

· 共识解读 ·

基于髋部和脊柱定量 CT 有限元分析在成人骨质疏松症诊治中的临床应用 2015 年国际临床骨密度学会 (ISCD) 官方共识 (第二部分)

查云飞*

武汉大学人民医院放射科, 湖北 武汉 430060

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1121-06

摘要: 国际临床骨密度学会 (ISCD) 已经形成了新的基于定量 CT (QCT) 的脊柱及髋部有限元分析 (FEA) 的临床应用官方建议。ISCD 定量 CT 工作组回顾了 QCT 临床应用证据, 并在 2015 临床骨密度测量发展大会提出了新的报告建议。在这里, 我们对支持 ISCD 官方建议的医学证据、理论基础、争议和进一步研究的建议进行探讨。第一部分和第三部分论述了髋关节 QCT 的临床应用, 并讨论了利用以其它疾病诊断为目的的 CT 扫描 (如结肠成像), 从而进行骨质疏松症随机筛查的临床可行性。

关键词: 骨质疏松症; 官方共识; 定量 CT; 有限元分析

The clinical application of fine element analysis based on quantitative CT of the hip and spine in the diagnosis and treatment of adult osteoporosis. The official consensus of the International Society of Clinical Densitometry (ISCD), 2015 (the Second Part)

ZHA Yunfei*

Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

* Corresponding author: ZHA Yunfei, Email: zhayunfei999@126.com

Abstract: The new official clinical application suggestion has been formed in the International Society of Clinical Densitometry (ISCD), based on quantitative CT (QCT) of the hip and spine. The QCT working group of ISCD reviews the evidence of the clinical application of QCT and provides new suggestion report in the Conference of Clinical Bone Mineral Density Measurement and Development 2015. Here, we discuss the medical evidence, theoretic base, argument, and further suggestion, which support the ISCD official suggestion. In the first and third part, we discuss the clinical application of QCT in the hip, CT scan for other purpose of clinical diagnosis (such as colon image), and the possibility for randomized screening of osteoporosis.

Key words: osteoporosis; official consensus; quantitative CT; fine element analysis

引言

本文为定量 CT (QCT) 工作组报告的第二部分, 陈述了 QCT 临床应用的演进, 并为国际临床骨密度学会 (ISCD) 新的官方意见提供了相关证据。本部分重点阐述了基于定量 CT 有限元分析 (FEA) 骨强度评估的临床价值, 并介绍 ISCD 对 FEA 新的官方立场。第一部分介绍了髋部 QCT 的临床应用价值, 第三部分基于体素/张量的形态学分析、统计学参数

图等先进方法。第三部分还论述了如何从获得的 CT 扫描获得可靠的骨密度 (BMD) 信息, 以解决除了骨质疏松症之外的诊断问题 (比如 CT 扫描通常不使用标准 QCT 应用中使用的扫描内标定模型)。基于 FEA 的骨强度测量的临床应用已在之前的文章中简要讨论过, 但自那时以来, 又发表了大量的临床研究, 巩固并进一步证明了将整体几何结构和局部骨密度整合到脊柱、髋部或前臂骨强度计算中 FEA 的价值。

*通信作者: 查云飞, Email: zhayunfei999@126.com

FEA 方法学概述

有限元 (FE) 法常用于机械工程中, 以计算刚度、强度以及受外力影响的复杂结构的内部应变和应力。常有人将骨骼比喻为老式的钢桥, 因为它与骨小梁结构有惊人的相似性。因此, FEA 被用来模拟骨骼的力学行为、提高保真度已经 40 余年。计算由最终可能导致骨折的外部载荷引起的骨内应变和应力的复杂问题, 可通过创建具有已知材料属性的元素网格来解决, 在局部和整体上均衡力和力矩。大多数用于骨骼分析的 FEA 软件仍处于试验阶段, 但 VirtuOst 软件 (ON Diagnostics, Berkley, CA) 最近获得美国食品和药物管理局 (FDA) 的批准, 用于鉴别骨折风险患者和随访治疗效果。

在骨骼方面, μ FE 模型不同于均匀 FE 模型, 前者需要高空间分辨率图像, 以便显示仅含有骨骼材料的网格元素。然而在脊柱和髋关节中, 高分辨率在活体是无法实现的, 为了说明这一点, 图 1 选用的是桡骨远端。从全身临床 CT 扫描获得的 QCT 图像上应用均匀的 FE 模型进行后处理。在整个椎体或髋部应用网格分析技术, 使得其在单位毫米的图像内同时包含有矿化骨和骨髓。均匀化 (homogenization) 这一术语用于表示确定骨髓混合物特性的平均化过程, 是 FE 分析的基本输入参数。

通过双能量 X 射线吸收测定法 (DXA) 测量面积骨密度 (aBMD), 通过 QCT 测量体积骨密度 (vBMD) 和通过骨强度的 FE 分析预测衰竭的可行性已经被许多体外研究在骨骼标本中所证实。对于这些研究的阐述, 骨强度在物理参数中被明确定义为一种施加在骨骼上导致其位移并最终骨折的力。力-位移曲线 (force-displacement curve) 的斜率被定义为刚度。曲线上能达到的最大力 F_u 表示破坏骨骼所需的极限力 (也称为极限载荷或破坏载荷)。最大力 F_u 点的曲线下的面积 (AUC) 表示产生骨折所需的能量。强度 (Strength) 是一个更常应用于材料研究而非结构研究的概念, 但在后一种研究中, 它是极限载荷的同义词, 并且是最常被报道的 FE 结果变量。极限载荷随着骨骼体积的增加而增大, 但较大的骨骼通常必须在生理和病理载荷条件下 (例如跌倒) 支持更大的重量。对于均匀材料 (例如一处均匀变形的骨小梁), 力-位移曲线可以被转换成应力-应变曲线 (stress-strain curve), 其中应力被定义为施加的力除以样本的抵抗面积。应力和应变之间的线性关系的斜率表示杨氏模量 (Young's

modulus)。破坏材料所需的最大应力称为极限强度。应力应变曲线下的面积具有单位体积能量密度的物理意义。杨氏模量、最大应力和能量密度是材料的固有性质, 与形状无关。而相反, 极限力和刚度是与外形有关的结构特性参数。

材料和结构变量的不同对应用于计算骨强度的成像技术有着重要的影响。例如, QCT 或者 DXA 测量的骨矿物质含量 (BMC) 像结构特性一样是一个外延变量, 因为骨骼体积越大, 包含的矿物质就越多而且越坚硬。相反, QCT 测量的 vBMD 是一个与材料特性 (如极限强度或极限模量) 相一致的内涵变量, 因为 vBMD 本质上是独立于骨骼大小的。因此, 当与 QCT 所测得的 vBMD 相关联时, 极限载荷或刚度应当调整其大小。有趣的是, aBMD 与结构特性相关性更好, 这很可能是因为 DXA 能利用单投影并提供面积密度来部分调整大小。混合变量 aBMD 的强度预测水平取决于解剖部位、载荷配置以及特定的样品采集区域。

一些脊柱和股骨的体外研究结果显示 DXA、QCT、FE 的结果与骨的结构特性有着很好的相关性 ($r=0.6-0.9$)。表 1 显示的是胸腰椎和髋部在典型的骨折-负重状态下 FE 研究的概述。在大多数研究与骨破坏性载荷相关或有预测作用的成像技术中, QCT 的预测性较 DXA 略好。在椎体研究中, FE 方法预测骨骼负载失效或表观极限强度实验中展现出最高的相关性和最低的误差, 但决定系数并不总是明显高于 QCT 变量。

按尺寸校正的骨骼形态或本质特性、按 vBMD 校正的骨质量、按面积校正的外力 (表观应力) 以及按身高校正的位移 (表观拉伸), 吸引人们从关注骨强度转移到关注依赖外加负荷和患者体重的骨折风险。基于简单的量纲分析, 也有人认为不同于最大受力, 最大压力基本独立于骨的大小和重量, 因此它可提供一个更为客观的骨折危险因素。

体外实验的阳性结果为流行病学研究脊柱和髋部均一性 FE 分析的使用提供了坚实的依据, 用以确定骨强度或预测脊柱及髋部骨折或确定骨强度随着年龄的变化以及相关治疗。然而, 现在被用于估算骨强度的 FE 技术方法仍然有一些限制, 这些限制大致被分为 3 类。

几何结构和网格

QCT 评价骨结构的分辨率有限。在这种情况下, 脊柱和髋关节的致密骨往往比图像像素尺寸要

薄。虽然有效的算法可以分割髋关节骨皮质,但同时评估皮质厚度和孔隙度仍然是一个重大的挑战。

用于脊柱和髋关节的 FEA 网格技术主要有两种,一是忽略皮质和骨小梁区别的体素网格技术,二是包括可变或恒定厚度致密层的平滑网格技术。前者使用相同的关系将材料属性分配给致密骨和骨小梁,而后者则为每个分隔间使用不同的关系。固定骨皮层厚度的建模方法提高了椎体内 FE 预测的准确性。令人惊讶的是,在髋关节中加入骨皮质似乎并没有对椎体的强度预测产生同样的影响。这很可能归因于部分容积伪影、图像分割质量以及每个分隔所使用的材料模型。总的来说,当单元尺寸缩小时,FE 分析解决边界值问题必须集中在一种分析解法

材料特性

骨骼是一种具有多维度、非均质、各向异性和弹性特征的材料,能承受即时的塑性变形和损伤。然而,在基于 QCT 的有限元模型中,只有 vBMD 用来决定密质骨和骨小梁的物质特性,受很多因素的影响:

1. 纵向研究中,在细胞外基质(ECM)水平,骨组织的成分与解剖部位、性别、年龄、时间无关。定量背散射电子成像研究也证实这一观点,发现在同一解剖部位的健康骨组织具有相似的钙含量分布。另外一项压痕实验也提示成人椎体 ECM 的平均杨氏模量与年龄和性别无关。然而,随着年龄增加,骨的微损伤增加,骨的韧性相应地减低。某些特殊疾病如成骨不全等,会改变 ECM 的物质特性,这种情况应该在 FEA 中加以考虑。

2. 在骨小梁结构水平,骨的机械性能完全由骨的体积分数决定。所谓的结构是指骨小梁的各向异性及方向。假设结构相似的骨组织具有相同的平均钙含量分布,那么我们就可以从 vBMD 中估测出骨体积分数。一些研究利用 QCT 图像估测骨小梁结构,但收效甚微,其原因与临床 CT 图像的空间分辨率不高有关。

3. 在 FE 分析中,骨骼 vBMD 和机械性能之间的关系,与解剖结构、性别、年龄、疾病无关。由于骨构造的不同,vBMD 单独使用时常需要区别不同载荷情况下的不同参数。显然,骨质疏松并不改变体积分数、结构和性能间的关系,但其他骨骼疾病的影响不能排除在外,还需要进行调查研究。

4. 皮质骨的性能通常由松质骨推断得来,这使

得椎体或髋关节的测量值不能准确匹配。

5. 利用线性 FE 分析,骨结构的刚度常与强度具有良好的相关性。但是,总的来说,非线性分析可提供更好的强度结果。

总之,骨的物质特征对载荷率及周期数敏感。如:髋关节骨折好发于碰撞,而椎体骨折常源于疲劳。大多数 FEA 专注于准静态单调加载,而载荷率和周期数的参数校正将结果进行标化,并保存于不同个体间的相对骨强度。

载荷情况

对有限元模型进行验证的体外实验经常受到的质疑是,它们并不代表真实的患者在现实生活中的载荷情况。在活体内受到外力的大小和方向,特别是在特定的跌倒中,只能进行粗略估计,从而影响骨强度结果的计算。这个问题是真实存在的,但是这些体外实验的目的并不是完全符合个体的实际情况,而是要对具有代表性的解剖学和负荷模式进行基于 QCT 的 FEA 验证。为了解决这一问题,有研究在多种载荷条件下进行 FEA,如脊柱轴向压缩、前屈和扭转,以及臀部的不同姿势和坠落场景的模拟,初步结果表明,负荷与椎体刚度值高度相关。最近发表的一项针对步行和爬楼梯的髋关节个体化载荷情况首次进行了 FEA 研究。这种有限元模型的精化对骨折风险预测的收益还不清楚,仍需要进一步调查。受到其他力学领域的启发,工程师们也开始研究骨骼和关节的随机载荷,以解释骨骼力和力矩的意外变化,这样可能有助于制定更好的统计学策略来评估未来的骨折风险。

综上所述,QCT 的 FEA 是基于力学的基本原理,结合患者的个体情况和通用特性,计算出临床相关负荷下的骨力学性能。准静态骨强度是关键的结果变量,不应与已经包含在有限元模型精化中的形态学性质相结合。体外实验是未来在皮质厚度和材料性能方面进行改进测试的金标准。据报道,使用体素模型对椎体和髋关节的准确性约为 15% (均方根误差)。参考更多临床病例的具体负荷情况将有助于提高 FEA 的准确性,以达到预测骨折风险目标。尽管同质 FEA 的精度主要依赖于 QCT 图像采集、校准和处理的精度。然而,骨强度的变异系数可能会被 vBMD 与材料特性的非线性关系所放大。由于体素有限元模型的生成可以完全自动化,只有更复杂的四面体或六面体网格与皮质的识别可能会适度影响 FEA 的精度。

以下部分,我们将陈述对 FEA 的 ISCD 官方共识。

ISCD 官方共识

对髋部和腰椎 FEA 的官方共识

在以下各节中,脊柱和髋关节的 FEA 分别指椎体或股骨强度。

FEA 可以用于骨折风险评估吗?

ISCD 官方共识

基于 QCT 的 FEA 可评估骨强度来预测绝经后妇女椎体骨折。

等级:Fair-B-W

基于 QCT 的 FEA 评估椎体强度,与脊柱 DXA 一样,可预测老年男性椎体骨折。

等级:Fair-B-W

基于 QCT 的 FEA 评估股骨强度,与髋部 DXA 一样,可预测绝经后妇女和老年男性髋部骨折。

等级:Fair-B-W

理由:在男性中,腰 2 椎体强度的标化风险比 (standardized hazard ratio, HR) 要高于腰 1-腰 4 椎体的双能 X 线吸收测定法 (DXA) aBMD 值。在女性中,腰 2 椎体强度的比值比 (odds ratio, OR) 要高于腰 2 椎体的 vBMD。与脊柱 aBMD 相似,其他两项女性研究亦显示,区分椎体骨折时, AUC 值较大或强度参数相关性较高。

在男性中, MrOs 研究中髋部强度的 HR 要高于 DXA 的 aBMD 值。大部分研究表明,在女性中, FEA 对髋部骨折的鉴别能力与股骨总 aBMD 或 vBMD 测量结果一致。从体外生物力学测试来看,相较于 DXA 的 aBMD, FEA 对于脊柱和髋关节破坏载荷是一个比较好的替代方法。除了相关性之外, FEA 可以为任何载荷情况提供定量估算。

讨论:体外研究表明, FEA 的使用可预测脊柱和髋骨骨折。当判断脊柱的破坏载荷时, 脊柱的 FEA 优于 DXA 的脊柱 aBMD 且优于或相当于 QCT 脊柱 vBMD。当预测髋关节的破坏载荷时, 髋关节 FEA 优于或相当于 DXA 的髋关节 aBMD, 优于 QCT 髋关节 vBMD 或骨矿含量。FEA 和 QCT 测量方法必须具有可比性,即整个髋关节测量而不是仅测量股骨颈部,整个椎体测量而不是仅测量中央小梁部分。

与体外研究结果相同,在体研究中 DXA 和 FEA

预测或鉴别脊椎骨折,再次强调了 DXA 投影成像的局限性。一项对老年男性的队列研究中,整个椎体极限载荷和 BMD 积分的 HR 和 AUC 要明显高于 DXA 的 aBMD。日本女性的脊柱研究中也得出相似的结论,但并未给出具体的 AUC 值。FEA 计算的危险值或 OR 的置信区间远远大于 DXA 的置信区间,因此,这两种技术间点估计值差异可能无法达到显著统计学意义。

在髋部两者的数值差异是非常小的,但这种差异是否具有统计学意义却鲜有报道。在回顾性分析中,髋部 FEA 的极限载荷提高了骨折预测的准确性,但与 DXA 相比略有差异。有趣的是,在研究中,发现髋部骨折和股骨近端骨折之间的关联存在性别差异,但 DXA 测量的髋部 aBMD 预测髋部骨折并无性别差异。在一项流行病学研究中,比较了髋部骨折的 DXA、QCT 和 FEA 在男性和女性中的 OR 值,该值不依赖于脊柱、髋部、桡骨或肱骨等各种骨质疏松骨折类型,OR 值在 vBMD 最高而在 aBMD 则最低,但两者的置信区间大部分重叠。目前,支持 FEA 用于骨折预测的体内研究数量太少,仍存在争论,但离体的生物力学研究却强烈支持这一证据。虽然骨强度(或 BMD)与体外测量的破坏载荷的相关性高于体内骨折的相关性,但实际的跌倒情况并不能够被完全模拟。基于体外数据表明,有限元模拟的极限骨强度可能优于 DXA 测量的 aBMD。

FEA 可以用于诊断骨质疏松症吗?

ISCD 官方共识

如果应用当前 WHO 推荐的 T 值, FEA 并不能用于诊断骨质疏松症。

等级:Good-A-W

理由:WHO 对于 DXA 的诊断分类定义具有排他性。因此,除 DXA 以外的技术缺乏等效分类,并不是这些技术的问题,而是 WHO 分类缺陷所致。由于少量流行病学数据被 DXA 所采用,这种历史局限性在当时是可以理解的。

讨论:其他非 DXA 技术都存在相同的问题,如脊柱或髋部的 QCT。WHO 诊断标准的具有一定的局限性,例如确定骨折风险高的受试者却未被诊断为骨质疏松症或骨质减少症。基于其他骨密度测量技术的诊断标准已经被讨论过。我们重点关注用于脊柱和髋部的 QCT 或 FEA。

一般来说,大多数的替代标准都是基于骨折预测相关的受检者特征曲线 (ROC)。具体诊断的标

准要求在 ROC 上选择一个确定的点,或者是一个明确的敏感性-特异性或 AUC 阈值。在密度测量技术中,不基于 ROC 分析这种方法是诸技术之间风险梯度差异的原因之一。在 ROC 分析的情况下,例如,对于给定的技术, AUC 阈值可以定义为导致 DXA 等价诊断,然而,风险预测只能针对某个特定的 DXA 进行匹配 vBMD 或强度值。

因此,潜在的问题是诊断和风险预测的二元性,其两者的结合具有技术特异性,目前需要通过 WHO 定义与 DXA 相关联。而为其他技术定义诊断标准并不能解决这个问题,因为这些不能等同于 DXA。只有在诊断和风险预测一致时,才能避免对单一技术的依赖。在这种情况下,年龄依赖的 T 值或 Z 值的任何技术才可以通用。

髌部 FEA 的骨强度阈值,等同于 aBMD 的 T 值。对于 aBMD 而言, T 值为 -1 时,相当于女性股骨强度值 4000 牛,男性股骨强度值 5000 牛。对于脊柱而言,抗压强度值 120 mg/cm^3 相当于女性骨强度 6000 牛,相当于男性骨强度 8500 牛。尽管骨小梁 vBMD 值并不能完全等同于 WHO 定义的 aBMD 值,但骨小梁 vBMD 值 120 mg/cm^3 和 80 mg/cm^3 常被定义为骨量减少和骨质疏松的临界值。需要注意的是,上述强度临界值与 CT 扫描设备无关。

FEA 能够用于决策治疗吗?

ISCD 官方共识

基于 QCT 的 FEA 评估脊椎或股骨强度,需要结合临界值和相关临床风险因素,可以用于决策药物治疗。

等级: Fair-B-W

理由:如果条件允许,脊柱和股骨 DXA 测量可以作为制定临床治疗决策的优选方案。

如前所述,脊柱和股骨的 FEA 可分别用于预测脊柱骨折和髌部骨折。如果骨强度足够低,并且存在额外的危险因素,初始化治疗方案就存在合理性。FEA 椎体骨强度对应 vBMD 值 ($80 - 120 \text{ mg/cm}^3$) 以及股骨强度值对应 aBMD T 值 ($-1 \sim -2.5$) 的相关研究已有发表,这些研究可以指导骨强度测量对骨折风险评估的影响,从而指导干预决策。

讨论:该患者是否需要治疗,取决于患者骨折风险是否超过特殊界值。类似于 FRAX 评分, BMD 评估骨折风险是系统评分的一部分。因此,治疗决策并不仅仅是基于 BMD 或 T 值阈值,同时也考虑到其他骨折风险。尽管如此, BMD 起着重要作用,但与

许多其他危险因素相反,它可以通过治疗增加(即相关的骨折风险可以降低)。如前所述,已经描述了与 aBMD 髌关节 T 值和 QCT 脊柱 vBMD 值相当的强度阈值。罗彻斯特队列研究发表了男性和女性股骨强度在 (30-80) 岁之间的年龄相关变化,但椎体抗压强度的正常数据仍然缺失。

FEA 可用于监测治疗效果吗?

ISCD 官方共识

基于 QCT 的 FEA 评估椎体或股骨骨强度可以用于监测年龄和治疗相关的改变。

等级: Fair-B-W

理由: FEA 用于监测年龄相关的改变,相关的研究已有许多。在体的 FEA 研究已公布了精确数据。

女性脊柱骨强度的 FEA 已成功地用于监测多种药物治疗效果的前瞻性研究,例如阿仑膦酸钠、伊班膦酸盐、雷洛昔芬、特立帕肽、狄诺塞麦以及奥当卡替。在男性研究中有特立帕肽以及利塞膦酸盐。

女性髌关节骨强度的 FEA 也用于监测多种药物治疗效果的前瞻性研究,例如阿仑膦酸钠、伊班膦酸盐、甲状旁腺素 (PTH)、狄诺塞麦以及奥当卡替。大多数研究对绝经后妇女进行了评估。这些研究中的一部分也采用了脊柱以及髌关节 DXA。在男性中, FEA 仅被用于脊柱的特立帕肽及利塞膦酸钠治疗评估。

讨论:关于年龄和治疗相关的 vBMD 变化 FEA 研究已有报道。这些研究表明 FEA 测得的改变高于 aBMD 所测得变化。目前为止,在体的 FEA 研究的准确性仅有一篇文献报道。在相同的 CT 扫描方案下, $1.9\% \text{ CVrms}$ 与 0.9% 全股骨 vBMD 积分相符合,而使用 3 mm 层厚的 QCT 误差要好于 1 mm。KV 和 mAs 参数在 3 个研究中也存在差异,但有研究报告基于体素的 FEA 准确度与 QCT 结果非常相近,主要是因为 FEA 过程高度自动化,且 QCT 精度误差来源于扫描和图像分割过程。对于非体素 FEA、网格划分、材料特性和边界分割定义都需要额外操作和干预,因此 QCT 的精准数据并不能简单地由在没有更深层次证据的 FEA 中得出。

未来研究的其他问题

对于骨强度的测量, FEA 是可以选择的方法之一。在控制良好的体外实验中, CT 分辨率、图像处理 and 骨本质模型构建方面的进展导致 FEA 影响髌

部和脊柱骨强度的程度,而这些都是通过密度测量法所无法得到的。然而,由于不良载荷相关的随机因素的影响,这种体外 FEA 的优异性不一定会转化为骨折风险预测的改善,除非对大规模的队列研究所证实。尽管如此,FEA 有可能成为骨强度测量的金标准,它不仅可用于评估治疗效果,而且也可用于确定合成代谢策略的靶向区域。在临床实践中,来自 QCT 分析的密度和几何参数的组合是否能够提高 FEA 的准确性,仍需要进一步调查。

FEA 的更深层次提高,将包括小梁结构、多孔皮质和患者特定边界的自动光滑网格形成和更精确建模。尤其,肌肉骨骼生物力学将为生理活动、跌倒和可适应个体解剖学的其他创伤提供载荷情况的概率分布。微裂纹、骨密度、胶原交联和/或矿物结晶度相关的老化组织材料性质,都是将来需要考虑的因素,以获得更高的骨折预测准确度。

未来的任务还包括:在国际层面上不断改进

QCT 和 FEA 方法,并将所提出的介入阈值与其他前瞻性研究进行整合,从而保证 FEA 的准确性。为了提高 QCT 和其他基于 CT 分析方法的可接受性,应通过改进硬件设备和采用低剂量扫描方法进一步减少辐射剂量。

总结

ISCD 的官方共识阐述了基于 QCT 的髋关节和脊柱 FEA 在诊断骨折风险评估和骨质疏松症临床评估中的应用。文章在 2007 版的基础上补充了脊柱 QCT 的描述。在广泛回顾的基础上,介绍了支持 ISCD 官方共识的证据。从过去的几年来看,FEA 仍然是一个快速发展的领域。因此,建议在不久的将来再次进行回顾性证据收集,以便在新形势下及时更新 ISCD 证据。

(收稿日期:2018-05-02;修回日期:2018-07-01)