

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.027

肩关节镜下 Bankart 合并 Remplissage 手术治疗创伤性肩关节脱位的效果研究 *

李德江¹ 杨 宏² 于连有¹ 李德新¹ 高德萱¹ 孙灵龙¹

(1 吉林市中心医院 吉林 吉林 132011; 2 吉林省北华大学附属医院 吉林 吉林 132011)

摘要 目的:探讨采用肩关节镜下 Bankart 合并 Remplissage 手术治疗创伤性肩关节脱位的患者的临床疗效,为创伤性复发性肩关节脱位的临床治疗提供参考依据。**方法:**回顾性分析 2014 年 12 月-2016 年 12 月就诊于吉林市中心医院的创伤性复发性肩关节脱位的 52 例患者住院期间的临床资料,均采用 Bankart 合并 Remplissage 手术治疗。临床疗效分析采用重复测量资料的方差分析以确定手术治疗的单独效用。**结果:**术后 4 个月和 6 个月,患者的 Rowe 评分和 Constant-Murley 评分均高于术前($P<0.05$);患者术后的 VAS 评分较术前明显所降低($P<0.05$),但术后关节活动度(肩关节平均前屈上举角度和平均外展 90 度外旋角度)的改变无统计学差异($P>0.05$);所有患者在术后 6 个月内未出现术后脱位、半脱位现象。**结论:**Bankart 修复联合 Remplissage 术对创伤性复发性肩关节前脱位患者的治疗具有较好的临床效果,可显著降低复发率。

关键词:肩关节镜;复发性肩关节脱位;Bankart 术;Remplissage 术

中图分类号:R684.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)14-2726-04

Efficacy of Bankart Combined with Remplissage Operation Under Arthroscopy in the Treatment of Traumatic Dislocation of Shoulder*

LI De-jiang¹, YANG Hong², YU Lian-you¹, LI De-xin¹, GAO De-xuan¹, SUN Ling-long¹

(1 Jilin Central Hospital, Jilin, Jilin, 132011, China; 2 Jilin North China University Affiliated Hospital, Jilin, Jilin, 132011, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical efficacy of arthroscopic Bankart combined with Remplissage technology in the treatment of traumatic shoulder dislocation, and provide reference for the clinical treatment of traumatic recurrent shoulder dislocation. **Methods:** The clinical data of 52 cases of patients with traumatic recurrent dislocation of shoulder joint in Jilin Central Hospital. All patients were treated by Bankart combined with Remplissage operation. **Results:** At 4 months and 6 months after surgery, the Rowe score and Constant-Murley score were higher than preoperative score($P<0.05$); the postoperative VAS score was significantly decreased than preoperative score($P<0.05$), but the change of ROM of shoulder flexion (average lift angle and average 90 degrees rotation abduction the change of angle) showed no statistical difference preoperation and postoperation($P>0.05$); no postoperative dislocation, subluxation Was found in 52 cases of patients in 6 months after operation. **Conclusion:** Bankart combined with Remplissage operation had a good clinical effect in the treatment of traumatic recurrent anterior dislocation of shoulder which could reduce the recurrence rate of patients.

Key words: Shoulder arthroscopy; Recurrent dislocation of shoulder; Bankart; Remplissage

Chinese Library Classification(CLC): R684.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2726-04

前言

肩关节的关节盂较浅以及运动范围的广泛性,肩关节脱位是最常见的肩关节疾病。相关研究显示外伤性肩关节初次脱位后复发率超过 90%^[1],而年轻患者和剧烈活动的患者是复发性肩关节脱位的主要影响因素^[2]。早期的手术治疗可以有效降低创伤性肩关节脱位的复发率及提高年轻人从事体育锻炼的能力^[3]。手术治疗的目标是修复关节囊韧带并恢复肩关节的稳定性,但是手术治疗减少肩关节脱位复发的风险也只有 6%-23%^[4]。开放性的 Bankart 修复手术可以使得复发率低于 10%,但是

(特别是外旋等)是必然存在的问题^[1,4]。

随着关节镜技术在治疗肩关节等方面不断应用和改进,潘昭勋等^[5,6]研究发现关节镜下 Bankart 修复治疗复发性肩关节前脱位以及减轻术后疼痛和增加肩关节 ROM 等效果方面良好,但也有研究显示^[7,8]关节镜下 Bankart 损伤修复与开放性手术治疗疗效差异并无统计学差异。对于复发性肩关节脱位的患者,关节镜下 Remplissage 手术在治疗创伤性肩关节前方不稳上可以取得良好的临床效果,并不影响患者术后的肩关节活动度^[9,10]。本研究主要探讨了关节镜下 Bankart 术并辅以 Remplissage 技术治疗创伤性肩关节脱位的患者的临床疗效,旨在为创伤性复发性肩关节脱位的临床治疗提供参考依据。

* 基金项目:吉林省科技计划项目(201339082)

作者简介:李德江(1970-),副主任医师,研究方向:运动医学,电话:13596399828

(收稿日期:2018-03-07 接受日期:2018-03-28)

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 12 月 -2016 年 12 月就诊于吉林市中心医院的复发性肩关节脱位的患者。所有患者的记录从手术室取回并

从骨科或医院获得入院出院小结了解患者的情况。纳入标准: ① 临床诊断为外伤性复发的男性或女性患者 (Bankart 损伤合并 Hill-Sachs 损伤); ② 年龄: 18 - 45 岁; ③ 患者及其家属愿意参与本次研究且签署知情同意书。排除标准: ① 肩袖撕裂患者; ② SLAP 损伤的相关患者; ③ 非创伤性骨关节多向不稳定性患者; ④ 因肩关节问题而早期做过手术的患者。本研究共收集的 52 例创伤性复发性肩关节脱位患者中, 其中男性 37 例, 女性 15 例, 年龄为 (26.1± 8.5) 岁; 左肩 19 例, 右肩 33 例。

1.2 手术方法

所有患者均在全身麻醉下接受手术, 并放置侧卧位。在手臂上加一个衬垫牵引, 以转移肩关节。以标准后入路作肩关节镜下检查。操作入路: 后上入路、前上入路、前下入路。镜下操作: ① 常规镜下检查, 观察损伤部位, 是否伴有关节囊以及肩袖损伤等; ② 观察孟唇损伤情况, 损伤范围以及程度, 并进行清理; ③ 创面清理, 形成新的创面, 有新鲜血流出, 将孟唇剥离, 直到看到后方的肌肉组织; ④ 取射频刀进行定位, 标记出损伤的范围, 在 2-6 点范围内标记。

操作步骤: 以空心钻打孔, 打在孟唇附着点内侧 2 mm 以内范围。根据患者 Bankart 损伤情况, 在适当位置以适当角度置入缝合锚钉 (3-4 枚) 行固定缝合。在 6:00 处采取软组织缝合钩刺穿关节囊孟唇组织, 过线并从下方入路中引出缝合线, 促使

关节囊孟唇组织打结之后上移, 使下方组织张力重建。以关节孟边缘作孟唇关节囊韧带复合体组织重建位置, 待形成软组织隆起后打结, 重建孟唇高度^[6,12]。对于 Remplissage 术程序, 后侧入路作为锚钉置入的通道, 用硬膜外穿刺针来确定锚钉置入位置, 以确保缝线穿过冈下肌、后侧关节囊的位置在锚钉的附近^[13]。对肱骨缺损进行清创和清新创面, 其次植入锚钉。

康复阶段: 术后所有患者均接受康复训练和康复训练。物理治疗方案包括保持肩关节固定。在这个阶段, 手肘、手腕和手指的活动动作是允许的。根据病人的耐受性, 在 4 周后开始被动和被动辅助运动。两个月后开始逐渐强化肌肉。6-8 个月后, 根据肩部的强化情况, 恢复到相同的活动水平。

1.3 观察指标

患者分别在术前、术后 4 个月、术后 6 个月进行指标测量, 主要包括术前和术后 Rowe 和 Constant-Murley 评分、VAS 不稳定评分、肩关节平均前屈上举角度、平均外展 90 度外旋角度以及并发症发生情况等。

1.4 统计学分析

运用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以构成比 (%) 表示, 分别采用 t 检验和 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前和术后肩关节综合评分比较

52 例患者在术后 6 个月内尚无出现术后再脱位、半脱位现象。术后 4 个月和 6 个月, 患者的 Rowe 评分和 Constant-Murley 评分均高于术前的评分 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 患者术前和术后肩关节综合评分比较

Table 1 Comparison of the comprehensive scores of shoulder joint preoperation and postoperation

Groups	Preoperation	At 4 months after operation	At 6 months after operation	P
Rowe Score	26.4± 7.3	65.6± 8.8	87.1± 6.9	0.002
Constant-Murley Score	60.3± 8.5	77.6± 10.2	84.8± 9.1	0.010

2.2 患者术前和术后肩关节 VAS 及活动度比较

患者术后的 VAS 评分较术前明显所降低 ($P < 0.05$), 但是术

后关节活动度 (肩关节平均前屈上举角度和平均外展 90 度外旋角度) 的改变无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 患者术前和术后肩关节 VAS 及活动度的比较

Table 2 Comparison of the VAS score and Activity of shoulder joint preoperation and postoperation

Groups	Preoperation	At 4 months after operation	At 6 months after operation	P
VAS Score	6.4± 1.5	1.5± 0.8	0.7± 0.8	<0.001
Average anterior flexion angle	160.7± 10.1	156.4± 12.5	164.6± 11.3	0.265
The shoulder joint in 90° abduction	59.6± 9.2	55.3± 8.3	63.1± 9.0	0.347

2.3 患者术后并发症状况

本研究 52 例患者在术后 6 个月内尚未出现术后再脱位、半脱位现象。在术后 4 个月左右, 仅有 4 例患者由于重体力活动和恢复不当出现轻度肩关节前方不稳症状和疼痛现象, 通过重新处理和恢复期的延长, 患者未出现严重并发症。

3 讨论

肩关节脱位病例中最常见的是创伤性肩关节脱位, 约占 96%^[5]。复发性肩关节前脱位常见的损伤主要有 Bankart 损伤、Hill-Sachs 损伤、ALPSA 损伤等。而初次脱位患者治疗后, 肩关节脱位复发的可能性高达 80%-93%^[14]。相关研究显示肩关节复发性脱位的主要原因包括年龄、性别^[15]、脱位总时间等。因此, 不同的患病人群应选择合理的治疗和手术方案, 以降低肩关节

脱位的复发率。

本研究通过对 Bankart 损伤合并 Hill-Sachs 损伤的创伤性复发性肩关节前脱位的患者进行手术治疗, Rowe 和 Constant-Murley 评分均可从医生客观评价和患者主观性^[6]方面对肩关节的功能恢复上进行综合评价。在校正时间(疾病的向均值回归现象) 对于疾病的影响后, 患者术前与术后 6 个月的 Rowe 评分 (26.4 ± 7.3 vs. 87.1 ± 6.9) 和 Constant-Murley 评分 (60.3 ± 8.5 vs. 84.8 ± 9.1) 相比均有明显提高, 可见 Bankart 修复加 Remplissage 术治疗创伤性复发性肩关节脱位患者可有效重建患者的肩关节功能^[14,17], 降低术后复发的可能性。这与 Sood^[7,18-20]等人的研究结果术后患者的 Rowe 评分显著改善且患者并未出现并发症等情况相符。同时, 本研究显示患者 VAS 疼痛性评分其术后较术前 (6.4 ± 1.5 vs. 0.7 ± 0.8) 明显降低, 临床研究表明合并的两种手术治疗可以明显提高患者的生存质量, 使患者更好地恢复到受伤前的水平, 有助于恢复患者的工作和生活能力^[20]。Sang-Hun Ko 等也认为 Remplissage 结合关节镜下 Bankart 修复防止肩关节不稳的复发效果要优于单一的 Bankart 修复^[21]。

由于 Remplissage 术是通过将冈下肌及后侧关节囊止点的内移来限制松弛的关节前移^[13], 因此对于关节的活动度有一定的影响。有关研究^[10,11]显示 Remplissage 术后会使患者的外旋活动度和前举活动度存在一定的丢失, 但并不会对患者的生活造成影响。本研究显示术前和术后 6 个月肩关节平均前屈上举角度 (160.7 ± 10.1 vs. 164.6 ± 11.3) 相比并无明显差异, 术前和术后 6 个月的平均外展 90 度外旋角度 (59.6 ± 9.2 vs. 63.1 ± 9.0) 也无统计学差异。因此, 肩关节的活动度在术后 4 个月有所降低, 但经过更长时间恢复肩关节活动度在术后会逐渐改善^[13]。Ryosuke 等^[22-24]研究显示 Remplissage 术后骨关节损伤的复发率约为 5.4%-26.8%, 且患者术后 1 年内外旋、屈曲及外展等情况受限较明显, 这与本研究结果有所差异, 主要原因可能是样本人群及肩关节损伤的严重程度不同。此外, 本研究人群的遵医嘱情况较好, 恢复训练等能较好遵守, 故在随访截止时间未出现复发情况。但也存在人群随访时间不足的问题, 故以后研究会加大对患者治疗后的远期效果的跟踪研究。

综上所述, Bankart 修复加 Remplissage 术对 Bankart 合并 Hill-Sachs 损伤的复发性肩关节前脱位患者的治疗具有较好的效果, 可提高患者的生活质量, 降低复发率。在以后相关研究中, 要加大远期效果的追踪研究, 更全面的探讨 Bankart 修复加 Remplissage 术对相关疾病治疗效果。

参考文献(References)

- [1] E Hohmann, KTetworth, VGlatt. Open versus arthroscopic surgical treatment for anterior shoulder dislocation: a comparative systematic review and meta-analysis over the past 20 years [J]. Journal of Shoulder & Elbow Surgery, 2017, 15(7): 1-8
- [2] DM Levy, BJCole, BB Jr. History of surgical intervention of anterior shoulder instability [J]. Journal of Shoulder & Elbow Surgery, 2016, 25(6): e139-e150
- [3] Chalmers PN, Mascarenhas R, Leroux T, et al. Do arthroscopic and open stabilization techniques restore equivalent stability to the shoulder in the setting of anterior glenohumeral instability A systematic review of overlapping meta-analyses [J]. Arthroscopy, 2015, 31(2): 355-363
- [4] Wang L, Liu Y, Su X, et al. A meta-analysis of arthroscopic versus open repair for treatment of Bankart lesions in the shoulder [J]. Med Sci Monit, 2015, 21(1): 3028-3035
- [5] 潘昭勋, 钟彬, 孙超, 等. 创伤性复发性肩关节前脱位全关节镜下与切开术式治疗的临床疗效对比 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(6): 515-520
Pan Zhao-xun, Zhong Bin, Sun Chao, et al. Arthroscopic versus open surgery for repair of anterior dislocation of shoulder [J]. The Orthopedic Journal of China, 2016, 24(6): 515-520
- [6] 唐志斌, 陈志伟, 邓焱, 等. 关节镜下治疗复发性肩关节前脱位的临床疗效 [J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(4): 392-394
Tang Zhi-bin, Chen Zhi-wei, Deng Yan, et al. Effect of Treatment of Recurrent Anterior Shoulder Dislocation with Arthroscopic [J]. Journal of Nanhua University (Medical Edition), 2013, 41(4): 392-394
- [7] M Sood, AGhai. Functional outcome after arthroscopic management of traumatic recurrent dislocation shoulder using Bankart repair and Remplissage techniques [J]. Medical Journal Armed Forces India, 2017, 72(2): 51-56
- [8] RM Frank, MFSaccomanno, LSMcdonald, et al. Outcomes of Arthroscopic Anterior Shoulder Instability in the Beach Chair Versus Lateral Decubitus Position: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis [J]. Journal of Shoulder & Elbow Surgery, 2015, 24(8): 1349
- [9] 陈文祥, 包倪荣, 赵建宁. Bankart 损伤的治疗进展 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(3): 309-313
Chen Wen-xiang, Bao Ni-rong, Zhao Jian-ning. Advances on treatment of Bankart lesions [J]. Bulletin of Medical Postgraduate, 2016, 29(3): 309-313
- [10] 肖鸿鹄. 关节镜下改良 Remplissage 术治疗伴 Hill-Sachs 损伤的创伤性肩关节前方不稳的研究 [D]. 复旦大学, 2012
Xiao Hong-hu. Modified Arthroscopic Remplissage Procedure for Traumatic Anterior Shoulder Instability with Head Hill-Sachs Lesion [D]. Fudan University, 2012
- [11] JW Giles, IElkinson, LM Ferreira, et al. Moderate to large engaging Hill-Sachs defects: an in vitro biomechanical comparison of the remplissage procedure, allograft humeral head reconstruction, and partial resurfacing arthroplasty [J]. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 2012, 21(9): 1142-1151
- [12] 林原, 夏春. 关节镜下治疗复发性肩关节前脱位的临床效果观察 [J]. 中国医学工程, 2014, 22(11): 32
Lin Yuan, Xia Chun. Effect of Treatment of Recurrent Anterior Shoulder Dislocation with Arthroscopic [J]. China Medical Engineering, 2014, 22(11): 32
- [13] 范华强, 黄长明. 关节镜下 Remplissage 技术治疗 Hill-Sachs 损伤的研究进展 [J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2014, 2(1): 49-52
Fan Hua-qiang, Huang Chang-ming. Arthroscopy Combined with Modified Remplissage Procedure for Treating Recurrent Traumatic Anterior Shoulder Instability with Hill-Sachs Lesion [J]. Chinese Journal of Shoulder And Elbow (Electronic Edition), 2014, 2(1): 49-52
- [14] 刘修齐, 刘毅, 吴术红, 等. 肩关节镜辅助下 Bankart 修复结合 Remplissage 术治疗复发性肩关节前脱位的临床疗效分析 [J]. 贵州医药, 2016, 40(3): 286-288

- Liu Xiu-qi, Liu Yi, Wu Shu-hong. Effect of Arthroscopic Bankart Repair combined with Remplissage Technique in Treating Recurrent Anterior Dislocation of the Shoulder [J]. Guizhou Medical Journal, 2016, 40(3): 286-288
- [15] F Franceschi, RPapalia, GRizzelloRemplissage, et al. Repair-New Frontiers in the Prevention of Recurrent Shoulder Instability A 2-Year Follow-up Comparative Study [J]. American Journal of Sports Medicine, 2012, 40(11): 2462
- [16] 王伟华大卫. 肩关节功能评分的研究现状[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(5): 323-325
- Wang Wei, David Bi. History and status of assessment of shoulder joint function [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2010, 20(5): 323-325
- [17] 蒋长亮, 孙继桐, 黄迅悟, 等. 以 Remplissage 技术修复伴有 Hill Sachs 缺损的 Bankart 损伤治疗复发性肩关节不稳[J]. 创伤外科杂志, 2013, 15(4): 318-322
- Jiang Chang-liang, Sun Ji-tong, Huang Xun-wu, et al. Arthroscopic Remplissage with Bankart repair for the treatment of recurrent shoulder instability with Hill-Sachs lesion [J]. Journal of Traumatic Surgery, 2013, 15(4): 318-322
- [18] SFBrockmeier. Outcomes After Combined Arthroscopic Bankart Repair and Hill-Sachs Remplissage [J]. Jbjs Orthopaedic Highlights Sports Medicine, 2012, 2(10): e3
- [19] R Fakh, MRHamie, MSYassine. Comparative study on the management of glenohumeral joint dislocationp Closed Reduction vs. Arthroscopic Remplissage with Bankart Lesion Repair [J]. J Med Liban, 2016, 64(3): 175-180
- [20] T Leroux, ABhatti, A Khoshbin, et al. Combined arthroscopic Bankart repair and remplissage for recurrent shoulder instability [J]. Arthroscopy the Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2013, 29(10): 1693-1701
- [21] SH Ko, JRCha, CCLee, et al. The Influence of Arthroscopic Remplissage forEngaging Hill-Sachs Lesions Combined withBankart Repair on Redislocation and ShoulderFunction Compared with Bankart Repair Alone[J]. Clinics in Orthopedic Surgery, 2016, 8(4): 428-437
- [22] E Argintar, NHeckmann, LWang, et al. The biomechanical effect of shoulder remplissage combined with Bankart repair for the treatment of engaging Hill-Sachs lesions[J]. Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy Official Journal of the Esska, 2016, 24(2): 585-594
- [23] MJ Park, FPTjounakaris, GGarcia, et al. Arthroscopicremplissage with Bankart repair for the treatment of glenohumeral instability with Hill-Sachs defects[J]. Arthroscopy the Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2011, 27(9): 1187-1194
- [24] R Miyamoto, AYamamoto, HShitara, et al. Clinical Outcome of Arthroscopic Remplissage as AugmentationDuring Arthroscopic Bankart Repair for Recurrent AnteriorShoulder Instability [J]. Open Orthopaedics Journal, 2017, 11(1): 1268-1276

(上接第 2758 页)

- [22] Chen XX, Lo YC, Su LH, et al. Investigation of the case numbers of catheter-related bloodstream infection overestimated by the central line-associated bloodstream infection surveillance definition[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48(6): 625-631
- [23] Chuang YC, Lin HY, Chen PY, et al. Effect of Daptomycin Dose on the Outcome of Vancomycin-Resistant, Daptomycin-Susceptible Enterococcus faecium Bacteremia [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(8): 1026-1034
- [24] Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, et al. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 30
- [25] Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, et al. Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci and Risk for Bloodstream Infection Among Patients With Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 4(1): ofw246
- [26] Garg S, Mohan B, Taneja N. Biofilm formation capability of enterococcal strains causing urinary tract infection vis-a-vis colonisation and correlation with enterococcal surface protein gene [J]. Indian J Med Microbiol, 2017, 35(1): 48-52
- [27] Li M, Lee K, Hsu M, et al. Lactobacillus-derived extracellular vesicles enhance host immune responses against vancomycin-resistant enterococci[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 66
- [28] 刘畅, 廖莎莎, 朱立勤, 等. 万古霉素和利奈唑胺治疗革兰阳性球菌感染给药方案优化[J]. 天津医药, 2016, 44(8): 1040-1042
- Liu Chang, Liao Sha-sha, Zhu Li-qin, et al. Optimization of vancomycin and linezolid dosage regimen for treatment of Gram-positive cocci infections[J]. Tianjin Medical Journal, 2016, 44(8): 1040-1042
- [29] 薄天慧, 郝银松, 王德琴, 等. 主动筛查重症监护病房耐万古霉素肠球菌和防控措施[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(5): 411-412, 415
- Bo Tian-hui, Hao Yin-song, Wang De-qin, et al. Active surveillance on vancomycin resistant enterococcus in intensive care unit and control measures [J]. Chinese Journal of Disinfection, 2016, 33(5): 411-412, 415
- [30] 梁蓓蓓, 倪文涛, 王瑾, 等. 替考拉宁与万古霉素治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效和安全性对比的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 176-180
- Liang Bei-bei, Ni Wen-tao, Wang Jin, et al. Effectiveness and safety of teicoplanin versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(2): 176-180