

超声评估糖尿病周围神经病变的研究进展

周 静¹, 姜立新²

(1. 上海市中医药大学附属曙光医院超声医学科, 上海 201203;
2. 上海市交通大学附属第六人民医院超声医学科, 上海 200233)

摘要: 糖尿病伴周围神经病变主要通过特征性体征和症状进行诊断, 并由神经电生理试验等证实。超声技术不仅能对周围神经的结构做出精准的评估, 还能了解其血管灌注及硬度变化等情况, 提供糖尿病周围神经病变不同阶段的病理生理信息, 其应用价值得到临床的广泛认可。文章针对二维灰阶超声、超声多普勒及超声弹性成像技术在糖尿病周围神经病变中的应用进行了综述。

关键词: 超声; 周围神经; 糖尿病; 研究进展

中图分类号: O426

文献标识码: A

文章编号: 1000-3630(2019)-03-0307-05

DOI 编码: 10.16300/j.cnki.1000-3630.2019.03.012

Advances in ultrasonic evaluation of diabetic peripheral neuropathy

ZHOU Jing¹, JIANG Li-xin²

(1. Department of Ultrasound, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;
2. Department of Ultrasound, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: Diabetic patients with peripheral neuropathy are primarily diagnosed by characteristic signs and symptoms, and confirmed by neurophysiological test. Ultrasonic technology can not only accurately assess the structure of peripheral nerves, but also evaluate the changes of microvascular perfusion and elasticity of peripheral nerves, and provide various pathological and physiological information at different stages of diabetic peripheral neuropathy. Its application value has been widely recognized in clinical practice.

Key words: ultrasonic; peripheral nerve; diabetes; advances

0 引言

神经电生理实验是目前诊断糖尿病周围神经病变较为可靠的方法, 但对细小浅表神经检出率较低, 存在耗时长、具有侵入性等不足。由于超声技术具备便捷、无创、可重复等优势^[1], 越来越多地被用于评估糖尿病周围神经病变, 下面就其研究进展进行综述。

1 二维灰阶超声在糖尿病周围神经病变的应用

糖尿病伴周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)的病理特点主要是神经轴突的

丧失和脱髓鞘表现, 是神经细胞微血管病变引起的氧化反应和高血糖诱导山梨醇的积累, 造成神经细胞水分增加, 以致神经弥漫性肿胀^[2]。文献[3-4]利用超声技术测量神经及神经束的厚度、神经的平均横截面积, 观察神经的形态改变, 得到与神经病理改变一致的结论。

1.1 神经的厚度或直径的测量

1.1.1 腓深神经

ZHENG 等^[5]通过高分辨率超声测量腓深神经内侧支末梢的直径, 发现糖尿病周围神经病变组的平均值为(1.3±0.4) mm, 与健康对照组(0.8±0.2) mm 比较, 明显增大, 可以作为糖尿病足患者超声波检查时指示神经末梢异常的指标。

1.1.2 腓肠神经

高频超声可以清楚显示腓肠神经, 并可成为腓肠神经疾病诊断的有效手段^[6]。高频超声除了可以测量神经的直径, 还可以测量单支神经束的厚度。LIU 等^[3]利用 22 MHz 超声, 分别测量了 DPN 组及健康对照组的腓肠神经厚度与宽度(Thickness/

收稿日期: 2019-02-02; 修回日期: 2019-03-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771850)、上海交通大学医工交叉基金项目(YG2017MS19)

作者简介: 周静(1984—), 女, 江西进贤人, 研究方向为超声造影、肌肉骨骼系统超声。

通讯作者: 姜立新, E-mail: jinger_28@sina.com

Width, T/W)比、横截面积(Cross Sectional Area, CSA)和神经束最大厚度(Maximum Thickness, MT), 确定了三者不同的最佳截断值, 其中, 神经束最大厚度(MT)的最佳截断值为 0.365 mm, 其诊断糖尿病周围神经病变的灵敏度是 90.3%, 特异性为 87.7%, 诊断准确性最高。

1.2 神经横截面积的测量

1.2.1 正中神经

在糖尿病周围神经病变研究中, 正中神经常作为上肢神经的首选研究对象。KIM 等^[7]选择了正中神经 4 个不同的横向扫描位置, 即: 正中神经在屈肌腱中部(A), 手腕折痕处(B), 离折痕水平近端 5 cm 处(C)及前臂近端 1/3 处(D)。他们测得糖尿病周围神经病变(DPN)组的平均横截面积(CSA 值)大于健康对照组, 作者还提出了可用于诊断腕管综合征合并 DPN 的正中神经横截面积在 A、B 水平位置的最佳截断值为: 10.5 mm² 和 11.6 mm², 这与不伴糖尿病的腕管综合征患者最佳截断值(8.6 mm² 和 9.2 mm²)相比, 明显增加。WATANABE 等^[8]的研究也发现 DPN 患者正中神经 CSA 值较健康对照组增加, 他们认为可能与患者神经的弥漫性肿胀有关, 且提出 CSA 值与 DPN 的严重程度相关, 符合 DPN 的病理生理学特征。

1.2.2 腓肠神经

腓肠神经是糖尿病患者较早出现病变的外周神经之一。ARUMUGAM 等^[9]认为, 腓肠神经平均横截面积为 2 mm² 是评估糖尿病周围神经病变的最佳截断值, 也是判断是否存在糖尿病感觉运动神经病变的良好指标, 其评估糖尿病周围神经病变的灵敏度为 0.90, 特异性为 0.74, 但对于区分糖尿病周围神经病变严重程度的灵敏度较低, 为 0.59(特异性为 0.73)。

1.2.3 胫后神经

RIAZI 等^[10]在受试者内踝以上 3 mm 处, 测量胫后神经横截面积, 用来判断糖尿病患者是否具有感觉运动神经病变, 其最佳截断值为 19.01 mm², 其评估糖尿病周围神经病变的灵敏度是 0.69, 特异性是 0.77, 他们认为区别病变严重程度的灵敏度不高。

1.2.4 腓总神经

雷志辉等^[4]观察了 DPN 组、不伴周围神经病变糖尿病组及健康对照组腓总神经图像的形态变化, 并测量了各组腓总神经的横截面积。他们认为

DPN 组横截面积值不仅高于正常组, 还高于不伴周围神经病变糖尿病组, 具统计学意义, 假设检验的 P 值 <0.05 , 其横截面积值与神经感觉传导速度呈负相关(P 值 <0.01)。

1.3 周围神经内部的回声改变

1.3.1 坐骨神经

HUANG 等^[11]建立大鼠 II 型糖尿病动物模型, 利用超声研究坐骨神经的回声强度改变, 他们发现随着糖尿病坐骨神经病变的病程进展, 超声呈现的低回声区逐步增多, 他们认为超声在评估 DPN 方面具有潜在应用价值, 回声强度的改变可能与神经细胞水分增加等病理变化有关。

1.3.2 腓深神经内侧支

ZHENG 等^[5]采用超声评估糖尿病足患者神经末梢的变化, 结果显示: 在健康志愿者中, 神经内部回声表现为几个纵向的低回声带, 它们被强回声不连续光带分隔开, 而糖尿病足患者的腓深神经内侧支, 则呈现神经束膜模糊、形态不规则等改变。由于腓深神经内侧支位于下肢较浅表部位, 对早期糖尿病周围神经病变有良好的预测效果。

1.3.3 腓肠神经

LIU 等^[3]利用 22 MHz 的高频超声探头获得糖尿病患者腓肠神经内部的回声图像, 并用腓肠神经厚度与宽度的比值, 来反应神经的膨胀和变形程度, 他们的研究表明腓肠神经平均横截面积的最佳截断值为 1.685 mm², 其评估 DPN 的灵敏度为 64.5%, 特异性为 82.2%, 研究者们认为边界测量困难是造成灵敏度偏低的原因。

1.3.4 足趾神经

王丽华等^[12]采用高频超声显示 DPN 组及健康组的足趾神经, 测量足趾神经直径、观察神经的形态结构, 并比较高频超声检查和神经电生理实验诊断 DPN 的灵敏度(分别为 0.913 3 和 0.746 7)、特异性(分别是 0.91 和 0.82), 研究得出结论: 足趾神经超声检查用于诊断 DPN 有很好的临床价值。

2 超声多普勒技术在糖尿病周围神经病变的应用

FUKASHI 等^[13]利用超声多普勒技术, 对糖尿病周围神经病变患者可能出现的神经血流改变进行评估。他们提出: II 型糖尿病患者除了有神经轴突变性、脱髓鞘表现外, 神经内膜微血管缺血也是

周围神经鞘的重要变化; ZHANG 等^[14]考虑 DPN 发病机制与神经和血管受压引起的神经缺血等因素密切相关, 他们对 560 例 DPN 患者进行显微手术神经减压后, 改善了神经传导, 恢复了肢体的感觉和运动功能。

2.1 正中神经和尺神经

AFSAL 等^[15]挑选了包括糖尿病周围神经病变(DPN)在内的几类周围神经病变患者(其它几类包括: 腕管综合征、麻风病、周围神经肿瘤及周围神经损伤), 他们不仅测量了正中神经和尺神经 CSA 值, 还利用彩色多普勒超声评估了神经的血流情况。研究发现, 5 例糖尿病周围神经病变患者与健康对照组相比, 高分辨率超声显示 DPN 患者的正中神经和尺神经 CSA 值显著增加, 但没有观察到神经内壁血管的增加。他们研究的局限性是病例数太少, 无法获得具统计学意义的结论, 另外, 他们选择的超声设备是 PHILIPS IU22 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为 5~17 MHz, 其超声多普勒敏感性可能较差, 无法显示神经的微血流改变。

2.2 胫神经

孙冬梅等^[16]利用 PHILIPS IU22 型彩色多普勒超声诊断仪(探头频率为 5~12 MHz), 将糖尿病周围神经病变组、不伴周围神经病变糖尿病组及对照组的胫神经血流信号进行了比较, 发现其差异无统计学意义($P>0.05$)。他们挑选的糖尿病受试者是 2009 年 3 月~2010 年 3 月的住院患者, 当时使用的仪器多普勒敏感性可能不高, 且研究对象的糖尿病病程普遍较长, 很可能已达到神经血管硬化阶段, 故胫神经血流信号在各组间无明显差异。

目前糖尿病周围神经的细微血流变化较难通过超声多普勒显示。近年, 研究者们利用超声造影技术清晰显示了周围神经内的微血流情况^[17-19], 乔春梅等^[20]认为, 超声造影也能为提示 DPN 早期微循环改变提供重要的参考依据, 但尚没有进一步的研究支持。

3 超声弹性成像技术的应用

弹性超声成像是一种具生物力学特性的技术, 用于评估内、外部刺激作用于目标组织后的弹性改变^[21]。超声弹性成像已在肝脏良/恶性病灶的区分、弥漫性甲状腺病变的评估、乳腺肿块诊断等多个领域进行应用, 并取得良好的临床经验^[22-24]。目前, 已应用评估糖尿病周围神经病变的弹性成像技术有: 应变弹性(Strain Elastic, SE)超声、剪切波弹性

(Shear Wave Elasticity, SWE)超声、声辐射力弹性 ARFI 成像等。因无创、无电离辐射等特性, 超声弹性成像已成为一种评估糖尿病周围神经病变的新兴技术。

3.1 应变弹性超声(SE)

ISHIBASHI 等^[13]选用 18 MHz 线性阵列探头, 利用应变弹性成像, 在受试者内踝近端 3 cm 附近横向扫描获得胫神经弹性图。他们研究认为: 提示存在糖尿病周围神经病变的胫神经弹性及平均横截面积最佳截断值为 0.558 和 6.48 mm², 胫神经弹性最佳截断值对评估 DPN 有较高的灵敏度和适度的特异性, 分别为 86.0%和 69.6%。研究者们认为, 长期高血糖对周围神经的改变, 除了轴突变形、脱髓鞘和之后的髓鞘脱失外, 还有神经内膜微血管变形导致的缺血硬化。应变弹性成像提示了糖尿病患者早期的周围神经硬度改变, 对 DPN 的早期诊断有临床意义。

3.2 剪切波弹性超声(SWE)

ASLAN 等^[25]运用剪切波弹性超声评价不伴周围神经病变的 I 型糖尿病患者的周围神经, 在不需要操作者按压的情况下, 剪切波弹性超声成像客观地显示和记录了周围神经的硬度。他们的研究发现, 糖尿病组的正中神经和胫后神经均较健康组更硬, 并肯定了剪切波弹性超声定量评估亚临床表现 DPN 的临床价值。此外, 研究者们经过多次测量, 发现弹性值在纵轴上的一致性为 0.682~0.748, 高于横轴(0.210~0.633), 他们认为神经的纵向位置测量可能比横向更有意义。他们也提出了研究的不足, 比如缺少大样本调查, 可能需要更多的数据支持这些观点。陈斌娟等^[26]利用超声剪切波弹性成像获得的 II 型糖尿病患者伴周围神经病变组的正中神经弹性值, 同样高于正常组。另外, DIKICI 等^[27]采用了超声剪切波弹性成像技术测量胫神经弹性值, 他们研究认为, 除了胫神经弹性测量对 DPN 的诊断具有高度特异性之外, 不伴 DPN 的糖尿病病人出现胫神经硬度增加可能提示神经受到影响, 对 DPN 的早期诊断有实用价值。

3.3 声辐射力弹性(ARFI)成像

ARFI 成像是一种新兴的不使用任何机械压力的应变弹性超声成像方法, 利用聚焦超声波束在目标区域产生剪切波, 自动计算组织硬度, 得到了剪切波速的定量值^[28], ARFI 成像中的声触诊组织量化(Virtual Touch Tissue Quantification, VTQ)技术与声触诊组织成像和量化(Virtual Touch Tissue Imag-

ing and Quantification, VTIQ)技术均可较早发现神经弹性的变化。滕飞等^[29]的研究,比较了这两种技术,并认为声触诊组织成像和量化(VTIQ)技术对 II 型糖尿病胫神经病变诊断价值高于 VTQ 技术。他们认为, VTIQ 技术是更新型的剪切波定量分析技术,取样框选择感兴趣区域(Region of Interest, ROI)范围为 1 mm×1 mm,小于 VTQ 技术的 ROI 范围(5 mm×5 mm),并且可多点重复测量胫神经剪切波速度值,不易使取样框超过胫神经前后径,其测量阈值可达到 10 m·s⁻¹,较 VTQ 技术(9 m·s⁻¹)更高,敏感性更好。

4 展望

随着超声技术的发展,其评估糖尿病周围神经病变的价值得到了临床的广泛认可。由于彩色多普勒血流显像对细微血管低速血流信号探测的灵敏度较低,因此对神经的微循环血流显示不理想^[20]。近年来,超声超微血管显像(Superb Microvascular Imaging, SMI)^[30]、超声造影^[18-19]等新技术也开始用于评估周围神经的微血流灌注情况,可以期待,如果这类超声新技术应用于评估糖尿病周围神经病变,也许能更好地了解糖尿病周围神经病变不同病理时期的血流改变,尤其在早期评估中,将发挥更重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 周黎,郑元义. 超声技术在糖尿病并发症诊疗中的应用[J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(9): 617-619.
ZHOU Li, ZHENG Yuanyi, et al. Application of ultrasonography in diagnosis and treatment of diabetic complication[J]. J Clin Ultrasound in Med., 2015, 17(9): 617-619.
- [2] YASUDA H, TERADA M, MEADA K, et al. Diabetic neuropathy and nerve regeneration[J]. Progress in Neurobiology (S0301-0082), 2003, 69(4): 229-285.
- [3] LIU F, ZHU J, WEI M, et al. Preliminary evaluation of the sural nerve using 22-mhz ultrasound: a new approach for evaluation of diabetic cutaneous neuropathy[J]. PLoS One (S1932-6203), 2012, 7(4): e32730.
- [4] 雷志辉,王少特,刘欣. 高频超声对 2 型糖尿病周围神经病变患者腓总神经的临床观察[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(9): 564-566.
LEI Zhihui, WANG Shaote, LIU Xin. Clinical observation of peroneus communis nerve in type 2 diabetic peripheral neuropathy patients by high-frequency ultrasound[J]. J Clin Ultrasound in Med, 2018, 20(9): 564-566.
- [5] ZHENG Y, WANG L, KRUPKA T M, et al. The feasibility of using high frequency ultrasound to assess nerve ending neuropathy in patients with diabetic foot[J]. European Journal of Radiology(S0720-048X), 2013, 82(3): 512-517.
- [6] 陈捷,朱家安,胡兵,等. 腓肠神经的高频超声探测[J]. 上海医学, 2012, 35(1): 63-65.
CHEN Jie, ZHU Jiaan, HU Bing, et al. Examination of sural nerve with high-frequency ultrasonograph[J]. Shanghai Medical Journal, 2012, 35(1): 63-65.
- [7] KIM LN, et al. Sonography of the median nerve in carpal tunnel syndrome with diabetic neuropathy[J]. American Journal of Physical Medicine Rehabilitation(S0894-9115), 2014, 93(10): 897-907.
- [8] WATANABE T, ITO H, MORITA A, et al. Sonographic evaluation of the median nerve in diabetic patients: comparison with nerve conduction studies[J]. Journal of Ultrasound in Medicine (S0278-4297), 2009, 28(6): 727-734.
- [9] ARUMUGAM T, RAZALI S N, VETHAKKAN S R, et al. Relationship between ultrasonographic nervemorphology and severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy[J]. European Journal of Neurology(S1351-5101), 2016, 23(2): 354-360.
- [10] RIAZI S, BRIL V, PERKINS B A, et al. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy? A cross-sectional study[J]. Diabetes Care(S0149-5992), 2012, 35(12): 2575-2579.
- [11] HUANG Yunxia, HU Bing, ZHU Jianan, et al. Study on the use of quantitative ultrasound evaluation of diabetic neuropathy in the rat sciatic nerve[J]. Australasian Physical & Engineering Sciences In Medicine (S0158-9938), 2016, 39(4): 997-1005.
- [12] 王丽华,郑元义,黄素群,等. 糖尿病末梢神经超声形态学的研究及其临床价值[J].重庆医学, 2013, 42(27): 3225-3226.
WANG Lihua, ZHENG Yuanyi, HUANG Suqun, et al. Study of the peripheral nervous morphology in the diabetic peripheral neuropathy patient and to observe its clinical value[J]. Chongqing Medical Journal, 2013, 42(27): 3225-3226.
- [13] ISHIBASHI F, TANIGUCHI M, KOJIMA R, et al. Elasticity of the tibial nerve assessed by sonoelastography was reduced before the development of neuropathy and further deterioration associated with the severity of neuropathy in patients with 2 diabetes[J]. Journal of Diabetes Investigation(S2040-1124), 2016, 7(3): 404-412.
- [14] ZHANG W C, ZHONG W X, et al. Evaluation of the Clinical Efficacy of Multiple Lower-extremity Nerve Decompression in Diabetic Peripheral Neuropathy[J]. British Journal of Neurosurgery (S0268-8697), 2013, 27(6): 96-100.
- [15] AFSAL M, CHOWDHURY V, PRAKASH A, et al. Evaluation of peripheral nerve lesions with high-resolution ultrasonography and color doppler[J]. Neurology India (S0028-3886), 2016, 64(5): 1002-1009.
- [16] 孙冬梅,王艳滨. 2 型糖尿病伴周围神经病变胫神经的超声特征[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(10): 781-785.
SUN Dongmei, WANG Yanbin. Ultrasonic features of tibial nerve in type 2 diabetes mellitus with diabetic peripheral neuropathy[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2014, 22(10): 781-785.
- [17] 王磊,卢漫,贺凡丁,等. 不同时期周围神经损伤的超声造影特征研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(3): 262-265.
WANG Lei, LU Man, HE Fanding, et al. The study of contrast-enhanced ultrasonic features of peripheral nerve injury in different stages[J]. Chinese Journal of Ultrasound Medicine, 2014, 30(3): 262-265.
- [18] WANG Y, TANG P, ZHANG L, et al. Quantitative evaluation of the peripheral nerve blood perfusion with high frequency contrast-enhanced ultrasound[J]. Acad Radiol(S1076-6332), 2010, 17(12): 1492-1497.
- [19] WANG Y, TANG P, ZHANG L, et al. Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography for quantitative evaluation of the blood perfusion of the sciatic nerves with crush injury[J]. Academic Radiology(S1076-6332), 2011, 18(10): 1285-1291.
- [20] 乔春梅,王晓磊,哈斯,等. 超声在周围神经病变诊断中的应用进展[J]. 生物医学工程与临床, 2015, 19(1): 90-93.
QIAO Chunmei, WANG Xiaolei, HA Si, et al. Application progress of ultrasound in diagnosis of peripheral neuropathy[J]. BME

- & Clin Med, 2015, 19(1): 90-93.
- [21] 李文雪, 朱家安. 超声弹性成像在肌肉骨骼系统中的应用[J/OL]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(4): 263-265.
LI Wenxue, ZHU Jia'an. The application of ultrasound elastography in musculoskeletal system[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2015, 12(4): 263-265.
- [22] TIAN W S, LIN M X, ZHOU L Y, et al. Maximum value measured by 2-D shear wave elastography helps in differentiating malignancy from benign focal liver lesions[J]. Ultrasound Med Biol(S0301-5629), 2016, 42(9): 2156-2166.
- [23] SPOREA I, SIRLI R, BOTA S, et al. ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results[J]. World J Radiol(S1949-8470), 2012, 4(4): 174-178.
- [24] 曾增, 吴蓉, 刘卉, 等. 常规超声联合声触诊组织定量技术诊断乳腺肿块的价值[J]. 声学技术, 2016, 35(2): 142-145.
ZENG Zeng, WU Rong, LIU Hui, et al. The combined use of ultrasonography and virtual touch tissue quantification in differentiating benign or malignant breast lesions[J]. Technical Acoustics, 2016, 35(2): 142-145.
- [25] ASLAN M, ASLAN A, EMEKSIZ H C, et al. Assessment of peripheral nerves with shear wave elastography in type 1 diabetic adolescents without diabetic peripheral neuropathy[J]. Journal of Ultrasound in Medicine (S0278-4297), 2019, 38(6): 1583-1596.
- [26] 陈斌娟, 王引弟, 穆晶晶, 等. 2 型糖尿病周围神经病变患者正中神经剪切波弹性成像特征[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(7): 1068-1071.
CHEN Wujuan, WANG Yindi, MU Jingjing, et al. Characteristics of median nerve shear wave elastography in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2018, 34(7): 1068-1071.
- [27] DIKICI A S, USTABASIOGLU F E, DELIL S, et al. Evaluation of the tibial nerve with shear-wave elastography: a potential sonographic method for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Radiology(S0033-8419), 2017, 282(2), 494-501.
- [28] 张志伟, 钱雪松. ACUSON S2000 彩色多普勒超声诊断仪 ARFI 技术原理及临床应用[J]. 医疗卫生装备, 2012, 33(8): 125-126.
ZHANG Zhiwei, QIAN Xuesong. Principle and clinical application of arfi technology for acuson s2000 color doppler ultrasonograph[J]. Instrument Theory, 2012, 33(8): 125-126.
- [29] 滕飞, 周显礼, 薛伟力, 等. 超声弹性成像评估 2 型糖尿病患者胫神经病变的应用价值[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(11): 163-167.
TENG Fei, ZHOU Xianli, XUE Weili, et al. Assessment of tibial neuropathy by using sonoelastography in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Medical Research, 2018, 47(11): 163-167.
- [30] CHEN J, CHEN L, WU L, et al. Value of superb microvascular imaging ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome compared with color doppler and power doppler[J]. Medicine (Baltimore) (S0025-7974), 2017, 96(21): e6862.