

·论 著·

空腹C肽联合胰岛素抵抗指数评估2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝肝纤维化的价值

吴坚玲 朱扩中 许鑫

[摘要] 目的 利用空腹C肽联合胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者肝纤维化程度。方法 前瞻性选取T2DM合并NAFLD患者246例,根据Fibro Scan检测出的患者肝脏组织硬度值(LSM),将患者分为进展性肝纤维化组($n=35$)与非进展性肝纤维化组($n=211$)。记录患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、T2DM病程、血管收缩压、舒张压、空腹血糖(FPG)、空腹C肽、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天冬氨酸转移酶(AST)、丙氨酸转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、HOMA-IR等相关指标,并采用单因素及多因素logistic回归分析影响患者肝纤维化进展的影响因素,并采用受试者工作特性曲线(ROC)评估空腹C肽联合HOMA-IR对T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的预测价值。结果 单因素分析结果显示,进展性肝纤维组患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均明显高于非进展性肝纤维化组患者(t 分别=3.36、4.26, Z 分别=2.15、3.11、2.95、2.75, P 均 <0.05)。多因素结果显示,患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均为影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的危险因素(OR 分别=2.90、3.07、1.87、1.06、2.62、1.93, P 均 <0.05)。ROC结果显示,空腹C肽联合HOMA-IR诊断患者肝纤维化程度的ROC曲线下面积(AUC)为0.86(95%CI 0.79~0.93),诊断灵敏度为78.59%,特异度为83.68%,准确度为85.96%。结论 患者的空腹C肽、HOMA-IR均为影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的独立危险因素,而利用空腹C肽联合HOMA-IR诊断T2DM合并NAFLD患者肝纤维化具有较好的预测效能,对临床诊断具有一定的价值。

[关键词] 2型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化; C肽; 胰岛素抵抗指数

Value of fasting C-peptide combined with insulin resistance index in the evaluation of non-alcoholic fatty liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus WU Jianling, ZHU Kuozhong, XU Xin. Department of Digestive and Endocrine, Hengdian Wenrong Hospital, Dongyang 322118, China.

[Abstract] **Objective** To explore the value of fasting C-peptide combined with insulin resistance index (HOMA-IR) in evaluating the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Totally 246 patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease were prospectively selected. According to the liver tissue stiffness (LSM) detected by Fibro Scan, the patients were divided into progressive liver fibrosis group ($n=35$) and non-progressive liver fibrosis group ($n=211$). The patient's age, gender, body mass index (BMI), duration of T2DM, systolic pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose (FPG), fasting C-peptide, fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), uric acid (UA), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), aspartate transferase (AST), alanine transferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), and HOMA-IR were compared, and univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the independent influencing factors of liver fibrosis progression in patients,

and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate diagnostic value of fasting C-peptide combined with HOMA-IR in liver fibrosis. **Results** The results of univariate analysis showed that the age, BMI, fasting C-peptide, FINS,

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.010.003

基金项目:金华市科技计划项目(2021-4-155)

作者单位:322118 浙江东阳,浙江省东阳市横店文荣医院消化内分泌科

AST, and HOMA-IR of the patients in the progressive liver fibrosis group were significantly higher than those in the non-progressive liver fibrosis group ($t=3.36, 4.26, Z=2.15, 3.11, 2.95, 2.75, P<0.05$). Multivariate results showed that age, BMI, fasting C-peptide, FINS, AST, and HOMA-IR were independent risk factors for liver fibrosis in patients with T2DM and NAFLD ($OR=2.90, 3.07, 1.87, 1.06, 2.62, 1.93, P<0.05$). The ROC results showed that the area under the ROC curve (AUC) of fasting C-peptide combined with HOMA-IR in the diagnosis of liver fibrosis was 0.86 (95%CI 0.79–0.93), the diagnostic sensitivity was 78.59%, the specificity was 83.68%, and the accuracy was 85.96%. **Conclusion** Fasting C-peptide and HOMA-IR of patients are both independent risk factors for liver fibrosis in patients with T2DM and NAFLD, which has good efficacy in the predicting liver fibrosis in patients with T2DM and NAFLD.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; C-peptide; insulin resistance index

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种除酒精外,由代谢应激引起的肝脏损伤,其主要表现为肝细胞中脂肪累积超出5%以上^[1]。随着近年来社会经济的发展 and 人们生活饮食习惯的改变,NAFLD的发病率逐年升高,而其在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人群中发病率更高^[2]。既往有研究表明,糖尿病是预测NAFLD患者病情加重与肝纤维化发展的最佳预测因子^[3]。且有研究表明,NAFLD患者肝纤维化的持续发展的同时,也会引发患者糖尿病微血管、肝全因死亡及肝癌等情况发生的风险上升^[4]。既往的临床经验表明,早期诊断T2DM合并NAFLD患者的肝纤维化情况是减轻糖尿病慢性并发症、延缓肝纤维化发展的前提条件。空腹C肽与胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)均与肝纤维化进展有关^[5],但鲜有利用两者联合测评T2DM合并NAFLD患者的肝纤维化情况报道。故本次研究探讨空腹C肽联合HOMA-IR评估T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取2018年2月至2021年6月期间于东阳市横店文荣医院检查确诊为T2DM合并NAFLD的患者,纳入标准为:①符合1999年世界卫生组织修订的对于T2DM的诊断标准^[6];②符合中华医学会肝病学会于2010年发布的《非酒精性脂肪性肝病诊断指南》^[7]中对于NAFLD的诊断标准;③患者年龄18~75岁。排除标准为:①患者患有损伤肝功能的代谢性疾病;②患者既往有饮酒史(男性>140 g/周,女性>70 g/周);③患者为妊娠糖尿病、1型糖尿病或其他类型糖尿病;④患者合并药物性肝病、肝胆道阻塞性或胆道感染类疾病;⑤患者

合并甲减、甲亢、肿瘤或血液性等疾病;⑥患者近期服用影响胰岛素水平、C肽分泌或血脂水平的药物;⑦肝脏组织硬度值(liver stiffness measurement, LSM)在5.8 kPa以下的患者。共纳入246例患者,其中男性136例、女性110例;年龄38~74岁,平均年龄(53.47 ± 12.66)岁。本研究已通过院内医学伦理委员会的审核与批准,患者及其家属均了解研究内容并签署知情同意书。

1.2 收集资料 收集患者的一般资料,包括患者的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、T2DM病程,测量患者静息半小时后的血管收缩压、舒张压,患者空腹8 h后抽取其静脉血,测量患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹C肽、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、尿酸(uric acid, UA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、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)、天冬氨酸转移酶(aspartate transferase, AST)、丙氨酸转移酶(alanine transferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GGT)。计算HOMA-IR。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FPG} / 22.5^{[8]}$$

1.3 统计学方法 采用SPSS21.0软件进行数据分析,计数资料使用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;对于符合正态性分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验;并采用多因素logistic回归分析影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的独立影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估空

腹C肽联合HOMA-IR的预测价值。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 根据患者FibroScan测得的LSM值,将LSM值为5.8~7.9 kPa的患者纳入非进展性肝纤维化组($n=211$),将LSM值在7.9 kPa以上的患者纳入进展性肝纤维化组($n=35$)。两组患者的相关因素比较见表1。

表1 两组患者的相关因素比较

相关因素	进展性肝纤维化组	非进展性肝纤维化组
年龄/岁	56.79 ± 10.23*	50.82 ± 9.67
性别(男/女)	20/15	116/95
BMI/kg/m ²	27.84 ± 3.21*	25.62 ± 2.97
T2DM病程/年	4.28(0.99, 9.41)	3.12(0.96, 8.95)
收缩压/mmHg	137.75 ± 25.21	133.63 ± 17.86
舒张压/mmHg	84.67 ± 13.64	83.55 ± 10.32
FPG/mmol/L	11.63 ± 5.59	10.52 ± 4.21
空腹C肽/ng/ml	2.87(1.86, 3.85)*	1.98(1.09, 2.63)
FINS/mU/L	21.13(12.15,28.85)*	14.82(8.96,18.95)
HbA1c/%	9.05 ± 2.39	9.52 ± 2.17
UA/mol/L	354.27 ± 95.11	334.69 ± 91.24
TG/mmol/L	3.02(1.76, 3.97)	2.31(1.52, 3.45)
HDL-C/mmol/L	1.09 ± 0.32	1.07 ± 0.29
LDL-C/mmol/L	2.61 ± 1.15	2.84 ± 1.26
AST/U/L	32.00(22.50,42.50)*	23.00(18.00,37.00)
ALT/U/L	34.00(20.50,46.00)	30.00(19.50,45.50)
GGT/U/L	40.00(24.50,71.00)	41.00(27.50,62.00)
HOMA-IR	3.96(2.05, 6.35)*	2.99(1.42, 6.29)

注:*,与非进展性肝纤维化组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,进展性肝纤维化组患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均明显高于非进展性肝纤维化组患者(t 分别=3.36、4.26, Z 分别=2.15、3.11、2.95、2.75, P 均 <0.05),而患者的性别、收缩压、舒张压、FPG、HbA1c、UA、HDL-C、LDL-C、T2DM病程、TG、ALT、GGT在两组间比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.06$, t 分别=1.19、0.57、1.37、1.17、1.17、0.37、1.01, Z 分别=0.93、0.43、0.62、0.45, P 均 >0.05)。

2.2 影响患者肝纤维化进展的多因素分析见表2

由表2可见,患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均为影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的危险因素(P 均 <0.05)。

表2 影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化进展的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	1.07	0.53	4.01	<0.05	2.90	1.02~8.23
BMI	1.12	0.55	4.15	<0.05	3.07	1.04~9.04
空腹C肽	0.63	0.21	8.61	<0.05	1.87	1.23~2.85
FINS	0.06	0.02	8.44	<0.05	1.06	1.02~1.11
AST	0.96	0.35	7.42	<0.05	2.62	1.31~5.25
HOMA-IR	0.66	0.27	5.83	<0.05	1.93	1.13~3.29

2.3 空腹C肽、HOMA-IR及两者联合对患者发生进展性肝纤维化的预测效能见图1

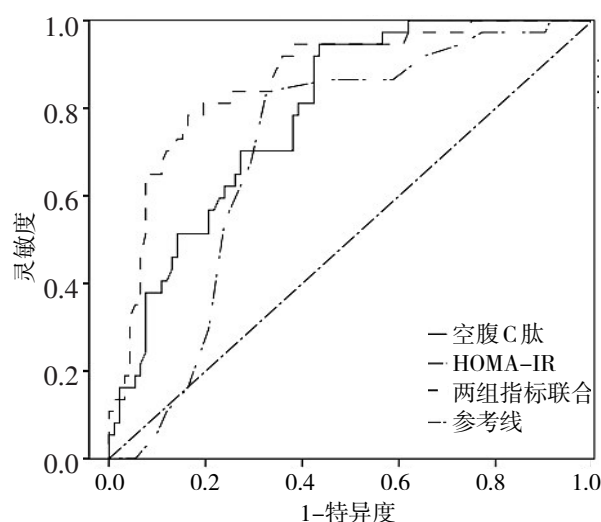


图1 空腹C肽、HOMA-IR及两者联合对预测T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的ROC曲线

由图1可见,利用ROC曲线评估空腹C肽、HOMA-IR及两者联合后的预测效能,结果显示空腹C肽AUC为0.79(95%CI 0.71~0.87),截断值为2.56 ng/ml,诊断灵敏度为70.34%,特异度为78.82%,准确度为81.54%;HOMA-IR的AUC为0.71(95%CI 0.62~0.80),截断值为4.48,诊断灵敏度为65.43%,特异度为74.67%,准确度为78.65%;两组指标联合的AUC为0.86(95%CI 0.79~0.93),诊断灵敏度为78.59%,特异度为83.68%,准确度为85.96%。

3 讨论

T2DM患者易出现NAFLD,有研究表明,T2DM是NAFLD出现病情进一步恶化的独立危险因素,且T2DM人群中检出患有NAFLD概率达到70%以上,而其中大约有17%~37%的患者发生进展性肝纤维化,其发生概率为正常人群的2~4倍以上^[9]。本次研究T2DM合并NAFLD患者中检出有14.23%的患者

有进展性肝纤维化,与既往研究结果较为一致。本次研究通过前瞻性选取已确诊为T2DM同时合并NAFLD的患者,根据其肝纤维化检查结果、患者临床资料及临床经验,探究空腹C肽联合HOMA-IR对T2DM合并NAFLD患者的肝纤维化的评估价值,为早期诊断患者肝纤维化程度诊断提供相应依据。

本次研究中患者的肝纤维化检查采用FibroScan瞬时弹性成像检查,因为肝组织穿刺活检虽是肝纤维化检查的金标准,但因其有创性,临床中不适用于对患者肝纤维化程度的早期检查,而FibroScan是目前临床常用的检查技术,被临床认为将来可能替代肝组织活检的检查方式^[10]。故本次研究以此作为评估T2DM合并NAFLD患者肝纤维化进展的标准是可行的。本次研究多因素分析结果显示,患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均为影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的危险因素($P < 0.05$)。随着患者年龄的增长,其机体代谢能力下降,肝脏发生纤维化的概率增加。患者BMI值越高,其肝脏脂肪含量、肝脏僵硬程度、胰腺脂肪含量更高,其与NAFLD患者肝纤维化的发展呈正相关^[11,12]。C肽为人体胰岛素原分子发生分裂水解时,与等摩尔的胰岛素同时释放的肽类激素,故其可以用来测定胰岛素的分泌,评估残留的胰岛 β 细胞活性度^[13]。目前,人们关于空腹C肽对NAFLD患者肝纤维化的发展的影响结论不一。有研究认为,C肽与肝纤维化进展呈负相关,与肝脂肪变性的炎症发展呈正相关^[14];同时有研究认为,C肽对于T2DM患者并发症的发生情况起到延缓作用^[15]。本次研究结果显示,C肽是T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的进展的危险因素。其原因可能为,C肽代表了人体自发分泌的胰岛素水平,早期NAFLD患者的胰岛素若分泌过多,即会导致高胰岛素血症的产生,而过高的胰岛素则会刺激肝细胞分泌基质过量,进而加快肝纤维化发展^[16,17]。同时C肽是一种信号调节酶,其可调节NF- κ B-JNK神经酰胺途径,增加人体对于糖原异生蛋白的转录表达,调节细胞凋亡、细胞核分裂和促炎性细胞因子的产生,加速肝细胞进行凋亡裂解^[18]。AST为表示机体肝功能的常用指标,其通常存在于线粒体中,当肝细胞发生炎症,造成肝细胞被破坏、坏死时,其水平则会升高^[19]。高胰岛素血症和胰岛素抵抗可增加胰岛素样生长因子1的表达和胰岛素升高,而胰岛素样生长因子1水平的增高会激活Wnt/ β 联蛋白信号级联反应,进而造

成肝纤维化和癌变的发生^[20]。本次研究ROC结果显示,空腹C肽联合HOMA-IR预测T2DM合并NAFLD患者肝纤维化具有较好的效能,其AUC为0.86,诊断灵敏度为78.59%,特异度为83.68%,准确度为85.96%。单纯的空腹C肽AUC为0.79,诊断灵敏度为70.34%,特异度为78.82%,准确度为81.54%;HOMA-IR的AUC为0.71,诊断灵敏度为65.43%,特异度为74.67%,准确度为78.65%。刘佼等^[21]的研究结果同样显示,空腹C肽是影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化进展的独立危险因素,其AUC为0.814,诊断敏感度为64.2%,特异度为89.7%。

综上所述,患者的年龄、BMI、空腹C肽、FINS、AST、HOMA-IR均为影响T2DM合并NAFLD患者肝纤维化的危险因素,而利用空腹C肽联合HOMA-IR对T2DM合并NAFLD患者肝纤维化具有较好的预测效能,对临床诊断具有一定的价值。但本次研究为单中心研究,所选取研究对象均为同一医院所得,其结果具有一定限制,且选取的患者样本量较少、大规模诊断无法使用肝组织活检,均对结果具有一定影响,后续或可规避上述因素做进一步研究。

参考文献

- 1 任浩,徐辉,杨大为,等.磁共振弹性成像评估非酒精性脂肪性肝病肝纤维化程度[J].中国医学影像学杂志,2022,225(2):106-110.
- 2 杨仁国,贺微微,罗婷婷.miR-29b-3p靶向IGF1调控非酒精性脂肪肝脂质代谢及肝纤维化[J].中国比较医学杂志,2021,31(1):66-72.
- 3 Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, et al. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(9):849-866.
- 4 Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2):99-114.
- 5 任桂晶,韩琳,秦少游,等.空腹C肽联合FIB-4指数对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化进展的评估价值[J].临床肝胆病杂志,2018,34(12):2582-2586.
- 6 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):539-553.

(下转第882页)

- cy of Keishi-Bukuryo-Gan in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage during the acute period: ct image-based analysis of the clearance of hematoma[J]. No Shinkei Geka, 2018, 46(9):763-770.
- 13 Morotti A, Arba F, Boulouis G, et al. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis[J]. Neurology, 2020, 95(14): 632-643.
 - 14 Pasi M, Sugita L, Xiong L, et al. Association of cerebral small vessel disease and cognitive decline after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2021, 96(2):182-192.
 - 15 Kuohn LR, Leasure AC, Acosta JN, et al. Cause of death in spontaneous intracerebral hemorrhage survivors: Multi-state longitudinal study[J]. Neurology, 2020, 95(20):2736-2745.
 - 16 Charidimou A, Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach[J]. Int J Stroke, 2018, 13(2):117-120.
 - 17 Witsch J, Al-Mufti F, Connolly ES, et al. Statins and perihemorrhagic edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2019, 92(18):2145-2149.
 - 18 Gusdon AM, Nyquist PA, Torres-Lopez VM, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage in patients with active malignancy[J]. Stroke, 2020, 51(1):129-136.
- (收稿日期 2022-05-23)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第876页)

- 7 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[S]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4):43-48.
 - 8 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7):412-419.
 - 9 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(4):793-801.
 - 10 Oeda S, Tanaka K, Oshima A, et al. Diagnostic accuracy of fibroscan and factors affecting measurements [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(11):940.
 - 11 Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective[J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 531-544.
 - 12 Shao C, Ye J, Li F, et al. Different predictors of steatosis and fibrosis severity among lean, overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(10):1392-1399.
 - 13 Roth J, Whitford I, Dankner R, et al. How the immunoassay transformed C-peptide from a duckling into a swan [J]. Diabetologia, 2012, 55(4):865-869.
 - 14 Wang N, Wang Y, Zhang W, et al. C-peptide is associated with NAFLD inflammatory and fibrotic progression in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(2):e3210.
 - 15 Pinger CW, Entwistle KE, Bell TM, et al. C-Peptide replacement therapy in type 1 diabetes: Are we in the trough of disillusionment? [J]. Mol Biosyst, 2017, 13(8): 1432-1437.
 - 16 Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. Predictors of insulin secretion in japanese patients with histopathologically-confirmed non-alcoholic fatty liver disease[J]. Intern Med, 2020, 59(3):329-338.
 - 17 姚诚子, 冯巩, 宇文思, 等. 非酒精性脂肪性肝病发生及进展的危险因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2):433-436.
 - 18 丁宇, 付麒, 秦瑶, 等. 2型糖尿病患者C肽评估胰岛β细胞功能随病程变化的分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7):491-495.
 - 19 毛会娟, 王卫芳, 姚佳, 等. 肝纤维化指标在乙型肝炎肝硬化及进展程度中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17):2561-2565.
 - 20 李佳娜, 朱宏斌, 王少虎, 等. 非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌发病机制的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(3):206-209.
 - 21 刘佼, 任彩琴, 冯亚莉, 等. 血清C肽在2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化进展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5):1132-1136.
- (收稿日期 2022-04-22)
(本文编辑 葛芳君)