

难治性功能胃肠病发病机制进展 及其对药物治疗学的启示

季洁如^{1*} 陈胜良^{2#}

上海市浦东新区人民医院消化内科¹ (201200)

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所²

摘要 功能性胃肠病(FGIDs)是以症状为处置目标的一类疾病。FGIDs 病因和发病机制复杂,又极具个体化特点,故很难把握治疗靶点,精准选择治疗药物是难治性 FGIDs 的临床挑战之一。近年来,关于 FGIDs 症状产生机制和发病机制的研究有不少进展,本文运用心身消化整体医学思维,分析这些进展机制中的关键可干预靶点,探讨提升难治性 FGIDs 的若干实用药物治疗策略。

关键词 难治性功能胃肠病; 心身消化病学; 肠-脑互动; 肠道微生态;
十二指肠-Oddi 括约肌功能紊乱; 胆汁酸

Key Points of Drug Therapy for Refractory Functional Gastrointestinal Disorders Based on Advances in Pathogenesis JI Jieru¹, CHEN Shengliang². ¹Department of Gastroenterology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai (201200); ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai

Correspondence to: CHEN Shengliang, Email: chenslmd@163.com

Abstract Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) is a kind of disease with symptoms being the main target of treatment. The etiology and pathogenesis of FGIDs are complex and extremely individualized, therefore it is difficult to find the therapeutic target and to prescribe precisely. This is the biggest challenge in the clinical practice of refractory FGIDs. Fortunately, progresses are constantly being made on the understanding of mechanisms of FGIDs symptoms. This article presented the new thinking in strategy for management of refractory FGIDs with a psychosomatic holistic view on gastroenterology, analyzing the key interventional targets in its developmental mechanisms and discussing several practical drug treatment strategy.

Key words Refractory Functional Gastrointestinal Disorders; Psychosomatic Gastroenterology; Gut-Brain Interaction; Gut Microbiota; Duodenum-Sphincter of Oddi Dysfunction; Bile Acid

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是指以胃肠道症状为主要表现和临床处置目标,经常规检查(实验室和消化道内镜检查)未发现能确切解释症状病因的一类疾病。随着社会变革以及人类生存环境和生活行为的变化,FGIDs 的患病率和就诊率呈现升高趋势^[1]。目前,FGIDs 在健康人群和就诊患者中均很常见,西方国家报道其患病率可高达 40%^[2]。FGIDs 的症状或迁延不愈,或反复发作,对患者的生活质量乃至社

会生产力造成较大影响。故难治性 FGIDs 一直是消化专科临床治疗领域较为重要的挑战之一。个体化分析症状产生机制,把握可干预的处置靶点,恰当选择治疗药物,是提升难治性 FGIDs 处置水平的关键。

概括 FGIDs 症状产生机制的研究进展,目前除对两大传统核心机制,即胃肠运动紊乱和内脏高敏感反应有了不少新的理解和思考外,还发现在这两大机制的上游,或存在多个可干预的治疗靶点。这些发现得益于“肠-脑互动”和“肠道微生态”研究的进展,启发研究者运用心身消化整体医学思维来思考精神心理因素、肠道环境、黏膜炎症以及神经体

液调控紊乱在 FGIDs 症状发病机制中的关键作用,利用其中可干预的靶点,选择合适的治疗药物,提升难治性 FGIDs 的处置水平。

一、FGIDs 胃肠运动紊乱的机制和处置新理念

1. 食管运动紊乱:食管上 1/3 段为骨骼肌,下 1/3 段为平滑肌,中段为骨骼肌与平滑肌交错。骨骼肌部分受舌咽神经和迷走神经支配实现吞咽运动,上、下食管括约肌和平滑肌部分由迷走神经的交感和副交感神经支配,直接发挥作用的神经递质包括内脏神经的乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)以及换能后的一氧化氮(nitric oxide, NO)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)等。

常见的食管运动紊乱主要指括约肌和平滑肌运动紊乱,表现为食管体部远端痉挛(胡桃夹食管)、收缩降低(蠕动缺乏)和下食管括约肌静息压力增高(贲门失弛缓症)或降低(胃食管反流)。这些运动紊乱的成因尚不清楚^[3]。Rome IV FGIDs(肠-脑互动异常)在总结肠-脑互动相关文献的基础上指出,运动紊乱或与复杂原因的中枢/外周神经功能紊乱有关^[1]。精神心理因素参与食管运动紊乱的机制仍不清楚,但临床上可以观察到,激惹焦虑的情绪反应多与食管体部运动增加和括约肌静息压力降低有关,而压抑抑郁的情绪反应与食管体部运动缺乏和括约肌压力增高相关。这些认识对于选择合适的中枢神经药物治疗与不同类型食管运动紊乱相关的临床问题具有重要提示作用^[4]。例如,对于食管体部痉挛性疾病和下食管括约肌过度松弛引起的胃食管反流,可尝试选用抗焦虑或具有镇静作用的中枢神经递质药物,常用药物包括镇静药和具有抗焦虑作用的抗抑郁药,如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)中的氟伏沙明、帕罗西汀、西酞普兰(或艾司西酞普兰),5-HT 受体拮抗/再摄取抑制剂(serotonin receptor antagonist/reuptake inhibitor, SARI)曲唑酮,以及苯二氮卓类镇静药等;而对于食管体部运动缺乏以及下食管括约肌失弛缓的贲门失弛缓症,可尝试选择以抗抑郁作用为主的抗抑郁药,如 SSRIs 中的氟西汀、舍曲林等。鉴于消化专科处置的目标主要是食管运动紊乱而非中枢神经问题,此类药物的使用宜选择小剂量、短疗程,与患者沟通时着重其外周作用效应,有助于提升患者依从性,减少用药初期的不良反应^[5]。具体的疗效特

点、剂量、疗程规律仍需长期观察研究。

目前常用的胃肠动力药物对食管运动的作用已较为明确。多巴胺 D₂受体拮抗剂能增加下食管括约肌张力,或具有抗胃食管反流作用。目前在我国上市的胃肠动力药物中,具有此类作用的药物有甲氧氯普胺、多潘立酮、伊托必利、西尼必利。5-HT₄受体激动剂能增加食管体部平滑肌运动,改善食管对反流物的清除能力^[6],具有此类作用的促动力药有莫沙必利、普芦卡必利、西尼必利等,而既往有此类作用的药物西沙必利、替加色罗已因心血管安全方面的原因退市。

2. 胃-十二指肠运动紊乱:胃-十二指肠运动紊乱被认为是消化不良症状产生的重要机制之一^[7]。受到关注的胃-十二指肠运动紊乱包括^[7]:①胃底容受性舒张障碍,被认为与早饱症状有关,病因不详,或与精神应激等中枢因素有关。②胃体、胃窦收缩缺乏或张力降低,与胃排空减慢或餐后食糜在胃内分布异常有关,临床上与餐后饱胀、上腹痛等症状有关。③幽门和十二指肠近端张力增高,可致胃排空阻力增高,或与胃排空障碍有关。多巴胺 D₂受体拮抗剂或能增加胃底舒张的顺应性,同时增加胃窦平滑肌收缩,促进幽门舒张,增加胃排空效率。5-HT₄受体激动剂能增加胃平滑肌运动。平滑肌阳离子通道拮抗剂如曲美布汀,既能阻断 K⁺、Ca²⁺离子通道,降低平滑肌细胞膜静息电位绝对值,提高其兴奋性,又能阻断 Ca²⁺内流,减少平滑肌细胞内 Ca²⁺含量,降低平滑肌细胞的收缩张力,从而具有解痉作用,发挥所谓的“双向”调节作用。

关于中枢神经药物对胃运动紊乱的影响,应着重考虑其外周直接作用。故以胃-十二指肠运动紊乱为治疗目标时,宜选择小剂量、短疗程,以神经递质对胃十二指肠平滑肌运动的直接调控机制作为选择药物的理论依据^[5]。对于存在明显精神心理障碍表现,需将之与运动紊乱同时作为处置目标的患者,则应依据精神心理障碍的表现类型选择适合的中枢神经药物,遵照精神专科的用药剂量和疗程使用。

3. 十二指肠-Oddi 括约肌运动紊乱:胆胰管系统通过 Oddi 括约肌与十二指肠腔相通,十二指肠平滑肌与 Oddi 括约肌交错连接,十二指肠蠕动与 Oddi 括约肌的开放协调一致^[4,7]。生理状态下,餐后十二指肠持续的分节运动伴随 Oddi 括约肌的开放,十

十二指肠腔内食糜与胆汁酸和消化酶混合,在十二指肠内实现消化吸收过程;空腹状态下,十二指肠以移行性复合运动波(migrating motor complex, MMC)的形式进行规律、间断的高振幅蠕动,Oddi 括约肌保持关闭,十二指肠腔内胆汁酸暴露减少,肠内容物被清除。病理状态下(进食节律紊乱、胃排空紊乱、十二指肠黏膜炎症、小肠内细菌过度生长、Oddi 括约肌功能紊乱等),十二指肠蠕动增加导致 Oddi 括约肌不适当地开放,增加肠腔内胆汁酸暴露,造成或加重胃(甚至食管)内胆汁反流,同时导致餐后消化酶相对不足,消化效率降低。过度的十二指肠运动造成肠-胆道反流,或与胆道、胰腺炎症有关。而十二指肠运动缺乏可影响 Oddi 括约肌的开放,在十二指肠淤滞的同时,伴随出现胆道淤滞。针对与十二指肠蠕动增加、Oddi 括约肌不适当开放有关的临床问题应用胃肠动力药物时,宜选用多巴胺 D₂受体拮抗剂和(或)局部释放的 Ca²⁺通道拮抗剂。体液途径作用的 Ca²⁺通道拮抗剂以及其他作用机制的平滑肌解痉药物亦有应用空间。对于与十二指肠运动缺乏伴 Oddi 括约肌弛缓不良、胆道内压力升高相关的临床问题,可考虑使用 5-HT₄受体激动剂。精神心理因素易通过自主神经系统影响十二指肠-Oddi 括约肌的协调运动。易激惹的情绪反应可提高交感神经兴奋性,增加十二指肠在消化间期(空腹状态)的运动,造成 Oddi 括约肌不适当开放,增加十二指肠腔内胆汁酸暴露,或与胃(包括食管)内胆汁反流相关临床问题有关。抑制性情绪反应常有副交感神经张力增加,十二指肠蠕动减少,造成 Oddi 括约肌协调开放障碍,与十二指肠淤滞和胆道系统压力增高有关。故具有镇静-抗焦虑作用的中枢神经药物可通过降低交感神经兴奋性减少十二指肠运动,协调空腹状态下的十二指肠-Oddi 括约肌运动状态,有助于提升胆汁反流、胆道炎症等临床问题的处置水平。而具有提升精神活性作用的抗抑郁药或能增加十二指肠蠕动,降低 Oddi 括约肌张力,释放胆道系统压力,有助于治疗胆道淤滞相关临床问题,特别是不明原因的慢性胆胰疾病^[4]。值得注意的是,抗抑郁药如 SSRIs 提高 5-HT 水平,经由平滑肌 5-HT₄受体增加十二指肠平滑肌运动,这种直接的外周作用,是消化专科使用此类药物的主要作用形式^[5],也是消化专科用药剂量、疗程不同于精神专科的理由所在。

4. 结肠运动紊乱:结肠运动紊乱是远端肠道症状如腹痛、腹胀、胀气、腹泻、便秘等的重要发病机制。结肠运动是在肠固有神经的支配下,小肠运动的延续,受腔内因素(物理性、化学性)和黏膜炎症产物(神经递质、肽类激素、代谢产物、炎症因子等)影响^[8]。症状与运动紊乱之间的相关性较差。除与内脏高敏感因素有关外,一般认为腹痛、腹胀还与平滑肌运动增加(痉挛)有关。但腹泻和便秘并不能简单推断平滑肌运动状态,即不能根据症状特征确定结肠运动紊乱的状态,因此也无法仅凭症状分析获得恰当选择胃肠动力药物的足够信息。

根据粪便性状判断结肠运动状态是较为可靠且简便的方法^[9]。Bristol 分级 5~7 型提示结肠传输效率高,选择减慢传导的胃肠动力药物或有利于改善相关症状;1~2 型提示结肠慢传输,选择改善传输的药物或对改善临床症状有益。肠道传输是环肌与纵肌运动共同作用的结果。胃肠动力药物中,5-HT₄受体激动剂可激动平滑肌丛神经的 5-HT₄受体,使该处神经末梢释放 Ach,增加平滑肌运动^[10]。纵肌丛神经末梢的 5-HT₄受体分布多于环肌丛神经末梢,故随着药物剂量的增加,5-HT₄受体激动剂对纵肌的粗运动作用强于环肌,总体效应为改善传输^[11]。其他作用机制、无差别改变 Ach 浓度的促进平滑肌运动药物,对环肌和纵肌粗收缩的作用不存在差异。局部释放的 Ca²⁺通道拮抗剂在肠腔内释放,向肠壁渗透时首先作用于位于肠腔侧的环肌,故在改善症状(解痉、止痛、消胀)的同时,总体效应是有利于降低肠腔内容物通过阻力,改善通过效率。经体循环途径作用的 Ca²⁺通道拮抗剂对环肌和纵肌的解痉作用不存在差异。因此,对于粪便干硬患者宜选用促动力药,伴有平滑肌痉挛相关症状者可考虑合并使用局部释放的 Ca²⁺通道拮抗剂;稀便患者可选用各种作用途径的解痉剂。

二、内脏高敏感的成因和处置新理念

胃肠道内脏高敏感反应是 FGIDs 症状产生的又一核心机制^[12],指胃肠道接受阈下伤害性刺激即产生引发症状的敏感反应。这一现象的病因和发病机制既有中枢神经功能改变,又有外周神经因素参与。中枢方面,精神心理应激或其他原因引发的大脑皮层等功能改变,可干扰或抑制中脑原先按固有兴奋性发挥止痛作用的核团的工作状态,这些核团的兴奋性受到抑制后,对脊髓下行疼痛反应通路

的抑制水平降低^[13-14]。外周方面,有迷走和脊髓两条神经通路影响慢性疼痛感知和反应稳态。外周(包括胃肠道)炎症环境中的刺激因子(神经递质、化学物质、代谢产物、肽类激素、炎症因子)刺激感觉神经末梢,易化脊髓背角感觉神经纤维出入信号机制,放大对刺激信息的感受。胃肠道伤害性刺激因子可慢性消耗和削弱迷走传入神经对中枢疼痛反应通路的抑制效应^[15-16]。神经递质调节药物可作用于中枢和外周神经对疼痛的调控机制,有助于减轻或消除 FGIDs 的内脏高敏感症状。此类药物在中枢发挥作用的机制是升高突触间隙神经递质浓度,反馈性引起突触后膜(也包括前膜)相关受体的再平衡,实现有利于恢复生理状态下疼痛调控的稳态水平;外周作用则主要是神经递质的直接作用,以及发挥改善器官功能或炎症反应等相关微环境的间接作用。故应针对患者的个体化发病机制,既要考虑中枢作用,也要细致考虑外周作用,选择适合的药物种类、剂量和疗程。针对中枢的机制建议按精神专科推荐的药物种类选择治疗方案、剂量和疗程。针对外周的机制应按外周作用机制选用合理的药物种类,并选择小剂量、短疗程^[5]。

参与胃肠道内脏高敏感反应机制的局部因素还包括胃肠道自身环境和肠固有神经系统调控异常。以下例举几个目前不太为临床所重视的观点。在胃酸相关 FGIDs 内脏高敏感反应的形成机制中,几类重要的感觉神经受体的敏感性受 pH 环境影响^[17]。如辣椒素受体 (TRPV1)、ATP 受体 (P2X)、腺苷受体 (A1、A2a) 和 5-HT 受体 (5-HT₃),在 pH < 5.5 的环境中敏感性升高。这就提示针对酸相关症状,抑酸分泌治疗必须达标(24 h 内需有超过 18 h 的时间 pH 值控制在 5.5 以下)。笔者团队的研究还显示,胆汁酸可提高内脏高敏感反应程度,且胆汁酸在 pH < 3 的环境中对黏膜表面黏液的洗脱作用加剧。适当的针对性处置,有利于减轻胃肠道内脏高敏感反应症状^[18]。胃-结肠感觉和运动反射是肠固有神经内部的反射调控现象,该反射机制敏感与餐后不能控制的即刻排便以及与进餐有关的远端肠道症状存在内在联系,抑酸治疗(质子泵抑制剂或组胺 H₂受体拮抗剂)有良好的疗效^[19]。

三、肠道环境与胃肠运动紊乱和内脏高敏感

近年来关于肠道微生态的研究成果进一步加深和完善了肠道微环境改变参与胃肠道自身以及

通过“肠-脑互动”机制参与全身各系统功能调控的机制。其中“肠-脑互动”调节机制可大致概括为以下过程^[19-20]:上端小肠是食物消化吸收的主要部位,前述胃-十二指肠-Oddi 括约肌运动紊乱致食糜在肠道中的推进与积聚关系紊乱,造成近端小肠内食糜与消化酶混合比例改变,影响食物消化吸收效率。未被充分消化吸收的营养成分被输送至结肠,肠道微生物因底物增加而增加并发生菌种构成比改变。在各种因素的影响下,宿主抗感染炎症反应或偏离正常范围,肠腔内各种活性受体液/神经调控的成分(营养代谢产物、微生物代谢产物、肽类激素、神经递质、炎症因子等,尤其是黏膜炎症产物)在局部影响肠固有神经对胃肠道运动和分泌功能的调控稳态,通过体液/神经通路引发包括脑(精神神经功能)和胃肠道在内的全身各系统功能紊乱以及炎症相关问题。上述病理生理学机制的探讨,对于改进难治性 FGIDs 的药物治理策略有以下几点启示:①在调整摄入的饮食量和种类的基础上,合理应用消化酶制剂;②微生态调节策略(包括微生态制剂和短暂使用局部作用的抗菌药物);③神经递质药物。根据各类药物对整个“肠-脑互动”机制体系的影响机制,可大致判断其在难治性 FGIDs 处置中应用的剂量和疗程特点。例如,消化酶制剂主要能改变远端肠道的营养物质环境,对粪便性状的改善作用较迅速(约 2~3 d),改善黏膜炎症的后续调控作用一般需 2~6 周。微生态制剂通过改善肠道微生态环境,进而改善黏膜炎症状态,对动力紊乱以及内脏敏感相关神经调控紊乱症状的起效时间需 2~4 周,6~8 周达到最大治疗效应,8~10 周以上进入疗效平台期。抗菌药物对肠道微生态的影响最快,起效迅速,但由于其具有导致更严重微生态紊乱的风险,一般疗程不宜超过 3~5 d。上文已述,神经递质药物作用于“肠-脑互动”机制是通过中枢/外周神经相关作用纠正内脏疼痛反应高敏感状态、调节神经免疫炎症反应、影响胃肠运动、分泌和感觉功能^[4-5,21-23]。中枢神经相关的作用起效较慢,一般为 2~6 周,6~8 周达到最大治疗效应;外周作用起效较快,约为 1~2 周,2~4 周达到最大治疗效应^[4-5,22]。

四、总结与展望

全面分析发病机制并抓住个体化关键环节,是提升难治性 FGIDs 药物治理水平的必由之路。针

对难治性 FGIDs,既要正确剖析胃肠动力紊乱和内脏高敏感反应的临床特点,精准选择、更恰当地使用“共识”、“指南”推荐的药物,又要结合机制研究(特别是“肠-脑互动”机制)前沿,追溯两大发病机制之间的联系,善于应用改善肠道环境、降低黏膜炎症反应程度的药物,特别是在心身消化整体医学思维的指导下应用神经递质药物^[18,22]。与所有专业领域的学术进展一样,难治性 FGIDs 药物处置能力的提升,也是一个不断“探索实践-总结提高”的螺旋上升过程^[4]。

参考文献

- 1 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1257-1261.
- 2 Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133 (3): 799-807.
- 3 Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (2): 160-174.
- 4 陈胜良. 中国消化心身健康问题处置理论和实践 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- 5 陈胜良. 中国消化心身健康问题处置专家意见 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- 6 Liu Q, Feng CC, Wang EM, et al. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (47): 9111-9118.
- 7 Talley NJ, Walker MM, Holtmann G. Functional dyspepsia [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32 (6): 467-473.
- 8 陈胜良. 关注胃肠道消化吸收效率——照亮消化系统疾病治疗领域的又一个学术盲区 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017.
- 9 Lin LD, Chang L. Using the Rome IV Criteria to Help Manage the Complex IBS Patient [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (4): 453-456.
- 10 Israelyan N, Margolis KG. Serotonin as a link between the

gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132: 1-6.

- 11 Sanger GJ. Translating 5-HT receptor pharmacology [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21 (12): 1235-1238.
- 12 Farmer AD, Aziz Q. Gut pain & visceral hypersensitivity [J]. *Br J Pain*, 2013, 7 (1): 39-47.
- 13 Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24 (1): 7-18.
- 14 Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, et al. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22 (4): 558-574.
- 15 Yan XJ, Feng CC, Liu Q, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling [J]. *J Pain*, 2014, 15 (2): 204-217.
- 16 Feng CC, Yan XJ, Chen X, et al. Vagal anandamide signaling via cannabinoid receptor 1 contributes to luminal 5-HT modulation of visceral nociception in rats [J]. *Pain*, 2014, 155 (8): 1591-1604.
- 17 Altomare A, Luca Guarino Sara Emerenziani MP, Cicala M, et al. Gastrointestinal sensitivity and gastroesophageal reflux disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1300: 80-95.
- 18 Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (12): 623-625.
- 19 陈胜良. 质子泵抑制剂的精准使用 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017.
- 20 Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129 (8): 872-888.
- 21 Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B. The Pharmacology of Visceral Pain [J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 75: 273-301.
- 22 Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2017, 66 (3): 411-420.
- 23 Felice VD, Moloney RD, Cryan JF, et al. Visceral Pain and Psychiatric Disorders [J]. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, 30: 103-119.

(2018-04-30 收稿;2018-05-14 修回)