

HIV in chirurgia ortopedica

Autori: Borra D., Guida S., Bordone F., Manzotti A.

UO Ortopedia e Traumatologia, Ospedale “Luigi Sacco”,
ASST Fatebenefratelli Sacco
Via Gb Grassi 74 - Milano

Abstract

L'emergere dell'HIV ha avuto un ruolo importante in ambito chirurgico. Questo patogeno trasmesso per via ematica pone rischi sia per il chirurgo che per il paziente sottoposto a intervento ortopedico. Anche se ci sono state ricerche sulla probabilità di contrarre il virus durante un intervento chirurgico, la correlazione dell'HIV con la prognosi postoperatoria non è stata ampiamente esaminata. Perché i pazienti HIV positivi possono essere immunodeficienti, sono ad aumentato rischio per alcune complicanze post operatorie, in particolare le infezioni. I chirurghi ortopedici dovrebbero avere una conoscenza approfondita degli effetti di questa malattia sui pazienti per ottimizzare il processo decisionale preoperatorio, intraoperatorio e di recupero postoperatorio.

Prevalenza HIV

Il numero di persone HIV positivi attualmente viventi Stati è andato progressivamente aumentando nel mondo nello scorso decennio con un'incidenza che è rimasta tendenzialmente stabile. Ciò è attribuito allo sviluppo ed alla disponibilità di antiretrovirali, che controllano il virus e permettono a chi ha l'HIV di avere un'aspettativa di vita quasi normale. Le nuove diagnosi ogni anno di HIV negli Stati Uniti sono circa 50 mila. C'è una disparità geografica, con un aumento dei tassi di HIV nelle zone costiere e le regioni urbane. All'interno di queste regioni, i centri traumatologici riferiscono il 10% dei pazienti sieropositivo, compresi alcuni che non ne sono consapevoli della loro diagnosi. Di particolare interesse è la prognosi di pazienti con HIV/AIDS in chirurgia ortopedica. Chirurghi ortopedici che esercitano in queste regioni possono aspettarsi di vedere relativamente un'alta percentuale di traumi in pazienti con diagnosi di sieropositività. Per massimizzare i risultati, i chirurghi dovrebbero essere consapevoli dei rischi sia per i pazienti che per il personale sanitario durante la cura perioperatoria, così come lo storico della letteratura sugli esiti ortopedici e lo stato attuale della gestione dell'HIV.

Fisiopatologia

L'HIV è un virus che codifica il suo RNA ed utilizza la trascrittasi inversa per trascrivere DNA, questo è un processo che si verifica all'interno delle cellule T helper CD4 dell'ospite. L'infezione da HIV diminuisce il numero di cellule T CD4 per via diretta con uccisione virale da parte dei linfociti citotossici CD8 e piropotosi di CD4 infetti, e uccisione virale diretta di cellule T CD4 infette. Col progredire dell'infezione scende il numero di CD4 causando tra le altre cose diverse infezioni opportunistiche. Lo sviluppo dell'antiretrovirale negli ultimi dieci anni ha permesso ai pazienti che si attengono rigorosamente alla cura di mantenere buoni livelli di CD4. La terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) coinvolge un non nucleoside inibitori della trascrittasi inversa, un nucleoside o nucleotide inibitore della trascrittasi inversa, inibitori della proteasi, inibitori della fusione, antagonisti del corecettore delle chemochine 5 e inibitori delle integrasi. Un trattamento iniziale appropriato permette a questi pazienti un tasso di complicanze perioperatorie comparabili alla restante popolazione.

Rischio chirurgico

I rischi connessi al trattamento del paziente HIV positivo si applicano sia ai pazienti che al personale sanitario. Dall'inizio delle precauzioni universali dai Centers for Diseases Controllo e prevenzione (CDC) nel 1987 e all'attuazione della norma precauzionali nel 1995, i casi di acquisizione professionale di infezione da HIV sono stati bassa. Dal 1985 al 2013, il CDC ha documentato 58 casi confermati e 150 possibili casi di infezione da HIV; dal 1999, invece, solo 1 caso è stato registrato. Da definizione, un cosiddetto caso confermato richiede la documentazione che la siero conversione acquisita durante le cure sia associata ad un caso specifico. Ad esempio,

L'unico incidente confermato nel 2008 si è verificato quando un tecnico di laboratorio ha subito una puntura da ago mentre lavorava con una cultura di HIV viva (piuttosto che durante una diretta interazione con il paziente in ambito clinico). Questo calo degli incidenti documentati non minimizza il rischio per i chirurghi durante il trattamento di pazienti sieropositivi. Attualmente non c'è nessuno standard per lo screening HIV preoperatorio nei che devono subire un intervento chirurgico negli Stati Uniti. Si potrebbe concludere che, poiché sono state attuate precauzioni universali per tutti i pazienti, tali informazioni sono superflue. Lo screening HIV preoperatorio fornirebbe un livello di rassicurazione tra gli operatori sanitari e chirurghi. Ci sono considerazioni finanziarie ad esso connesse tuttavia. I costi medi per ogni test rapido, inclusa la consulenza per i pazienti con negatività e per quelli con preliminare positivo sono \$ 48,07 e \$ 64,17 rispettivamente. Nel 2010, circa 5 milioni di interventi chirurgici ortopedici sono stati eseguiti negli Stati Uniti, un aumento previsto corrispondente alla crescita nella popolazione anziana. Con la crescita del numero di interventi chirurgici, test aggiuntivi potrebbero rappresentare un notevole fardello finanziario. Vista la bassissima incidenza di acquisizioni professionali di HIV uno screening universale è per questo poco raccomandato. Le precauzioni valgono per tutti pazienti in cura, indipendentemente dalla loro malattia. I chirurghi dovrebbero sempre prestare attenzione quando si usano oggetti affilati per se stessi, il personale ed i pazienti. Diversi studi hanno riportato il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV da una ferita da ago che coinvolge sangue contaminato approssimativamente dello 0,3%. Il CDC ha identificato quattro fattori che aumentano il rischio di infezione dopo esposizione percutanea: (1) ferita profonda, (2) sangue visibile sul dispositivo che ha causato la lesione, (3) ferita con un ago che era stato posizionato nell'arteria o nella vena del paziente, e (4) malattia terminale correlata all'HIV in un paziente che non stava ricevendo terapia e quindi aveva un'alta carica virale. Pazienti infetti che ricevono regolarmente terapia HAART pongono relativamente a basso rischio di potenziale trasmissione; quando questi pazienti hanno un carica virale non rilevabile al basale, il rischio di trasmissione è basso.

Effetti dell'HIV sui candidati alla chirurgia

Complicanze peri-operatorie:

Dati pubblicati sui rischi perioperatori e complicazioni negli infetti da HIV in ambito ortopedico sono limitati. Data la fisiopatologia della malattia, un chirurgo può aspettarsi persone con immunità compromessa. Sono a maggior rischio di varie complicanze, compresa la guarigione della ferita, infezioni e malunion.

Diversi studi hanno esaminato complicanze dopo l'artroplastica totale nei pazienti con HIV. Naziri et al hanno esaminato retrospettivamente le complicanze nei pazienti con infezione da HIV rispetto ai sieronegativi in un periodo di 12 anni. Con un intervallo di confidenza del 95%, lo studio ha dimostrato che i pazienti con HIV avevano più probabilità di sperimentare gravi complicazioni (rispettivamente 2,9% contro 2,7% dei pazienti non HIV) e complicazioni minori (5,2% contro il 4,8%, rispettivamente). I pazienti sieropositivi avevano anche un marcato aumento della durata della degenza ospedaliera rispetto a quelli senza HIV (4,31 giorni contro 3,83 giorni, rispettivamente).

Complicanze a medio e lungo termine:

Per quanto riguarda i pazienti sieropositivi sottoposti a chirurgia ortopedica, esiste una disparità tra i tassi di infezione nei dati storici e le informazioni pubblicate più di recente. Nel 1991, Hoekman et al hanno riportato un tasso di infezione del 24% in HIV positivi dopo il trattamento per fratture chiuse, una differenza sostanziale rispetto a un'infezione del 4,7%, tasso in quelli senza infezione da HIV. Harrison et al hanno condotto una simile studio prospettico in singolo cieco e segnalato un tasso di infezione del 3,5% nei pazienti HIV positivi, che non era notevolmente diverso dalla percentuale dei pazienti sieronegativi. È interessante notare che in fratture contaminate o aperte, gli autori hanno scoperto che l'incidenza di infezione era sostanzialmente aumentata nei pazienti HIV

positivi rispetto ad HIV negativi (42% contro 11%, rispettivamente). In un'osservazione prospettica a lungo termine sull' gestione delle fratture aperte con impianti ortopedici, Phaff et al hanno concluso che i pazienti con HIV non sono a maggior rischio di sepsi ritardata dopo frattura esposta. I loro risultati si basavano su un follow-up medio di 39 mesi, che è il follow-up pubblicato più lungo per questa popolazione. In un' revisione del 2015 degli interventi chirurgici eseguiti sul femore nei pazienti sieropositivi, Cummins et al hanno riscontrato che le complicazioni non correlavano con stato immunitario, la conta delle cellule CD4 e la carica virale al momento dell'intervento. Tuttavia, altri rapporti contraddicono questi dati. Yoshihara e Yoneoka retrospettivamente hanno analizzato le complicanze ospedaliere tra i pazienti HIV positivi sottoposti a chirurgia spinale. Il loro lavoro metteva in luce che le complicanze neurologiche, respiratorie, cardiache, gastrointestinali, oltre che embolia polmonare e problemi legati alla ferita, avevano un tasso più elevato nei pazienti che erano HIV-positivi rispetto a coloro che erano HIV-negativi (rispettivamente 12,2% e 9,5%). Hanno anche trovato un significativo aumento della durata della degenza ospedaliera dopo l'artroplastica totale dell'anca in sieropositivi (6,6 giorni e 4,2 giorni, rispettivamente). Nel 2015 Zhao et al hanno pubblicato una revisione retrospettiva dei primi risultati di protesi totale d'anca primaria per osteonecrosi. Non c'erano differenze nelle complicanze della ferita, sepsi, mortalità con a follow-up medio di 19,5 mesi.

Lo stato del sistema immunitario di un paziente gioca un ruolo importante nel guarigione della ferita e guarigione della frattura. I pazienti con HIV sono compromessi immunità e spesso hanno carenze nella nutrizione. Stato nutrizionale scarso può aggravare gli effetti dei poveri stato immunitario, ulteriormente compromettente guarigione della ferita e unione della frattura questa popolazione. Paura di infezioni acute o ritardate pazienti con HIV ha inibito i uso della fissazione interna della frattura, che il modo più efficace per ottenere unione ossea.²⁷ Inoltre, l'HIV 'infezione può interferire con l'osso metabolismo attraverso meccanismi che coinvolgono modulazione della necrosi tumorale attore a (TNF- α) superfamiglia, compreso l'attivatore del recettore del nucleare ligando fattore- κ B (NF κ B) (RANKL) e osteoprotegerina (OPG). TNF- α è stato cronicamente sovra regolato Pazienti con infezione da HIV rispetto a pazienti sani.²⁸ Inoltre, esso è stato recentemente dimostrato che il Molecola Dickkopf-1, un inibitore di Molecole osteogeniche nell'osso morfogenico proteine e OPG, è indotto da TNF- α , limitando ulteriormente l'osso metabolismo e guarigione²⁹ (Figura 1). Gli studi hanno studiato il lungo termine esiti di sovraregolazione cronica TNF, producendo due teorie sul meccanismo in gioco. Uno postula che ha elevato il TNF- α prepara il corpo per un infiammatorio risposta a traumi o fratture, promuovere una risposta efficace a guarigione delle fratture con citochine rapide pubblicazione. Al contrario, è stato ipotizzato che aumentasse il TNF- α livelli portano alla desensibilizzazione e compromettere il processo di guarigione.³⁰ Fattore di crescita insulino-simile (IGF). ha avuto un effetto anabolico sulle ossa e coinvolgimento nella guarigione delle fratture.³¹ Uno studio che esamina l'IGF-1 negli infetti da HIV i bambini hanno riscontrato basse concentrazioni della sostanza in associazione con ridotta attenuazione ossea a ecografia, che è stata utilizzata come un correlato alla densità minerale ossea.³¹ Tuttavia, i meccanismi esatti che interrompono i livelli di varie citochine nei pazienti HIV positivi lo sono poco chiaro. Segregare gli effetti dell'infezione da HIV da quelli di un compromesso sistema immunitario, effetti avversi dei farmaci, e una cattiva alimentazione è difficile nel contesto clinico. Harrison et al.²¹ hanno trovato che, rispetto al sieronegativo soggetti di controllo, pazienti sieropositivi ha avuto un aumento della pseudoartrosi della tibia fratture trattate con fissazione esterna; tuttavia, la differenza non lo era statisticamente significativa. Hao et al³² ha pubblicato una serie di casi osservazionali di riduzione aperta e fissazione interna per fratture chiuse degli arti inferiori, con particolare attenzione al sito chirurgico infezione e frattura non consolidati. I loro i risultati suggeriscono che l'infezione da HIV non è correlato a un rischio più elevato di complicanze postoperatorie, tra cui infezione. Tutti i 24 pazienti nel lo studio ha raggiunto l'unione della frattura all'interno 180 giorni dopo l'intervento senza la necessità di revisione; 91,6% di questi i pazienti stavano ricevendo antiretrovirali terapia al momento dell'infortunio. Del 24 pazienti rivisti, un postoperatorio infezione sviluppata in un paziente con

insufficienza renale allo stadio terminale e tipo 2 diabete mellito. Esiste un legame tra l'infezione da HIV, HAART e metabolismo osseo alterato. Un nuovo studio ha valutato l'eccesso di rischio di fratture cliniche nella popolazione HIV. 33 Questo studio caso-controllo ha utilizzato i dati del Danish National Registri del servizio sanitario da confrontare fratture in persone con infezione da HIV con fratture in età e sesso-match pazienti che non sono stati contagiati HIV. I ricercatori hanno trovato un quasi triplice aumento del rischio di frattura complessivamente nei pazienti con infezione da HIV rispetto con pazienti non infetti, con a rischio nove volte maggiore di fratture dell'anca. Il rischio di frattura è aumentato nel corso del primi 2 anni dopo la diagnosi e l'inizio di HAART. Dopo l'inizio della terapia, il tasso ha continuato ad aumentare ma a un ritmo molto più lento. 33 Se questo risultato è correlato all'HIV infezione stessa o all'inizio di HAART è un argomento di dibattito. Un aumento del rischio di osteoporosi e sono state osservate fratture da fragilità nei pazienti HIV positivi, una scoperta attribuita alla riduzione del minerale osseo densità, nonostante la fisiopatologia rimane poco chiaro. Alcune prove suggerisce che il minerale osseo ridotto la densità è correlata sia all'HIV infezione e HAART.

Raccomandazioni perioperatorie

Planning preoperatorio: Con la migliore disponibilità e uso della terapia antiretrovirale nei Stati Uniti, i risultati dei pazienti lo sono miglioramento nella popolazione sieropositiva. Come l'uso di questi efficaci le terapie diventano più coerenti e diffusi, tassi di complicanze associate a emergente ed elettivo interventi ortopedici in questa selezione la popolazione dei pazienti può assomigliare quelle di pazienti non infetti. Il chirurgo deve perseguire diligentemente ottimizzazione preoperatoria, che dovrebbe incorporare un multidisciplinare approccio. Un medico completo lo screening dovrebbe aver luogo, indipendentemente dallo stato di HIV del paziente. Inoltre, i medici dovrebbero prestare attenzione valutare i pazienti con infezione da HIV per condizioni più prevalenti in questa popolazione, compreso quello epatico e disfunzione renale, coronarica arteriopatia, malnutrizione, coagulopatia e pancitopenia, sostanza abusi e una storia di opportunismo infezioni. Pazienti con una storia di polmonite da *Pneumocystis carinii* le infezioni sono ad aumentato rischio intraoperatorio o spontaneo postoperatorio pneumotorace. Persone infette con l'HIV hanno anche un rischio maggiore per malattie polmonari croniche, ma questo potrebbe essere un confusore perché la prevalenza del fumo è maggiore in questo gruppo che in generale popolazione. 35 La funzione immunitaria del paziente dovrebbe essere valutato criticamente per determinare quali interventi preoperatori, se presente, dovrebbe essere utilizzato per ridurre carica virale, compreso l'inizio della terapia nella popolazione naïve al trattamento e determinare se contribuisce alla resistenza ai farmaci o alla scarsa aderenza parametri immunologici scarsi. Cura per quanto riguarda l'attuazione e la tempistica degli interventi dovrebbero essere coordinati con la malattia infettiva del paziente specialista, riconoscendo quel trattamento non migliorerà immediatamente immunologico stato. Inoltre, l'avvio di la terapia antiretrovirale può portare a altre complicazioni, anche varie manifestazioni sistemiche.

Implicazioni perioperatorie:

Come discusso in precedenza, il preoperatorio immunologico e nutrizionale stato di sieropositivo i pazienti dovrebbero essere valutati perché queste condizioni sono state implicate nelle complicanze perioperatorie, compresa la guarigione delle ferite e infezione. Studi di laboratorio di routine dovrebbe includere sangue completo conta, livello di glucosio, funzionalità epatica test, carica virale dell'HIV e metabolismo di base pannello (Tabella 2). Pancitopenia è prevalente nei pazienti con immunosoppressione avanzata. Anti retro virale le terapie dovrebbero essere proseguite nel periodo perioperatorio con poche interruzioni. Questo è particolarmente importante nei pazienti con infezione di epatite B perché potrebbe verificarsi la sospensione dei farmaci in una riacutizzazione dell'epatite. 37 La maggior parte degli studi descritti in questo articolo hanno riferito che postoperatorio i tassi di infezione aumentavano con una diminuzione Conta delle cellule CD4 nei sieropositivi pazienti, anche se la letteratura è finita gli ultimi 5 anni sono stati incoerenti a questo

proposito. Horberg et al.³⁸ lo trovarono una carica virale di ≥ 30.000 copie/ml era associato a un triplice aumento del rischio di complicanze, suggerendo che la soppressione virale dovrebbe essere esplorato. Inoltre, Davison et al.³⁹ hanno riscontrato che specifici fattori di rischio, compreso un conteggio assoluto di CD4 ≥ 200 cellule/cc³ e una carica virale di ≥ 10.000 copie/mL, ha aumentato il rischio di complicanze postoperatorie e che i pazienti con cellule CD4 più elevate conteggi e una minore carica virale sperimentata complicanze postoperatorie simili a quelli della popolazione generale. Nei pazienti con infezione da HIV, stato generale di salute e nutrizionale (definito come livello di albumina $\geq 2,5$ g/dL) è stato un predittore più affidabile di scarso esito chirurgico rispetto alla conta delle cellule CD4 o alla carica virale.⁴⁰ Un antibiotico perioperatorio standard il regime dovrebbe essere mantenuto perché nessuna letteratura supporta la deviazione dalla norma attuale di cura; tuttavia, i pazienti che assumono trimetoprim/sulfametossazolo per profilassi di Pneumocystis jirovecii la polmonite dovrebbe mantenere il loro dose regolare. Alternative parenterali dovrebbe essere preso in considerazione per la profilassi gestione delle infezioni opportunistiche quando esteso a zero per lo stato del sistema operativo è previsto.

Cure post-op:

Ritardata guarigione, infezione della ferita, non unione e altre complicazioni si verificano più frequentemente nei pazienti con immunosoppressione avanzata, scarsa nutrizione, neutropenia e un alto virale caricare. Inoltre, l'infezione da HIV era identificato come fattore di rischio per il non pianificato ricovero postoperatorio a un critica unità di cura per ventilazione meccanica.⁴¹ Anche i pazienti con infezione da HIV sono a aumentato rischio di trombo embolia complicazioni legate alla loro ipercoagulabilità. Nel 2011 Bibas et al.³⁶ ha scoperto che i pazienti sieropositivi avevano un rischio venoso da 2 a 10 volte maggiore trombosi rispetto al generale popolazione della stessa età. Fattori di rischio con l'associazione più forte erano bassi il numero di cellule CD4, la proteina S carenza e carenza di proteina C. Mobilizzazione postoperatoria precoce dovrebbe essere implementato quando medicamente possibile ridurre al minimo il rischio di questi complicazioni. In accordo con norme e linee guida nazionali, deve essere presa in considerazione una profilassi tromboembolica più aggressiva questi pazienti a causa della loro ipercoagulabilità stato. Anche i medici devono essere attenti manifestazioni e complicazioni uniche in relazione a condizioni associate all'HIV. Pazienti con una storia di o un polmonite attiva da Pneumocystis carinii infezioni sono a maggior rischio di pneumotorace spontaneo. Aggiuntivo i fattori di rischio includono una cistica lesione su una radiografia del torace e il uso della ventilazione meccanica: fattoriche deve essere considerato nell'ambiente di dispnea acuta postoperatoria.⁴² Il controllo del dolore postoperatorio può essere impegnativo nei pazienti con una storia di abuso di sostanze. Tuttavia, standard valutazione e trattamento del dolore dovrebbe essere seguito. Nei pazienti che ricevono metadone sostituzione o in quelli con uso a lungo termine di oppiacei, consultazione con uno specialista in terapia del dolore può essere considerato. Come notato in precedenza, lo stato nutrizionale gioca un ruolo importante nella ferita guarigione e immunocompetenza. Pertanto, è necessario prestare attenzione all'assunzione orale postoperatoria, che dovrebbe essere integrato secondo necessità, con consulenza nutrizionale quando necessario. I pazienti HIV positivi possono sviluppare un tordo opportunistica infezione a causa di stress o an lesioni e/o interventi chirurgici. Questi pazienti può avere dolore con il consumo orale e nutrizione orale limitata assunzione, complicando ulteriormente la loro decorso postoperatorio. In uno studio retrospettivo del 2015 sugli Stati Uniti veterani, il postoperatorio di 30 giorni la mortalità era più alta in 1.641 infetti da HIV pazienti rispetto a 3.282 controllo corrispondente alla procedura, non infetto soggetti (3,4% contro 1,6%, rispettivamente).⁴³ Cella CD4 inferiore i conteggi sono stati associati a più alti mortalità, sebbene la mortalità differenza tra sieropositivo e i pazienti non infetti persistevano in tutti Strati di conteggio delle cellule CD4.

Conclusioni

In questa era di potente antiretrovirale terapia, hanno i pazienti con infezione da HIV risultati migliori, con l'aspettativa di vita quasi uguale a quello del generale popolazione. La nostra comprensione del effetto dell'HIV sulla risposta del paziente al trattamento così come a breve termine e esiti a lungo termine in terapia intensiva anche l'impostazione è migliorata. Entrambi urgenti e procedure chirurgiche ortopediche elettive sono spesso di routine nei sieropositivi paziente. Revisione della corrente gestione e analisi dello stato dell'HIV della letteratura storica e attuale su i risultati ortopedici aiutano il medico nella determinazione degli standard di trattamento per il processo decisionale. Ortopedico i medici dovrebbero familiarizzare con gli aspetti unici del perioperatorio cura del paziente sieropositivo popolazione per massimizzare clinica e esiti chirurgici.

Bibliografia:

- Lin CA, Takemoto S, Kandemir U, Kuo AC Mid-Term Outcomes in HIV-positive patients After Primary Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29:277-282
- Pan G, Yang Z, Ballinger SW, McDonald JM Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1068:297-308
- Hoekman P, van de Perre P, Nelissen J, Increased frequency of infection after open reduction of fractures in patients who are seropositive for human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:675-9
- Richardson J, Hill AM, Johnston CJ, et al. Fracture healing in HIV-positive populations. *J Bone Joint Surg Br.* 2008Aug;90(8):988-94. doi: 10.1302/0301-620X.90B8.20861. Review. PubMed PMID:18669951
- Lin CA, Kuo AC, Takemoto S Comorbidities and perioperative complications in HIV-positive patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *JBJS* 2013; 95(11):1028-1036
- Snir N, Wolfson TS, Schwarzkopf R, et al. Outcomes of total hip arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients *J Arthroplasty* 2014 29:157-161
- Harrison WJ, Lewis CP, Lavy CB Wound healing after implant surgery in HIV positive patients. *J bone Joint Surg Br* 2002;84(6):802-806.
- Li X, Zhang Q, Zhao C, et al. Healing status of surgical incisions in human immunodeficiency virus-positive patients with fractures. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Sep 9;94(33):2589-92. Chinese. PubMed PMID: 25511490