

脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测分析

郑凌寒, 朱巍, 金珍蕾

温州医科大学附属平阳医院, 浙江 温州 325400

摘要: 目的 探究脑脊液胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、颗粒蛋白前体 (progranulin precursor, PGRN) 对新生儿 B 族链球菌 (group B streptococcus, GBS) 感染性化脓性脑膜炎预后价值。方法 选取平阳医院 2017 年 5 月—2020 年 6 月收治的 74 例新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎作为研究对象, 根据预后情况分组, 预后良好组 54 例, 预后不良组 20 例。对比两组临床资料、常规感染标志物 [降钙素原 (procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)] 及脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平, 分析脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与常规感染标志物相关性, 绘制受试者工作 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线, 评价脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测价值, 并采用 logistic 回归分析脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的关系。结果 预后不良组脑脊液常规感染标志物 PCT、CRP 及 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平均高于预后良好组 ($P < 0.05$); Pearson 相关性分析可知, 新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平与常规感染标志物 PCT、CRP 均呈正相关关系 ($P < 0.05$); 评价脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测价值, 发现三者联合预测曲线下面积最大, 具有良好预测效能; logistic 回归分析显示, 脑脊液 IGF-1 水平 > 截断值患儿预后不良风险是 \leq 截断值的 5.547 倍, 脑脊液 MMP-9 水平 > 截断值患儿预后不良风险是 \leq 截断值的 6.258 倍, 脑脊液 PGRN 水平 > 截断值患儿预后不良风险是 \leq 截断值的 5.487 倍。结论 脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后具有良好预测效能, 临床可监测其水平, 积极采取有效治疗措施, 改善患儿预后。

关键词: 新生儿; B 族链球菌; 化脓性脑膜炎; 脑脊液; IGF-1; MMP-9; PGRN; 预后

中图分类号: R722.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)04-0493-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.04.029

化脓性脑膜炎为新生儿常见严重感染性疾病, 同时也是造成儿童时期神经系统后遗症的重要原因之一^[1-2]。B 族链球菌 (group B streptococcus, GBS) 为引起新生儿化脓性脑膜炎的主要菌种, 据调查显示, GBS

作者简介: 郑凌寒 (1989-), 女, 浙江平阳人, 学士, 主治医师, 研究方向: 新生儿科。

感染引起的化脓性脑膜炎高达 25% 左右, 严重影响患儿生长发育^[3-4]。胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 广泛存在于中枢神经系统, 是一种多功能细胞增殖调控因子, 对新生儿生长发育尤为重要, 且在神经系统发育及生理、病理过程中发挥着重要作用^[5]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9,

教育工作, 提高疟疾防治知识知晓率, 改变不良生活习惯, 降低疟疾发病, 防止疟疾的散播; 另一方面要加强对医务人员疟疾诊治知识培训, 提高早期正确诊断率, 要做到早发现、早诊断和早治疗。

参考文献

- [1] 孙路, 何华先. 岳阳市疟疾防治五十年 [J]. 中国热带医学, 2002, 2(3): 354-355.
- [2] 张玺, 姜鹏, 刘若丹, 等. “一带一路”背景下增加输入性寄生虫病教学内容的建议 [J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(3): 322-324.
- [3] 涂宏, 丰俊, 张丽, 等. 2017 年全国疟疾专报系统中病例信息审核情况分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2019, 37(1): 41-47.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会. 疟疾的诊断: WS 259-2015 [S]. 北

- 京: 中国标准出版社, 2016: 1-20.
- [5] 庄世锋, 何卓, 李正祥, 等. 湖南省 2011—2013 年疟疾疫情分析 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(6): 483-484.
- [6] 鲁琴宝, 吴晨, 吴昊澄, 等. 2007—2016 年浙江省境外输入性疟疾流行特征分析 [J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(12): 902-906.
- [7] 贾从英, 王伟明, 杨文洲, 等. 淮安市输入性恶性疟流行现状与特征分析 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2017, 29(5): 632-634, 665.
- [8] 张丽, 丰俊, 夏志贵, 等. 2019 年全国疟疾疫情特征分析及消除工作进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(2): 133-138.
- [9] 段绩辉. 湖南省寄生虫病防治工作 70 年历程 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(10): 1153-1158, 1223.
- [10] Weiss DJ, Bertozzi-Villa A, Rumisha SF, et al. Indirect effects of the COVID-19 pandemic on malaria intervention coverage, morbidity, and mortality in Africa: a geospatial modelling analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 59-69.

收稿日期: 2021-06-04

MMP-9)是一种可降解细胞外基质的蛋白水解酶,对中枢神经系统疾病作用影响广泛^[6]。颗粒蛋白前体(progranulin precursor,PGRN)作为一种糖基化蛋白质,可由多种细胞分泌,具有多种生物学功能,在炎症性疾病中发挥着至关重要作用^[7]。

本研究分析了新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎患儿脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与预后的关系,并评价了脑脊液指标对预后的预测价值,结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究经温州医科大学附属平阳医院医学伦理委员会审核批准,选取该院 2017 年 5 月—2020 年 6 月收治的 74 例新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎作为研究对象,根据预后情况分组,采用 Glasgow 结局量表评分^[8]评估患儿预后情况,预后良好组(5 分)54 例,预后不良组(1~4 分)20 例。纳入标准:①均符合新生儿化脓性脑膜炎相关诊断标准^[9],且脑脊液细菌培养 GBS 阳性;②无窒息抢救史;③患儿家属知晓本研究,并自愿签署知情同意书。排除标准:①伴有其他中枢神经系统疾病者;②合并全身性细菌感染者;③合并心肾功能障碍者。

1.2 方法 入院当天行腰椎穿刺术,留取 2 ml 脑脊液置于-70 ℃ 环境下贮存待检;以免疫荧光法检测降钙素原(procalcitonin,PCT)水平,速率散射比浊法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平,以酶联免疫吸附法测定脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平,试剂盒购自福建迈新生物工程有限公司,操作严格遵循试剂盒及仪器说明书进行。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示, χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与常规感染标志物的关系;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)得到曲线下面积(areas under the curve,AUC),检验脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测价值;采用 logistic 多因素回归模型分析 IGF-1、MMP-9、PGRN 与新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料对比 两组性别、胎龄、日龄、出生时体质量、分娩方式、母乳喂养、发热、黄疸、激惹相比,

差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组临床资料对比(*n*,%)

资料	预后良好组(<i>n</i> =54)	预后不良组(<i>n</i> =20)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.026	0.872
男	34(62.96)	13(65.00)		
女	20(37.04)	7(35.00)		
胎龄(周)			1.170	0.279
<38	17(31.48)	9(45.00)		
≥38	37(68.52)	11(55.00)		
日龄(d)			0.013	0.911
<8	12(22.22)	4(20.00)		
≥8	42(77.78)	16(80.00)		
出生时体质量(kg)			0.013	0.911
<3	11(20.37)	5(25.00)		
≥3	43(79.63)	15(75.00)		
分娩方式			0.040	0.841
阴道分娩	31(57.41)	12(60.00)		
剖宫产	23(42.59)	8(40.00)		
母乳喂养			1.263	0.261
是	48(88.89)	15(75.00)		
否	6(11.11)	5(25.00)		
发热				0.948 ^a
是	52(96.30)	20(100.00)		
否	2(3.70)	0(0.00)		
黄疸			0.947	0.331
是	37(68.52)	16(80.00)		
否	17(31.48)	4(20.00)		
激惹			0.040	0.841
是	31(57.41)	12(60.00)		
否	23(42.59)	8(40.00)		

注:a 采用确切概率法计算。

2.2 两组常规感染指标、脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平对比 预后不良组脑脊液常规感染标志物 PCT、CRP 及 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组常规感染指标、脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 水平对比($\bar{x}\pm s$)

指标	预后良好组(<i>n</i> =54)	预后不良组(<i>n</i> =20)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PCT(μg/L)	3.25±0.47	4.98±0.56	13.343	<0.001
CRP(mg/L)	18.54±6.01	27.82±7.25	5.574	<0.001
IGF-1(mg/L)	11.37±2.52	15.29±3.78	5.153	<0.001
MMP-9(pg/ml)	112.37±35.81	175.69±50.26	6.028	<0.001
PGRN(ng/L)	3.13±0.41	3.94±0.46	7.302	<0.001

2.3 脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与常规感染标志物的关系 相关性分析可知,新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 表达与常规感染标志物 PCT、CRP 均呈正相关关系($P<0.05$),见表 3。

表 3 脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 与常规感染标志物的关系

指标	PCT		CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IGF-1	0.614	<0.001	0.608	<0.001
MMP-9	0.639	<0.001	0.615	<0.001
PGRN	0.597	<0.001	0.602	<0.001

2.4 脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感

染性化脓性脑膜炎预后的预测价值 绘制 ROC 曲线,评价脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测价值,发现三者联合预测 AUC 最大,具有良好预测效能,见表 4、图 1。

表 4 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z 值	P 值	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
IGF-1	0.790	0.680~0.876	4.408	<0.001	>14.4 mg/L	65.00	85.19
MMP-9	0.801	0.692~0.885	4.680	<0.001	>139.05 pg/ml	80.00	78.93
PGRN	0.819	0.712~0.899	6.186	<0.001	>3.79 ng/L	75.00	79.63
联合预测	0.860	0.759~0.930	6.779	<0.001	/	85.00	75.93

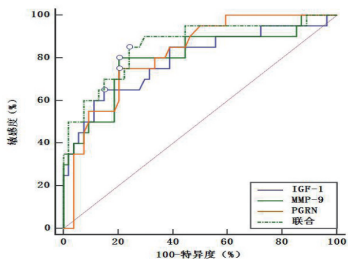


图 1 ROC 曲线

2.5 IGF-1、MMP-9、PGRN 与新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后关系的 logistic 回归分析 以新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后为因变量(预后良好=0,预后不良=1),将脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 作为自变量(脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 以 ROC 曲线截断值为界:≤截断值=1,>截断值=2),纳入 logistic 回归模型,结果可知,脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 其水平越高,预后不良风险越高,其中脑脊液 IGF-1 水平>截断值患儿预后不良风险是≤截断值的 5.547 倍,脑脊液 MMP-9 水平>截断值患儿预后不良风险是≤截断值的 6.258 倍,脑脊液 PGRN 水平>截断值患儿预后不良风险是≤截断值的 5.487 倍,见表 5。

表 5 IGF-1、MMP-9、PGRN 与新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后关系的 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
IGF-1	1.713	0.322	28.310	<0.05	5.547	3.409~9.026
MMP-9	1.834	0.316	33.682	<0.05	6.258	4.021~9.741
PGRN	1.702	0.315	29.209	<0.05	5.487	3.751~8.027

3 讨论

3.1 GBS 感染性化脓性脑膜炎新生儿 IGF-1 表达意义 有研究指出,新生儿化脓性脑膜炎患儿血清 IGF 水平明显下降,而脑脊液水平显著升高^[10],提示 IGF 水平变化参与新生儿化脓性脑膜炎发病。IGF-1 是一条包含 70 多个氨基酸的多肽,人体大部分组织均可表达 IGF-1,同时还可通过自分泌与旁分泌方式发挥作

用,其在中枢神经系统内可大量表达,尤其是在神经细胞中表达更为显著^[11-13]。本研究中预后不良组脑脊液 IGF 水平高于预后良好组,且其水平与 CRP、PCT 呈正相关关系。新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎病理过程中,GBS 成分刺激机体产生肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1,促进神经细胞合成、分泌 IGF-1,再者循环中 IGF-1 通过破坏血脑脊髓屏障转运至脑部修复病损脑组织,从而导致脑脊液中 IGF-1 水平明显升高,随患儿机体炎症反应程度增加,病情加重,IGF-1 水平随之增长。本研究结果显示,脑脊液 IGF-1 水平为新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后不良影响因素,且随其水平升高,患儿预后不良风险越高,推测脑脊液 IGF-1 可用于预测新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后,故本研究绘制 ROC 曲线,评价其对预后的预测价值,发现脑脊液 IGF-1 预测患儿预后不良的 AUC 为 0.790,具有一定预测价值。

3.2 GBS 感染性化脓性脑膜炎新生儿 MMP-9 表达意义 MMP-9 作为一种依赖钙离子与锌离子的中性蛋白酶,主要功能为降解、重塑细胞外基质,在正常胚胎发育以及组织重塑等生理过程及部分疾病病理过程中发挥着至关重要作用^[14-15]。MMP-9 在中枢神经系统疾病的炎症反应中具有极强的破坏作用,主要通过攻击、破坏血脑屏障,造成脑水肿及出血,对神经元亦有不同程度毒性作用^[16-17]。本研究中新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎患儿脑脊液 MMP-9 水平与 PCT、CRP 水平呈正相关关系。有研究指出,当患儿出现中枢神经系统感染后,病原体可诱导宿主细胞产生大量细胞因子,同时诱导 MMP-9 表达,进而攻击血脑屏障^[18]。预后不良组脑脊液 MMP-9 水平高于预后良好组,提示脑脊液 MMP-9 水平升高可能与新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后有关。因此,本研究进行 logistic 回归分析,结果显示脑脊液 MMP-9 水平为新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后影响因素,且绘制 ROC 曲线发现其对患儿预后不良具有一定预测价值,提示脑脊液 MMP-9 可作为新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎的一个潜在预后预测因子。

3.3 GBS 感染性化脓性脑膜炎新生儿 PGRN 表达意义 PGRN 是一种由 593 个氨基酸组成的糖基化蛋白质,在神经元细胞、巨噬细胞、上皮细胞、软骨细胞、脂肪组织、T 淋巴细胞及树突状细胞等细胞、组织中广泛存在,参与胚胎发育、组织损伤修复、肿瘤发生发展等多种生理病理过程^[19-21]。本研究中 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后不良患儿脑脊液 PGRN 水平高于预后良好组,且其水平与 CRP、PCT 呈正相关关系,说明

PGRN 随 GBS 感染性化脓性脑膜炎患儿炎症反应程度增加而升高,推测可用于预测预后。研究表明,PGRN 作为一种具有多种功能的免疫调节因子,在炎症反应中发挥至关重要作用^[22]。PGRN 可通过拮抗肿瘤坏死因子- α 信号通路或调解白细胞介素-10 在类风湿关节炎、炎症性肠病、动脉粥样硬化等疾病中发挥抗炎作用^[23]。另有研究证实,化脓性脑膜炎患儿脑脊液 PGRN 水平明显升高,且其水平与常规感染标志物 PCT、CRP 呈正相关关系^[24],提示 PGRN 可能参与化脓性脑膜炎炎症反应过程。进一步研究显示,PGRN 水平为 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后不良影响因素,其水平越高,患儿预后不良风险越高,且 ROC 曲线显示,PGRN 用于预测该病患儿预后 AUC 为 0.819,具有一定预测效能,提示 PGRN 可作为新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后预测指标。此外,ROC 曲线显示,脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 联合预测新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后的 AUC 最大,具有良好的预测效能。

综上,脑脊液 IGF-1、MMP-9、PGRN 对新生儿 GBS 感染性化脓性脑膜炎预后具有良好预测效能和较高的应用价值,临床可监测其水平,采取积极有效治疗措施,有助于改善患儿预后。

参考文献

- [1] Garcia PCR, Barcelos ALM, Tonial CT, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid ferritin for purulent meningitis [J]. Arch Dis Child, 2021, 106(3):286-289.
- [2] 徐雪勤,马永磊,杨喜勇. HBP、ADA、CHE 鉴别急性细菌性脑膜炎病原菌的价值及其与病情的关联性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6):741-745.
- [3] Wang F, Jiang J, Shi G, et al. Anti-infective treatment of purulent meningitis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a newborn: a case report[J]. Transl Pediatr, 2020, 9(5):713-719.
- [4] 张静,毛健. 新生儿早发型 B 群链球菌感染致化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(6):464-468.
- [5] 罗乐,何俊,刘刚,等. 脑脊液 hs-CRP、IGF-1 及 IL-6 水平与高血压性脑出血神经功能损害程度的相关性[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(1):29-31.
- [6] 易莉莎,赵二勇,金小龙,等. Syncytin、MMP-2、MMP-9 的表达与胎儿生长受限的关系[J]. 中华生物医学工程杂志, 2018, 24(1):13-16.
- [7] 王彬,辛岩,毕燕琳,等. 脑脊液 PGRN 与老年患者膝关节置换术后认知功能障碍的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(12):1436-1439.
- [8] 刘巧美,周进芳,宫莉. 472 例儿童化脓性脑膜炎预后不良因素分析[J]. 安徽医学, 2020, 41(11):1340-1343.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12):897-899.
- [10] 熊志勇,刘静,贺元成. B 族链球菌性化脓性脑膜炎患儿血清和脑脊液胰岛素样生长因子的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(18):2851-2854.
- [11] Larsson SC, Michaëlsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study [J]. Diabetologia, 2020, 63(9):1775-1782.
- [12] 张闯,杨希,焦蓉. 小儿病毒性脑炎脑脊液 SP-D 含量与病情严重程度的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(1):41-44, 49.
- [13] Anderegg L, Frey J, Christ E. Long-term IGF-1 monitoring in prolactinoma patients treated with cabergoline might not be indicated [J]. Endocrine, 2021, 72(1):216-222.
- [14] Alaiyed S, McCann M, Mahajan G, et al. Venlafaxine stimulates an MMP-9-dependent increase in excitatory/inhibitory balance in a stress model of depression [J]. J Neurosci, 2020, 40(22):4418-4431.
- [15] 于茂敏,崔凯洁,邵长荣. 新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1、25(OH)D3、MMP-9 水平与感染类型及病情程度的研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(1):93-96.
- [16] 孙裕平,于洪波,张玉英,等. 血清基质金属蛋白酶-9 在中枢神经系统感染患儿中的改变及其与降钙素原、C 反应蛋白的相关性分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4):525-527.
- [17] Li Y, He J, Wang F, et al. Role of MMP-9 in epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):181-181.
- [18] 梁丽,王利,李丹,等. 中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 水平及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3):497-501.
- [19] Feng T, Mai S, Roscoe JM, et al. Loss of TMEM106B and PGRN leads to severe lysosomal abnormalities and neurodegeneration in mice [J]. EMBO Rep, 2020, 21(10):e50219-e50219.
- [20] 周利航,王导新. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 PGRN 的水平变化及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22):2769-2773.
- [21] Olczak M, Poniatowski LA, Siwińska A, et al. Elevated serum and urine levels of progranulin (PGRN) as a predictor of microglia activation in the early phase of traumatic brain injury: a further link with the development of neurodegenerative diseases [J]. Folia Neuropathol, 2021, 59(1):81-90.
- [22] 张志敏,江道龙,王晶,等. 血清颗粒蛋白前体在成年人脓毒症患者临床诊断中的价值[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(4):307-312.
- [23] 杨婷. 颗粒蛋白前体通过上调 T β R I/TGF- β /Smad3 通路信号促进 BLM 诱导的皮肤纤维化[D]. 重庆:重庆医科大学, 2019.
- [24] 金昕鑫. 化脓性脑膜炎患儿颗粒蛋白前体水平及意义[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(1):80-83.

收稿日期:2021-08-31