

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.08.006

中医药治疗糖尿病肾病临床试验替代结局指标的探索与思考

曹灿¹, 孙卫卫¹, 马彤¹, 王耀献^{2,3,4}✉

1. 北京中医药大学东直门医院通州院区, 北京市通州区翠屏西路 116 号, 101121; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 北京中医药大学; 4. 河南中医药大学

[摘要] 中医药在缓解糖尿病肾病 (DKD) 症状和延缓病程方面具有独特优势, 但传统临床试验中以终末期肾病的发生作为终点指标, 需长时间随访, 增加了试验的复杂性和成本, 限制了中医药临床试验的可行性。认为在中医药治疗 DKD 的临床试验中, 肾小球滤过率 (eGFR) 变化率 ($\geq 30\%$) 和 eGFR 斜率均可作为潜在的替代结局指标, 若干预周期较短 (< 1 年), 建议使用 eGFR 变化率 ($\geq 30\%$) 作为替代结局指标; 而在长期 (≥ 1 年) 干预的研究中, eGFR 斜率则可能更优。在理化指标如 eGFR 斜率、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 变化率的基础上, 结合中医症状学评价、中医证候评价与生活质量量表, 开发可被国际认可的中医患者报告结局指标, 将是提升中医药治疗 DKD 疗效评估体系的关键步骤。

[关键词] 糖尿病肾病; 结局指标; 替代指标; 患者报告结局; 生活质量; 中医症状

在 2 型糖尿病患者中约有 50% 会发展为糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD)^[1], 而 DKD 为导致终末期肾病 (end stage kidney disease, ESKD) 的最常见原因, 需要肾脏替代治疗 (如透析或肾移植)^[2-3]。中医药在治疗 DKD 方面有着丰富的临床经验, 尤其是在缓解症状、延缓病情进展和改善生活质量方面具有一定优势^[4-5]。然而, 中医药治疗 DKD 在国际医学界的推广和认可面临重大挑战, 核心问题在于缺乏通过国际标准设计的临床试验, 无法为中医药治疗 DKD 提供高质量证据支持。在现代医学临床试验中, ESKD 的发生是 DKD 的终点指标, 但终点指标需要多年才能观察到, 耗时且耗费大量资源。为了克服这些困难, 现代医学逐渐采用替代结局指标来代替终点指标, 以缩短临床试验研究周期^[6]。2018 年有研究通过观察性队列研究的荟萃分析、临床试验的荟萃分析以及模拟试验设

计等方法, 建议在早期肾病阶段将肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 斜率联合尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) 变化率作为临床试验的有效替代结局指标^[7]。在治疗周期较长的情况下, 由于中医药治疗的特殊剂型, 如汤剂和颗粒剂等的服用方式、剂量和口感等因素, 往往会影响患者的依从性, 导致无法持续使用中医药治疗, 给临床试验的顺利开展带来了较大障碍。因此, 亟须构建符合中医药治疗理念的替代结局指标, 缩短临床试验周期, 更客观、科学地评估中医药在 DKD 中的疗效, 推动中医药在国际的认可度。本研究拟结合中医药的治疗特点与 DKD 的疾病特征, 探讨中医药治疗 DKD 的替代结局指标。

1 中医药治疗 DKD 缺乏系统、规范的评价体系

中医药治疗 DKD 的目标以延缓肾功能的进一步恶化为主, 强调个体化的治疗方案。据研究统计, 现有中药治疗 DKD 临床试验研究的干预周期主要集中在 12~48 周^[8], 难以观察至 ESKD 的发生。因此, 评估中医药疗效时无法直接依赖终点指标。另外, 目前的疗效评估方法尚未形成统一的标准,

基金项目: 北京中医药大学东直门医院临床研究和成果转化能力提升试点项目 (DZMG-TZZX-24010); 2022 年度基本科研业务费揭榜挂帅项目 (2022-JYB-JBZR-038); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄学者) (国中医药人教发〔2018〕12 号)

✉ 通讯作者: wyx3203@sina.com

缺乏系统性和规范化的评价体系,导致不同研究结果缺乏可比性,疗效评估面临较大的挑战。

有研究^[8]通过纳入 323 篇中药治疗 DKD 的随机对照试验,汇总了 199 种结局指标,结果显示现有疗效评估方法主要集中在理化检测指标、中医证候积分、症状评分以及临床有效率等方面,少数随机对照试验关注了生活质量等指标,同时存在疗效评估的局限性,即评估方法标准缺乏统一的规范,且主次结局指标存在不明确性,严重影响了研究结果的可比性和推广性。另有研究^[9-10]结果显示,目前中医药临床试验设计中的结局指标不规范,严重影响研究结果的推广。我们认为,要提高中医药治疗 DKD 研究的国际认可度,亟须解决评价体系的标准化和系统化问题。因此,积极探索构建糖尿病肾病的替代结局指标,建立统一、科学的评价体系,有助于提升中医药治疗 DKD 临床研究的质量。

2 现代医学现有替代结局指标在中医药治疗中的适用性

2.1 蛋白尿

蛋白尿是 DKD 患者肾功能损害的重要理化指标,与 ESKD 的发生具有显著的相关性^[11]。在众多反映蛋白尿的理化指标中,UACR、24 小时尿蛋白定量是临床常用的评估指标。其中 24 小时尿蛋白定量能够全面、准确地反映蛋白尿的程度,被认为是评估蛋白尿严重程度的“金标准”,但其采集过程繁琐且临床操作性较差,故该指标在中医药治疗 DKD 中的应用具有一定局限性,仅能够作为次要结局指标。UACR 因其操作简便、重复性高,能较好地反映肾脏的损伤程度,被国际上作为评估 DKD 的疗效指标^[11]。但对中医药治疗而言,UACR 水平波动较大,容易受到多种因素(如水盐代谢状态、运动、感染等)的影响,仅通过治疗前后 UACR 差值来评估中药疗效,并不能全面准确地反映治疗效果,而 UACR 在一定时间内的变化速率即其增减幅度,更能有效地评估治疗效果。在一项多中心双盲随机对照试验^[12]中,研究者应用 UACR 变化率来评估中药黄芪对 DKD 患者的疗效。《全球肾脏疾病改善组织(KDIGO)2024 年慢性肾脏疾病评价和管理的临床实践指南》建议 UACR 水平变化率超过 50% 可能带来显著疗效,可视为具有临床意义的变化^[11]。基于此,UACR 的变化率大于 50% 可作为一种有效的替代结局指标,但考虑 DKD 在不同分期的临床表现存在显著差异,单一指标可能无法全

面反映治疗效果,因此,仍需结合其他临床指标如 eGFR 斜率(即单位时间内 eGFR 变化的速率)进行综合评估。未来的研究应进一步探讨 UACR 变化率超过 50% 作为中医药替代结局指标的临床应用,确保疗效评估的科学性。

2.2 肾功能

肾功能评估 DKD 进展的重要指标,也是中医药治疗 DKD 的替代结局指标的核心组成部分。目前,评估肾功能的常用指标包括血肌酐、尿素氮、eGFR 以及胱抑素 C 等。根据最新的国际指南^[11],eGFR 是评估疗效的主要结局指标。单纯依赖治疗前后的 eGFR 差值无法全面准确地反映治疗效果,故 eGFR 的变化率成为主要的结局指标^[13]。学界对 eGFR 变化率的幅度进行了大量研究,最初将 eGFR 变化率超过 40% 视为显著疗效的标志,随后研究指出 eGFR 变化率超过 30% 即可作为重要的疗效指标^[13]。近年来,eGFR 斜率被提议作为更优的替代结局指标。eGFR 斜率已经在多项临床研究和统计分析中得到了验证,可作为临床试验的有效替代结局指标^[7]。eGFR 斜率可分为急性斜率和慢性斜率,其中慢性斜率才能反映药物的疗效,故 eGFR 斜率作为替代结局指标时,需要排除急性影响因素的干扰,确保肾功能处于稳定的状态^[14]。因此,使用 eGFR 斜率作为替代结局指标时,通常要求干预周期大于 1 年,在疾病早期建议联合 UACR 变化率^[7]。如果干预周期不足 1 年,则 eGFR 斜率可能无法充分反映疗效,此时更适合使用 eGFR 变化率超过 30% 作为替代结局指标^[13]。未来的研究应进一步验证 eGFR 变化率和 eGFR 斜率这两种指标在中医药治疗 DKD 中的应用,为中医药疗效提供更科学的评估工具。

3 评估中医药整体疗效的替代结局指标

3.1 中医证候评价

蛋白尿和肾功能作为常用的理化指标,能够在一定程度上评估中药治疗 DKD 的疗效,但缺乏对个体化治疗方案的综合评估。中医证候积分是结合中医理论,通过舌脉及症状等综合评估的方式,提供个体化评估。因此,中医证候评价不仅是治疗方案个性化的体现,也是中医药疗效评估不可或缺的部分。目前中医证候评价仍面临挑战:第一,缺乏统一的标准,导致不同研究之间的可比性较差。中医证候积分体系依赖于医生的主观判断,容易受到患者个人理解和医生经验的影响,存在偏差和变异

性, 中医证候评价需进一步标准化。第二, 中医证候的评估容易受到多种因素(如情绪、感染、环境等)的影响, 现有的中医药临床试验研究中通常仅用治疗前后积分差值进行分析^[15-16], 而基线差异可能导致偏倚的发生。因此, 使用中医证候积分变化率(尼莫地平法)能够有效消除基线差异的影响, 更准确地评估中药疗效^[17]。

目前关于中医证候积分作为疗效评估的具体应用标准^[18]较为陈旧, 中药新药的临床有效率评判标准 20 多年来未有更新。中医证候积分变化率在疗效评估中具有一定潜力, 但需要探索通过标准化和客观化手段提升中医证候评价的科学性, 提高其在临床应用中的可行性。

3.2 生活质量评价

目前, 部分高质量中医临床研究甚至缺少中医证候的具体内容, 仅依赖理化指标作为疗效评估的唯一标准^[19-20], 这使得中医药的疗效难以得到全面的科学评价。生活质量的内涵和特点与中医学的整体观念高度契合, 尤其是在中药治疗过程中, 能够全面反映身体和心理健康的整体性改善^[21]。因此, 将生活质量评价作为中医药替代结局指标的疗效评估工具, 能够充分体现中医药对患者的整体改善^[22]。相较于中医证候评价, 生活质量评估在国际医学界的认可度更高, 是一种标准化程度较高的客观评价工具。已有研究^[23]表明, 中医药综合治疗方案能够显著改善 DKD 患者的生活质量(如缓解疲劳、提高日常生活功能、改善心理状态)、延缓肾功能进展。

生活质量评估量表主要分为普适量表和疾病特异性量表。针对 DKD 患者, 常用的生活质量测量工具包括健康调查简表(SF-36)、简明疲乏量表(FACIT-F)和肾病生活质量量表(KDQOL-SF), 这些量表能够全面评估患者的健康状态和治疗效果^[24]。KDQOL-SF、SF-36 等已获得国际广泛认可, 并在临床研究中得到广泛应用, 因此可将其作为中医药治疗 DKD 的结局指标之一, 评估患者生活质量改善情况, 从而反映出患者的综合健康状况变化。

3.3 中医症状学评价

中医症状学评价与中医证候评价在理论和实践中有着密切联系, 同时也存在一定差异。中医证候评价是对症状、体征、舌脉等多方面的综合分析, 用于全面评估疾病的整体状况^[25]; 中医症状学评价则侧重于对患者生活质量影响较大的症状进行量化评估, 包括疾病本身及并发症的症状^[26]。相较于

于中医证候评价, 中医症状学评价具有“诊-评”一体的特性, 通常更具客观性和可量化性, 在一些临床研究中症状学评价比中医证候评价更实用^[27]。

作为中医药治疗 DKD 的替代结局指标, 中医症状学评价具有一定的优势, 但当前 DKD 症状学的评估工具面临挑战: 一方面, 中医术语的规范性不足, 导致中医症状信息的采集缺乏标准化, 在实际操作中容易出现偏差; 另一方面, 症状学评价的量化方法和评价标准尚未得到广泛的统一和验证, 在一定程度上限制了在临床研究中的应用。为了克服这些问题, 有研究^[27]提出结合患者的视觉反馈和人工智能技术, 可在中医症状学疗效评价中实现更高的准确性和可操作性。尽管目前评价技术在中医治疗 DKD 领域尚处于探索阶段, 但随着人工智能技术的持续发展, 症状学评价有望在中医药治疗 DKD 结局评估中更加标准化。

3.4 基于患者报告的临床结局评价

患者报告结局与传统中医药“以人为本”的治疗思想高度契合, 是评估疗效的重要组成部分。患者报告结局反映的是患者对自己健康状况的主观感受, 能够全面涵盖患者的生活质量、症状改善及功能恢复等方面, 能够有效补充传统生理和理化指标的不足, 提供更全面的疗效评估^[28]。在中医药治疗中, 患者的自我感受被视为治疗效果的重要标志, 治疗过程中强调个体与整体的重要性。因此, 基于患者报告的临床结局评价, 与中医药的治疗理念相吻合, 具有独特的优势和潜力。现代医学研究中针对 DKD 的患者报告结局研究已经趋于规范化和科学化, 逐渐被纳入临床研究中, 成为评价疗效的重要手段。在中医药领域患者报告结局的研究和应用仍处于起步阶段, 尽管在一些疾病如中风^[29]、妇科疾病^[30]、呼吸系统^[31]和消化系统疾病^[32]领域已经开发了具有中医特色的患者报告结局量表, 但在 DKD 领域尚未有针对性的量表出现。

中医药治疗 DKD 的患者报告结局量表研制应当结合中医辨证施治理念, 全面评估患者的症状、体征及生活质量的整体改善情况, 准确反映患者的主观感受和治疗效果的变化。随着中医症状学评价和中医证候评价的标准化进程, 结合国际公认的生活质量评估量表, 研制中医患者报告结局量表将为 DKD 治疗提供更加科学、全面的评估工具。

4 总结与展望

单独使用一种替代结局指标难以全面评估中医

药治疗 DKD 的疗效。考虑到 DKD 的治疗周期较长,随着疾病的进展患者症状和病理特征在不同阶段呈现出显著差异,因此,采用复合替代结局指标来评估不同阶段的治疗效果显得尤为重要。患者报告结局作为一种能够全面反映患者自我感受的评价工具,同时在国际医学界的认可度较高,故建议在中医药治疗 DKD 的疗效评估中引入患者报告结局评价作为复合替代结局指标之一。DKD 早期阶段,由于 eGFR 变化较小且 UACR 波动较大,当中医药治疗周期超过 1 年时,可以采用 eGFR 斜率、UACR 变化率与患者报告结局的复合指标来评估疗效;DKD 中晚期, eGFR 变化率成为评估疾病进展的关键指标,在治疗周期不足 1 年的情况下,建议结合 eGFR 变化率(超过 30%)与患者报告结局的变化情况进行综合评估。无论 DKD 处于哪个阶段,考虑到中医药治疗的个体化特点,采用中医证候评价或中医症状学评价作为次要结局指标仍至关重要。

本文提出的 eGFR 斜率及 UACR 变化率等作为替代结局指标已经在国际上得到验证,然而中医症状学评价、中医证候评价及生活质量量表等作为潜在的反映中医整体疗效的替代结局指标,是否能够在临床中实现一致性变化及具体的贡献度,需通过大样本的临床观察进一步验证。未来,推动中医症状学评价和证候评价与生活质量量表相结合,尤其是开发出可被国际认可的患者报告结局指标,将是提升中医药治疗 DKD 疗效评估体系的关键步骤。

参考文献

- [1] THOMAS MC, COOPER ME, ZIMMET P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (2): 73-81.
- [2] FU H, LIU S, BASTACKY SI, et al. Diabetic kidney diseases revisited: a new perspective for a new era [J]. *Mol Metab*, 2019, 30(12):250-263.
- [3] LI H, LU W, WANG A, et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease 2017 [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(3):346-356.
- [4] CHEN H, GUO J, ZHAO X, et al. Retrospective analysis of the overt proteinuria diabetic kidney disease in the treatment of modified Shenzhuo formula for 2 years [J]. *Medicine (United States)*, 2017, 96(12): e6349.
- [5] CHEN HY, PAN HC, CHEN YC, et al. Traditional Chinese medicine use is associated with lower end-stage renal disease and mortality rates among patients with diabetic nephropathy: a population-based cohort study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(81):1-13.
- [6] JUN M, TURIN TC, WOODWARD M, et al. Assessing the validity of surrogate outcomes for ESRD: a meta-analysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9):2289-2302.
- [7] LEVEY AS, GANSEVOORT RT, CORESH J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(1): 84-104.
- [8] 蒋一佳, 韦茂英, 张文华, 等. 中医药治疗糖尿病肾脏病随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(24):6813-6824.
- [9] 王一帆, 王希茜, 申世雨, 等. 中药治疗糖尿病肾脏疾病随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15):119-130.
- [10] ZHANG L, YANG L, SHERGIS J, et al. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4):e025653.
- [11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S):S117-S314.
- [12] CHAN KW, KWONG ASK, TSUI PN, et al. Add-on astragalus in type 2 diabetes and chronic kidney disease: a multi-center, assessor-blind, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130:155457. doi: 10.1016/j.phymed. 2024. 155457.
- [13] LEVEY AS, INKER LA, MATSUSHITA K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(6):821-835.
- [14] GREENE T, YING J, VONESH EF, et al. Performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a statistical simulation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(9):1756-1769.
- [15] QU YL, DONG ZY, CHENG HM, et al. Evaluation of renal impairment in patients with diabetic kidney disease by integrated Chinese and western medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(4):308-315.
- [16] 曹灿, 苏涛, 尹新鑫, 等. 黄芪当归合剂治疗慢性肾脏病的中医疗效靶标研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(11):968-971.

- [17] LI P, CHEN Y, LIU J, et al. Efficacy and safety of tangshen formula on patients with type 2 diabetic kidney disease: a multicenter double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0126027.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [19] YANG H, XIA S, CONG Y, et al. Effects of Qidan Tangshen Granule on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 209:111128. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111128.
- [20] ZHAO J, TOSTIVINT I, XU L, et al. Efficacy of combined abelmoschus manihot and irbesartan for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial [J]. Diabetes Care, 2022, 45(7): e113-e115.
- [21] 吴大嵘, 郭新峰, 赖世隆. 生存质量评测及其在中医药疗效评价中的应用[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4):256-260.
- [22] 胡学军, 商洪才, 张伯礼, 等. 生存质量及其量表在中医药疗效评价中的应用[J]. 天津中医药, 2004, 21(3):191-193.
- [23] 周鑫, 赵进喜, 王世东, 等. 中医药综合治疗方案对糖尿病肾病患者生存质量的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(6):473-477.
- [24] 王娜, 李杰静, 唐崇洪, 等. 肾脏病治疗药物疗效评价指标的思考[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(14):1283-1287.
- [25] 于东林, 张启明, 张磊, 等. 中医病机的内涵探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(6):537-538.
- [26] 卞立群, 唐健元, 訾明杰, 等. 功能性胃肠病临床疗效评价中症状学评价的若干问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(10):3636-3639.
- [27] 张晓雨, 田思超, 尤良震, 等. 大数据时代中医症状疗效评价存在的问题与解决对策 [J]. 中医杂志, 2024, 65(8):792-795.
- [28] LO CT, SHESHADRI A, EDMONSON L, et al. Patient-reported outcomes to achieve person-centered care for aging people with kidney disease [J]. Semin Nephrol, 2024, 44(3/4):151548.
- [29] 徐敏杰, 董兴鲁, 马亚男, 等. 《卒中后失语患者报告结局量表》第1版第1轮临床验证[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):6441-6446.
- [30] 张蕾, 武志娟, 张建伟. 不孕症中医患者结局报告量表的研制与考评[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9):5314-5318.
- [31] 卫梦雨, 王佳佳, 张莹莹, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者报告结局测评工具研究现状分析 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(30):3725-3733.
- [32] 罗建峰, 侯江涛, 侯政昆, 等. 基于中医理论构建炎症性肠病患者报告结局量表及条目筛选研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(29):3672-3677.

Exploration on Surrogate Outcome Measures in Clinical Trials of Traditional Chinese Medicine for Diabetic Kidney Disease

CAO Can¹, SUN Weiwei¹, MA Tong¹, WANG Yaoxian^{2,3,4}

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine (Tongzhou Branch), Beijing, 101121; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Beijing University of Chinese Medicine; 4. Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in alleviating the symptoms of diabetic kidney disease (DKD) and slowing its progression. However, traditional clinical trials often use the occurrence of end-stage renal disease as the end point, requiring long-term follow-up, which increases trial complexity and costs, thereby limiting the feasibility of TCM clinical studies. This paper suggested that in clinical trials of TCM for DKD, both the estimated glomerular filtration rate (eGFR) change rate ($\geq 30\%$) and eGFR slope can serve as potential surrogate outcome measures. If the intervention course is short (< 1 year), the eGFR change rate ($\geq 30\%$) is recommended as a surrogate outcome measure, whereas in long-term interventional studies (≥ 1 year), the eGFR slope may be more appropriate. Furthermore, based on biochemical indicators such as eGFR slope and urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) change rate, integrating TCM symptom evaluation, TCM syndrome evaluation, and quality of life scales can help develop internationally recognized patient-reported outcome measures (PROMs) for TCM clinical trials, which will be a key step in enhancing the evaluation system for the effectiveness of TCM in treating DKD.

Keywords diabetic kidney disease; outcome measures; surrogate measures; patient-reported outcomes; quality of life; traditional Chinese medicine symptoms

(收稿日期: 2024-12-10; 修回日期: 2025-02-13)

[编辑: 柴倩云]