

## · 论著 ·

# GnRH 泵治疗卡尔曼综合征男性患者的有效性和安全性研究

闫文华<sup>1</sup> 王颖<sup>2</sup> 王先令<sup>1</sup> 窦京涛<sup>1</sup> 巴建明<sup>1</sup> 吕朝晖<sup>1</sup> 母义明<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853; <sup>2</sup>秦皇岛市海港医院内分泌科 066000

通信作者: 母义明, Email: muyiming@301hospital.com.cn

**【摘要】 目的** 通过观察促性腺激素释放激素 (GnRH) 泵皮下脉冲输注治疗男性卡尔曼综合征 (Kallmann syndrome, KS) 患者治疗前后的第二性征发育情况、激素水平变化及不良反应, 探讨戈那瑞林皮下脉冲治疗的有效性和安全性。**方法** 纳入 20 例 2012 年 3 月至 2019 年 6 月解放军总医院第一医学中心确诊并自愿接受 GnRH 泵治疗的 KS 患者作为研究对象, 观察治疗前、试戴期末 (戴泵后第 7 天)、3 个月、6 个月及 1 年以上随访中促性腺激素、睾酮、睾丸超声、体征及自我体验的不同。**结果** 所有患者均进行了 GnRH 兴奋试验, 60 min 黄体生成素 (LH) 均值为  $(3.00 \pm 2.96)$  U/L。戴泵治疗 1 周时, LH  $[(12.30 \pm 11.95)$  U/L 比  $(0.27 \pm 0.24)$  U/L,  $P < 0.05$ ] 和卵泡刺激素  $[(4.99 \pm 2.84)$  U/L 比  $(0.92 \pm 0.69)$  U/L,  $P < 0.05$ ] 水平较基线水平显著升高。治疗半年和末次随诊时睾酮水平分别为  $(7.06 \pm 5.22)$  mmol/L 和  $(9.78 \pm 8.10)$  mmol/L, 均较基线水平  $[(1.46 \pm 1.40)$  mmol/L] 显著升高 ( $P$  均  $< 0.01$ )。睾丸容积逐渐增大, 治疗半年后, 双侧睾丸容积之和 (BTV) 从  $(3.03 \pm 3.54)$  ml 增加至  $(4.94 \pm 1.34)$  ml ( $P < 0.05$ ), 末次随诊时, BTV 达到  $(16.20 \pm 8.37)$  ml。所有患者的第二性征均有不同程度的改善, 3 例患者报告注射部位红肿不适, 经对症处理后好转。**结论** GnRH 泵皮下脉冲输注戈那瑞林治疗 KS 患者安全有效。

**【关键词】** 促性腺激素释放激素 (GnRH) 泵; 戈那瑞林; 脉冲; Kallmann 综合征; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200720-07050

**Efficacy and safety of GnRH pulsatile subcutaneous infusion in male patients with Kallmann syndrome** Yan Wenhua<sup>1</sup>, Wang Ying<sup>2</sup>, Wang Xianling<sup>1</sup>, Dou Jingtao<sup>1</sup>, Ba Jianming<sup>1</sup>, Lyu Zhaohui<sup>1</sup>, Mu Yiming<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Qinhuangdao Haigang Hospital, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: Mu Yiming, Email: muyiming@301hospital.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of subcutaneous pulse therapy with gonadorelin by observing the development of the secondary sexual character, hormone variations and adverse reactions in male patients with Kallmann syndrome (KS) before and after subcutaneous pulse infusion with gonadotropin releasing hormone (GnRH) pump. **Methods** 20 KS patients diagnosed and voluntarily treated with GnRH pump in the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital between March 2012 and June 2019 were enrolled. The differences of gonadotropin, testosterone (T), testicular ultrasound, signs and self feeling were observed before treatment and 7 days, 3 months, 6 months and more than 1 year after treatment. **Results** GnRH stimulation test was carried out in all patients, and the mean value of 60 min luteinizing hormone (LH) was  $(3.00 \pm 2.96)$  U/L. The level of LH  $[(12.30 \pm 11.95)$  U/L vs.  $(0.27 \pm 0.24)$  U/L,  $P < 0.05$ ] and follicle-stimulating hormone (FSH)  $[(4.99 \pm 2.84)$  U/L vs.  $(0.92 \pm 0.69)$  U/L,  $P < 0.05$ ] were significantly higher than those of baseline after one week of pump wearing. T levels were  $(7.06 \pm 5.22)$  mmol/L and  $(9.78 \pm 8.10)$  mmol/L at half a year and the last follow-up, respectively, which were significantly higher than the baseline level  $[(1.46 \pm 1.40)$  mmol/L, all  $P < 0.01$ ]. The testicular volume increased gradually. Half a year after treatment, the bilateral testicular volume (BTV)

increased from  $(3.03 \pm 3.54)$  ml to  $(4.94 \pm 1.34)$  ml ( $P < 0.05$ ). At the last follow-up, BTV rose to  $(16.20 \pm 8.37)$  ml. The secondary sexual character of all patients were improved to some extent. Three patients reported that the injection site was inflamed and uncomfortable, and relieved after symptomatic treatment. **Conclusion** Subcutaneous pulse infusion of gonadorelin with GnRH pump is safe and effective in the treatment of KS patients.

**【Keywords】** Gonadotropin releasing hormone (GnRH) pump; Gonadorelin; Pulse; Kallmann syndrome; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200720-07050

卡尔曼综合征 (Kallman syndrome, KS) 又称低促性腺激素性腺功能减退伴嗅觉障碍综合征。KS 可由基因突变或不明原因等所致,可导致患者青春期发育异常、性功能障碍或不孕不育等,严重影响患者的健康及生活质量。目前针对 KS 的治疗方案主要有 3 种:性激素替代治疗、促性腺激素替代治疗和促性腺激素释放激素 (GnRH) 泵皮下脉冲输注治疗,3 种治疗方法各有优势和缺点。本课题观察接受 GnRH (戈那瑞林) 泵皮下脉冲输注治疗男性 KS 患者治疗前后的第二性征发育情况、激素水平变化及不良反应,观察戈那瑞林皮下脉冲治疗的有效性和安全性。

## 1 对象与方法

1.1 一般资料 回顾性分析解放军总医院第一医学中心内分泌科门诊及住院男性 KS 患者。患者如同时满足以下条件,可确诊为 KS:(1) 14 岁以后仍无睾丸体积明显增大迹象 (睾丸容积  $< 4$  ml) 和 (或) 无第二性征发育;或者已呈现出第二性征,但青春期发育停滞,睾酮水平低且促性腺激素水平低下或正常。(2) 甲状腺功能、肾上腺功能、胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和催乳素 (PRL) 水平正常。(3) 垂体 MRI + 动态增强未见明显异常,嗅神经薄扫 MRI 示嗅球、嗅束未发育,嗅沟发育不良 (变浅)。(4) 嗅觉减退或缺失。(5) 除外系统性疾病和其他病因导致的性腺功能减退症。研究已经得到医院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法 纳入的 20 例男性 KS 患者自愿选择 GnRH 脉冲式治疗。激素脉冲输注泵 (上海微创医疗科学有限公司) 脉冲皮下输注戈那瑞林 (安徽丰原药业, 国药准字 H10960064), 初始计量  $10 \mu\text{g}$  (单次注药), 每 90 min 脉冲 1 次, 24 h 共 16 个脉冲。

治疗过程中,根据黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 和睾酮水平调整戈那瑞林每次脉冲输注剂量,可逐渐增加剂量至  $15 \sim 20 \mu\text{g}/90 \text{ min}$ 。

### 1.3 观察指标

1.3.1 病史 (1) 初诊:现病史重点收集主诉,是否有嗅觉异常,是否有无明显诱因的头晕、头痛、呕吐、抽搐、多饮、多尿等症状。既往史重点收集是否有重大外伤及手术史,KS 的既往治疗史。个人史重点收集是否足月,是否有臀位产及其他难产情况,是否有出生缺氧窒息史,是否有家族史等。(2) 随访:GnRH 组第 1 周、3 个月、6 个月、1 年及以上各随诊 1 次,人绒毛膜促性腺激素 (HCG)/人绝经期促性腺激素 (HMG) 组每 3 个月、6 个月、1 年及以上各随诊 1 次。对第二性征呈现情况的主观感受,例如睾丸是否增大,阴茎是否增长等。病人记录是否有勃起和遗精。记录可能与用药相关的不适情况,例如消化道症状,面部潮红、皮疹、瘙痒,注药部位红、肿、热、痛或硬结等。

1.3.2 体格检查 记录身高、体重、体重指数 (BMI)、阴毛分布分期 (P1 无阴毛分布;P2 阴茎基部有软、长、直的阴毛;P3 阴毛硬、长,向耻骨联合扩展;P4 阴毛硬,进一步增多,但尚未达到脐部和大腿;P5 男性阴毛散布如菱形) 及阴茎牵长、睾丸体积 (行阴囊、睾丸、附睾超声检测,用以测算睾丸容积:长  $\times$  宽  $\times$  高  $\times 0.7$  或由医生使用 Prader 睾丸计测量), 检测 LH、FSH 和睾酮水平,有遗精的患者检查精液常规。

1.3.3 激素检测方法 LH、FSH、睾酮、雌二醇、PRL 和孕酮采用双抗体夹心化学发光法进行测定 (商业试剂盒, Siemens Centaur)。解放军总医院第一医学中心成年男性正常参考值: LH  $1.5 \sim 9.3 \text{ U/L}$ , FSH  $1.4 \sim 18.1 \text{ U/L}$ , 睾酮  $8.4 \sim 28.7 \text{ nmol/L}$ , 雌二醇  $\leq 353.1 \text{ pmol/L}$ , PRL  $2.1 \sim 17.7 \mu\text{g/L}$ , 孕酮  $0.89 \sim$

3.88 nmol/L。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 23.0 统计软件包进行分析,实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计方法采用配对样本  $t$  检验和独立样本  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象的基本资料 2012 年 3 月至 2019 年 6 月就诊于解放军总医院第一医学中心内分泌科的男性 KS 患者,所有病例骨龄与实际年龄相符或落后于实际年龄。身高均在同年龄、同性别人群第 25 百分位以上。

自愿使用 GnRH 泵皮下脉冲戈那瑞林治疗的患者共 20 例,平均年龄  $(21.1 \pm 5.7)$  岁。嗅觉完全丧失的有 7 例,重度损害的有 7 例,中度损害的有 4 例,轻度损害的有 2 例。5 例有青春期发育延迟家族史,1 例有嗅觉减退家族史。出生时有 1 例有缺氧窒息史。

2.2 临床疗效 患者治疗 1 个月后自觉睾丸偶有发胀,2 个月后阴毛进一步生长,3 个月后出现阴茎勃起,晨起明显,4 个月阴茎增长、增粗,伴喉结增

大、声音变粗,无遗精,有胡须、腋毛生长。

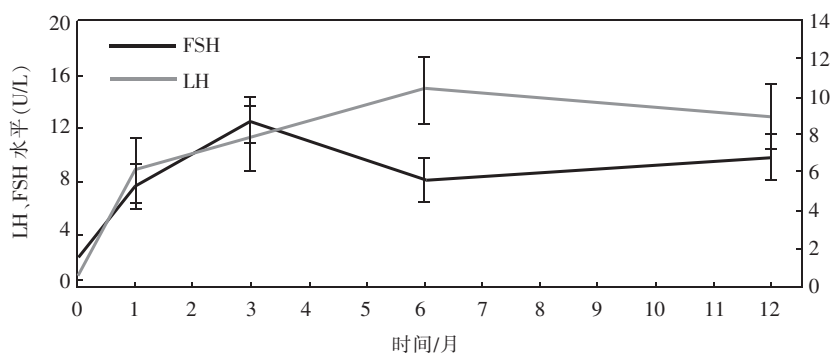
GnRH 脉冲泵治疗 KS 疗效:戴泵 1 周,以血清 LH 和(或)FSH  $\geq 1$  U/L 提示有效。治疗 1 周时, LH  $[(12.30 \pm 11.95) \text{ U/L}]$  比  $(0.27 \pm 0.24) \text{ U/L}$ ,  $P < 0.05$ ] 和 FSH  $[(4.99 \pm 2.84) \text{ U/L}]$  比  $(0.92 \pm 0.69) \text{ U/L}$ ,  $P < 0.05$ ] 水平较基线水平显著升高(表 1、图 1)。治疗半年和末次随诊时睾酮水平分别为  $(7.06 \pm 5.22) \text{ mmol/L}$  和  $(9.78 \pm 8.10) \text{ mmol/L}$ , 均较基线水平  $[(1.46 \pm 1.40) \text{ mmol/L}]$  显著升高 ( $P$  均  $< 0.01$ )。睾丸容积逐渐增大,治疗半年后, 双侧睾丸容积之和(BTV)从  $(3.03 \pm 3.54) \text{ ml}$  增加至  $(4.94 \pm 1.34) \text{ ml}$  ( $P < 0.05$ ),末次随诊时, BTV 达到  $(16.20 \pm 8.37) \text{ ml}$ 。

2.3 不良反应 有 1 例带泵部位胶布过敏,出现水疱,换另一种胶布后无过敏反应。有 2 例出现全身皮肤发红,有散在风团,考虑药物过敏,予以 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 加入生理盐水组液体静滴,同时予非那根 25 mg 肌肉注射,经上述处理后,症状逐渐缓解。所有患者均未见明显肝肾功能损害、恶心、呕吐、男性乳腺发育等事件发生,不良反应发生率。

表 1 KS 带泵治疗组疗效

病例	T(nmol/L)	LH(U/L)	FSH(U/L)	GnRH LHp(U/L)	GnRH FSHp(U/L)	戴泵 1 周 LHp(U/L)	戴泵 1 周 FSHp(U/L)
1	0.35	0.47	2.14	4.30	8.05	6.12	7.53
2	1.76	0.14	0.69	0.69	1.37	3.40	6.28
3	0.39	0.07	0.94	0.80	3.52	9.04	3.29
4	1.02	0.49	0.98	3.55	4.27	4.19	1.40
5	1.43	0.76	0.23	11.46	6.80	#	#
6	0.35	0.07	0.83	1.18	2.68	17.17	9.95
7	0.58	0.08	0.45	2.11	4.91	3.35	10.80
8	1.53	0.27	0.62	0.12	0.30	4.00	1.51
9	0.79	0.07	1.74	1.23	3.70	12.19	4.87
10	0.81	0.58	2.76	5.97	8.24	17.39	6.16
11	1.12	0.93	0.97	4.78	5.32	29.13	2.61
12	3.69	0.18	0.71	1.52	1.61	6.21	5.73
13	0.97	0.07	0.30	0.22	1.66	6.94	2.87
14	1.13	0.07	0.76	1.82	6.71	#	#
15	1.08	0.45	0.29	6.51	3.37	48.43	2.44
16	1.16	0.07	0.33	0.73	3.26	15.38	3.72
17	2.98	0.07	0.43	0.34	2.13	#	#
18	6.21	0.13	0.29	1.12	1.40	3.19	3.50
19	0.56	0.42	0.87	5.53	9.65	20.13	3.86
20	1.19	0.15	0.66	6.02	4.64	2.92	8.31

注:T:睾酮;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;GnRH:促性腺激素释放激素;GnRH LHp/FSHp:GnRH 兴奋试验时 LH 峰值、FSH 峰值;戴泵 1 周 LHp/FSHp:GnRH 泵治疗 1 周再次行 GnRH 兴奋试验时 LH 峰值、FSH 峰值;#:缺失数据



注: GnRH; 促性腺激素释放激素; LH; 黄体生成素; FSH; 卵泡刺激素

图 1 GnRH 组治疗后 LH、FSH 水平变化

### 3 讨论

KS 1944 年由卡尔曼提出, 他报告了 3 例家族性男子性腺功能减退合并嗅觉丧失或减退的患者(与嗅球、嗅束缺失或发育不全有关), 故而得名。KS 是先天性下丘脑 GnRH 分泌缺乏导致的以下丘脑性性腺发育障碍为特征, 因伴有嗅觉丧失(或功能减退)和其他先天性畸形, 又称为嗅觉缺失-性发育不全综合征。KS 男女均可发病, 粗略估计男性患病率为 1 : 8 000, 女性患病率为 1 : 50 000, 男、女患病率之比约 5 : 1<sup>[1]</sup>。随着医学的进步, 这一国际罕见疾病也逐渐被人认识。家族中可多人患病, 临床上以散发病例居多。KS 治疗的目的是促进第二性征的发育和维持性功能, 然后是恢复生育功能。

KS 患者性腺功能低下伴有嗅觉缺失的发生机制, 与其先天性解剖学基础有关。正常情况下, GnRH 神经元和嗅神经细胞在发育过程中共同起源于嗅基板, 而且两者在胚胎时期存在一条共同的迁移途径。KS 患者 GnRH 功能缺陷可能是胚胎时期 GnRH 神经元由嗅基板向下丘脑迁移失败所致, 致使下丘脑 GnRH 分泌缺陷和嗅神经萎缩。编码调节 GnRH 及嗅神经移行相关蛋白的基因突变可致 KS<sup>[2]</sup>。

分析既往解放军总医院第一医学中心内分泌科 2012—2019 年收治的 KS 患者资料, 除均有不同程度的嗅觉功能减退或缺失外, 男性患者的主要临床特点为童声、小阴茎、小睾丸或隐睾、阴毛和(或)腋毛缺如、少精或无精症、不育等<sup>[3]</sup>。性激素的长期缺乏还可导致其他内分泌代谢的异常, 如骨质疏松、代谢综合征, 有引发心血管疾病的潜在危险。由此可见, 该病给患者本人带来极大的心理负担, 如不能尽早发现和有效治疗还可能引发严重的家庭和社会问题。

KS 治疗的目的是促进第二性征的发育和维持性功能<sup>[4]</sup>, 然后是恢复生育功能。KS 的治疗方案通常有 3 种选择<sup>[5]</sup>。(1) 性激素替代治疗: 即睾酮替代治疗。替代治疗适用于各种原因导致的性腺功能减退, 可以使患者获得并维持第二性征, 但其缺点在于不能诱导精子的产生, 无法实现生育功能, 长期口服睾酮还可致红细胞增多、痤疮等。(2) 促性腺激素治疗: 通常应用 HCG 联合 HMG 或 HCG 联合 FSH 进行治疗。适用于下丘脑或垂体病变的患者, 可促进性腺激素的合成, 使患者获得并维持第二性征, 同时诱导生殖细胞的成熟, 实现生育功能。但仍有可能使男性患者雌激素水平升高, 引起男性乳腺发育。(3) GnRH 脉冲治疗: 目前多通过可编程的、便携式微型泵进行治疗。连续的脉冲式给予 GnRH 类似物, 使得垂体产生接近正常的促性腺激素脉冲, 从而诱导性腺的发育, 合成性激素并促进生殖细胞成熟。对于下丘脑病变导致的 KS 患者, 这一治疗方案最接近于正常生理状态, 但仅适用于垂体功能正常的患者。

本研究结果显示, 在 GnRH 脉冲治疗 1 周时 LH 和 FSH 就有显著升高; Hoffman 等<sup>[6]</sup>的研究显示, GnRH 脉冲式治疗 1~2 周时, LH 和 FSH 的水平明显升高, 与本研究结果一致。Pitteloud 等<sup>[7]</sup>和本研究结果均显示, 长期 GnRH 脉冲治疗期间, LH 和 FSH 水平可稳定在正常成年男性生理范围内, 反映了 GnRH 脉冲输注治疗 KS 符合生理状态。

本研究中, GnRH 泵治疗后患者的 BTV 均显著增大, 但均未达正常成人 BTV 范围(30~40 ml)<sup>[8]</sup>, 可能和治疗时间长度不够有关系。我们推测, 更长时间的 GnRH 脉冲治疗可能会进一步增加睾丸体积。

药物治疗的安全性一向是专家、学者们关注的

重点问题。在本研究中,治疗时间最长达 2.5 年,最短为 1 个月,均未报告严重不良反应。部分患者在复诊过程中系统监测血常规、尿常规及肝功能,除 1 人因注药部位感染引起白细胞升高外,未发现异常,提示戈那瑞林脉冲治疗无明显的血液、肝、肾毒性。2 例患者报告有注药部位红肿,同时血常规示白细胞升高,推测与感染有关。其他如注药中断(脉冲泵自身故障或药量不足可导致)或穿刺部位形成硬结影响药物吸收等比较少见。GnRH 泵安装位置应避免容易摩擦的部位,2~3 d 轮换 1 次注射部位,定期检查仪器和输注管路<sup>[9]</sup>,注意个人卫生与清洁等措施能减少此不良反应的发生率。其他报道过的严重痤疮、频繁勃起、恶心、腹部不适、面部潮红等不良反应<sup>[10]</sup>,在本研究中未出现。既往的研究中报道的不良反应也多为与注药相关的感染、过敏等,未发现有严重不良反应。

综上所述,GnRH 泵治疗 KS 是比较有效、安全的一种药物治疗方式,值得推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited[J]. Clinics (Sao Paulo), 2013, 68 (Suppl 1): 81-88. DOI:10.6061/clinics/2013 (sup01)09.
- [2] 汪保安, 马晓莉, 邹效漫, 等. 女性特发性低促性腺激素性性

腺功能减退症的临床评价及 KAL1 和 FCGR1 基因突变分析[J]. 解放军医学院学报, 2011, 32 (10): 1017-1019. DOI: 11-3275/R. 20110402. 1454. 001.

- [3] 鄢春风, 杨国庆, 母义明, 等. 男性特发性低促性腺激素性腺功能减退症 87 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27 (23): 1839-1841. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2007.23.011.
- [4] Sizonenko PC. Delayed puberty and hypogonadism//Wass JAH, Shalet SM. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes[M]. New York: Oxford University Press Inc, 2002: 1035-1046.
- [5] 李芳萍, 程桦. 男性特发性低促性腺激素性腺功能减退症[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27 (6): 370-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2007.06.003.
- [6] Hoffman AR, Crowley WF Jr. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone[J]. N Engl J Med, 1982, 307 (20): 1237-1241. DOI: 10.1056/NEJM19821113072003.
- [7] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (9): 4128-4136. DOI: 10.1210/jc.2002-020518.
- [8] Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppa J. Testicular growth and development in puberty [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24 (3): 215-224. DOI: 10.1097/MED.0000000000000339.
- [9] 茅山峰, 窦京涛, 伍学焱. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36 (3): 204-207. DOI: 10.7504/nk2016020304.
- [10] Gong C, Liu Y, Qin M, et al. Pulsatile GnRH is superior to hCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (7): 2793-2799. DOI: 10.1210/jc.2015-1343.

(收稿日期: 2020-07-20)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语, 文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长且在文中出现 3 次以上者, 可在第一次出现时写出全称, 并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机断层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织