

ics: current status and future directions [J]. Bioengineered, 2016, 8(4): 331-358.

[31] YANG X S, LIU M Y, ZHANG H M, et al. Protein kinase C-delta mediates sepsis-induced activation of complement 5a and urokinase-type plasminogen activator signaling in macrophages [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (7): 581-589.

[32] SUGIMOTO M A, RIBEIRO A L C, COSTA B, et al. Plasmin and plasminogen induce macrophage reprogramming and regulate key steps of inflammation resolution via annexin A1 [J]. Blood, 2017, 129(21): 2896-2907.

[33] WU G, QUEK A J, CARADOC-DAVIES T T, et al.

Structural studies of plasmin inhibition [J]. Biochem Soc Trans, 2019, 47(2): 541-557.

[34] GU C, ZHANG J, NOBLE N A, et al. An additive effect of anti-PAI-1 antibody to ACE inhibitor on slowing the progression of diabetic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(5): 852-863.

[35] REBALKA I A, RALEIGH M J, D'SOUZA D, et al. Inhibition of PAI-1 Via PAI-039 improves dermal wound closure in diabetes [J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2593-2602.

(收稿日期: 2020-10-16 修回日期: 2021-02-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.001

外泌体在胶质瘤微环境中的研究进展与应用

刘小柳¹, 吴柏灯², 张 鑫², 曾晓嫒³综述, 郑 磊^{2△}审校

1. 深圳大学第三附属医院医学检验科, 广东深圳 518001; 2. 南方医科大学南方医院
检验科, 广东广州 510515; 3. 广州三九脑科医院检验科, 广东广州 510510

关键词: 外泌体; 胶质瘤微环境; 胶质瘤检测技术; 胶质瘤

中图分类号: R730.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)14-2122-04

中枢神经系统恶性肿瘤在临床上是预后最差的肿瘤疾病之一, 其中恶性胶质母细胞瘤 (GBM) 是最常见的中枢神经系统肿瘤, 发病率约占脑部肿瘤的 1/2, 临床上恶性胶质瘤患者的中位生存期只有 14~17 个月^[1]。目前, 临床上 GBM 的治疗手段主要为手术切除、放疗和化疗等方法, 但仍有约 2/3 的患者在治疗 10 个月内复发, 5 年生存率仅为 5%^[2]。GBM 是一种高突变率、高异质性、高转移、高复发的肿瘤, 通常患者确诊时已处于中晚期, 此外由于血脑屏障、手术造成大脑创伤等原因导致临床上 GBM 的治疗效果不佳^[3], 因此, 针对 GBM 寻找疾病早期的生物标志物具有重要临床意义。

细胞外囊泡 (EVs) 是一种由多种细胞分泌的双层膜性囊泡, 内含蛋白质、核酸、脂质等多种生物大分子, 可介导细胞间物质/信息传递、细胞增殖分化、血管形成、免疫调节等过程, 广泛存在于细胞上清液及多种体液 (尿液、唾液、腹水、羊水、母乳、脑脊液、关节液) 中, 相较于循环肿瘤细胞 (CTCs) 与循环肿瘤 DNA (ctDNA), EVs 具有稳定性高、数量级大、取材方便等特点, 有望成为一种新型的疾病诊断标志物^[4-6]。EVs 主要分为外泌体 (补充)、微囊泡和凋亡小体三大类^[4]。其中, 外泌体是由多囊泡体与细胞膜融合形成, 呈杯状/双凹碟状, 直径为 30~150 nm, 浮力密度为 1.11~1.18 g/mL, 研究表明这一类小粒径的 EVs 被认为与多种疾病 (如肿瘤、心血管疾病、阿尔

茨海默病等) 有关^[5]。

目前, 检测外泌体的相关技术主要包括外泌体的分离富集与鉴定, 分离富集方法主要有差速超速离心法、密度梯度超速离心法、免疫分离法、聚合沉淀法、切向流超滤法、尺寸排阻色谱法和微流控芯片分离法等^[7]。差速超速离心法是提取 EVs 的“金标准”^[6], 微流控技术凭借其所需样品量小, 分离和检测集成化, 灵敏度高等优势开始被临床使用。外泌体的鉴定包括通过扫描电子显微镜、透射电子显微镜、原子力显微镜及随机光学重构显微镜等对其形态学表征进行鉴定; 利用纳米粒子追踪分析与动态光散射对其浓度/粒径进行实时分析^[7]; 利用免疫蛋白印迹法对其特异性蛋白分子进行鉴定; 利用拓扑技术对其累加组分进行鉴定^[8]。

肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤中具有自我更新和异质性分化能力的细胞亚群^[9], 在肿瘤发生、发展及治疗后复发中扮演重要角色。CSCs 功能的执行依赖其周围微环境的信号刺激, CSCs 微环境的破坏可损伤其自我更新功能, 从而抑制肿瘤的生长, CSCs 的存在是胶质瘤复发的主要原因; 外泌体及其内包含的生物信号分子, 被认为是 GSCs 与肿瘤微环境间的“信息通讯使者”, 是重要的生物标志物和治疗载体^[10-12]。因此, 探讨外泌体在 CSCs 微环境中信息交流的作用, 以及其产生的生物学后果对神经胶质瘤诊断与治疗至关重要。本文将对外泌体在胶质瘤微环境中的作用

△ 通信作者, E-mail: nfyzyhenglei@smu.edu.cn.

本文引用格式: 刘小柳, 吴柏灯, 张鑫, 等. 外泌体在胶质瘤微环境中的研究进展与应用 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2122-2125.

和在肿瘤发生发展中的研究进展进行简要综述。

1 外泌体在胶质瘤微环境中的作用

胶质瘤微环境是由肿瘤细胞、血管周细胞、细胞外基质、固有免疫细胞(小胶质细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞)、T 淋巴细胞、神经元起细胞、星形胶质细胞等多种类型细胞组成的。其中胶质瘤细胞来源的外泌体可以“驯化”其他邻居细胞,诱导其自身特性发生改变,从而促进肿瘤细胞的生长^[10]。GBM 与周围的非癌细胞相互作用,以维持有利于肿瘤增殖、肿瘤侵袭、血管生成、免疫抑制及肿瘤耐药的微环境,涉及多种通信模式,例如可溶性因子、间隙连接通信。

由肿瘤细胞外泌体携带和释放的生物分子不但包括可溶性蛋白,还包括可改变受体细胞中基因表达的多种编码和非编码 RNA^[11],蛋白质和 miRNA 可以诱导受体细胞表型修饰和细胞外基质重塑^[12],从而在肿瘤细胞的生长中发挥作用。

1.1 外泌体与细胞外基质 胶质瘤的形成和侵袭迁移的主要生物学过程与细胞外基质重塑有关^[13]。细胞外基质是一种高度动态的结构,其重塑受融合素样金属蛋白酶(MMP)与基质 MMP 的调节,后者有助于基底膜的降解并通过细胞内骨架重排,致使细胞外基质降解、重塑,MMP 表达变化与胶质瘤组织病理学分级相关^[14]。据研究显示,由胶质瘤细胞产生的 EVs 含有 MMP-2 明胶酶、pro-MMP-9 和基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 和基质金属蛋白酶组织抑制因子 2,具有促进血管生成的作用^[15-20]。

1.2 外泌体对单核细胞和巨噬细胞的影响 浸润性单核细胞是 GBM 微环境中是最普遍的细胞类型,也被称为肿瘤相关巨噬细胞^[15],GBM 引起的血脑屏障破坏导致单核细胞浸润,随后可分化为巨噬细胞,在胶质母细胞瘤的炎症反应中,巨噬细胞所占比例为 20%,分为 M1 和 M2 2 种表型^[21],具有经典 M1 表型的巨噬细胞具有吞噬、促进抗原表达和促炎作用,M2 型则失去其促炎和抗肿瘤作用,具有促进肿瘤侵袭和肿瘤内血管生长的作用,从而使环境有利于肿瘤细胞生长^[22]。研究表明,在 GBM 细胞系 U87 和 GSCs 释放的 EVs 中分离出的外泌体,主要靶向单核细胞以诱导肌动蛋白细胞骨架的重组和免疫抑制性 M2 表型,并分泌单核细胞趋化蛋白 3、趋化因子 CXC 基序配体 1(CXCL1),以及程序性死亡配体 1(PD-L1)^[16]。单核细胞 PD-L1 的表达可能是癌症诱导的免疫逃逸的表型改变,PD-L1 的存在可与活化 T 淋巴细胞的程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)结合以抑制 T 淋巴细胞功能^[23-24],也可参与巨噬细胞的激活,导致巨噬细胞在异常条件下的过度增殖^[25]。

1.3 外泌体对星形胶质细胞的影响 星形胶质细胞作为大脑中固有的先天免疫细胞,可有助于防御病原体的刺激^[26],肿瘤周围的星形胶质细胞可促进 GBM

的进展。有研究表明,由 GBM 释放的 EVs 可驱动星形胶质细胞的肿瘤支持作用,源于患者的 GBM 的 EVs 培养的星形胶质细胞可促进肿瘤生长,同时表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、集落刺激因子(CSF)、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子,趋化因子(CXCL1、CXCL19、CXCL110、CXCL111)、趋化因子 CC 基序配体、MMP9、可以诱导免疫抑制的细胞因子(CSF-2、CSF-3)、白细胞介素(IL)-4、IL-10 和 IL-13 等在体内也可促进 GBM 的入侵和扩增^[27-28]。研究表明 GBM 的 EVs 可以修饰周边星形胶质细胞以诱导肿瘤支持功能,还可以驱动星形胶质细胞发生恶性转化从而致癌^[27-28]。

1.4 外泌体对 GBM 干细胞的影响 KIM 等^[19]指出间充质干细胞对多种恶性肿瘤生长具有明显的抑制作用。经间充质干细胞移植后,可趋向脑内胶质瘤部位,进而通过旁分泌 MSC-EVs 等因子来调节肿瘤细胞微环境,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。直接 MSC-EVs 静脉注射可以代替间充质干细胞移植,对胶质瘤起到抑制生长的作用。

GBM 包含类似于间充质干细胞的基质细胞,其通过依赖于 IL-6 分泌的机制参与了 GSCs 致瘤性,FIGUEROA^[20]等研究发现手术标本中的 GBM 间充质干细胞可释放 EVs,通过转移 miR-1587 来增加 GSC 的增殖和克隆性,这反过来又导致肿瘤抑制因子 NCOR1(核激素)的表达下降,PALUMBO 等^[21]证明 GSCs 释放了可以诱导 GBM 细胞成瘤作用的 EVs,由 GSC 释放的 EVs 对黏附的 GBM 细胞系 U87MG 的细胞生长和迁移具有刺激作用。用细胞黏附分子 L1CAM 修饰的 GSC 衍生的 EVs 也能够诱导不同类型的 GBM 细胞系的运动性,增殖和侵袭性。RICKLEFS 等^[22]证明了由 GSCs 释放的 EVs 保留了肿瘤亚型特征,并且它们在 GSC 亚型之间的转移导致靶 GSC 的致瘤性改变。

GBM 相关的人间充质干细胞外泌体中的 miR-1587 被受体 CSCs 摄取后通过下调肿瘤抑制基因 NCOR1 的表达来提高 CSCs 的致瘤性^[23]。综上所述,外泌体在 GSCs 微环境中对 CSCs 与肿瘤细胞动态转化过程中发挥重要作用,维持 GSCs 群的稳定,为肿瘤的生存和发展提供有效保障。

1.5 外泌体与肿瘤血管生成 周围血管中氧气和营养物质的供给有利于肿瘤的生长,肿瘤可以改造其微环境至有利于创建自己的血管系统。其中,CSCs 可以通过分泌促血管生成因子如 VEGF、SDF-1 α 、IL-8 和 CXCR-4 来诱导血管的生成^[24],也可通过分泌外泌体被内皮细胞摄取促进新血管生成。在胶质母细胞瘤中,SUN 等^[25]发现 GSCs 的外泌体中的 miR-21 通过激活内皮细胞 miR-21/VEGF/VEGFR2 信号通路促进血管生成,胶质瘤干细胞来源的外泌体可以提高血管内皮细胞的增殖能力,促进内皮细胞迁移,表明

在胶质瘤微环境中胶质干细胞可利用外泌体实现其与血管内皮细胞之间生物学信息的交流。

2 外泌体在脑胶质瘤诊断和治疗中的应用

2.1 外泌体作为抗肿瘤靶向药物载体 受治疗脑肿瘤药物在体内的不稳定性 and 血脑屏障的限制,其疗效甚差,研发能够透过血脑屏障,使药物可直接靶向作用于原发肿瘤的新型给药系统将有效提高抗肿瘤药物的效能。外泌体是人体分泌的膜性囊泡,具有稳定性高、生物相容性好、免疫源性低,血脑屏障透过性好等特性,是药物靶向投递的最佳载体,借助超声波和室温孵育将紫杉醇组装于胶质瘤细胞系 U87 来源的外泌体中,可见载有紫杉醇的外泌体对 U87 细胞的毒性明显增加^[26]。外泌体 miR-34a 能够特异性负向调控胶质母细胞瘤 n-Myc 基因的表达,鉴于人骨髓间充质干细胞可迁移至肿瘤部位的特性,利用人骨髓间充质干细胞来源的外泌体将过表达的外源性 miR-34a 递送至肿瘤细胞,使 n-Myc 基因沉默,提高胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性,以达到抑制肿瘤细胞生长的目的,NIE 等^[27]发现药物敏感性肿瘤细胞来源的外泌体可逆转耐药肿瘤细胞的耐药性。因此,外泌体除能够靶向传递抗肿瘤药物、促进其吸收等功能外,还可在逆转肿瘤细胞耐药性方面发挥作用,也为外泌体在各种肿瘤的无创诊断、预后判断及治疗中提供新的方法思路^[28-29]。

2.2 外泌体作为免疫疗法的介入靶点 胶质瘤发生发展的主要原因即是其免疫逃避。DOMENIS 等^[30]针对胶质瘤干细胞外泌体对不同外周免疫细胞群的免疫调节特性进行观察,发现经胶质瘤干细胞外泌体处理的外周血单核细胞具有抑制 T 淋巴细胞活化、增殖和辅助性 T 细胞 1(Th1)细胞因子产生的能力,同时不影响细胞活力或抑制 T 淋巴细胞功能。胶质瘤外泌体主要通过作用于单核细胞,抑制 T 淋巴细胞的免疫应答,外泌体在选择性靶向治疗胶质瘤时对免疫细胞产生效应,从而减缓或阻止肿瘤进展。而且,胶质母细胞瘤来源的外泌体还可将免疫调节分子转移到免疫细胞,形成对应的肿瘤免疫微环境^[31]。因此,通过抑制外泌体的分泌,改变胶质母细胞瘤组织中的微环境,可能是未来控制其侵袭、迁移的策略之一。

3 结 论

EVs 是 GBM 细胞与肿瘤微环境通讯的重要信号载体,GBM 衍生的 EVs 可被肿瘤环境的不同组成部分例如 TAMs,内皮细胞,星形胶质细胞和 GSCs 吸收,从而参与肿瘤生长、肿瘤侵袭、新血管生成、肿瘤转化、肿瘤耐药和免疫应答调节等。来自肿瘤周围的细胞也释放出针对 GBM 的 EVs,参与 GBM 的进展,未来治疗策略可能旨在阻断 GBM 细胞与基质间质之间建立的这种 EVs 介导的信息交流。综上所述,EVs 具有传递信号分子、调节细胞及周围微环境的作用,作为疾病标志物,在疾病“液体活检”中具有巨大的前

景,不仅可以作为监测肿瘤复发、预测患者预后的生物学标志物,还有望成为携带靶向药物的载体。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] GAN H K, VAN-DEN-BENT M, LASSMAN A B, et al. Antibody-drug conjugates in glioblastoma therapy: the right drugs to the right cells[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(11): 695-707.
- [3] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707-723.
- [4] SHAO H L, IM H, CASTRO C M, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles[J]. Chem Rev, 2018, 118(4): 1917-1950.
- [5] NATALIA P, RYANG H L, EUN-HYE B, et al. In vitro macrophage assay predicts the in vivo anti-inflammatory potential of exosomes from human mesenchymal stromal cells[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2019, 13(13): 67-76.
- [6] LEE K, SHAO H L, WEISSLEDER R, et al. Acoustic purification of extracellular microvesicles[J]. ACS Nano, 2015, 9(3): 2321-2327.
- [7] SAMAEKIA R, RABIEE B, PUTRA I, et al. Effect of human corneal mesenchymal stromal cell-derived exosomes on corneal epithelial wound healing [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12): 5194-5200.
- [8] THÉRY C, WITWER KW, AIKAWA E et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1): 1535750.
- [9] AYOB A Z, RAMASAMY T S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 20.
- [10] BROEKMAN M L, MAAS S L N, ABELS E R, et al. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(8): 482-495.
- [11] WEI Z, BATAGOV O, SCHINELLI S, et al. Coding and noncoding landscape of extracellular RNA released by human glioma stemcells[J]. Nat Commun, 2017, 26, 8(1): 1145.
- [12] SCHIERA G, DI-LIEGRO C M, DI LIEGRO I D. Molecular determinants of malignant brain cancers: from intracellular alterations to invasion mediated by extracellular vesicles[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2774.
- [13] ISER I C, PEREIRA M B, LENZ G, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition-like process in glioblastoma: an updated systematic review and in silico investigation [J]. Med Res Rev, 2017, 37(2): 271-313.
- [14] RAJESH Y, BISWAS A, MANDAL M. Glioma progres-

sion through the prism of heat shock protein mediated extracellular matrix remodeling and epithelial to mesenchymal transition[J]. Exp Cell Res, 2017, 359(2): 299-311.

[15] BOWMAN R L, KLEMM F, AKKARI L, et al. Macrophage ontogeny underlies differences in tumor-specific education in brain malignancies[J]. Cell Rep, 2016, 17(9): 2445-2459.

[16] GABRUSIEWICZ K, LI X, WEI J, et al. Glioblastoma stem cell-derived exosomes induce M2 macrophages and PD-L1 expression on human monocytes[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(4): e1412909.

[17] HAMBARDZUMYAN D, GUTMANN D H, KETTENMANN H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(1): 20-27.

[18] HALLAL S, MALLAWAARATCHY D M, WEI H, et al. Extracellular vesicles released by glioblastoma cells stimulate normal astrocytes to acquire a tumor-supportive phenotype via p53 and MYC signaling pathways[J]. Mol Neurobiol, 2018, 56(6): 4566-4581.

[19] KIM R, LEE S, LEE J, et al. Exosomes derived from microRNA-584 transfected mesenchymal stem cells: novel alternative therapeutic vehicles for cancer therapy[J]. BMB Rep, 2018, 51(8): 406-411.

[20] FIGUEROA J, PHILLIPS L M, SHAHAR T, et al. Exosomes from glioma-associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of glioma stem-like cells via transfer of miR-1587[J]. Cancer Res, 2017, 77(21): 5808-5819.

[21] PALUMBO P, LOMBARDI F, AUGELLO F R, et al. NOS2 inhibitor 1400W induces autophagic flux and Influences extracellular vesicle profile in human glioblastoma U87MG cell line[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 3010.

[22] RICKLEFS F, MINEO M, ROOJ A K, et al. Extracellular vesicles from High-Grade glioma exchange diverse pro-oncogenic signals that maintain intratumoral heterogeneity[J]. Cancer Res, 2016, 76(10): 2876-2881.

[23] RAYSI D S, RICCI A, DI VITANTONIO H et al. Stemness marker detection in the periphery of glioblastoma and ability of glioblastoma to generate glioma stem cells: clinical correlations[J]. World Neurosurg, 2017, 105: 895-905.

[24] 陈佳栋, 罗天航, 孙颖, 等. CXCR4 及 VEGF-C 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(2): 146-150.

[25] SUN X, MA X T, WANG J J, et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal[J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 36137-36148.

[26] SALARPOUR S, FOROOTANFAR H, POURNAM-DARI M, et al. Paclitaxel incorporated exosomes derived from glioblastoma cells: comparative study of two loading techniques[J]. Comparative Study, 2019, 27(2): 533-539.

[27] NIE J H, LI H, WU M L, et al. Differential Exosomal proteomic patterns and their influence in resveratrol sensitivities of glioblastoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 191-190

[28] LI F, LI H X, JIN X X, et al. Adipose-specific knockdown of sirt1 results in obesity and insulin resistance by promoting exosomes release[J]. Cell Cycle, 2019, 18(17): 2067-2082.

[29] MAACHA S, BHAT A A, JIMENEZ L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 55.

[30] DOMENIS R, CESSALI D, TOFFOLETTO B, et al. Systemic T cells immunosuppression of glioma stem Cell-Derived exosomes is mediated by monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169932.

[31] ABELS E R, BROEKMAN M L, BREAKEFIELD X O, et al. Glioma EVs contribute to immune privilege in the brain[J]. Trends Cancer, 2019, 5(7): 393-396.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2021-01-29)

(上接第 2118 页)

联合检测在危重症患者细菌感染诊断与疗效评价中的价值探讨[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 75-79.

[10] 游颖琦, 王荷生, 朱丁. 无锡市 10 家医院 ICU 环境与医院感染现状调查[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(6): 443-445.

[11] 吴晓松, 范晶晶, 王崑, 等. 重症监护室医院感染与消毒现状调查[J]. 中华医院感染学杂志 2020, 30(5): 766-770

[12] 陈亚男, 刘菁, 李阳, 等. 江苏省医院 ICU 器械相关感染调查[J]. 中华医院感染学杂志 2019, 29(17): 2714-2720.

[13] 陈志林, 刘建莉, 郑盼盼, 等. ICU 患者导管相关感染的影

响因素及病原学特点研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21): 58-61.

[14] 刘丹薇, 倪广生, 杨进, 等. 心胸外科 ICU 患者术后感染及相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2019, 40(14): 113-116.

[15] 杨兴肖, 刘志广, 孔洁羽, 等. 某肿瘤医院连续 4 年 ICU 医院感染目标性监测结果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1476-1480.

(收稿日期: 2020-12-11 修回日期: 2021-02-18)