭性癌症的治疗过程中除长期行糖皮质激素辅助治疗外禁止使用免疫抑制剂和生物制剂,因此 55 岁以上的患者须通过全身相关检查排除肿瘤后方可考虑 TNF- $\alpha$  抑制剂的应用,包括胸部和腹部的 CT 扫描及女性乳腺癌和男性前列腺癌的筛查。如果 TNF- $\alpha$  抑制剂应用期间发现肿瘤应中断治疗,直至肿瘤得到控制<sup>[23]</sup>。虽然有研究显示 TNF- $\alpha$  抑制剂并不增加近期肿瘤患者的复发风险,但专家建议完成肿瘤治疗与开始/恢复免疫抑制治疗至少间隔 2 年<sup>[24]</sup>。

尽管 TNF- $\alpha$  抑制剂的应用增加感染和肿瘤发生或发展的风险,但仍显示其可有效地控制葡萄膜炎,减少糖皮质激素应用的时间和由此带来的并发症,并可明显改善葡萄膜炎患者的预后,因此眼科医生只有充分了解和密切关注 TNF- $\alpha$  抑制剂的应用带来的可能风险并加以预防和监测,才能为患者带来最大的获益。充分了解 TNF- $\alpha$  抑制剂临床应用过程中可能的风险有助于我们通过物理检查手段、症状和病史评估进行潜伏和活动性结核的筛查并给予早期有效干预,然后再应用 TNF- $\alpha$  抑制剂。为了降低肝炎发生的风险,应用 TNF- $\alpha$  抑制剂前应常规筛查 HBV、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒,anti-HBs 阴性者应注射乙肝疫苗。为预防其他严重感染的发生,患者接受带状疱疹、流行性感冒、人乳头状瘤病毒、肺炎等疫苗的注射可能有积极作用。对于肿瘤患者来说,选择合适的治疗方案和用药时机或进行可疑肿瘤的筛查至关重要。

TNF- $\alpha$  抑制剂对于一部分难治性葡萄膜炎的治疗具有较好的疗效。虽然 TNF- $\alpha$  抑制剂在风湿免疫性疾病的治疗中已应用多年,其安全性也已得到认可,但其在眼科临床的应用仍处于起步阶段,眼科医生应充

分认识 TNF- $\alpha$  抑制剂临床应用中可能存在的严重不良反应,规范用药前后的筛查或防控措施以及用药过程中的监测方法,尽量减少或避免药物应用带来的感染和肿瘤发生及发展的风险。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis; Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (5) : 757-773. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017.
- [2] Pereira R, Lago P, Faria R, et al. Safety of anti-TNF therapies in immune-mediated inflammatory diseases; focus on infections and malignancy [J]. *Drug Dev Res*, 2015, 76 (8) : 419-427. DOI: 10.1002/ddr.21285.
- [3] Pereira R, Faria R, Lago P, et al. Infection and malignancy risk in patients treated with TNF inhibitors for immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Curr Drug Saf*, 2017, 12 (3) : 162-170. DOI: 10.2174/1574886312666170616085228.
- [4] Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases [J]. *JAMA*, 2011, 306 (21) : 2331-2339. DOI: 10.1001/jama.2011.1692.
- [5] Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (7) : 1136-1145. DOI: 10.1136/ard.2008.091025.
- [6] Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, et al. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis [J]. *Biologies*, 2014, 8 : 193-198. DOI: 10.2147/BTT.S59574.
- [7] Vichinsky E. Emerging 'A' therapies in hemoglobinopathies: agonists, antagonists, antioxidants, and arginine [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012 : 271-275. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.271.
- [8] Syed A, Cross RK, Flasar MH. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (4) : 583-593. DOI: 10.1038/ajg.2012.464.
- [9] Yang Z, Wu Q, Wang F, et al. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36 (10) : 922-928. DOI: 10.1111/apt.12060.
- [10] Bakkour W, Pursell H, Chinoy H, et al. The risk of post-operative complications in psoriasis and psoriatic arthritis patients on biologic therapy undergoing surgical procedures [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30 (1) : 86-91. DOI: 10.1111/jdv.12997.
- [11] 吴雪琼. 新型结核病疫苗的研究现状与发展趋势 [J]. *中国防痨杂志*, 2012, 34 (3) : 133-137. DOI: CNKI: SUN: ZFLZ. 0. 2012-03-002.
- [12] Dobler CC. Biologic agents and tuberculosis [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4 (6) [2021-10-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28084208>. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016.
- [13] Flood J, Scott J, Belknap R. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection [J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (12) : 1179 [2021-10-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26376153>. DOI: 10.1056/NEJMc1508223.
- [14] 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组. 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17 (8) : 508-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.08.002.
- [15] Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and biologic therapies: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  and beyond [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40 (4) : 721-739. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.003.
- [16] Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: appropriate risk stratification [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (6) : 825-830. DOI: 10.4254/wjh.v7.i6.825.
- [17] Kato M, Atsumi T, Kurita T, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38 (10) : 2209-2214. DOI: 10.3899/jrheum.110289.
- [18] Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90 (6) : 359-371. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182380a76.
- [19] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57 (1) : 167-185. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
- [20] Hudesman D, Lichtiger S, Sands B. Risk of extraintestinal solid cancer with anti-TNF therapy in adults with inflammatory bowel disease: review of the literature [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19 (3) : 644-649. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280ebbd.
- [21] Moulis G, Sommet A, Béné J, et al. Cancer risk of anti-TNF- $\alpha$  at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e48991 [2021-10-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155441>. DOI: 10.1371/journal.pone.0048991.
- [22] Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20 (2) : 119-130. DOI: 10.1002/pds.2046.
- [23] Beaugerie L. Use of immunosuppressants and biologicals in patients with previous cancer [J]. *Dig Dis*, 2013, 31 (2) : 254-259. DOI: 10.1159/000353382.
- [24] Poullenot F, Seksik P, Beaugerie L, et al. Risk of incident cancer in inflammatory bowel disease patients starting anti-TNF therapy while having recent malignancy [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22 (6) : 1362-1369. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000741.

(收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2021-10-23)

(本文编辑: 尹卫靖 张宇)