

肿瘤相关VTE的抗凝治疗现状

广州医科大学附属第一医院血液科 谭获

内容提要

1

为什么要关注肿瘤相关VTE?

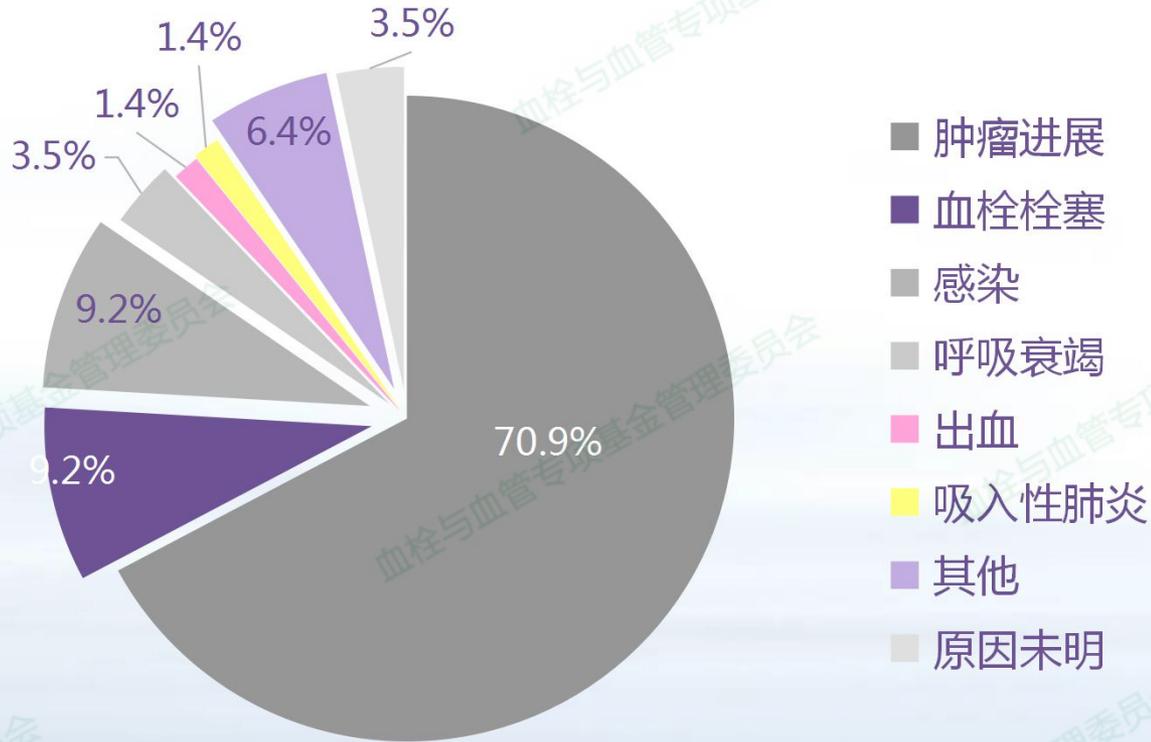
2

肿瘤相关VTE的临床特点

3

肿瘤相关VTE的抗凝治疗现状

VTE是肿瘤患者第二大死亡原因



美国一项前瞻性观察研究，纳入4466例接受化疗的肿瘤患者，中位随访75天，其中141例患者在随访期间死亡，评估接受化疗的肿瘤患者的死亡原因

肿瘤相关VTE患者死亡风险增加**30倍**

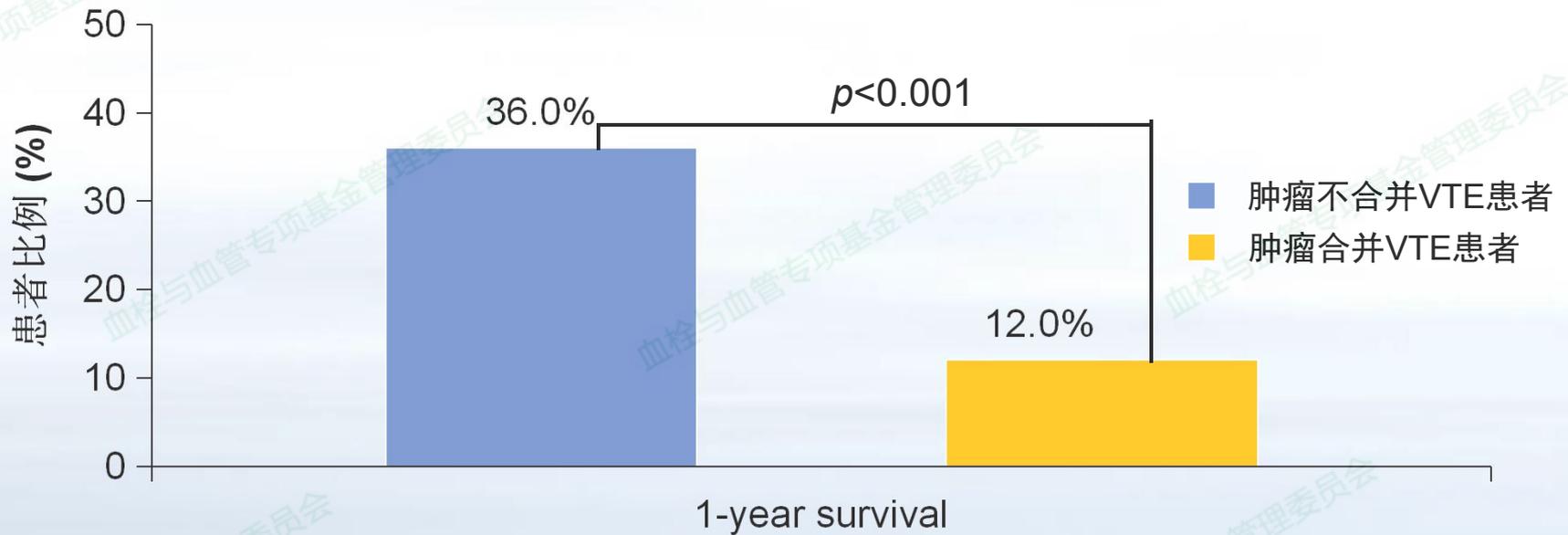


Tromsø 研究：1994-1995年纳入26727例受试人群，25983例随访至2007年9月，1751例发展为肿瘤，417发展为VTE，评估肿瘤和/或VTE对患者死亡率的影响

*校正因素包括年龄、BMI、吸烟、自我报告的糖尿病、使用雌激素(女性)

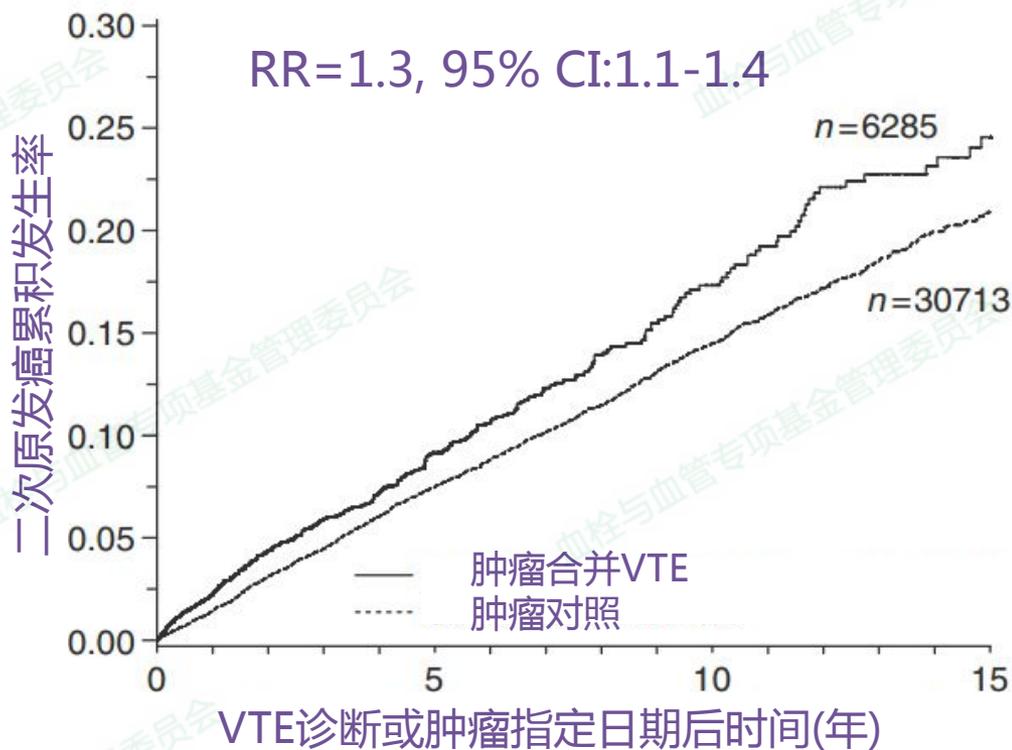
合并VTE的肿瘤患者 远处转移更多，1年生存率更低

- ◆ 诊断肿瘤的同时，如果同时发现合并有VTE，其远处转移发生率更高，1年生存率更低



丹麦注册研究，共纳入6668例患者，比较肿瘤合并DVT患者与肿瘤不合并DVT患者远处转移和1年生存率。结果显示：远处转移发生率在肿瘤合并DVT患者中更常见（44% vs 35.1%，OR 1.26；95% CI 1.13–1.40）；肿瘤合并DVT患者生存率更差（12% vs 36%； $p < 0.001$ ）

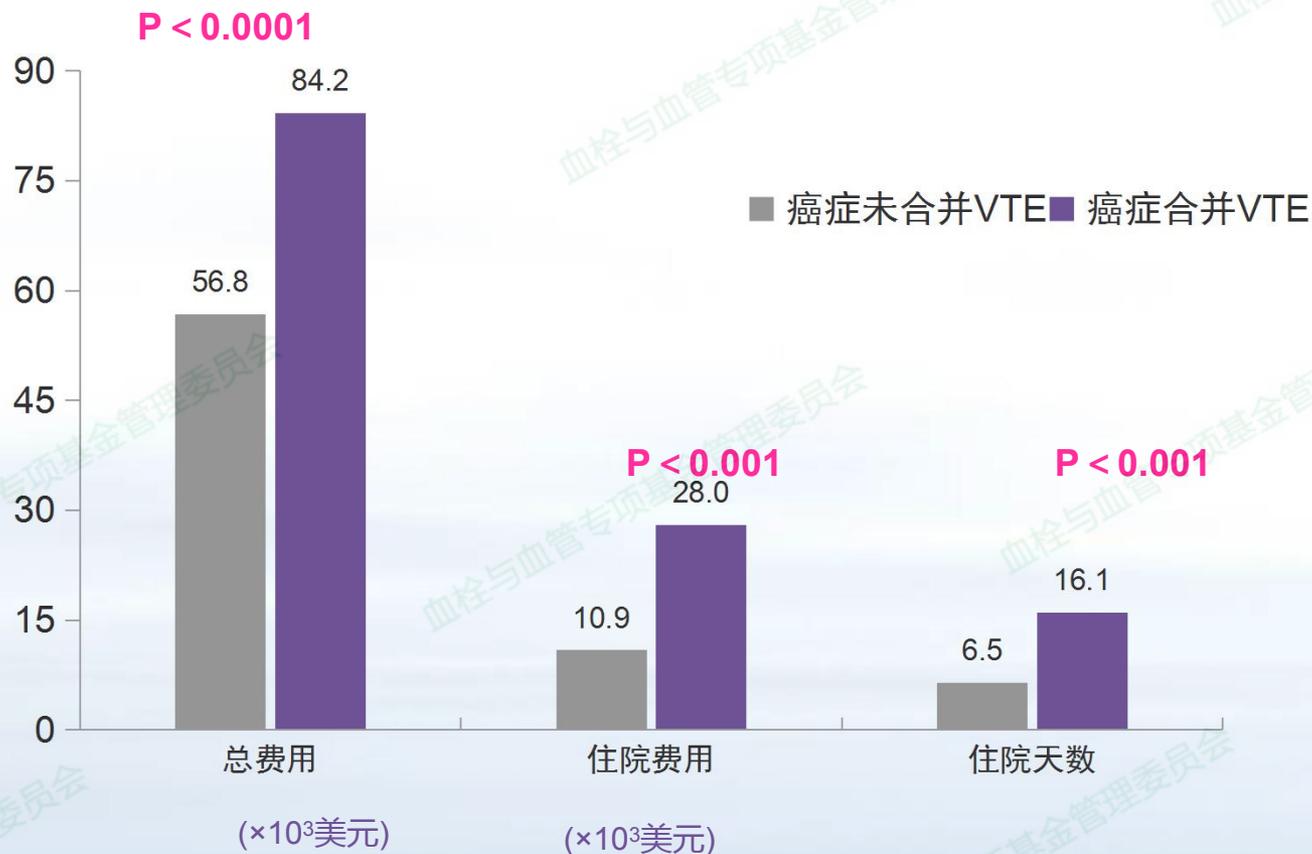
合并VTE的肿瘤患者 二次原发癌发生风险升高



- 肿瘤诊断后发生VTE事件时间在1年以内，二次原发癌风险与对照组相当，RR=1.0(95% CI 0.9– 1.3).
- 肿瘤诊断后发生VTE事件时间在1年以上，显著增加二次原发癌风险**40%**，RR=1.4(95% CI 1.2–1.7).

纳入6285例肿瘤合并VTE发作的患者，30713例肿瘤不合并VTE患者为对照组。
评估VTE是否增加二次原发癌发生风险

肿瘤合并VTE患者 住院天数和经济负担显著升高



美国一项病例对照研究调查结果显示：

肿瘤合并VTE患者年平均医疗费用较非VTE肿瘤患者高50%(其中住院费用占总费用的62%)，住院费用和住院时间为非VTE患者的2.5倍

1. Levitan N, et al. Medicine. 1999;78(5):285-291..
2. Kourlaba G, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jan;26(1):13-31.

内容提要

1

为什么要关注肿瘤相关VTE?

2

肿瘤相关VTE的临床特点

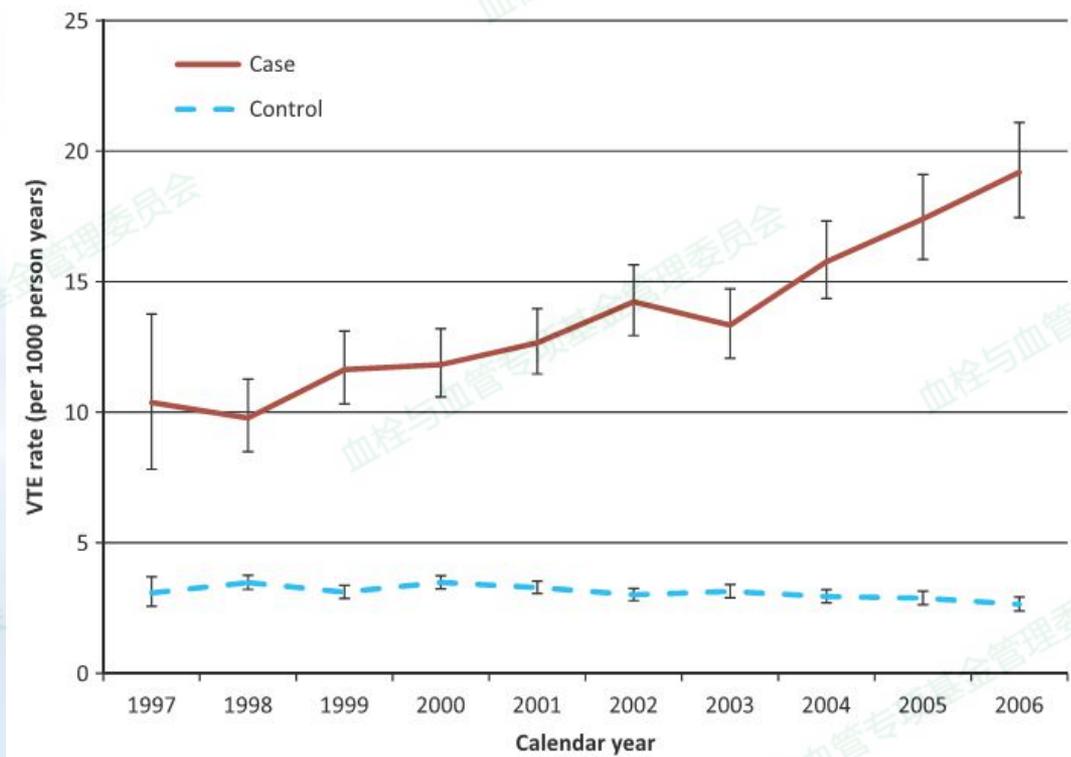
3

肿瘤相关VTE的抗凝治疗现状

肿瘤相关VTE的发病率呈逐年上升趋势

一项来自欧美的统计数据表明，肿瘤相关VTE发病率高，并呈逐年上升趋势

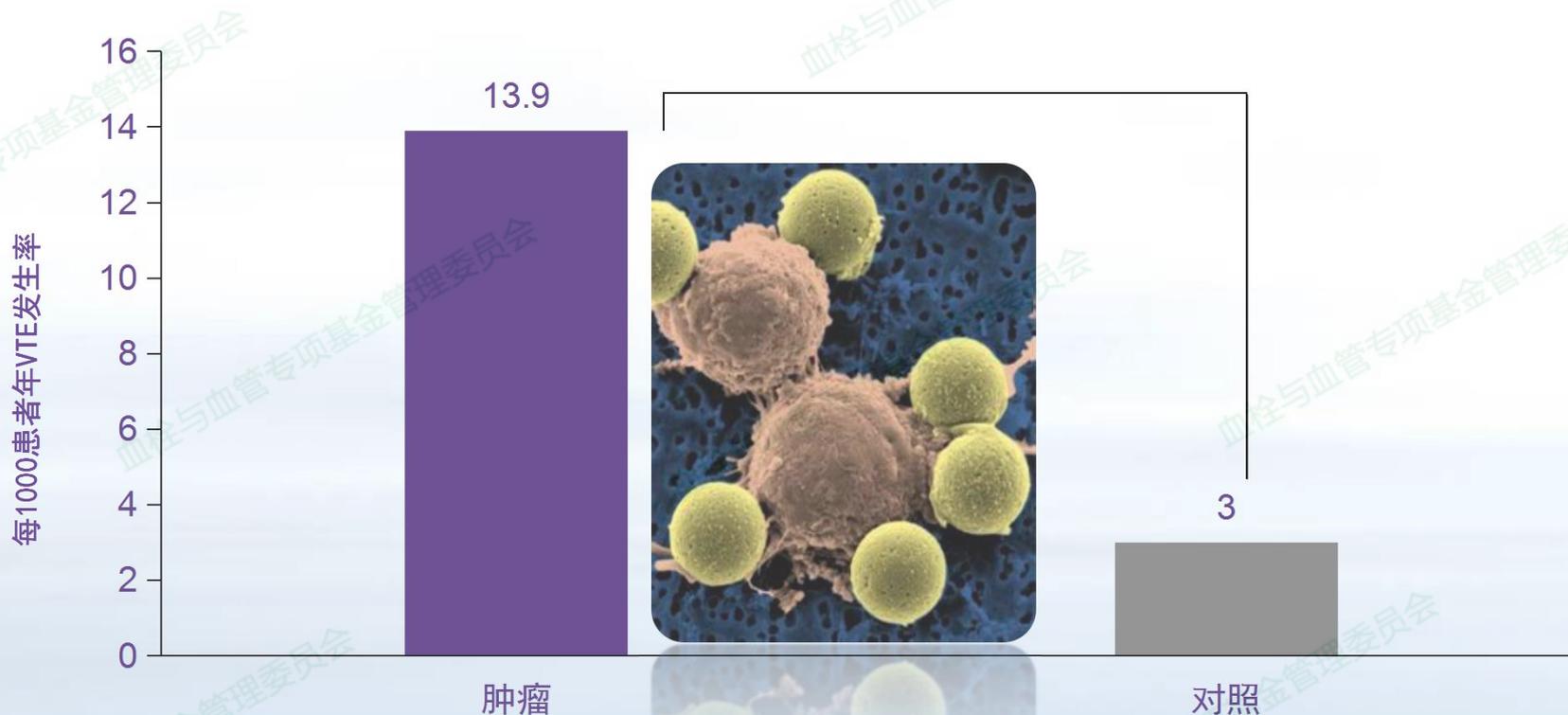
肿瘤患者VTE绝对发病率为13.9/1000患者年



纳入83,203例恶性肿瘤患者和577,207例普通人群为对照组，随访至发生VTE事件，平均随访为2年，评估肿瘤患者VTE发病率及危险因素。

肿瘤患者VTE发病风险是非肿瘤患者近5倍

HR=4.7*
(95%CI 4.5-4.9)



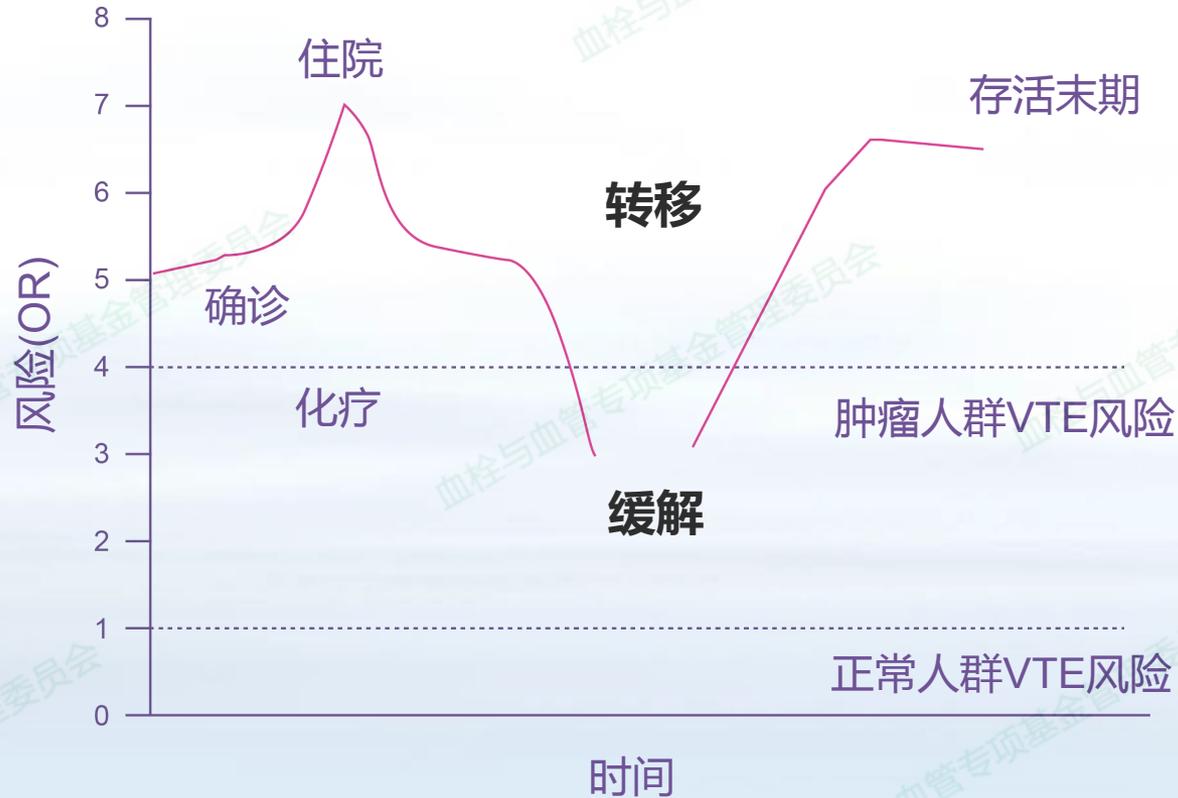
纳入83,203例恶性肿瘤患者和577,207例普通人群为对照组，随访至发生VTE事件，平均随访为2年，评估肿瘤患者VTE发病率及危险因素。

*校正年龄、性别和发病年份

Walker AJ, et al. Eur J Cancer. 2013;49(6):1404-13.

肿瘤患者VTE风险在不同疾病时期有不同特点

肿瘤患者自然病程进展过程中，DVT/PE风险不同



1. Rao et al., in Cancer-Associated Thrombosis. (Khorana and Francis, Eds) 2007

临床中多种恶性肿瘤均与VTE密切相关

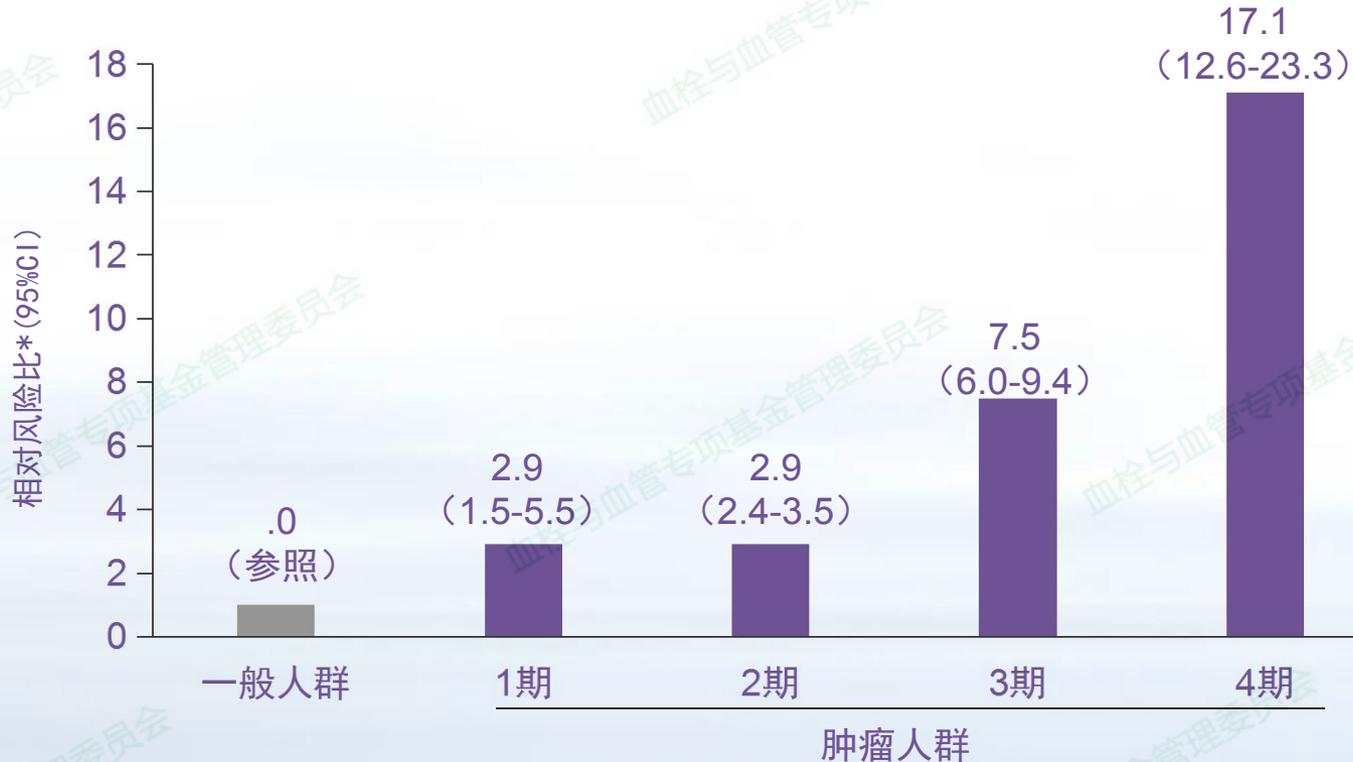
VTE发病率最高的10种恶性肿瘤



合并VTE的恶性肿瘤中占比最高的10种



肿瘤分期越晚的患者VTE风险越高



纳入1997 – 2005年间丹麦肿瘤登记中心和丹麦国家注册的病人的人群：40 994例肿瘤患者，204970对照组。肿瘤预测VTE亚组最长随访6年。

*校正风险包括心梗、心衰、外周血管疾病、慢性阻塞性肺病、炎症性肠病、消化道溃疡疾病、肝病、肾病、糖尿病、肥胖、急性胰腺炎、酗酒和高血压

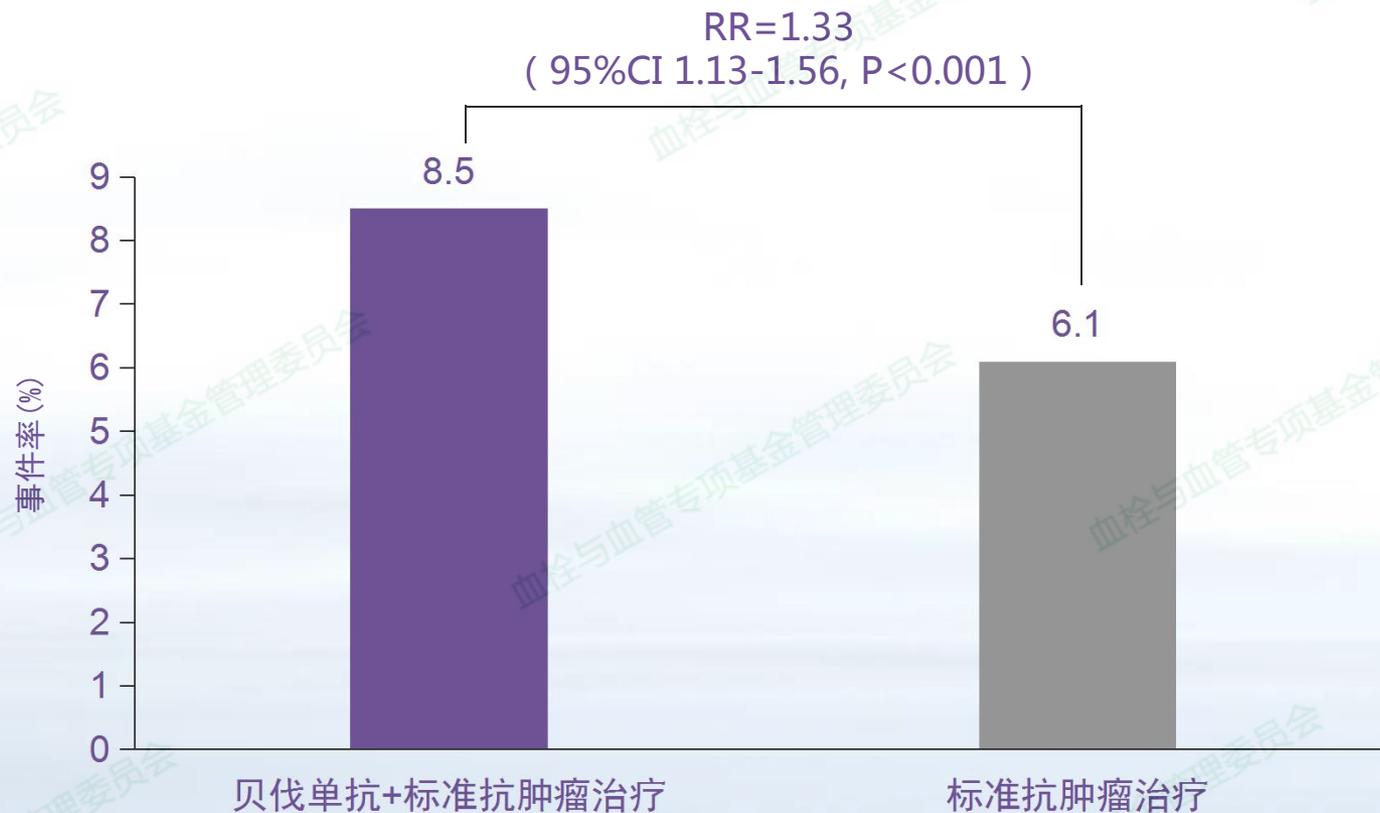
化疗可使肿瘤患者VTE风险成倍增加



纳入1997 – 2005年间丹麦肿瘤登记中心和丹麦国家注册的病人的人群：40 994例肿瘤患者， 204970对照组。肿瘤预测VTE亚组最长随访6年。

*校正风险包括心梗、心衰、外周血管疾病、慢性阻塞性肺病、炎症性肠病、消化道溃疡疾病、肝病、肾病、糖尿病、肥胖、急性胰腺炎、酗酒和高血压

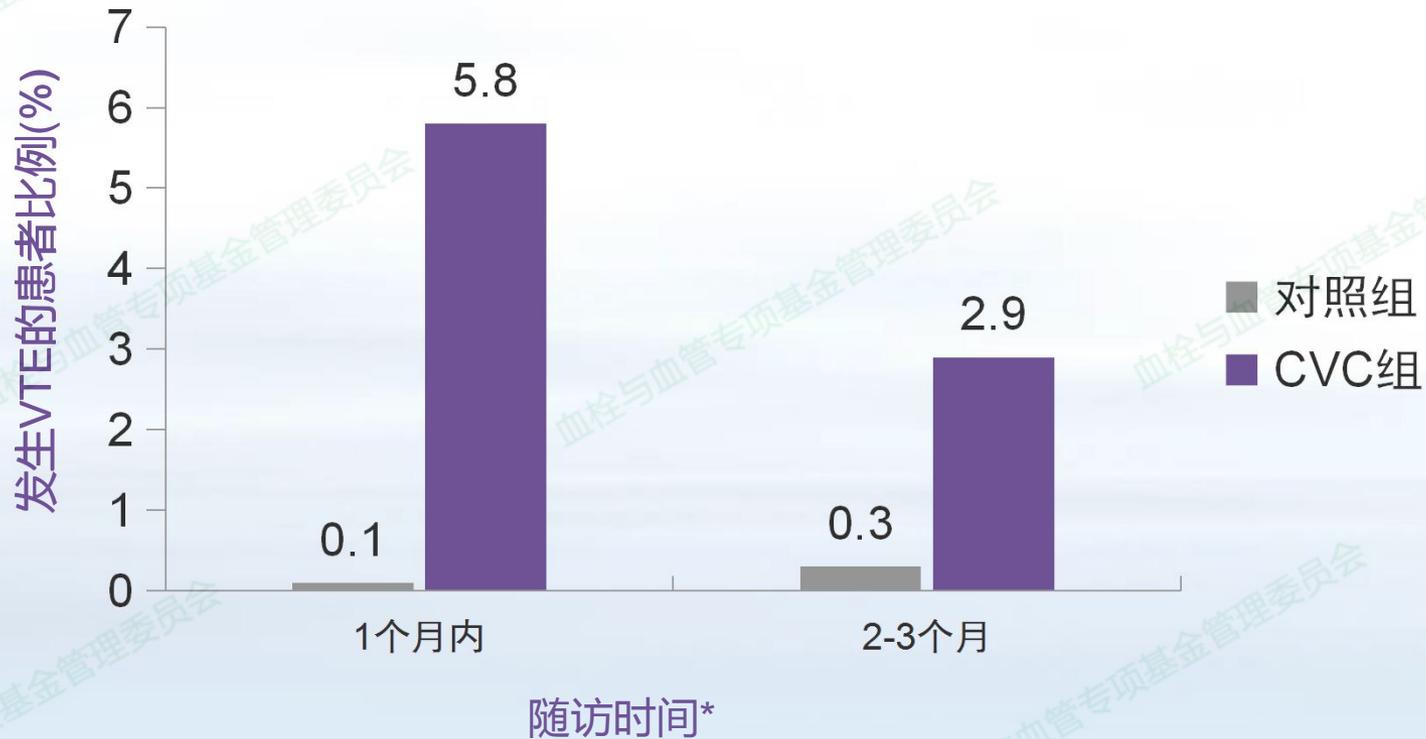
荟萃分析：在标准抗肿瘤治疗基础上，加用抗血管生成药物进一步显著增加VTE风险



荟萃分析：15项随机、对照研究，包括7956例肿瘤患者，评估在标准抗肿瘤治疗增加抗血管生成药物(贝伐单抗)对VTE的影响

接受CVC的肿瘤患者VTE发生率更高

206例接受CVC和1030例未接受CVC的淋巴瘤患者，1-30d随访CVC组和对照组并发VTE的患者比例为**5.8% vs 0.1%**；61-90d随访CVC组和对照组并发VTE的患者比例为**2.9% vs 0.3%**(OR : 6.67 ; 95% CI : 1.18,28.09)



*随访从淋巴瘤确诊90天后开始
CVC：中心静脉置管

2015 NCCN指南：肿瘤相关VTE的危险因素

一般性危险因素	<ul style="list-style-type: none">• 进展期肿瘤• 晚期肿瘤• 危险更高的癌症类型：脑瘤、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、妇科癌症、肺癌、淋巴瘤、骨髓增生性肿瘤、肾癌、转移性癌症• 局部大面积淋巴结病变伴外部血管压迫• 家族性和（或）获得性高凝状态（包括妊娠）• 内科合并症：感染、肾病、肺病、充血性心力衰竭、动脉血栓栓塞症• 体力状态差• 高龄
门诊化疗高风险患者包含因素	<ul style="list-style-type: none">• 进展期肿瘤：胃癌、胰腺癌、肺癌、淋巴瘤、妇科癌症、膀胱癌和睾丸癌• 化疗前血小板计数$>300 \times 10^9/L$• 化疗前白细胞计数$>10 \times 10^9/L$• 血红蛋白$<100g/L$• 使用促红细胞生成素(EPO)• 体重指数$\geq 35kg/m^2$• 曾患VTE
治疗相关性危险因素	<ul style="list-style-type: none">• 大型手术• 中心静脉插管/外周静脉插管• 化疗，特别是使用贝伐单抗；沙利度胺和（或）来那度胺加高剂量地塞米松• 外源性雌激素复合物：激素替代治疗（HRT）；避孕药；他莫昔芬/雷洛昔芬；己烯雌酚；
可调整的危险因素	<ul style="list-style-type: none">• 吸烟；肥胖；活动水平和（或）运动量

2013 ASCO指南：肿瘤相关VTE的危险因素

肿瘤相关危险因素	治疗相关危险因素	患者相关危险因素	生物指标
<ul style="list-style-type: none"> • 原发癌部位 • 肿瘤分级(转移, 晚期) • 肿瘤组织学(腺癌比鳞状细胞癌高) • 初步诊断后(前3 - 6个月风险最高) 	<ul style="list-style-type: none"> • 化疗 • 抗血管生成药物：沙利度胺、来那度胺 • 激素疗法 • 使用EPO • 输血 • 中央静脉导管 • 放疗 • 手术>60分钟 	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄>65岁 • 美国黑人 • 女性结肠癌 • 合并症：感染、肾脏疾病、肺部疾病、血栓病史 • 肥胖 • VTE史 • 预防血栓形成功能降低 • 遗传性凝血突变 	<ul style="list-style-type: none"> • 化疗前血小板计数 $>300 \times 10^9/L$ • 化疗前白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ • 血红蛋白 $<100g/L$

内容提要

1

为什么要关注肿瘤相关VTE?

2

肿瘤相关VTE的临床特点

3

肿瘤相关VTE的抗凝治疗现状

指南推荐的肿瘤患者VTE风险评估量表

评估模型	ESMO 2011	ASCO 2013	NCCN 2015	CSCO 2015
Khorana评分	✓	✓	✓	✓
Caprini评分	—	—	—	✓

ESMO：欧洲肿瘤内科学会；ASCO：美国临床肿瘤学会；NCCN：美国国家综合癌症网络；CSCO：中国临床肿瘤学会

Mandala M, et al. Annals of Oncology. 2011;22 (Supplement 6): vi85-vi92

Lyman GH, et al. J Clin Oncol. 2013;31:2189-2204

Lyman GH, et al. J Clin Oncol. 2015;33(6):654-6.

Streiff MB, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(9):1079-95.

中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤与血栓专家共识委员会.中国肿瘤临床.2015;42(20):979-991.

肿瘤患者Khorana VTE风险评估模型

Khorana VTE风险评估模型			评分
肿瘤位置			
非常高风险(胃、胰腺)			2
高风险(肺、淋巴瘤、妇科、膀胱、睾丸)			1
化疗前血小板 $\geq 350 \times 10^9/L$			1
血红蛋白水平 $< 100g/dl$ 或使用促红细胞生成素			1
化疗前白细胞 $\geq 11 \times 10^9/L$			1
体重指数 $\geq 35kg/m^2$			1
危险分层	低危	中危	高危
合计评分	0	1-2	≥ 3

Streiff MB, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2015 Sep;13(9):1079-95.

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤与血栓专家共识委员会. 中国肿瘤临床. 2015 ; 42(20) : 979-991

Lyman GH, et al. J Clin Oncol .2013;31:2189-2204

Mandala M, et al. Annals of Oncology. 2011;22 (Supplement 6): vi85-vi92

2015 CSCO推荐Caprini评分评估DVT风险

评分	病史	实验室检查	手术
1	41~60岁;体重指数>25;不明原因死产,习惯性流产(≥3次),早产伴有新生儿毒血症或发育受限;妊娠期或产后(1个月内);口服避孕药或激素替代治疗;卧床的内科患者;炎症性肠病史;下肢水肿;静脉曲张;严重的肺部疾病,含肺炎(1个月内);肺功能异常,慢性阻塞性肺疾病;急性心肌梗死;充血性心力衰竭(1个月内);败血症(1个月内);大手术史(1个月内);其他高危因素		计划小手术
2	60~75岁;石膏固定(1个月内);需要卧床>3 d;既往或现患恶性肿瘤		
3	≥75岁;深静脉血栓或肺栓塞史;血栓家族病史;肝素诱导的血小板减少症(HIT);未列出的先天或后天血栓形成	抗心磷脂抗体阳性;凝血酶原 20210A 阳性;Vleiden 因子阳性;狼疮抗凝物阳性;血清同型半胱氨酸升高	中心静脉置管;腹腔镜手术(>45 min);大手术(>45 min);关节镜手术
4	脑卒中或急性脊髓损伤(瘫痪)(1个月内)		择期下肢关节置换术;髌关节、骨盆或下肢骨折;多发性创伤(1个月内)

Caprini评分及相应的预防建议

2-3分:间歇性气囊加压装置;

3-4分:间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,Xa因子抑制剂;

5-8分:间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,Xa因子抑制剂7~10d;

>8分:间歇性气囊加压装置;普通肝素,低分子肝素,Xa因子抑制剂30d.

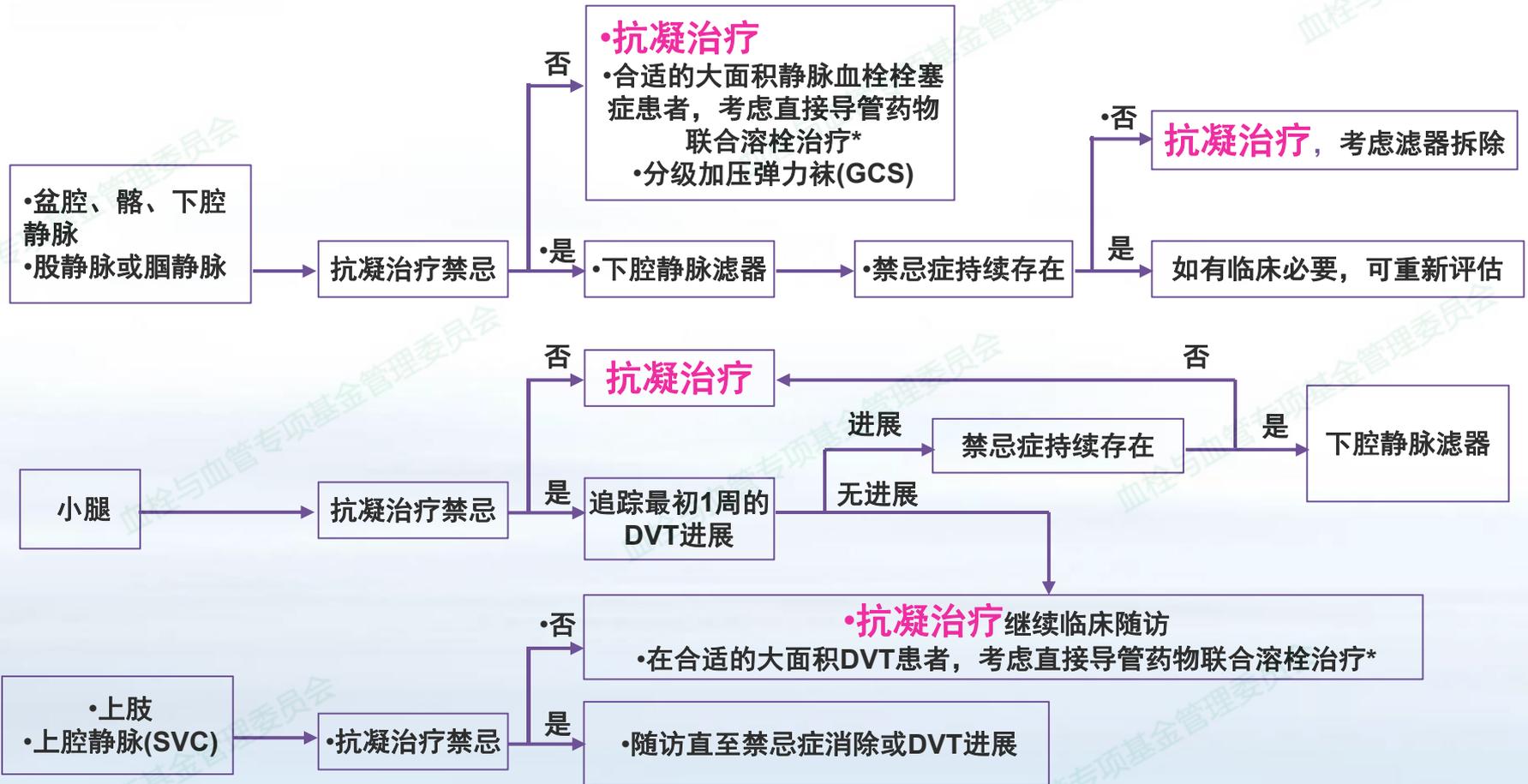
指南推荐非抗凝禁忌的所有住院患者及门诊高危患者进行预防性抗凝治疗

类型	非抗凝禁忌患者采用预防性抗凝治疗			
	ESMO 2011	ASCO 2013	NCCN 2015	CSCO 2015
住院患者	✓	✓	✓	✓
肿瘤外科手术	✓ (术后1个月*)	✓ (术后4周*)	✓ (术后4周*)	✓ (术后4周*)
出院后或 门诊患者				
沙利度胺或来那度胺治疗 的多发性骨髓瘤患者	✓	✓ #	✓ #	✓ #
Khorana ≥ 3分的高危患者	✓	✓	✓	✓
Caprini ≥ 3分的高危患者	—	—	—	✓

*尤其高风险的腹部或盆腔肿瘤手术患者；#接受沙利度胺/来那度胺治疗的患者且包括高剂量地塞米松（≥480mg/月），或阿霉素或多个药物联合化疗的多发性骨髓瘤患者，或伴有2个或以上独立风险因素的骨髓瘤患者

Mandala M, et al. Annals of Oncology. 2011;22 (Supplement 6): vi85–vi92
 Lyman GH, et al. J Clin Oncol. 2013;31:2189-2204
 Streiff MB, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(9):1079-95.
 中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤与血栓专家共识委员会.中国肿瘤临床.2015;42(20):979-991.

CSCO推荐的DVT治疗策略



*导管直接溶栓治疗的标准治疗方案包括尿激酶（12~18）万U/h，重组阿替普酶（rtPA）0.5~1.0mg/h，重组瑞替普酶0.25~0.75U/h或替奈普酶0.25~0.50mg/h。DVT治疗疗程至少3~6个月，PE至少6~12个月。若发生导管相关血栓，则须在导管放置期内持续抗凝，推荐抗凝期至少3个月

国外指南关于肿瘤相关VTE的治疗推荐

指南

肿瘤相关VTE的重要治疗推荐

2015
NCCN

- 抗凝疗程至少**3个月**
- 对于非导管相关的VTE，如癌症处于活动状态、治疗中或复发的危险因素持续存在时，推荐**无限期抗凝治疗**
- 对于导管相关的VTE，抗凝疗程与导管放置期相同。推荐总体治疗疗程**至少3个月**。

2014
ASCO

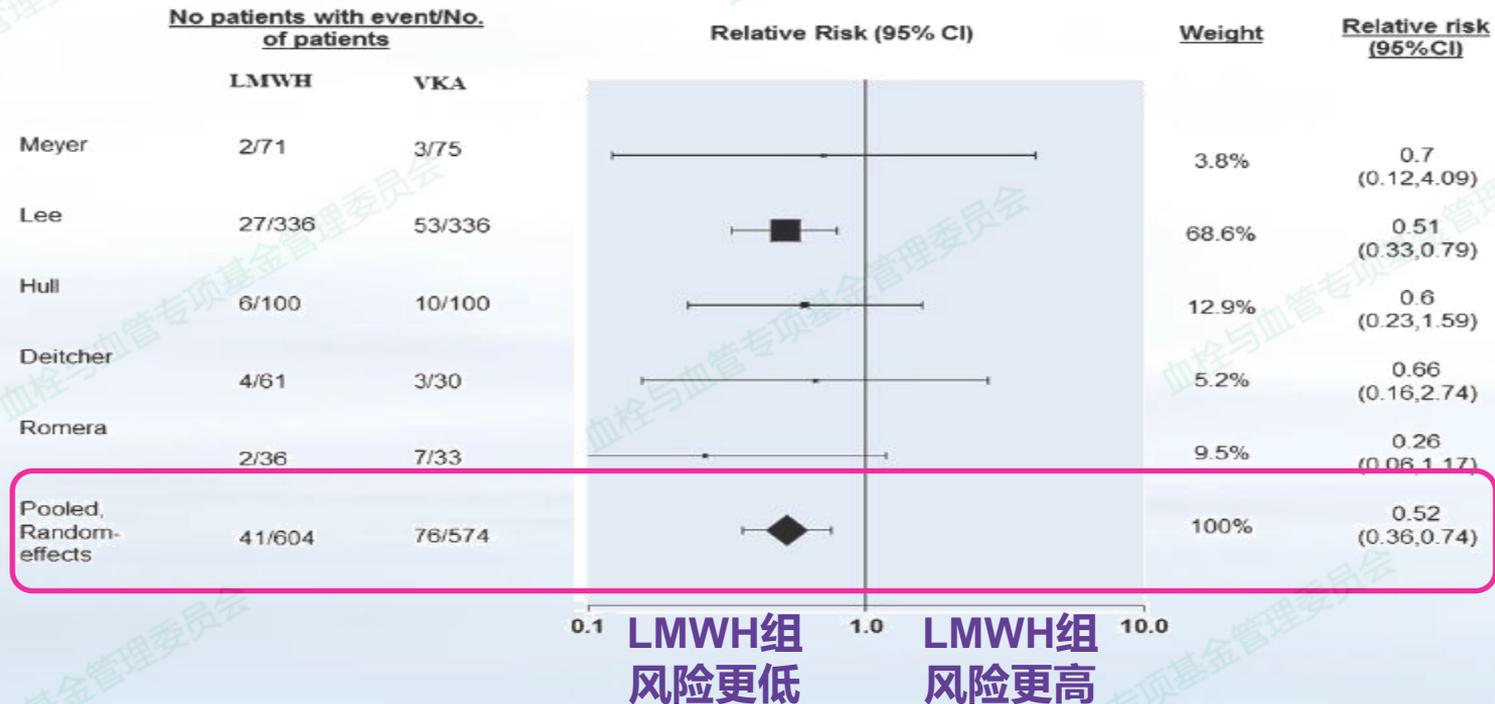
- 确诊DVT或肺栓塞的患者推荐采用抗凝药物治疗最初的5-10天以及长期至少**6个月**的二级预防。

2011
ESMO

- VTE治疗的目的是预防致死性肺栓塞、预防VTE复发、预防长期VTE和肺栓塞并发症（例如血栓后综合征，慢性栓塞性肺动脉高压）
- 抗凝治疗预防VTE复发的**最佳疗程尚未明确**

荟萃分析：与VKA相比，LMWH显著降低癌症伴VTE患者的VTE复发风险

对比较LMWH与VKA用于肿瘤伴VTE患者疗效和安全性的研究进行荟萃分析，结果显示：
LMWH较VKA使VTE复发风险降低48%(RR 0.52[95% CI 0.36-0.74])



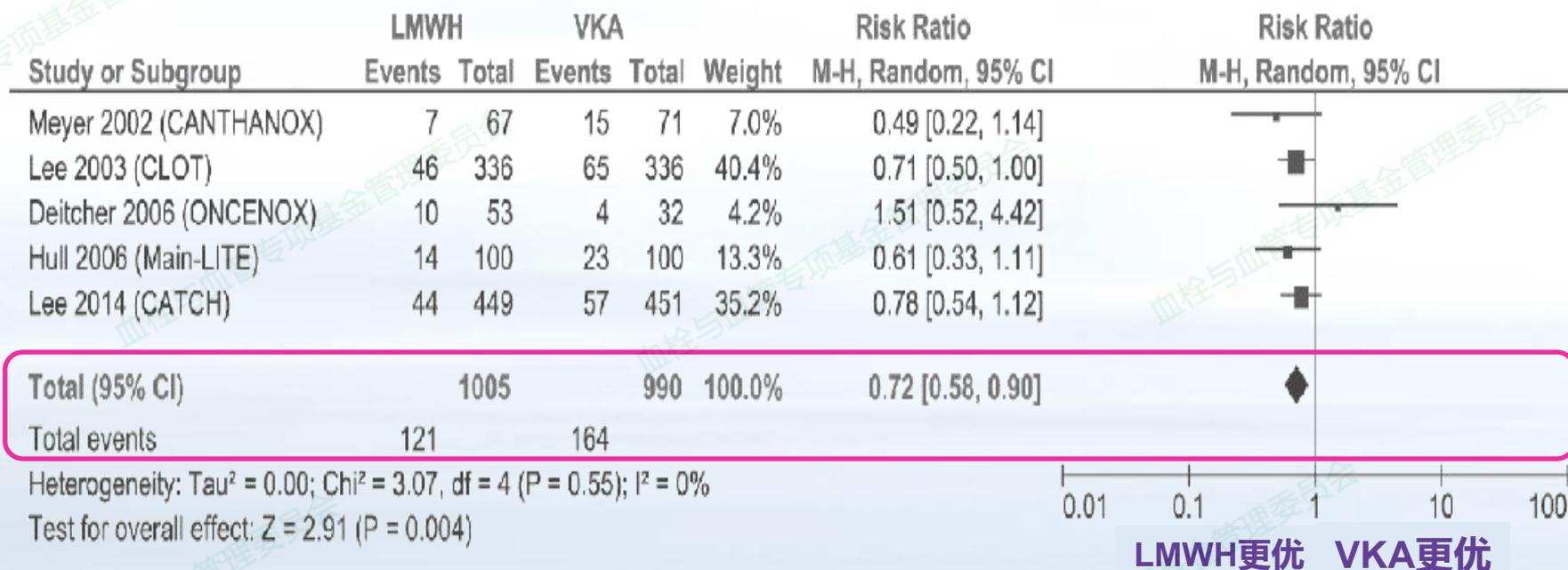
9个RCT，2310例患者在此荟萃分析中

VKA: vitamin K antagonist

荟萃分析：

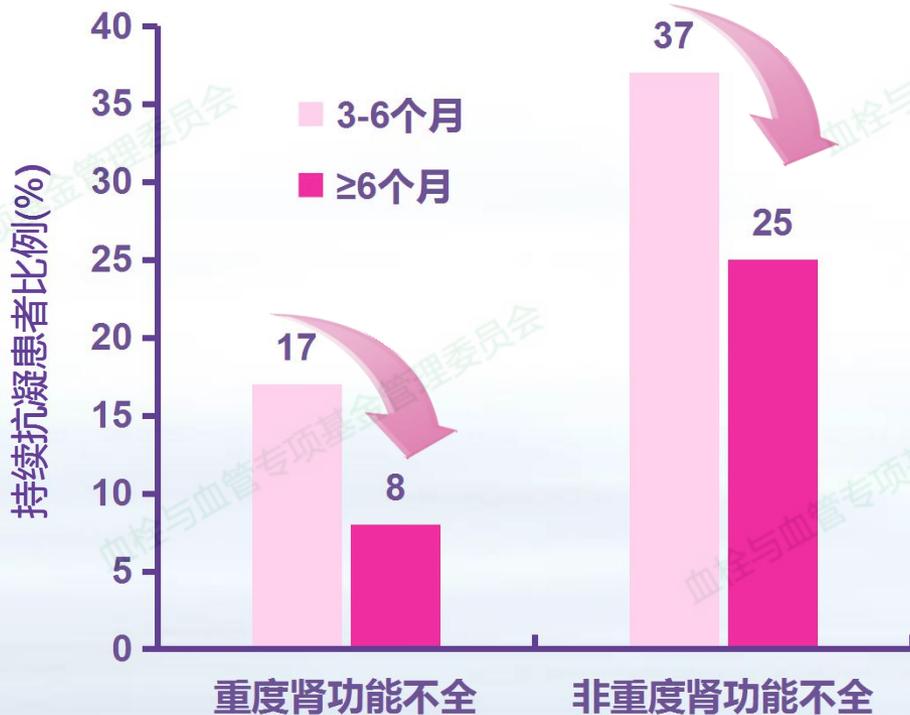
LMWH用于癌症伴VTE患者获益优于VKA

对直接比较LMWH与VKA用于癌症伴VTE患者疗效和安全性的研究进行荟萃分析，
结果显示：LMWH较VKA使VTE复发和大出血复合事件风险降低28%



一项荟萃分析纳入5项研究的癌症伴VTE患者，比较LMWH与VKA治疗癌症伴VTE患者的疗效和安全性，主要终点为VTE复发和大出血复合事件

然而，LMWH的长期依从性不理想



- 结果显示：总体依从性为59% (295/500)，起始10天内，抗凝依从性高达98%，但随着时间延长，抗凝患者的比例逐渐降低（详见左图）
- 药物疗效、经济成本及生活质量是导致患者不愿接受LMWH长期治疗的主要原因，因此，临床实践中常处方LMWH桥接华法林进行长期抗凝治疗

CARMEN是一项横断面观察性研究，纳入47个中心的500例癌症合并VTE住院患者，其中转移性肿瘤患者占64%，胃肠道肿瘤占25%，妇科肿瘤占23%，肺癌占21%，血液肿瘤14%，泌尿系统肿瘤10%，其他部位肿瘤8%；评估癌症合并VTE患者是否依从指南接受合理的抗凝治疗；依从性好定义为起始10天注射LMWH肝素抗凝治疗，并且使用LMWH长期抗凝治疗超过3个月。重度肾功能不全患者使用VKA抗凝。

ACCP9指南：NOAC在肿瘤相关VTE抗凝治疗前景

3.3.2. In patients with DVT of the leg and cancer, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B). In patients with DVT and cancer who are not treated with LMWH, we suggest VKA over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2B).

Remarks (3.3.1-3.3.2): Choice of treatment in patients with and without cancer is sensitive to the individual patient's tolerance for daily injections, need for laboratory monitoring, and treatment costs.

LMWH, rivaroxaban, and dabigatran are retained in patients with renal impairment, whereas this is not a concern with VKA.

Treatment of VTE with dabigatran or rivaroxaban, in addition to being less burdensome to patients, may prove to be associated with better clinical outcomes than VKA and LMWH therapy. When these guidelines were being prepared (October 2011), postmarketing studies of safety were not available. Given the paucity of currently available data and that new data are rapidly emerging, we give a weak recommendation in favor of VKA and LMWH therapy over dabigatran and rivaroxaban, and we have not made any recommendations in favor of one of the new agents over the other.

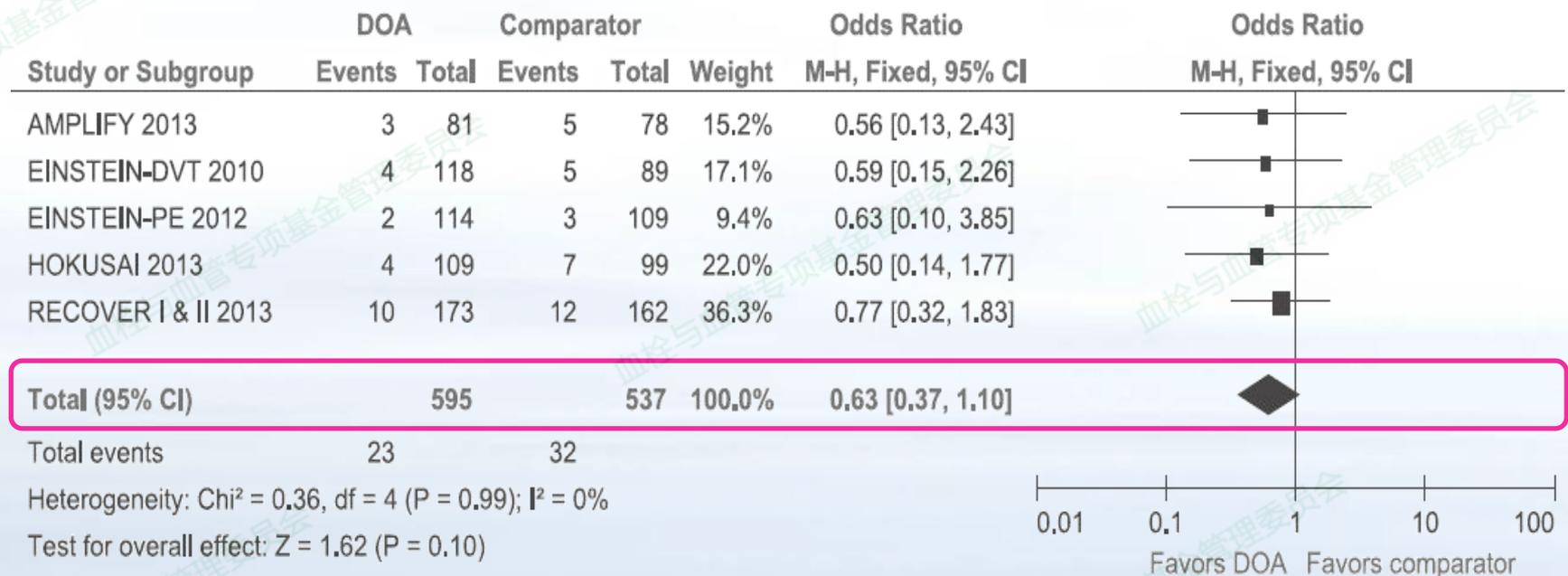
合并肿瘤的VTE患者，采用达比加群或利伐沙班能进一步简化患者抗凝治疗方案，相对于VKA和LMWH，可能会获得更好的临床结局，但截至到该指南准备完成（10/2011），**新型口服抗凝药物（NOAC）**上市后的安全性研究结果还没有完成。

鉴于NOAC相关的循证医学证据的缺乏，同时新的证据正在快速的产生，我们以较弱的优势推荐VKA和LMWH优于达比加群和利伐沙班，对于那一种新型口服抗凝药物更好不做推荐

NOAC在肿瘤合并VTE患者中 治疗VTE的疗效安全性仍在进一步研究中

荟萃分析证实： NOAC用于癌症伴VTE患者疗效与传统治疗相当

对DOA与传统治疗用于癌症伴VTE患者疗效和安全性的研究进行荟萃分析，结果显示：
DOA(23/595, 3.9%)与传统治疗(32/537, 6.0%)VTE复发风险相当(OR=0.63[0.37-1.10])

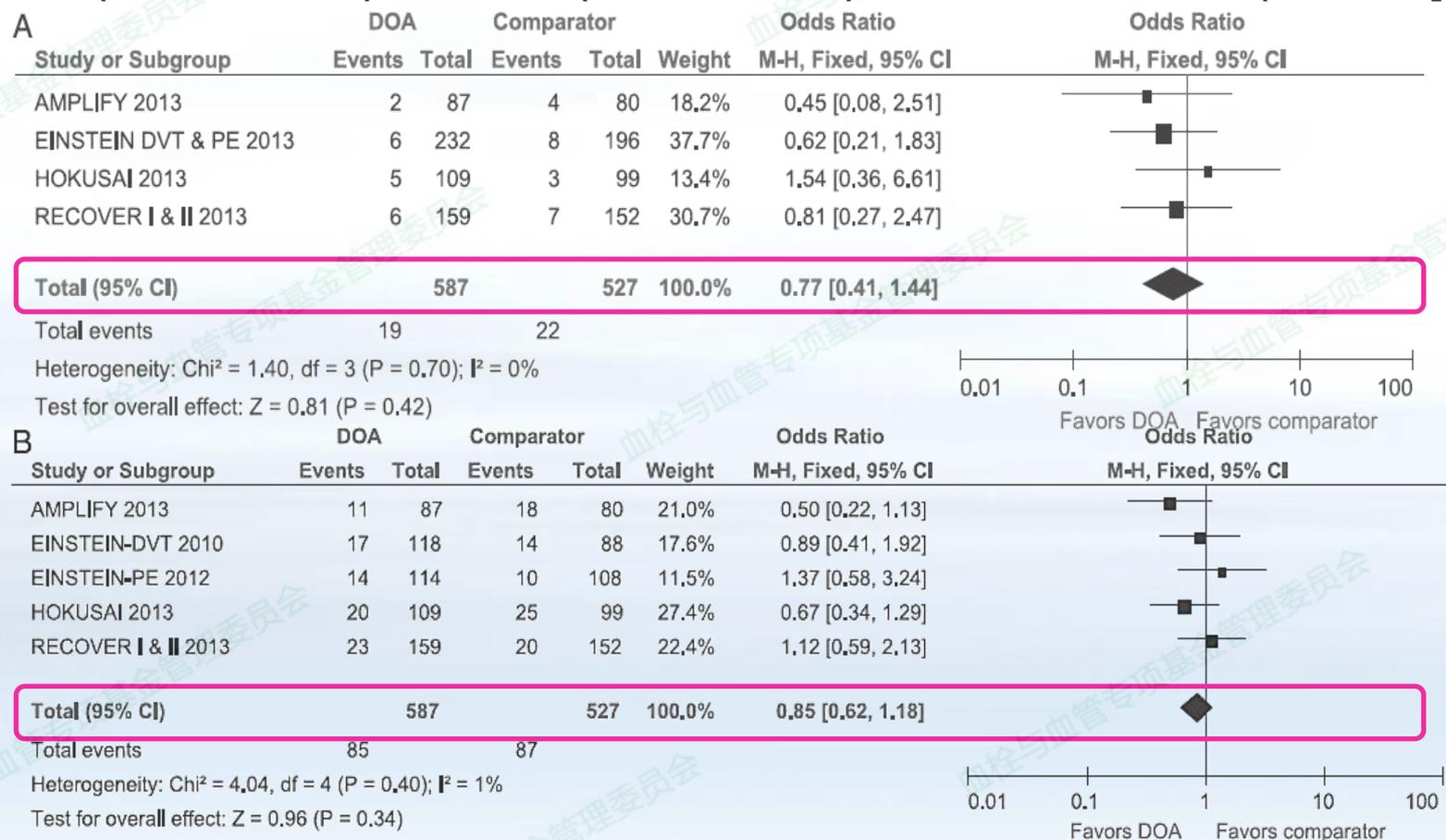


一项荟萃分析纳入EINSTEIN DVT/PE、AMPLIFY、Hokusai-VTE、RE-COVER和RE-COVER II研究的癌症伴VTE患者，比较DOA与传统方案治疗癌症伴VTE患者的疗效和安全性，主要疗效终点为VTE复发，安全性终点包括大出血和临床相关非大出血事件

DOA : Direct oral anticoagulants 直接口服抗凝药，即新型口服抗凝药NOAC

荟萃分析证实： NOAC用于癌症伴VTE患者安全性与传统治疗相当

对DOA与传统治疗用于癌症伴VTE患者疗效和安全性的研究进行荟萃分析，结果显示：
DOA(19/587, 3.2%)与传统治疗(22/527, 4.2%)大出血风险相当(OR=0.77[0.41-1.44])；
DOA(85/587, 14.5%)与传统治疗(87/527, 16.5%)临床相关出血风险相当(OR=0.85[0.62-1.18])

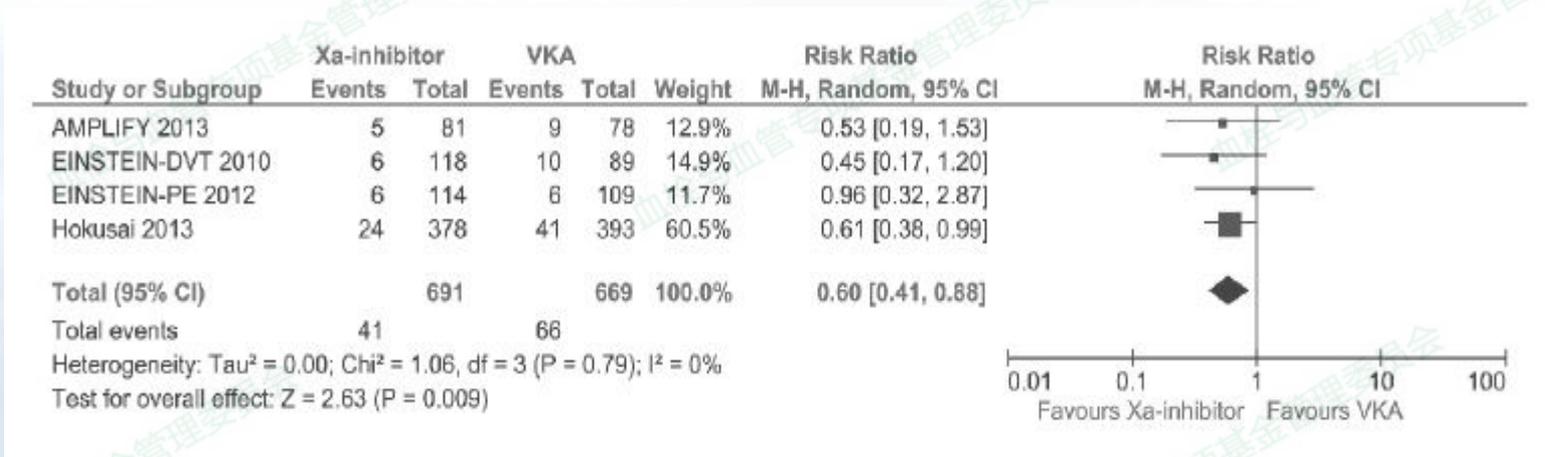


DOA : Direct oral anticoagulants直接口服抗凝药，即新型口服抗凝药NOAC

Vedovati MC et al. Chest. 2015 Feb;147(2):475-83.

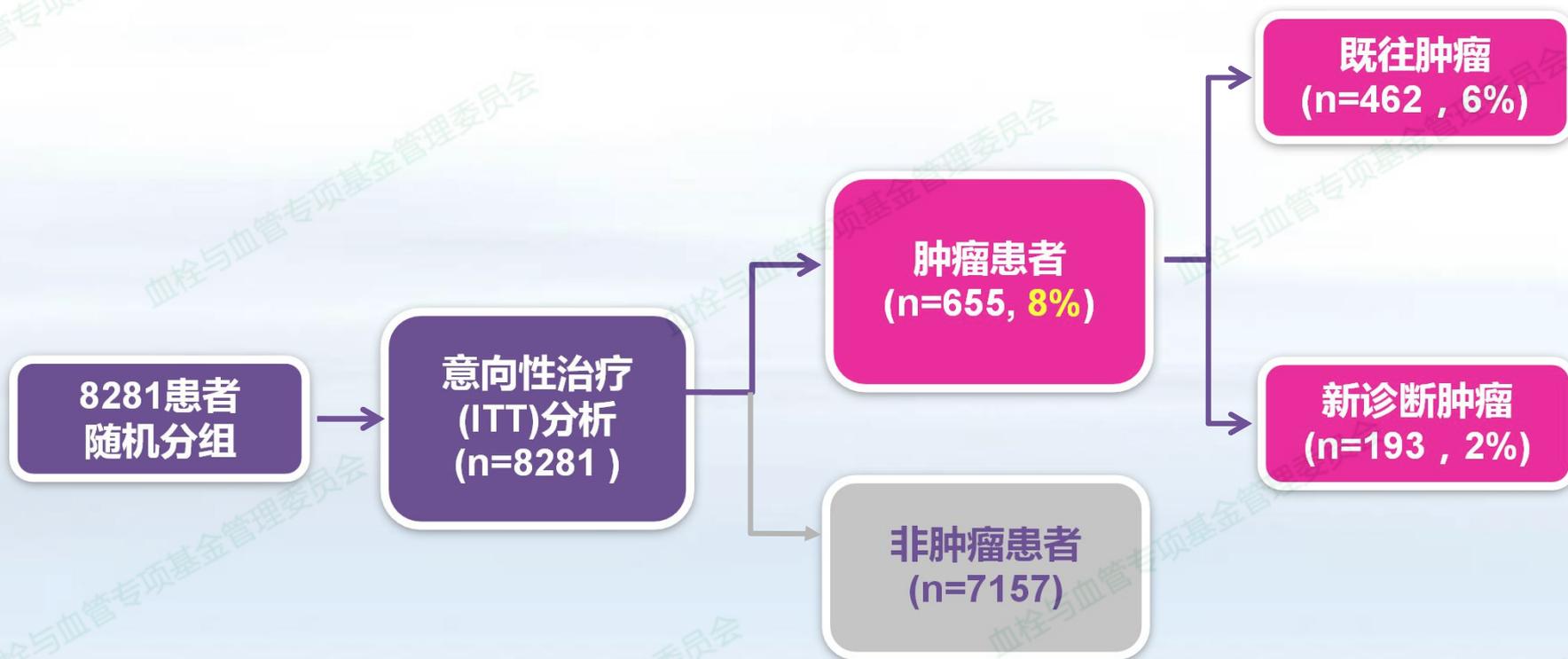
对NOAC中直接Xa因子抑制剂的荟萃分析

对新型口服抗凝药物利伐沙班，阿哌沙班和依度沙班（爱多沙班）VTE治疗的III期临床研究癌症亚组进行荟萃分析，Xa因子抑制剂共691例，VKA共669例，直接Xa因子抑制剂**VTE复发+大出血显著优于VKA**（RR 0.60，95%CI 0.41，0.88）

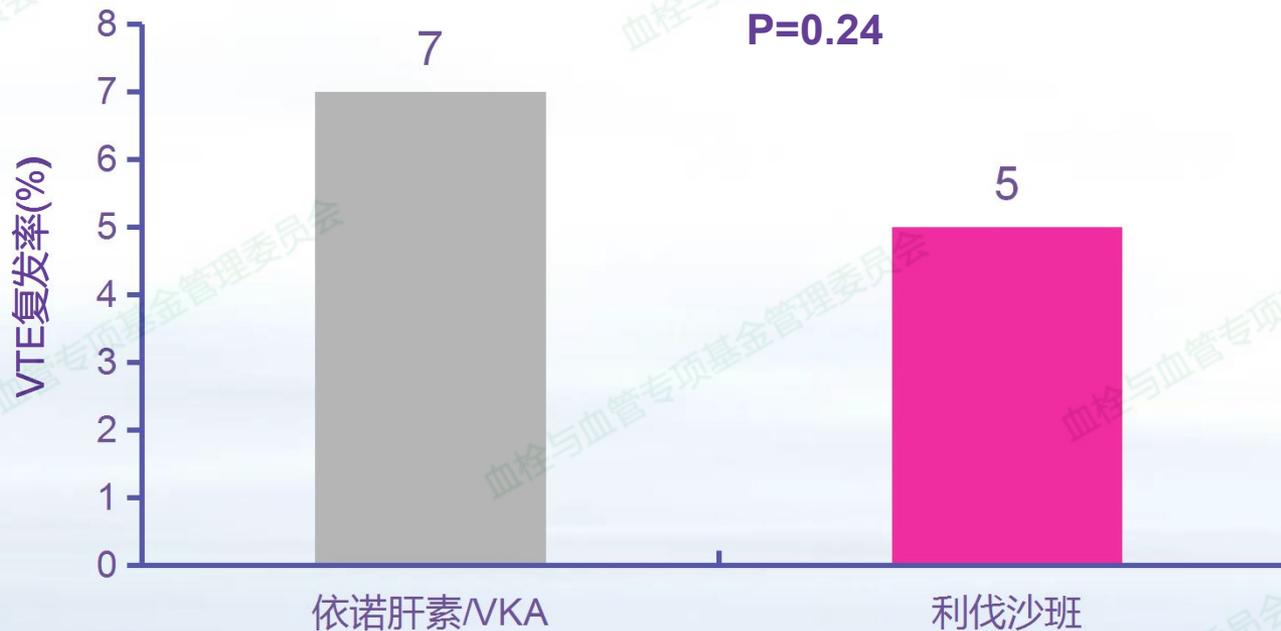


EINSTEIN DVT/PE汇总分析：肿瘤患者亚组

- ◆ EINSTEIN DVT/PE研究共纳入来自38个国家314家中心的8281例VTE患者，655(8%)例患者诊断为肿瘤，其中462例基线时即确诊，另外193例为研究过程中确诊
- ◆ 肿瘤伴VTE患者中，354例接受利伐沙班单药治疗，304例接受依诺肝素/VKA治疗，该亚组分析旨在比较利伐沙班单药或依诺肝素/VKA治疗肿瘤伴VTE患者的疗效和安全性

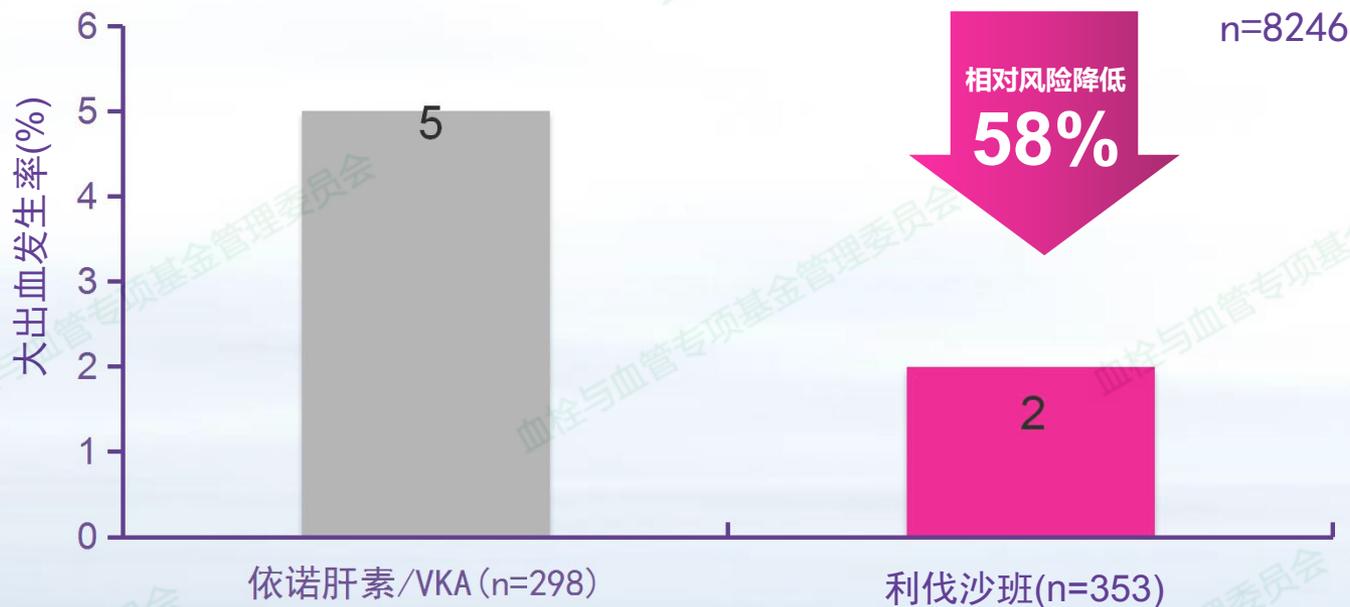


对合并肿瘤患者， 利伐沙班疗效与LMWH/VKA相当



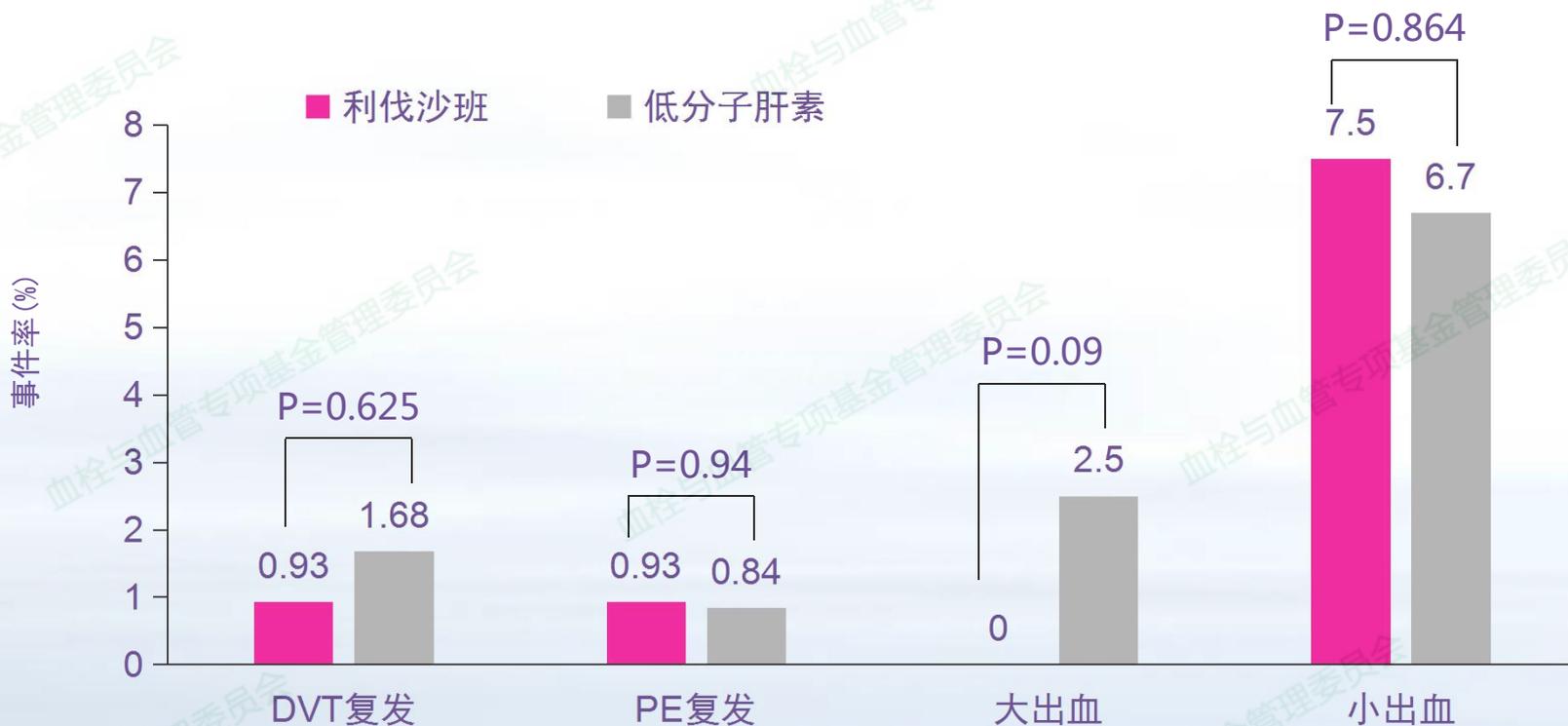
对于活动性肿瘤患者，利伐沙班组VTE复发率为5%(16/354)，依诺肝素/VKA组为7%(20/301)，两组结果无显著性差异(风险比[HR] 0.67, 95% CI 0.35-1.30)

对合并肿瘤患者 利伐沙班较LMWH/VKA显著降低大出血风险



两项设计完全一致的随机、开放性、事件驱动、非劣效性研究，共包括全球的8282例急性DVT或急性肺栓塞患者。主要疗效终点为VTE复发率，主要安全性终点为大出血或临床相关非大出血

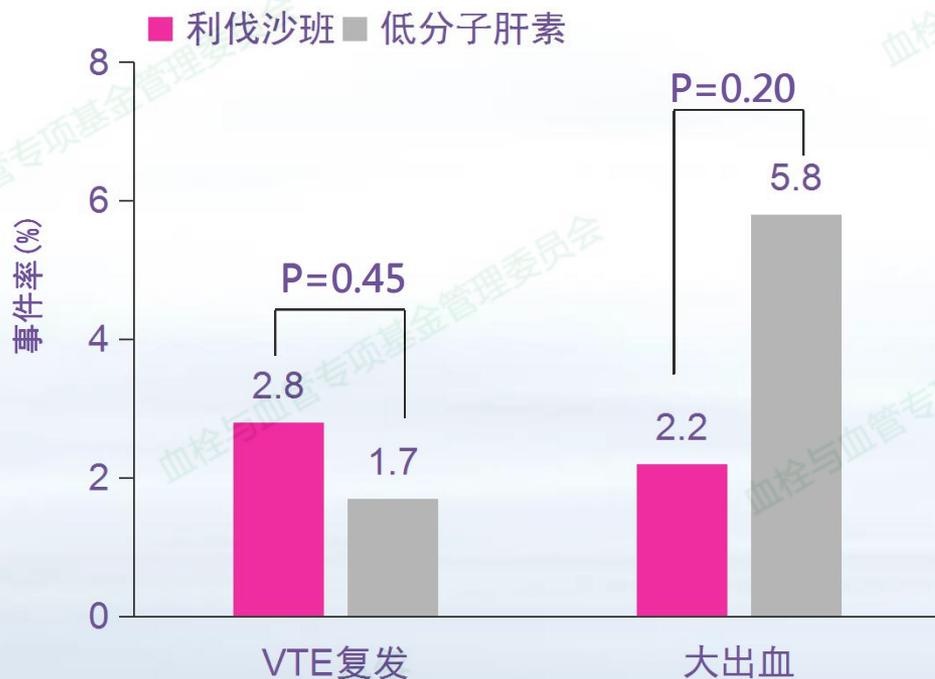
回顾性研究： 利伐沙班对癌症相关VTE疗效和安全性与LMWH相当



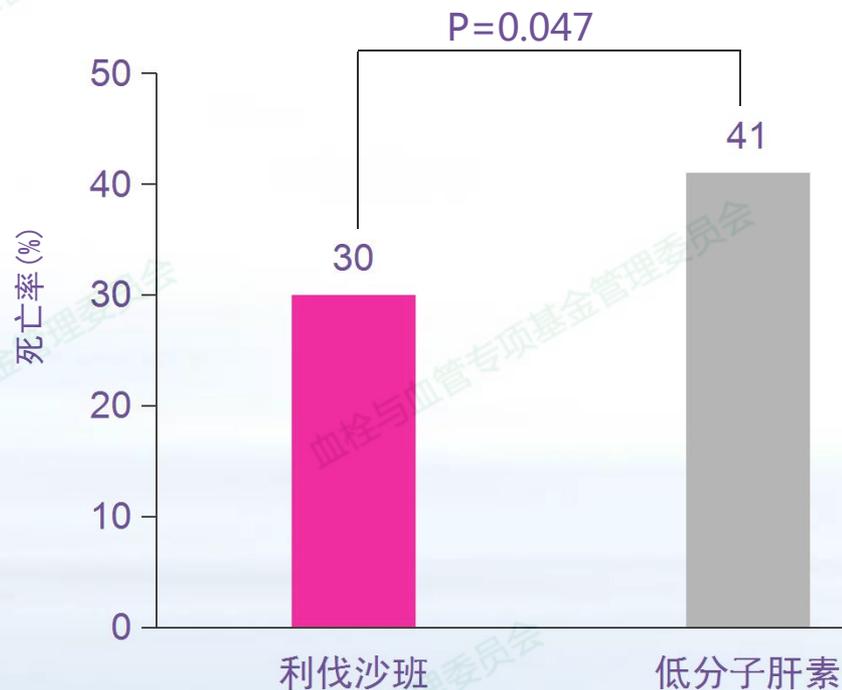
回顾性研究，纳入2010年3月至2015年6月在美国莫菲特癌症中心治疗的226例癌症相关VTE患者，其中利伐沙班组107例，低分子肝素(达肝素)组119例。主要疗效终点为30天内的VTE复发率，次要终点为出血的发生率和严重程度。结果显示，利伐沙班组和低分子肝素组疗效和安全性终点发生率均无显著性差异

真实世界研究： 利伐沙班对肿瘤相关VTE疗效和安全性与LMWH相当

利伐沙班组VTE复发和大出血发生率
与LMWH组相当



利伐沙班组死亡率显著低于LMWH组



纳入2013年3月1日至2015年9月1日在梅奥诊所血栓数据库中的256例癌症合并VTE患者，其中利伐沙班组135例，低分子肝素组121例，两组分别随访219天和174天，结果显示两组间VTE复发率、大出血发生率无显著性差异，低分子肝素组死亡率显著高于利伐沙班组(30% vs 41%， $P=0.047$)

癌症伴VTE患者：可考虑利伐沙班替代华法林 仍需与LMWH直接对比来证实NOACs疗效

We believe that in patients with active cancer and venous thromboembolism, rivaroxaban can be considered as an alternative in those cases in which the attending physician would have given therapy including a vitamin K antagonist rather than long-term low-molecular-weight heparin. Based on these results in patients with cancer, a head-to-head comparison of rivaroxaban with long-term low-molecular-weight heparin is warranted.

- 我们相信：对于既往已接受华法林抗凝治疗的进展期肿瘤伴VTE患者，可考虑使用利伐沙班替代华法林
- 基于EINSTEIN研究肿瘤亚组结果，有必要开展利伐沙班与低分子肝素的长期头对头研究

2015年5月28日，拜耳正式启动CALLISTO项目， 评估利伐沙班用于癌症患者的疗效和安全性



◆ VTE治疗

- 3项研究比较利伐沙班和LMWH治疗进展期肿瘤患者血栓栓塞的疗效和安全性，最早的SELECT-D将于2016年完成
- 2项观察性研究分析接受不同抗凝药物治疗的癌症患者预后
- 3项研究重点关于临床实践中医生关心的问题：如，利伐沙班和癌症标准治疗的合并用药，或对于化疗引起呕吐的患者评估利伐沙班和LMWH桥接的方案

◆ VTE预防

- 1项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照III期临床研究评估利伐沙班预防门诊进展期肿瘤患者血栓栓塞事件的疗效和安全性

总结

- ◆ VTE显著降低肿瘤患者总生存率，加强VTE的防治可能提供额外的临床获益
- ◆ 指南首推LMWH治疗肿瘤相关VTE，但注射给药限制了长期规范使用
- ◆ 初步的疗效安全性证据提示利伐沙班有望成为LMWH的替代选择，有助于提供便利的长期抗凝方案。是否可行尚有待更多的临床研究证实。



Thank You

