



电子、语音版

·论著·

尿激酶在内镜血肿清除治疗幕上高血压脑出血患者中的作用研究

胡彦兵, 周临军, 潘红波

新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院, 新疆 喀什 844000

摘要:目的 探讨尿激酶结合内镜血肿清除在幕上高血压脑出血患者中的疗效,并对血清迁移率蛋白B1(HMGB-1)及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)表达的影响。方法 选取2018年8月—2020年6月新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院收治110例的幕上高血压脑出血患者,根据治疗方案分为对照组和观察组,每组55例。对照组给予常规治疗+内镜血肿清除,观察组在对照组的基础上给予尿激酶冲洗。比较两组患者治疗前后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、局部脑血流量、血清炎症因子、临床疗效、血清HMGB-1及TRAIL表达情况。结果 治疗后,观察组临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组周边远区和近区脑血流量均高于对照组($P<0.05$)。观察组NIHSS评分低于对照组($P<0.05$)。而观察组血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、HMGB-1及TRAIL浓度均低于对照组($P<0.05$)。结论 尿激酶结合内镜血肿清除在幕上高血压脑出血患者中的应用效果好,可抑制HMGB-1及TRAIL表达,能有效改善患者局部脑血流、降低血清炎症因子水平。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 18–22]

关键词:高血压脑出血;内镜血肿清除术;尿激酶;幕上出血;血清迁移率蛋白B1;肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体

中图分类号:R722.151

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.004

Role of urokinase in endoscopic hematoma clearance for patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage

HU Yan-Bing, ZHOU Lin-Jun, PAN Hong-Bo

The Second People's Hospital of Kashgar Region, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Kashgar, Xinjiang 844000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of urokinase combined with endoscopic hematoma clearance in patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage and its effect on the expression of serum high-mobility group box-1 (HMGB-1) and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). **Methods** A total of 110 patients with supratentorial hypertensive cerebral hemorrhage who were admitted to our hospital from August 2018 to June 2020 were enrolled, and according to the treatment regimen, they were divided into control group and observation group, with 55 patients in each group. The patients in the control group were given conventional treatment and endoscopic hematoma clearance, and those in the observation group were given urokinase flushing in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, local cerebral blood flow, serum inflammatory factors, clinical outcome, and the expression of serum HMGB-1 and TRAIL before and after treatment. **Results** After treatment, the observation group had a significantly higher overall response rate than the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group had a significantly higher cerebral blood flow in the far and near areas ($P<0.05$). The observation group had a significantly lower NIHSS score than the control group ($P<$

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01C026)。

收稿日期:2020-10-14;修回日期:2022-09-23

作者简介:胡彦兵(1979—),男,汉族,本科,山东,副主任医师,研究方向为颅脑外伤、颅内肿瘤、脑血管病、脊髓脊柱、神经内镜,Email:znzgj5@163.com。

0.05). Compared with the control group, the observation group had significantly lower serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , HMGB-1, and TRAIL ($P < 0.05$). **Conclusions** Urokinase combined with endoscopic hematoma clearance is effective in patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage and can inhibit the expression of HMGB-1 and TRAIL, effectively improve local cerebral blood flow, and reduce the serum levels of inflammatory factors. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 18–22]

Keywords: hypertensive intracerebral hemorrhage; endoscopic hematoma clearance; urokinase; supratentorial hemorrhage; serum high-mobility group box-1; tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

幕上高血压脑出血是临床中较为常见的一种脑血管疾病^[1],在50~60岁的人群中发病率较高,且呈现出逐年递增的趋势。幕上高血压脑出血会降低患者的生存质量,严重损害其身心健康^[2]。临床对于幕上高血压脑出血大于30 mL的患者,往往通过开颅的方式达到清除血肿,降低颅内压的目的^[3]。近几年内镜逐渐应用于手术治疗,在内镜治疗模式下,透明管套可以微创到达患者的出血灶,并在清除血肿后取出,进而改善患者局部脑血流^[4]。尿激酶作为一种酶蛋白,具有提高血管活性,抑制血小板聚集以及预防血栓生成的作用。将其应用于颅内血肿的治疗可有效提高血管内皮功能,保护脑功能区的正常运作^[5]。人血清高迁移率族蛋白B1(human high-mobility group box-1, HMGB-1)是一种非组蛋白^[6],具有促炎作用,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)为一种肿瘤坏死因子,

与T细胞受体结合可诱导细胞凋亡,两者在幕上高血压脑出血的产生与发展过程中具有重要作用,其出血程度与高血压病情呈正相关^[7]。临床中可以此为基础,判断患者病情严重程度。本研究观察尿激酶结合内镜血肿清除在幕上高血压脑出血患者中的应用效果,并对血清HMGB-1及TRAIL表达的影响进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年8月—2020年6月在新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院神经外科进行内镜下血肿清除术的幕上高血压脑出血患者共110例,并依据随机信封法以1:1将其分为对照组和观察组,均为55例。患者脑出血症状与《神经病学》中论述的HICH诊断标准相符^[8]。见表1。

表1 两组高血压脑出血患者基线资料比较

组别	例数	男性 例(%)	原发性高血压病 例(%)	年龄 /(岁, $\bar{x} \pm s$)	GCS评分 /(分, $\bar{x} \pm s$)	出血量 /(mL, $\bar{x} \pm s$)	出血部位例(%)		
							基底节	丘脑	皮质
对照组	55	27(49.1)	33(60.0)	57 \pm 12	9.1 \pm 0.7	53 \pm 2	27(49.1)	19(34.5)	9(16.4)
观察组	55	24(43.6)	39(70.9)	61 \pm 9	8.9 \pm 1.0	51 \pm 7	29(52.7)	20(36.4)	6(10.9)
χ^2 值		0.329	1.447	0.978	1.215	1.967	0.146	0.040	0.695
P值		0.566	0.229	0.051	0.227	0.054	0.703	0.842	0.405

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①出血症状与诊断标准相符^[9];②出血部位为幕上(基底节区、脑室、丘脑、大脑皮质或皮质下);③出血量30~100 mL,而<60岁患者出血量>60 mL,家属知晓可能需行开颅去骨瓣减压术;④入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)^[10]评分为5~12分。排除标准:①不愿意使用尿激酶;②术前脑CT扫描检测,存在手术禁忌证^[11];③瞳孔散大或脑疝;④凝血功能障碍史。本研究获医院医学伦理委员会审批(批件号:2018-KY-94),且患者及其家属知晓手术风险并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

在入院后,对两组患者进行常规治疗,包括但不限于控制体温、吸氧、降压以及改善水电解质紊乱等,并密切监测患者的脉搏、心率以及血氧饱和度等生命体征。

在进行常规治疗时,对照组患者进行内镜血肿清除,观察组患者在对照组的基础上进行尿激酶(哈尔滨三联药业股份有限公司,国药准字H23020622)冲洗。

1.3.1 内镜血肿清除 ①计算机软件与手术设备。3D-Slicer 4.9.0 计算机软件(www.slicer.org)、Fused 软件(iPhone 手机)以及 sina 软件(Android 系统手机,video.medtion.com/sina.apk)。3种型号的内镜导引器,直径均为1.60 cm,工作长度分别为4.50、6.50以及9.00 cm(北京缙钺医疗科技有限公司),内镜直径为3 mm(德国Karl Storz公司)。②术前血肿定位。CT定位:以外耳道、额骨角突、冠状缝以及颞上线等解剖部位为依据,将电极片贴敷于头皮处,进行CT复查,观察血肿位置,调整血肿体表投影。3D-Slicer软件联合手机软件定位血肿体表投影:以3D-Slicer 4.9.0软件进行三维重建,并以Fused软件以及

图片合成器将头部皮肤组织以及颅骨和血肿进行融合,现实融合可借由sina软件进行增强。手术:确定出血灶,设计手术切口,进行手术。术中,以血肿量为依据选择内镜导引器,并按照3D-Slicer软件所计算的穿刺深度及方向进行穿刺,穿刺结束后,取出管套内芯,并于内镜下清除血肿,术中可依据患者情况使用吸引器及取瘤钳。结束后以止血,留置引流管,移除外管套,待孔道自然回缩后缝合皮肤。

1.3.2 尿激酶冲洗 ①测量血肿大小,并以此为依据进行尿激酶冲洗,对应标准如下:对于血肿体积不低于50 mL的患者,尿激酶注入量为4万u~6万u,对于血肿体积低于50 mL的患者,尿激酶注入量为2万u~3万u。②引流管在夹闭3 h后开放,每日重复该操作2、3次。在治疗阶段,定期进行颅脑CT复查,并以结果为依据调整引流管位置,在结束引流操作7 d后,可将引流管拔除。

1.4 观察指标

①按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对两组患者神经功能损伤情况进行评分,分值越高神经功能损伤情况越严重^[12];②疗效:以NIHSS评分为依据,疗效判定标准如下:a.基本痊愈:NIHSS评分降低>90%~100%;b.显著进步:NIHSS评分降低>45%~90%;c.进步:NIHSS评分降低>17%~45%;d.无变化:NIHSS评分降低≤17%;e.恶化:NIHSS评分增加高于18%;f.死亡(注:总有效率基本痊愈、显著进步以及进步的患者例数在总例数中占有的比例^[13]);③治疗前后均进行经颅彩色多普勒超声检查,测定局部脑血流量;④血清炎症因子:超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)含量经乳胶增强免疫透射法测定(上海通蔚实业有限公司),

白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)含量经酶联免疫法测定(北京百奥莱博科技有限公司),肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)经放射免疫法测定(锐尔生物科技有限公司);⑤HMGB-1:两组患者均空腹并于清晨采集3 mL静脉血,室温放置30 min后,以3 500 r/min离心10 min,取其上清液,以放射免疫法测定HMGB-1水平,试剂盒由锐尔生物科技有限公司提供;⑥TRAIL:两组患者均空腹并于清晨采集4 mL静脉血,以3 000 r/min,离心15 min,取其上清液,以酶联免疫吸附法测定TRAIL水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组NIHSS评分比较

治疗后,两组患者NIHSS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组患者NIHSS评分低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 局部脑血流量比较

治疗后,两组周边远区及周边近区脑血流量比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组高于对照组。见表3。

表2 治疗前后两组患者NIHSS评分 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	55	23.58 \pm 2.57	11.63 \pm 1.58	29.376	0.000
对照组	55	22.97 \pm 2.13	17.75 \pm 2.12	12.882	0.000
t 值		1.355	17.166		
P 值		0.090	0.000		

表3 两组患者治疗前后局部脑血流量比较 ($\bar{x} \pm s$,mm²/s)

组别	例数	额顶叶区		中央区		周边远区		周边近区	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	0.97 \pm 0.08	0.96 \pm 0.09	0.39 \pm 0.04	0.40 \pm 0.04	0.70 \pm 0.03	0.81 \pm 0.04	0.51 \pm 0.06	0.63 \pm 0.03
对照组	55	0.99 \pm 0.10	0.98 \pm 0.10	0.40 \pm 0.05	0.41 \pm 0.03	0.71 \pm 0.04	0.73 \pm 0.02	0.49 \pm 0.07	0.51 \pm 0.04
t 值		1.158	1.012	1.158	1.483	1.483	13.266	1.609	17.799
P 值		0.249	0.273	0.249	0.141	0.141	0.000	0.111	0.000

2.3 血清炎症因子水平

治疗后,两组间患者血清中hs-CRP,IL-6以及TNF- α 水平比较,及与各组治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组均较治疗前降低;且观察组低于对照组。见表4。

2.4 临床疗效

治疗后,两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.153$, $P=0.023$),观察组高于对照组。见表5。

2.5 血清HMGB-1和TRAIL水平

治疗后,两组患者血清中HMGB-1和TRAIL水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组低于对照组。见表6。

2.6 手术情况及并发症比较

治疗期间,两组患者手术情况比较,无统计学差异($P>0.05$),而与对照组相比,观察组患者并发症中观察组再出血事件降低($P<0.05$)。见表7。

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- α /(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	16.13 \pm 3.98	6.98 \pm 2.97*	43.29 \pm 3.98	13.79 \pm 3.12*	61.32 \pm 2.98	39.87 \pm 1.59*
对照组	55	16.23 \pm 4.09	13.59 \pm 3.15*	44.57 \pm 3.56	29.87 \pm 4.12*	60.98 \pm 3.78	51.23 \pm 2.76*
t值		0.130	11.323	1.778	23.075	0.524	26.450
P值		0.897	0.000	0.078	0.000	0.602	0.000

注:*与组内治疗前比较, $P < 0.05$

表5 治疗后两组患者临床疗效 例

组别	例数	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照组	55	11	15	15	10	4	0	74.54
观察组	55	19	11	20	3	2	0	90.91

表7 两组患者治疗期间手术即并发症比较

组别	例数	手术情况($\bar{x} \pm s$)		并发症/例	
		清除率/%	手术时间/min	再出血	颅内感染
观察组	55	79.80 \pm 2.03	79 \pm 5	2	7
对照组	55	78.98 \pm 3.15	80 \pm 2	9	16
t/ χ^2 值		1.623	1.377	4.949	4.453
P值		0.108	0.171	0.026	0.035

表6 两组患者治疗前后血清HMGB-1和TRAIL水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB-1/(mg/L)		t值	P值	TRAIL/(ng/mL)		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	55	6.98 \pm 0.23	3.75 \pm 0.78	29.457	0.000	3.56 \pm 0.78	2.05 \pm 0.23	13.771	0.000
对照组	55	7.01 \pm 0.15	6.23 \pm 0.35	15.191	0.000	3.78 \pm 0.52	2.98 \pm 0.36	9.381	0.000
t值		0.810	21.513			1.740	16.145		
P值		0.420	0.000			0.085	0.000		

3 讨论

幕上高血压脑出血多发生于基底节区以及丘脑等部位,具有发病时间短,病死率高的特征,严重影响患者生命安全^[14]。研究表明,采用手术方式可以达到清除血肿,降低颅内高压的目的。而其中神经内镜手术具有手术创口小,患者术后恢复好,治疗费用较低等诸多优点^[15],并且采用联合治疗的方式可更精确的清除血肿,临床治疗效果确切。

本研究结果显示,观察组在接受尿激酶联合神经内镜手术治疗后,患者临床总有效率高于对照组,提示采用联合治疗策略有助于提高患者的临床总有效率,改善患者生存治疗。这主要是因为尿激酶可激活内源性纤维蛋白溶解系统,促使溶酶原转化为纤溶酶,进而发挥蛋白降解作用,提高血肿液化速率,进而在确保颅内压稳定的前提下,降低脑组织损伤,实现血肿的高效清除^[16]。

与对照组患者相比,观察组患者在治疗后,周边远区及周边近区脑血流量高于对照组,且NIHSS评分低于对照组,提示该策略具有较好的血肿清除效果,可以改善患者脑组织缺血状态,实现病情的有效治疗。观察组使用尿激酶可以加速血液循环流动,保护内皮细胞,改善组织营养,减缓组织水肿,提高脑组织血流量,使患者神经功能得到修复,因而术后NIHSS评分降低^[17]。

治疗后,观察组患者血清中hs-CRP、IL-6、TNF- α 水

平降低。上述3种因子与神经功能损伤程度和血肿大小正相关^[18-19],三者水平降低,提示观察组患者经治疗后,炎症因子水平降低,血肿得到有效清除,并且结果表明,观察组患者治疗后并发症中再出血事件减少。尿激酶可以在血栓部位富集,具有较强的专一性,因此能够在清除血肿的同时,避免出现脑出血等其他严重不良反应^[20]。

HMGB-1是一种非组蛋白,在机体处于健康状态时大多位于细胞核,在血清中含量较低不易检测到,当脑出血发生时,HMGB-1释放至细胞外致其在血清中含量增加,进而诱导炎症反应发生,加剧患者病情,其血清中HMGB-1含量与脑出血程度密切相关。TRAIL作为一种肿瘤坏死因子,与HMGB-1相似,具有诱导细胞凋亡的作用,参与机体炎症反应^[21]。而尿激酶联合内镜血肿清除治疗,改善了脑区血流量,促进脑组织细胞功能的恢复,进而改善机体炎症反应。因此,治疗后观察组患者治疗后血清中HMGB-1及TRAIL浓度低于对照组,提示患者病情得到有效控制,血肿得到清除,颅内高压状况得到缓解。推测尿激酶具有清除血肿,抑制炎症反应的作用,在作用于患者后,患者病情可以得到有效控制,进而使得血清中HMGB-1及TRAIL浓度趋近于正常水平^[22]。并且,治疗后观察组并发症发生率低于对照组,这可能是因为对脑区血肿的完全清除,及对炎症反应的有效控制,大大降低了在出血和颅内感染的发生。

综上所述,尿激酶结合内镜血肿清除在幕上高血压脑出血患者的治疗中应用效果较好,可以降低NIHSS评分,改善局部脑血流量,提高临床总有效率,并降低血清中HMGB-1及TRAIL的水平。

参 考 文 献

- [1] 李长栋,蔡志标.幕上高血压脑出血患者的临床救治分析[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(19):2153-2159.
- [2] 李冬梅,姜华,别春娟,等.幕上高血压脑出血早期手术的整体护理干预[J].国际护理学杂志,2019,38(22):3744-3747.
- [3] ZHAO XH, ZHANG SZ, FENG J, et al. Efficacy of neuroendoscopic surgery versus craniotomy for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Brain Behav, 2019, 9(12): e01471.
- [4] 丁伟龙,王向宇,王晓东.神经内镜手术和显微手术治疗幕上高血压性脑出血疗效的Meta分析[J].中国临床神经外科杂志,2018,23(7):463-467.
- [5] 王鹏,刘福增,殷尚炯,等.超早期显微手术联合脑室外引流治疗高血压性小脑出血[J].国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(1):13-16.
- [6] ZHANG HY, LU X, LIU ZX, et al. Rosuvastatin reduces the pro-inflammatory effects of adriamycin on the expression of HMGB1 and RAGE in rats[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(6): 3415-3423.
- [7] 唐元辉,丁浩,张纯钢,等.超早期半翼点切口经侧裂锁孔治疗高血压基底节区脑出血的临床体会[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(5):544-545.
- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.
- [9] SUN GQ, LI XL, CHEN XT, et al. Comparison of keyhole endoscopy and craniotomy for the treatment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e14123.
- [10] CHRASTINA J, NOVÁK Z, ZEMAN T, et al. The results of neuroendoscopic surgery in patients with posttraumatic and post-hemorrhagic hydrocephalus[J]. World Neurosurg, 2018, 113: e113-e121.
- [11] FU CH, WANG N, CHEN B, et al. Surgical management of moderate basal ganglia intracerebral hemorrhage: comparison of safety and efficacy of endoscopic surgery, minimally invasive puncture and drainage, and craniotomy[J]. World Neurosurg, 2019, 122: e995-e1001.
- [12] 张波,温权,甘元华,等.开颅血肿清除去骨瓣减压术与微创钻孔引流联合尿激酶溶解术对高血压脑出血患者颅内压影响的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(9):59-62.
- [13] 佚名.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [14] VEDICHERLA SV, FOO AS, SHARMA VK, et al. The "blush" sign on computed tomography angiography is an independent predictor of hematoma progression in primary hypertensive hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1878-1884.
- [15] YAO Z, HU X, YOU C, et al. Effect and feasibility of endoscopic surgery in spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2018, 113: 348-356.e2.
- [16] 靳冬,王晶.醒脑静注射液联合尿激酶治疗高血压脑出血的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):1342-1346.
- [17] 杨海艳,郭竹英,李淑慧,等.预防性尿激酶缓慢泵入时间对动静脉内瘘血流量的临床观察[J].河北医药,2019,41(12):1849-1852.
- [18] LIANG Y, CHANG C, ZHU H, et al. Correlation between decrease of CRP and resolution of airway inflammatory response, improvement of health status, and clinical outcomes during severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(6): 685-691.
- [19] 邱治春,余能伟,陈礼刚.钻孔置管引流联合尿激酶治疗基底节区脑出血的临床疗效及对炎症因子的影响[J].东南大学学报(医学版),2018,37(2):267-271.
- [20] 刘萍,温瑜鹏,王辉宇.重组人尿激酶对急性ST段抬高型心肌梗死的临床疗效及炎症因子的影响[J].药物评价研究,2019,42(1):109-112.
- [21] MU SW, DANG Y, WANG SS, et al. The role of high mobility group box 1 protein in acute cerebrovascular diseases[J]. Biomed Rep, 2018, 9(3): 191-197.
- [22] 葛凤,蒋云召,陆华,等.重型颅脑外伤术后颅内感染患者高迁移率族蛋白B-1和炎症因子表达水平[J].中华医院感染学杂志,2019,29(17):2661-2664.

责任编辑:王荣兵