

轻中度急性缺血性脑卒中 静脉溶栓序贯丁苯酞治疗 与早期神经功能恶化影响 的相关性

沈曼¹, 王凡², 陶万清³

¹云南省滇南中心医院质量控制办公室, 云南 红河

²云南省滇南中心医院医务部, 云南 红河

³云南省滇南中心医院神经内科, 云南 红河

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

目的: 探讨静脉溶栓序贯丁苯酞治疗轻中度急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)中后早期神经功能恶化(early neurological function deterioration, END)影响的相关性。**方法:** 连续纳入2019年1月至2021年12月期间在云南省滇南中心医院卒中单元进行静脉溶栓的轻中度急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者。收集患者临床、影像学 and 实验室检查资料。早期神经功能恶化(neurological function deterioration, END)定义为急性缺血性脑卒中r-tPA静脉溶栓后7天内, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分最高分较入院时增加 ≥ 2 分, 或运动功能评分 ≥ 1 分。应用多变量logistic回归分析确定静脉溶栓序贯丁苯酞治疗与END的是否发生独立相关性。**结果:** 共纳入146例AIS患者, 共有14例(9.59%)患者发生END。END组与非END组在高脂血症史、心房颤动史、收缩压、舒张压及OSCP分型方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在人口统计学、其余血管危险因素、实验室检查结果、ONT、基线NIHSS评分、FAZEKAS分级及是否使用丁苯酞等临床资料方面均无统计学差异。单因素分析筛选出轻中度AIS静脉溶栓后END与收缩压、舒张压、高脂血症史及OSCP分型有关, 差异有统计学意义。分层分析丁苯酞使用与否与END无相关性。最后通过多因素Logistic回归分析, 调整收缩压、舒张压、高脂血症史及OSCP分型后, 是否使用丁苯酞与是否发生END在总体人群、女性及男性方面均无相关性。**结论:** 是否使用丁苯酞与轻中度AIS患者静脉溶栓后7天发生END无相关性, 丁苯酞不能改善7天内轻中度AIS r-tPA静脉溶栓患者的预后。

关键词

卒中, 静脉溶栓, 早期神经功能恶化, 丁苯酞

Association between Intravenous Thrombolysis and Early Neurological Deterioration Effects of Sequential Butylphthalide Treatment in Mild to Moderate Acute Ischemic Stroke

Man Shen¹, Fan Wang², Wanqing Tao³

¹Office of Medical Quality Control, Southern Central Hospital of Yunnan Province, Honghe Yunnan

²Medical Department, Southern Central Hospital of Yunnan Province, Honghe Yunnan

³Department of Neurology, Southern Central Hospital of Yunnan Province, Honghe Yunnan

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 16th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Objective: To investigate the association between early neurological function degeneration (END) after intravenous thrombolysis sequentially Butylphthalide administration in mild to moderate acute ischemic stroke (AIS). **Method:** Patients with mild to moderate AIS who underwent intravenous thrombolysis at the stroke unit of Yunnan Center Hospital between January 2019 and December 2021 were consecutively enrolled. Data on patients' clinical, radiographic, and laboratory examinations were collected. Early neurological deterioration (end) was defined as an increase of ≥ 2 points in the maximum National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, or ≥ 1 point in the motor function score within 7 days after intravenous thrombolysis with r-tPA for acute ischemic stroke. Multivariable logistic regression analysis was applied to determine whether the independent association of intravenous thrombolysis sequential Butylphthalide treatment and end occurred. **Results:** A total of 146 AIS patients were included, and a total of 14 (9.59%) patients developed END. There were significant differences between END and non END groups in hyperlipidemia history, atrial fibrillation history, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and oscp classification (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of demographics, remaining vascular risk factors, laboratory findings, ont, baseline NIHSS score, Fazekas grade, and clinical data regarding the use or not of Butylphthalide. In univariate analysis, END was related to systolic blood pressure, diastolic blood pressure, history of hyperlipidemia and oscp classification in mild to moderate AIS after intravenous thrombolysis with statistical significance. Stratified analysis of the presence or absence of Butylphthalide use was not associated with END. Finally by multivariate logistic regression analysis, adjusted for systolic blood pressure, diastolic blood pressure, history of hyperlipidemia and oscp after subtyping, whether Butylphthalide use was associated with developing end was not available in the overall population, nor in women and men. **Conclusion:** Whether the use of Butylphthalide is associated with the development of END 7 days after intravenous thrombolysis in patients with mild moderate AIS was not determined, and Butylphthalide did not improve outcome in patients with mild moderate AIS r-tPA intravenous thrombolysis within 7 days.

Keywords

Apoplexy, Intravenous Thrombolysis, Early Neurological Deterioration, Butylphthalide

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)可降低脑梗死的残疾率和死亡率已得到世界的公认,但 r-tPA 会触发并升级炎症反应的瀑布效应[1],此种效应被机体固有的免疫应答逐渐放大,可导致再次组织损伤,引发 END。有研究发现,丁苯酞能够改善急性脑梗死患者的神经功能[2]。为此,我们通过回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月收治的发病 4.5 小时内给予 r-tPA 静脉溶栓的 146 例轻中度 AIS 患者,分析 r-tPA 序贯丁苯酞治疗 AIS 与其是否发生 END 的相关性。

2. 对象和方法

2.1. 研究对象

连续纳入 2019 年 1 月至 2020 年 12 月期间云南省滇南中心医院卒中单元的进行静脉溶栓 AIS 患者。纳入标准: 1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》AIS 诊断标准,并且经头颅 CT 或 MRI 证实; 2) 溶栓后 7 天 NIHSS 评分及其分类[3](≤ 8 分为轻度卒中, 9~15 分为中度卒中)的轻中度卒中患者; 3) 在发病后 4.5 h 内入院,符合 r-tPA 静脉溶栓相关标准; 4) 可配合相关指标检测和评估。排除标准: 1) 尿激酶溶栓; 2) 桥接血管内治疗; 3) 静脉溶栓后不足 7 天离院; 4) 存在严重心、肺、肝或肾功能障碍; 5) 此次发病前存在严重神经功能缺损(改良 Rankin 量表评分 ≥ 2 分); 6) 资料收集不完整。本研究经云南省滇南中心医院伦理委员会批准(HY2022LLSC-27)。

2.2. 资料收集

收集所有符合纳排标准的轻中度 AIS 患者的人口统计学资料(年龄、性别)、血管危险因素(高血压、高脂血症、糖尿病、心房颤动、卒中史、吸烟、饮酒)、入院时血压(收缩压、舒张压)、基线实验室检查[血小板计数(PLT)、WBC、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、RDW (红细胞分布宽度)、淋巴细胞计数、尿酸、入院微量血糖、白蛋白、甘油三脂、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸(Hcy)、TOAST 分型、OSCP 分型、FAZEKAS 分级和 ONT。

2.3. 治疗方法

两组患者均在 r-PA 静脉溶栓后接受丁苯酞氯化钠注射液或丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司)进行 7 d 治疗。其余治疗按照脑梗死标准治疗。

2.4. END 定义

END 定义为静脉溶栓后 7 天 NIHSS 评分相较于溶栓后最好的神经功能状态评分增加 ≥ 2 分[4]。

2.5. 统计学分析

应用基于 R 软件的易侬统计软件 3.0 (<https://www.empowerstats.com/>)进行统计分析。符合正态分布的定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本均数的 t 检验;不符合正态分布的定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 Mann-Whitney U 检验;定性资料采用例(百分比)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, Pearson 相关性检验分析 WBC 与基线 NIHSS 评

分的相关性。对结局指标进行 logistic 多元回归分析, 调整基线有差异的变量, 分析 WBC 与 END 的关系。

3. 结果

研究期间共纳入 146 例符合要求的轻中度 AIS 患者, 男性 94 例(64.38%), 平均年龄 61.29 (标准差 11.52 岁); END 组 14 例(9.59%), 非 END 组 132 例(90.41%)。

3.1. END 组与非 END 组人口统计学和临床资料比较

END 组与非 END 组在高脂血症史、心房颤动史、收缩压、舒张压及 OSCP 分型方面差异有统计学意义(P 均 <0.05 ; 表 1)。两组患者在人口统计学、其余血管危险因素、实验室检查结果、ONT、基线 NIHSS 评分、FAZEKAS 分级及是否使用丁苯酞等临床资料方面均无统计学差异(见表 1)。

Table 1. Comparison of demographic and baseline clinical data between END group and non END group
表 1. END 组与非 END 组人口统计学和基线临床资料比较

变量	非 END (132)	END (14)	t 值、 χ^2 值或 Z 值	P 值*
人口统计学				
年龄[岁, Mean (SD)]	61.29 (11.52)	63.00 (13.36)	0.14 (-0.41, 0.69)	0.603
男性(n, %)	88 (66.67%)	6 (42.86%)	0.49 (-0.06, 1.05)	0.077
脑血管危险因素(n, %)				
高血压史	70 (53.03%)	7 (50.00%)	0.06 (-0.49, 0.61)	0.829
2 型糖尿病史	22 (16.67%)	4 (28.57%)	0.29 (-0.26, 0.84)	0.268
高脂血症史	2 (1.52%)	2 (14.29%)	0.49 (-0.07, 1.04)	0.005
吸烟史	61 (46.21%)	4 (28.57%)	0.37 (-0.18, 0.92)	0.207
饮酒史	37 (28.03%)	2 (14.29%)	0.34 (-0.21, 0.89)	0.269
心房颤动史	5 (3.79%)	2 (14.29%)	0.37 (-0.18, 0.93)	0.08
卒中史	18 (13.74%)	2 (14.29%)	0.02 (-0.54, 0.57)	0.955
入院血压[mmHg, Mean (SD)]				
收缩压	152.97 (22.14)	165.64 (23.83)	0.55 (-0.00, 1.11)	0.045
舒张压	92.92 (15.75)	104.29 (26.08)	0.53 (-0.03, 1.08)	0.018
ONT [分钟, Mean (SD)]	134.15 (63.56)	162.21 (69.38)	0.42 (-0.13, 0.97)	0.122
RDW	43.14 (4.06)	41.61 (2.49)	0.45 (-0.10, 1.01)	0.171
PLT [$\times 10^9/L$, Mean (SD)]	232.71 (58.39)	204.14 (70.99)	0.44 (-0.11, 0.99)	0.091
WBC [$\times 10^9/L$, Mean (SD)]	8.25 (2.54)	9.46 (3.06)	0.43 (-0.12, 0.98)	0.1
NLR	1.99 (0.50~15.14)	2.49 (0.80~19.94)	0.35 (-0.21, 0.90)	0.179
尿酸[mmol/L, Mean (SD)]	353.56 (102.45)	341.86 (105.25)	0.11 (-0.44, 0.66)	0.686
入院血糖[mmol/L, Median (Min-Max)]	7.03 (2.18~26.48)	8.73 (5.13~26.66)	0.44 (-0.11, 0.99)	0.09
白蛋白[mmol/L, Mean (SD)]	40.77 (3.70)	40.95 (4.00)	0.05 (-0.52, 0.62)	0.862
甘油三酯[mmol/L, Median (Min-Max)]	1.62 (0.49~7.76)	1.97 (0.38~4.42)	0.06 (-0.56, 0.67)	0.739

Continued

低密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L, Mean (SD)]	2.81 (0.83)	3.08 (0.89)	0.31 (-0.30, 0.93)	0.309
HCY [mmol/L, Median (Min-Max)]	15.97 (12.57)	12.15 (9.50~33.80)	0.08 (-0.92, 1.08)	0.885
基线 NIHSS 评分 [分, Median (Min-Max)]	3.50 (0.00~14.00)	5.00 (3.00~11.00)	0.30 (-0.25, 0.85)	0.094
TOAST 分型			0.47 (-0.09, 1.02)	0.672
大动脉	62 (46.97%)	9 (64.29%)		
心源性	9 (6.82%)	1 (7.14%)		
小动脉	42 (31.82%)	2 (14.29%)		
不明原因	13 (9.85%)	1 (7.14%)		
其他原因	6 (4.55%)	1 (7.14%)		
OSCP 分型			0.74 (0.18, 1.30)	0.026
完全前循环	7 (5.30%)	4 (28.57%)		
部分前循环	90 (68.18%)	6 (42.86%)		
后循环	30 (22.73%)	3 (21.43%)		
腔隙性脑梗死	1 (0.76%)	0 (0.00%)		
部分前循环 + 后循环	4 (3.03%)	1 (7.14%)		
FAZEKAS			0.20 (-0.35, 0.75)	0.914
0	43 (32.58%)	4 (28.57%)		
1	47 (35.61%)	5 (35.71%)		
2	28 (21.21%)	4 (28.57%)		
3	14 (10.61%)	1 (7.14%)		
丁苯酞	36 (27.27%)	3 (21.43%)	0.14 (-0.41, 0.69)	0.638

表中结果: Mean (SD) Median (Min-Max)/N(%); P 值*: 如是连续变量, 用 Kruskal Wallis 秩和检验得出, 如计数变量有理论数 < 10, 用 Fisher 精确概率检验得出。

3.2. END 的单因素分析

单因素发现, 结局变量是否发生 END 与收缩压、舒张压、高脂血症史及 OSCP 分型有关, 差异有统计学意义(见表 2)。

Table 2. Single factor analysis of END

表 2. END 的单因素分析

变量	结局(是否发生 END)	β (95% CI) P 值/OR (95% CI) P 值
男	94 (64.38%)	2.67 (0.87, 8.16) 0.0857
年龄	61.45 ± 11.67	1.01 (0.97, 1.06) 0.6008
BMI	23.39 ± 4.05	1.02 (0.89, 1.17) 0.7489
收缩压	154.19 ± 22.54	1.02 (1.00, 1.05) 0.0500

Continued

舒张压	94.02 ± 17.23	1.03 (1.00, 1.06) 0.0332
高血压史	77 (52.74%)	0.89 (0.29, 2.67) 0.8291
2型糖尿史	26 (17.81%)	2.00 (0.57, 6.96) 0.2758
高脂血症史	4 (2.74%)	10.83 (1.40, 83.92) 0.0225
吸烟史	65 (44.52%)	0.47 (0.14, 1.56) 0.2152
饮酒史	39 (26.71%)	0.43 (0.09, 2.00) 0.2814
房颤史	7 (4.79%)	4.23 (0.74, 24.20) 0.1047
卒中史	20 (13.79%)	1.05 (0.22, 5.07) 0.9552
基线 NIHSS 评分	4.80 ± 3.44	1.08 (0.93, 1.25) 0.3376
ONT	136.84 ± 64.42	1.01 (1.00, 1.02) 0.1257
RDW	42.99 ± 3.96	0.90 (0.77, 1.05) 0.1658
PLT	229.97 ± 60.03	0.99 (0.98, 1.00) 0.0929
WBC	8.37 ± 2.61	1.16 (0.97, 1.40) 0.1063
淋巴细胞计数	2.41 ± 1.05	0.88 (0.51, 1.54) 0.6655
NLR	2.68 ± 2.46	1.14 (0.98, 1.34) 0.0949
RPR	0.25 ± 0.51	1.17 (0.53, 2.59) 0.6910
尿酸	352.44 ± 102.41	1.00 (0.99, 1.00) 0.6836
入院血糖	8.77 ± 4.86	1.09 (0.99, 1.19) 0.0717
白蛋白	40.78 ± 3.71	1.01 (0.87, 1.18) 0.8612
甘油三脂	1.96 ± 1.26	1.04 (0.65, 1.68) 0.8588
低密度脂蛋白胆固醇	2.83 ± 0.84	1.44 (0.72, 2.87) 0.3068
HCY	16.01 ± 12.47	1.01 (0.93, 1.08) 0.8836
OSCP 分型		
完全前循环	11 (7.53%)	参照组
部分前循环	96 (65.75%)	0.12 (0.03, 0.51) 0.0045
后循环	33 (22.60%)	0.17 (0.03, 0.97) 0.0455
腔隙性脑梗死	1 (0.68%)	0.00 (0.00, Inf) 0.9918
部分前循环 + 后循环	5 (3.42%)	0.44 (0.04, 5.40) 0.5189
FAZEKAS		
0	47 (32.19%)	参照组
1	52 (35.62%)	1.14 (0.29, 4.54) 0.8487
2	32 (21.92%)	1.54 (0.35, 6.65) 0.5661
3	15 (10.27%)	0.77 (0.08, 7.45) 0.8198

3.3. END 的分层分析

根据单因素分析结果,将是否使用丁苯酞作为自变量,是否发生 END 作为应变量,调整收缩压、舒张压、高脂血症史及 OSCP 分型后按性别进行分层分析(见表 3)显示,分层后是否使用丁苯酞与是否发生 END 不存在相关性(P 值均大于 0.05)。

Table 3. Hierarchical analysis

表 3. 分层分析

性别	N	END [OR (95% CI) P 值]
男	94	0.17 (0.01, 2.96) 0.2217
女	52	0.83 (0.10, 6.54) 0.8579

3.4. END 的 Logistic 多元回归分析

分层分析中,男女性别之间不存在差异,以溶栓后 7 天是否发生 END 为结果变量,是否使用丁苯酞为暴露变量;logistic 多元回归分析(见表 4)模型一在调整基线收缩压;舒张压;高脂血症史;模型二在调整 OSCP 分型;模型三在调整收缩压;舒张压;高脂血症史及 OSCP 分型上亦未得出阳性结果;三个模型均呈是否使用丁苯酞与是否发生 END 在总体人群、女性及男性无相关性(P 值均大于 0.05)。

Table 4. Logistic multiple regression analysis

表 4. logistic 多元回归分析

Model	男	女	Total
模型一	0.32 (0.03, 3.85) 0.3664	1.36 (0.22, 8.49) 0.7418	0.73 (0.18, 3.05) 0.6705
模型二	0.18 (0.01, 2.89) 0.2269	0.90 (0.13, 6.06) 0.9144	0.56 (0.13, 2.41) 0.4358
模型三	0.17 (0.01, 2.96) 0.2217	0.83 (0.10, 6.54) 0.8579	0.41 (0.08, 2.09) 0.2843

表中数据: OR (95% CI) P 值。

4. 讨论

约 10%~40% [5]的患者在 r-tPA 静脉溶栓后仍可发生 END,导致轻中度 AIS 致残率和致死率增高。本研究 END 发生率为 9.59% (14/146),可能与此次研究人群限定为轻中度卒中有关。有研究发现,除了传统的危险因素,侧支循环障碍可能是 END 的主要发病机制之一[6] [7]。郭洪权等[8]通过全脑 DSA 检查对 81 例大脑中动脉供血区急性脑梗死患者分析发现,采用美国介入治疗神经放射学学会/介入放射学学会侧支循环评估系统对侧支循环进行分级,显示侧支循环分级降低与 END 显著相关,说明大脑侧支循环分级下降是大脑中动脉供血区急性脑梗死发生 END 的独立危险因素。刘春艳[9]等利用 TCD 检查,发现丁苯酞组患者脑动脉侧支循环开放比例明显高于对照组,表明丁苯酞能促进脑动脉侧支循环的建立。因此,深入探究丁苯酞与 7 天内 END 的相关性对卒提高静脉溶栓的疗效及评估预后具有重要意义。

本研究首先通过单因素分析筛选出轻中度 AIS 静脉溶栓后 END 与收缩压、舒张压、高脂血症史及 OSCP 分型有关,差异有统计学意义。分层分析丁苯酞使用与否与 END 无相关性。最后通过多因素 Logistic 回归分析,调整收缩压、舒张压、高脂血症史及 OSCP 分型后,是否使用丁苯酞与是否发生 END 在总体人群、女性及男性方面无相关性。与张宝瑞[10]等研究结果不一致,推测可能与以下因素有关:丁苯酞不能降低 END 的发生率可能与以下因素有关:1) 我们的纳入标准为溶栓后 7 天,而丁苯酞的标准疗程为

14~20 天；2) 未排除基础侧支循环因素的混杂；3) 回顾性研究且样本量较小，进行回归分析时容易产生偏差及偏倚，同时导致样本代表性降低；4) 观察随访时间短，仅能说明对 END 的影响，而不能证明轻中度 AIS r-tPA 静脉溶栓的总体预后；5) 侧支循环的开放很大程度上有赖于患者基础颅内血管基础情况，而我们未将侧支循环因素纳入研究。

综上所述，是否使用丁苯酞与轻中度 AIS 患者静脉溶栓后 7 天发生 END 无相关性，丁苯酞不能改善 7 天内轻中度 AIS r-tPA 静脉溶栓患者的预后。本研究的局限性：1) 回顾性研究且样本量相对偏小，进行回归分析时容易产生偏差及偏倚，同时导致样本代表性降低；2) 样本量不够大，且仅针对部分项目进行统计分析，不能代表所有 AISr-tPA 静脉溶栓并使用丁苯酞人群和所有影响因素；3) 因样本量有限，未针对 OCSF 分型、TOAST 分型进行亚组分析。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Villemure, C. and Bushnell, M.C. (2009) Mood Influences Supraspinal Pain Processing Separately from Attention. *Journal of Neuroscience*, **29**, 705-715. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009>
- [2] 吕佳, 胡平成, 杨琳, 郭伟, 李红苗. 老年不同亚型急性脑梗死患者出血性转化影响因素的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(1): 18-23.
- [3] Muchada, M., Rubiera, M., Rodriguez-Luna, D., Pagola, J., et al. (2014) Baseline National Institutes of Health Stroke Scale-Adjusted Time Window for Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **45**, 1059-1063. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004307>
- [4] 刘伟, 冯浩, 刘磊, 冯研, 史冬梅, 于逢春. 缺血性卒中血清叶酸水平与早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(5): 527-531.
- [5] Che, R., Zhao, W., Ma, Q., et al. (2019) rt-PA with Remote Ischemic Postconditioning for Acute Ischemic Stroke. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **6**, 364-372. <https://doi.org/10.1002/acn3.713>
- [6] Alawneh, J.A., Moustafa, R.R. and Baron, J.C. (2009) Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration. *Stroke*, **40**, e443-e450. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532465>
- [7] Ali, L.K. and Saver, J.L. (2007) The Ischemic Stroke Patient Who Worsens: New Assessment and Management Approaches. *Reviews in Neurological Diseases*, **4**, 85-91.
- [8] 郭洪权, 李华, 谢怡, 施伟, 赵娜娜, 刘新峰. 大脑中动脉供血区急性脑梗死患者早期神经功能恶化危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(1): 15-19.
- [9] 刘春艳, 谈鹰, 姬晓伟, 谢波. 丁苯酞序贯治疗中青年急性脑梗死的疗效及安全性研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(5): 481-484.
- [10] 张宝瑞, 王龙安, 秦历杰. 丁苯酞联合溶栓治疗老年人急性脑梗死的疗效分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(9): 1126-1129.