

脑出血患者血清神经丝轻链水平与病情程度及早期预后的相关性研究

苏 龙¹, 车海江¹, 林 涛¹, 王 鹏¹, 解利平¹, 束 坤¹, 张海平¹, 李 鲁²

(1. 西电集团医院神经外科, 西安 710077; 2. 上海德济医院神经外科, 上海 200331)

摘要: 目的 探讨急性脑出血 (acute intracerebral hemorrhage, AICH) 患者血清神经丝轻链 (NfL) 水平与病情程度和早期预后的关系。方法 156 例自发性 AICH 患者和 50 例健康体检者被纳入研究作为 AICH 组和对照组, 并根据 AICH 患者发病 3 个月预后结果将其进一步分为预后良好组和预后不良组, 采用 ELISA 法测定比较各组血清 NfL 水平, 分析血清 NfL 水平与 AICH 患者美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评分的关系, 采用二元 Logistic 回归分析法探讨 AICH 患者早期预后不良的危险因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线法评估血清 NfL 对 AICH 患者早期预后不良的预测价值。结果 AICH 组血清 NfL 水平显著高于对照组 [77.37(55.62, 100.24) pg/ml vs 15.50(12.10, 20.53) pg/ml], 差异有统计学意义 ($Z=10.395$, $P<0.001$), 预后不良组血清 NfL 水平显著高于预后良好组 [106.09(80.01, 152.89) pg/ml vs 68.13(45.90, 82.41) pg/ml], 差异有统计学意义 ($Z=6.705$, $P<0.001$)。血清 NfL 水平与 AICH 患者 NIHSS 评分呈正相关 ($r=0.275$, $P=0.001$), 且血清 NfL 水平是 AICH 患者 NIHSS 评分的独立影响因素 ($\text{Beta}=0.310$, $P<0.001$)。多因素分析结果显示血清 NfL 水平升高是 AICH 患者发病 3 个月预后不良的独立危险因素 ($\text{OR}=1.054$, 95% CI 1.031~1.077, $P<0.001$)。ROC 曲线分析结果显示血清 NfL 预测 AICH 患者短期预后不良的 AUC 为 0.827 (0.758 和 0.896)。结论 AICH 患者血清 NfL 水平显著升高, 且与患者病情程度及早期预后密切相关。

关键词: 急性脑出血; 神经丝轻链; 预后

中图分类号: R743.34; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-101-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.021

Correlation of Serum Neurofilament Light Chain and Severity and Early Prognosis in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage

SU Long¹, CHE Hai-jiang¹, LIN Tao¹, WANG Peng¹, XIE Li-ping¹, SHU Kun¹, ZHANG Hai-ping¹, LI Lu²

(1. Department of Neurosurgery, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China; 2. Department of Neurosurgery, Shanghai Deji Hospital, Shanghai 200331, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum neurofilament light chain (NfL) and severity and early prognosis in patients with acute intracerebral hemorrhage (AICH). **Methods** 156 patients with Spontaneous AICH and 50 healthy volunteer were selected into this study as the AICH group and the control group. According to the prognosis of AICH patients at 3 months after onset, they were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group. Serum NfL level was detected by ELISA. To investigate the relationship between serum NfL level and national institutes of health stroke scale (NIHSS) score of AICH patients. Binary Logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for poor early prognosis in AICH patients. ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum NfL for early poor prognosis in AICH patients. **Results** Serum NfL levels in AICH group was significantly higher than that in control group [77.37(55.62, 100.24) pg/ml vs 15.50(12.10, 20.53) pg/ml], the difference was statistically significant ($Z=10.395$, $P<0.001$), and the serum NfL level in the poor prognosis group was significantly higher than that in the good prognosis group [106.09(80.01, 152.89) pg/ml vs 68.13(45.90, 82.41) pg/ml], the difference was statistically significant ($Z=6.705$, $P<0.001$). Correlation analysis showed serum NfL level was positively correlated with NIHSS score of AICH patients ($r=0.275$, $P=0.001$). The serum NfL level was an independent influencing factor for NIHSS score of AICH patients ($\text{Beta}=0.310$, $P<0.001$). Multivariate analysis showed that elevated serum NfL level was an independent risk factor for poor prognosis in AICH patients at 3 months after onset ($\text{OR}=1.054$, 95% CI 1.031~1.077, $P<0.001$). Based on the ROC curve, the area under the ROC curve was 0.827(0.758, 0.896) of serum

基金项目: 陕西省重点研发计划项目, 编号: 2019SF-179。

作者简介: 苏龙 (1985-), 男, 主治医师, 研究方向: 颅脑损伤、脑血管病及神经重症的基础与临床, E-mail: xidiensul@163.com。

通讯作者: 李鲁 (1986-), 男, 主治医师, 研究方向: 脑出血、颅脑肿瘤、脊髓肿瘤与血管畸形, E-mail: swdalu@163.com。

NfL in prediction of poor prognosis. **Conclusion** The serum NfL level of AICH patients was significantly increased, and was closely related to the severity of the patients' disease and early prognosis.

Keywords: acute intracerebral hemorrhage; neurofilament light chain; prognosis

目前,急性脑出血(acute intracerebral hemorrhage, AICH)仍是临床中导致患者死亡或残疾最主要的疾病之一^[1]。及时、准确地评估患者病情,有助于改善患者预后。神经丝蛋白是构成神经元轴突中间纤维的特异性蛋白,参与神经元轴浆运输及神经元形态和神经纤维弹性维持^[2]。神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是神经丝三联蛋白的重要组成成分,已有大量临床及基础研究表明阿尔兹海默病、运动神经元病、帕金森病等多种神经系统疾病的发生发展过程中均存在NfL表达异常,提示NfL可能是神经元轴突损伤的潜在分子标记,有望用于多种神经系统疾病的临床诊断及预后评估^[2-5]。近年来,还有临床研究发现缺血性卒中患者外周血NfL浓度显著升高,且血清NfL水平与患者预后密切相关^[6-8]。然而,目前尚鲜有研究就脑出血患者血清NfL水平变化及其临床意义进行探讨。故本研究拟以近年来于本科治疗的156例自发性脑出血患者为研究对象,检测其血清NfL水平,分析其与患者病情程度和短期预后的关系,旨在为AICH的临床诊治提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 连续性选择2018年1月~2019年12月于本科治疗的156例自发性AICH患者纳入研究。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②脑出血系首次发病,诊断标准参照《中国脑出血诊治指南(2014)》^[9];③经头颅CT检查确诊为基底节区脑出血,出血量少于30ml,接受药物保守治疗。排除标准:①明确由脑外伤等原因导致的继发性脑出血;②脑出血后接受手术治疗,包括颅内血肿清除术、侧脑室引流术、脑脊液引流术等;③既往诊断脑外伤、症状性脑梗死、脑肿瘤、帕金森病、阿尔兹海默病等神经系统疾病;④并发严重肝肾疾病、恶性肿瘤等;⑤失访;⑥妊娠期女性。另外,在同期于我院接受健康体检人员中,随机募集50例志愿者作为对照组,经详细问诊及相关检查,对照组成员均明确排除既往存在脑外伤、症状性脑梗死、脑出血、脑肿瘤、帕金森病、阿尔兹海默病等神经系统疾病可能。

1.2 仪器与试剂 酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Multiskan Spectrum),NfL ELISA试剂盒(德国IBL公司,货号:30112458)。

1.3 方法

1.3.1 相关参数采集:收集研究对象的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史,

及既往高血压、糖尿病、高脂血症等疾病史。记录AICH患者入院时体温、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等。

1.3.2 血清NfL水平检测:采集清晨空腹时外周静脉血,采用ELISA法检测备用标本血清NfL浓度,严格按照试剂盒说明进行操作,每例样本检测3次,求平均值。

1.3.3 病情程度评估:AICH患者入院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评估其病情的严重程度。

1.3.4 随访:AICH患者出院后,通过门诊和(或)电话对其进行随访。采用改良Rankin评分量表(modified rankin scale, mRS)评估AICH患者发病三个月时的预后情况,本研究定义mRS评分 ≤ 2 分为预后良好;患者死亡,或mRS评分 > 2 分为预后不良。

1.4 统计学分析 本研究采用SPSS19.0统计软件分析处理,计量资料根据是否符合正态分布和方差齐性检验,组间比较采用参数或非参数检验。计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson直线相关分析法及多元线性回归分析法。多因素分析采用二元Logistic回归分析法。特异度和敏感度分析采用ROC分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AICH组和对照组一般临床指标比较 见表1。AICH组高血压患者比例及血清NfL水平均显著高于对照组,差异均具有统计学意义($Z=10.395$, $P < 0.001$)。

2.2 AICH患者血清NfL水平与NIHSS的相关性 见表2。Pearson直线相关分析结果示血清NfL水平与AICH患者NIHSS评分呈正相关($r=0.275$, $P=0.001$)。校正年龄、性别、BMI等参数,多元线性回归分析结果示血清NfL水平是AICH患者NIHSS评分的独立影响因素($\text{Beta}=0.310$, $P < 0.001$)。

2.3 AICH患者短期预后不良的危险因素分析 见表3,表4。预后不良组并发糖尿病患者比例、入院时SBP水平、NIHSS评分、血肿体积,出血破入脑室发生率及血清NfL水平等均高于预后良好组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。以患者发病三个月预后状况为因变量,以年龄、性别、BMI,及单因素分析 $P < 0.05$ 的变量,包括糖尿病、

入院时 SBP 水平、入院时 NIHSS 评分、入院时血肿体积、出血破入脑室及血清 NfL 等为自变量进行多因素分析, 结果示入院时 NIHSS 评分、血肿体积、

出血破入脑室及血清 NfL 水平均是 AICH 患者预后不良的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。

表 1 AICH 组和对照组一般临床指标比较 [$\bar{x} \pm s$, n (%), $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	AICH 组 ($n=156$)	对照组 ($n=50$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄 (岁)	55.21 \pm 10.76	55.64 \pm 10.73	0.245	0.807
男性 [n (%)]	96(61.54)	30(60.00)	0.038	0.846
BMI(kg/m ²)	24.58 \pm 3.59	24.69 \pm 3.99	0.198	0.843
吸烟史 [n (%)]	43(27.56)	8(16.00)	2.718	0.099
饮酒史 [n (%)]	28(17.95)	7(14.00)	0.419	0.518
高血压 [n (%)]	129(82.69)	12(24.00)	60.394	< 0.001
糖尿病 [n (%)]	23(14.74)	3(6.00)	2.625	0.105
高脂血症 [n (%)]	40(25.64)	13(26.00)	0.003	0.960
血清 NfL(pg/ml)	77.37(55.62, 100.24)	15.50(12.10, 20.53)	10.395	< 0.001

表 2 多元线性回归分析结果

类别	非标准回归系数		标准回归系数	t	P
	B	S.E	Beta		
年龄	0.080	0.047	0.135	1.692	0.093
性别	0.218	1.022	0.017	0.214	0.831
BMI	0.172	0.138	0.096	1.238	0.217
血清 NfL	0.048	0.012	0.310	3.895	< 0.001

表 3 AICH 患者短期预后不良单因素分析

项目	预后不良组 ($n=54$)	预后良好组 ($n=102$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄 (岁)	53.67 \pm 11.52	56.03 \pm 10.31	1.307	0.193
男性 [n (%)]	33(61.11)	63(61.76)	0.006	0.936
BMI(kg/m ²)	24.16 \pm 4.05	24.80 \pm 3.32	1.056	0.293
吸烟史 [n (%)]	18(33.33)	25(24.51)	1.377	0.241
饮酒史 [n (%)]	11(20.37)	17(16.67)	0.329	0.566
高血压 [n (%)]	48(88.89)	81(79.41)	2.216	0.137
糖尿病 [n (%)]	13(24.07)	10(9.80)	5.720	0.017
高脂血症 [n (%)]	14(25.93)	26(25.49)	0.004	0.953
入院时体温 > 37.3℃ [n (%)]	17(31.48)	22(21.57)	1.850	0.174
入院时 SBP(mmHg)	158.59 \pm 24.17	150.18 \pm 21.88	2.206	0.029
入院时 DBP(mmHg)	92.19 \pm 12.89	88.15 \pm 15.82	1.613	0.109
入院时 NIHSS 评分 (分)	14(9, 19)	8(5, 11)	5.194	< 0.001
入院时血肿体积 (ml)	22.83 \pm 8.76	16.70 \pm 8.99	4.092	< 0.001
出血破入脑室 [n (%)]	35(64.81)	23(22.55)	27.005	< 0.001
血清 NfL(pg/ml)	106.09(80.01, 152.89)	68.13(45.90, 82.41)	6.705	< 0.001

2.4 血清 NfL 对 AICH 患者短期预后不良的预测价值 见图 1。绘制血清 NfL 对 AICH 患者短期预后不良的 ROC 曲线, AUC 为 0.827 (0.758, 0.896), cut-off 值为 80.32pg/ml, 预测敏感度为 75.9%, 特异度为 73.5%。

3 讨论

NfL 是神经丝三联蛋白的组成成分之一, 也是唯一一种可自我组装发挥效应的神经丝蛋白。目前, 已有大量研究表明 NfL 对阿尔兹海默病、运动神经元病、帕金森病及脱髓鞘疾病等神经系统疾病的临床诊断

和预后评估具有重要意义^[2-5]。因此,长期以来 NfL 被认为是潜在的神经元和轴索损伤的分子标记物。

表 4 AICH 患者短期预后不良多因素分析

变量	B	S.E	Wals	OR (95%CI)	P
年龄	-0.028	0.027	1.042	0.973(0.922~1.026)	0.307
性别	-0.549	0.577	0.905	0.578(0.186~1.790)	0.342
BMI	-0.099	0.087	1.294	0.906(0.764~1.074)	0.255
糖尿病	-0.365	0.760	0.231	0.694(0.157~3.075)	0.630
入院时 SBP	0.007	0.014	0.283	1.006(0.981~1.034)	0.594
入院时 NIHSS 评分	0.261	0.062	17.894	1.299(1.151~1.466)	< 0.001
入院时血肿体积	0.079	0.034	5.453	1.083(1.013~1.157)	0.020
出血破入脑室	1.298	0.568	5.221	3.663(1.203~11.155)	0.022
血清 NfL	0.053	0.011	22.673	1.054(1.031~1.077)	< 0.001

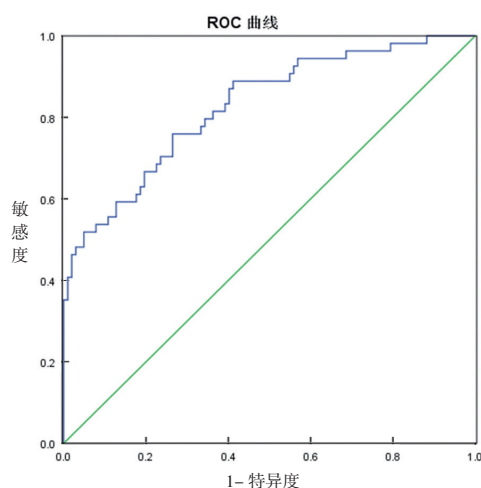


图 1 血清 NfL 对 AICH 患者短期预后不良的预测价值

研究表明,神经元和轴索损伤是卒中后持续性神经功能障碍最主要的病理改变之一^[10]。CHEN 等^[7]研究结果显示缺血性卒中血清 NfL 水平显著升高。UPHAUS 等^[6]检测 211 例缺血性卒中患者血清 NfL 水平,结果显示血清 NfL 不仅可用于预测卒中患者发病 90 天时的神经功能状况,还对发病三年内心脑血管事件的发生风险具有较高预测价值。LIU 等^[8]一项纳入 1 346 例缺血性卒中患者的 Meta 分析研究结果示血清 NfL 水平与脑梗死体积呈正相关关系,且血清 NfL 高水平的卒中患者较 NfL 低水平患者预后不良的风险高 1.71 倍。然而,目前鲜有研究就出血性卒中患者血清 NfL 水平变化情况进行报道。此外,弥漫性轴索损伤作为创伤性脑损伤的常见并发症,多项研究结果表明创伤性脑损伤患者血清 NfL 水平显著提高^[11-12]。近年来,有学者提出脑出血患者发病过程也存在爆发性的机械性脑损伤,与创伤性脑损伤相似^[13],还有学者发现脑出血小鼠也存在轴索功能障碍^[14]。因此,笔者认为有理由推测脑出血患者血清 NfL 水平亦表

达异常,并与病情严重程度及预后相关。

本研究比较 156 例 AICH 患者和 50 例健康对照组成员血清 NfL 水平,发现脑出血患者血清 NfL 水平显著高于对照组,且 AICH 患者血清 NfL 水平与患者入院时 NIHSS 评分呈正相关关系,与 CLAUS VINTER BODKER 等^[15]研究结果相符。此外,本研究则收集 AICH 患者发病三个月内的随访资料,发现 AICH 患者入院时血清 NfL 水平升高是发病后三个月预后不良的独立危险因素,ROC 曲线分析表明血清 NfL 预测 AICH 患者发病三个月预后不良的 AUC 为 0.827 (0.758, 0.896),预测特异度为 75.9%,灵敏度为 73.5%,证实了本研究前期推测,表明 AICH 患者血清 NfL 对短期预后不良具有较高的预测价值,再次与 CLAUS VINTER BODKER 等^[15]研究结果相互验证,其研究发现 AICH 患者血清 NfL 水平升高与发病 1 月内死亡风险密切相关。最后,本研究多因素分析结果显示入院时 NIHSS 评分、血肿体积及出血破入脑室等亦是影响 AICH 患者预后的危险因素,与既往多数研究一致^[16-17],也提示临床工作中,对 ICH 患者预后评估需要参考多项指标,有助于提高预测准确性。

综上所述,本研究发现 AICH 患者血清 NfL 水平显著升高,且与患者病情严重程度及早期预后密切相关。然而,本研究作为单中心小样本研究,纳入研究对象例数较少,且仅对 AICH 患者于入院时血清 NfL 水平进行检测,缺少对患者恢复期血清 NfL 水平的动态监测。期待后续有多中心大样本研究继续就相关问题进行深入探讨,进一步验证本研究结果。

参考文献:

- [1] 王丽丽,张宁,赵迎春,等.老年急性脑出血并发癫痫患者血清 HP,SOD,MDA 水平表达及其与认知功能损害的相关性研究[J].现代检验医学杂志,

- 2020, 35(2):108-111.
- WANG Lili, ZHANG Ning, ZHAO Yingchun, et al. Study on the correlation between serum haptoglobin, superoxide dismutase and malondialdehyde in elderly patients with epilepsy after acute cerebral hemorrhage and their correlation with cognitive impairment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2):108-111.
- [2] FYFE I. Neurofilament light chain - new potential for prediction and prognosis[J]. Nature Reviews Neurology, 2019, 15(10): 557.
- [3] MOLLENHAUER B, DAKNA M, KRUSE N, et al. Validation of serum neurofilament light chain as a biomarker of Parkinson's disease progression[J]. Movement Disorders, 2020, 35(11): 1999-2008.
- [4] QUIROZ Y T, ZETTERBERG H, REIMAN E M, et al. Plasma neurofilament light chain in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional and longitudinal cohort study[J]. The Lancet Neurology, 2020, 19(6): 513-521.
- [5] 卢轶, 拱忠影, 高丽娜. 肌萎缩侧索硬化患者脑脊液及血清神经丝轻链水平与疾病进展关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(1): 88-90.
- LU Yi, GONG Zhongying, GAO Lina. Relationship between cerebrospinal fluid and serum nerve filament light chain levels and disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22(1): 88-90.
- [6] UPHAUS T, BITTNER S, GRÖSCHEL S, et al. NfL (neurofilament light chain) levels as a predictive marker for Long-Term outcome after ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50(11): 3077-3084.
- [7] CHEN Chihhao, CHENG Yuwen, CHEN Yafang, et al. Plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein predict stroke in CADASIL[J]. Journal of Neuroinflammation, 2020, 17(1): 124.
- [8] LIU Daoshen, CHEN Jing, WANG Xuanying, et al. Serum neurofilament light chain as a predictive biomarker for ischemic stroke outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(6): 104813.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南 (2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2014[J]. Chinese Journal of Neurology, 2015, 48(6): 435-444.
- [10] ZHAO Hui, FENG Yan, WEI Changjuan, et al. Colivelin rescues ischemic neuron and axons involving JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Neuroscience, 2019, 416: 198-206.
- [11] KORLEY F K, NIKOLIAN V C, WILLIAMS A M, et al. Valproic acid treatment decreases serum glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain levels in swine subjected to traumatic brain injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2018, 35(10): 1185-1191.
- [12] GUEDES V A, KENNEY K, SHAHIM P, et al. Exosomal neurofilament light: A prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury[J]. Neurology, 2020, 94(23): e2412-e2423.
- [13] ZHOU Yeting, TONG Daoming, WANG Shaodan, et al. Acute spontaneous intracerebral hemorrhage and traumatic brain injury are the most common causes of critical illness in the ICU and have high early mortality[J]. BMC Neurology, 2018, 18(1): 127.
- [14] HIJIOKA M, ANAN J, MATSUSHITA H, et al. Axonal dysfunction in internal capsule is closely associated with early motor deficits after intracerebral hemorrhage in mice[J]. Neuroscience Research, 2016, 106: 38-46.
- [15] CLAUS VINTER BODKER H, TUA G, SIGNE VOIGT L, et al. Plasma neurofilament light chain is associated with mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine, 2020, 58(2): 261-267.
- [16] PENG Wenjie, LI Qian, TANG Jinhua, et al. The risk factors and prognosis of delayed perihematomal edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2019, 25(10): 1189-1194.
- [17] GEDANSKY A, JARVIS P, YU Daohai, et al. Intracerebral hemorrhage in a young urban population: etiologies and outcomes in patients 50 and younger[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2019, 28(10): 104295.
- 收稿日期: 2021-01-12
修回日期: 2021-02-01

(上接第38页)

- [9] TOMASETTI M, LEE W, SANTARELLI L, et al. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2017, 49(1): e285.
- [10] 张琨明, 于倩倩, 何环宇, 等. 外泌体与放射性肺损伤相关性的研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(9): 1688-1693.
- ZHANG Kunming, YU Qianqian, HE Huanyu, et al. Advances in research on relationship between exosomes and radiation-induced lung injury [J]. Medical Recapitulate, 2019, 25 (9): 1688-1693.
- [11] YU F, ARAYA J, ITO S, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis (Article) [J]. Journal of Extracellular Vesicles, 2015, 4(1): 28388.
- [12] HAO Jielu, WEI Qingqing, MEI Shuqin, et al. Induction of microRNA-17-5p by p53 protects against renal ischemia-reperfusion injury by targeting death receptor 6[J]. Kidney International, 2017, 91(1): 106-118.
- 收稿日期: 2021-01-27
修回日期: 2021-03-04