

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.14.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240429.1138.015\(2024-04-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240429.1138.015(2024-04-29))

神经外科 ICU 患者医院感染的危险因素分析及预测模型构建*

朱晓松¹, 张玲¹, 王丽萍¹, 孙志清¹, 左志文¹, 卓凤娟¹, 彭善鑫¹, 宋庆鑫^{1,2,Δ}

(临沂市人民医院:1. 医院感染管理部;2. 神经外科, 山东临沂 276003)

[摘要] **目的** 分析神经外科 ICU 患者发生医院感染的危险因素, 构建风险预测模型, 为神经外科 ICU 患者医院感染的预测提供参考。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 12 月该院神经外科 ICU 收治的 280 例患者的临床资料, 根据患者是否发生医院感染分为感染组和未感染组, 每组 140 例; 按照 7 : 3 比例随机抽取 196 例患者作为训练集建立模型, 剩余 84 例患者作为验证集进行内部验证。采用 logistic 回归分析神经外科 ICU 患者医院感染的危险因素, 建立感染预测模型, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估模型预测效果。**结果** 通过多因素 logistic 回归分析, 得出年龄大、手术时间长、导尿管使用时间长和糖皮质激素的使用是神经外科 ICU 患者发生医院感染的主要危险因素。基于多因素分析结果构建列线图模型, 训练集和验证集 ROC 曲线下面积分别为 0.796 和 0.875。校正模型体现出实际诊断和预测诊断之间有较好的一致性。**结论** 该研究构建的模型对神经外科 ICU 患者发生医院感染的风险有较高的预测价值。

[关键词] 神经外科; 重症监护室; 医院感染; 危险因素; 预测模型

[中图分类号] R651 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)14-2120-05

Analysis of nosocomial infection risk factors in neurosurgical ICU patients and its prediction model construction*

ZHU Xiaosong¹, ZHANG Ling¹, WANG Liping¹, SUN Zhiqing¹, ZUO Zhiwen¹,
ZHUO Fengjuan¹, PENG Shanxin¹, SONG Qingxin^{1,2,Δ}

(1. Department of Nosocomial Infection Management; 2. Department of Neurosurgery,
Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276003, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of nosocomial infection among the patients in neurosurgical ICU, and to construct the risk prediction model to provide reference for the prediction of nosocomial infection in neurosurgical ICU patients. **Methods** The clinical data of 280 patients admitted and treated in the neurosurgery ICU of this hospital from January 2021 to December 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the infection group and non-infection group based on whether or not nosocomial infection occurring, 140 cases in each group. A total of 196 patients were extracted as the training set by a ratio of 7 : 3 for constructing the model, while the remaining 84 patients served as the validation set for conducting the internal verification. The logistic regression was used to analyze the risk factors of nosocomial infection in the neurosurgery ICU patients, and a predictive model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive effect of the model. **Results** The multivariate logistic regression analysis indicated that old age, long surgery time, catheter use and glucocorticoids use were screened as the main risk factors of nosocomial infection occurrence in neurosurgery ICU patients. The nomogram model was constructed based on the results of multivariate analysis, the area under the curve of training set and validation set were 0.796 and 0.875, respectively. The correcting model reflected good consistency between actual diagnosis and predictive diagnosis. **Conclusion** The model constructed in this study has the high predictive value for the nosocomial infection occurrence risk in the patients of the neurosurgery ICU.

[Key words] neurosurgery; ICU; nosocomial infection; risk factor; predictive model

神经外科 ICU 主要收治脑神经疾病及颅脑外伤患者, 由于多数住院患者病情危重且常处于昏迷状

态,其免疫功能较弱,住院时间较长。此外,再加上频繁进行手术、侵入性操作和导管使用,以及大量应用抗菌药物等原因,使其成为医院感染发生率较高的科室^[1-3]。医院感染不仅会加重患者的病情,增加病死率,还会延长住院时间并增加医疗费用,给患者及其家庭带来经济和心理负担^[4-6]。因此构建一个直观、有效的风险预测模型,识别神经外科 ICU 患者发生医院感染的危险因素,是降低神经外科 ICU 医院感染发生率的关键。基于此,本研究旨在分析筛选神经外科 ICU 患者医院感染的危险因素,并构建风险预测模型,从而为神经外科 ICU 患者医院感染的预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 12 月本院神经外科 ICU 的 140 例医院感染患者(感染组)和采用随机抽样法收集同一时间段神经外科 ICU 住院的 140 例非感染患者(未感染组)作为研究对象,共 280 例。其中男 163 例,女 117 例;年龄 4~88 岁,平均(56.21±15.79)岁。采用随机抽样法,抽取 70%(196 例)建立临床预测模型,成为训练集,抽取 30%(84 例)进行内部验证,成为验证集。纳入标准:依据我国 2001 年版的《医院感染诊断标准》(试行)^[7],并结合患者的临床症状、影像学、实验学和病原学检查结果诊断为医院感染的患者。排除标准:入院 48 h 发生感染的患者。本研究经本院伦理委员会审核批准(审批号:YX200748)。

1.2 方法

通过医院电子病历系统及感染实时监控系統,采用回顾性研究方法,收集研究对象的临床信息,包括性别、年龄、住院时间、基础疾病史、入院白蛋白水平、入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)、是否泌尿道插管及插管时间、是否中心静脉插管及插管时间、是否使用呼吸机及使用时间、是否手术及手术时间和术中出血量、抗生素使用时间及是否联合使用抗生素、是否是创伤性脑损伤、是否使用糖皮质激素等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,R Studio 软件构建风险预测模型。对计量资料行正态性检验,正态资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 神经外科 ICU 患者医院感染基本情况

2021 年 1 月至 2022 年 12 月神经外科 ICU 患者发生医院感染 140 例,共 168 例次。医院感染部位前 3 位分别是中枢神经系统(71 例次,42.26%)、下呼吸道(55 例次,32.74%)和泌尿道(29 例次,17.26%)。

168 例医院感染中共培养出病原菌 114 株,以革兰氏阴性菌为主,共 78 株,占 68.42%,检出前 3 位菌株分别为鲍曼不动杆菌(24 株,21.05%)、肺炎克雷伯菌(22 株,19.30%)和铜绿假单胞菌(15 株,13.16%);革兰氏阳性菌共 19 株,占 16.67%;真菌共 17 株,占 14.91%。

2.2 训练集医院感染的单因素分析

训练集共纳入 196 例神经外科 ICU 患者,其中感染组 96 例,未感染组 100 例。在两组资料的单因素分析中,年龄、住院时间、手术时间、术中失血量、抗生素使用时间、呼吸机使用时间、导尿管使用时间、中心静脉置管时间、高血压、手术、糖皮质激素、联合抗生素情况两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而性别、GCS 评分、白蛋白水平、恶性肿瘤、冠心病、糖尿病、创伤性脑损伤情况差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 训练集医院感染的多因素 logistic 回归分析

采用多因素 logistic 回归模型进行分析,以年龄、住院时间、手术时间、术中失血量、抗生素使用时间、呼吸机使用时间、导尿管使用时间、中心静脉置管时间、高血压、手术、糖皮质激素、联合抗生素为自变量进行向前逐步回归分析,显示年龄大、手术时间长、导尿管使用时间长和糖皮质激素的使用是影响神经外科 ICU 患者医院感染的主要危险因素,见表 2。

表 1 训练集医院感染的单因素分析

项目	感染组($n=96$)	未感染组($n=100$)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女(n/n)	61/35	63/37	0.006	0.937
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.88±14.79	52.52±17.75	3.144	0.002
住院时间[$M(Q_1, Q_3)$, d]	29.00(20.25, 38.75)	18.50(12.00, 27.50)	5.669	<0.001
GCS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	8.50(5.00, 15.00)	11.50(7.00, 15.00)	1.744	0.081
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	40.79±6.35	39.38±5.76	1.632	0.104
手术时间[$M(Q_1, Q_3)$, h]	3.46(2.20, 4.79)	2.33(0.58, 4.00)	3.101	0.002
术中失血量[$M(Q_1, Q_3)$, mL]	200.00(10.00, 500.00)	100.00(0.00, 300.00)	2.134	0.033

续表 1 训练集医院感染的单因素分析

项目	感染组(n=96)	未感染组(n=100)	$\chi^2/t/Z$	P
抗生素使用时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	27.50(17.00,37.75)	14.00(9.00,23.00)	6.410	<0.001
呼吸机使用时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	7.00(1.00,18.00)	0.00(0.00,5.00)	5.317	<0.001
导尿管使用时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	22.00(15.00,33.00)	11.00(5.00,17.00)	6.402	<0.001
中心静脉置管时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	15.00(5.25,27.00)	0.00(0.00,13.00)	5.877	<0.001
恶性肿瘤(有/无,n/n)	3/93	4/96	0.109	0.741
高血压(有/无,n/n)	48/48	36/64	3.920	0.048
冠心病(有/无,n/n)	3/93	5/95	0.091	0.763
糖尿病(有/无,n/n)	11/85	9/91	0.323	0.570
创伤性脑损伤(有/无,n/n)	27/69	28/72	<0.001	0.984
手术(有/无,n/n)	88/8	79/21	6.234	0.013
糖皮质激素(有/无,n/n)	90/6	81/19	7.155	0.007
联合抗生素(有/无,n/n)	92/4	73/27	19.179	<0.001

表 2 神经外科 ICU 患者医院感染的多因素 logistic 回归分析

项目	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.025	0.011	4.855	0.028	1.025	1.003~1.049
手术时间	0.224	0.082	7.501	0.006	1.251	1.066~1.469
导尿管使用时间	0.048	0.014	12.075	0.001	1.049	1.021~1.078
糖皮质激素	1.226	0.606	4.086	0.043	3.408	1.038~11.186

2.4 神经外科 ICU 患者医院感染预测模型的构建及验证

根据 logistic 回归分析结果构建预测神经外科 ICU 患者医院感染风险的列线图模型,见图 1。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测模型的预测效能,训练集 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.796,95%CI:

0.700~0.781。验证集 AUC 为 0.875,95%CI: 0.619~0.976,见图 2。运用 Bootstrap 重复抽样 1 000 次进行内部验证并绘制矫正曲线图,结果显示,训练集 $P=0.661$,验证集 $P=0.905$,矫正曲线围绕理想曲线波动,几乎与理想曲线重合,说明预测模型预测效能较高,具有较好的可重复性,见图 3。

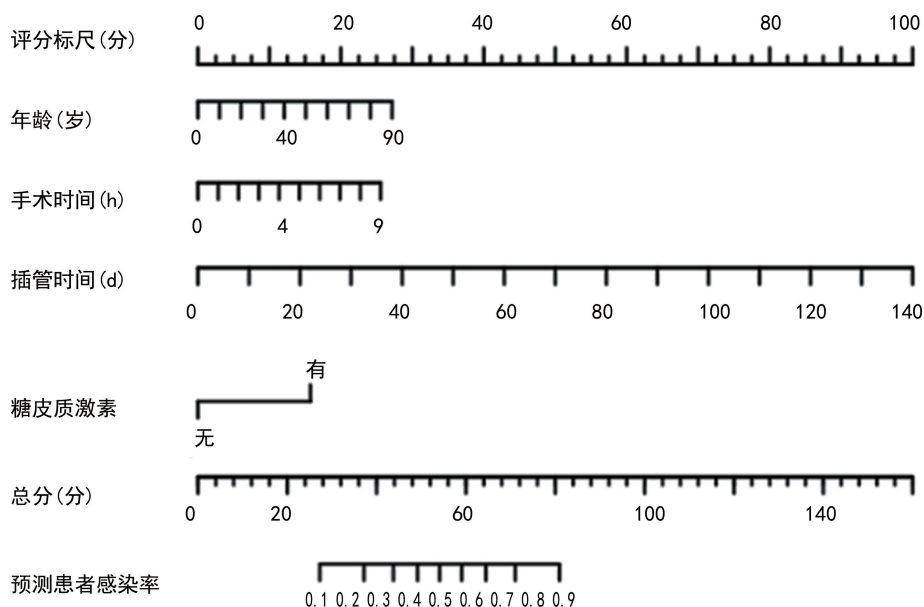
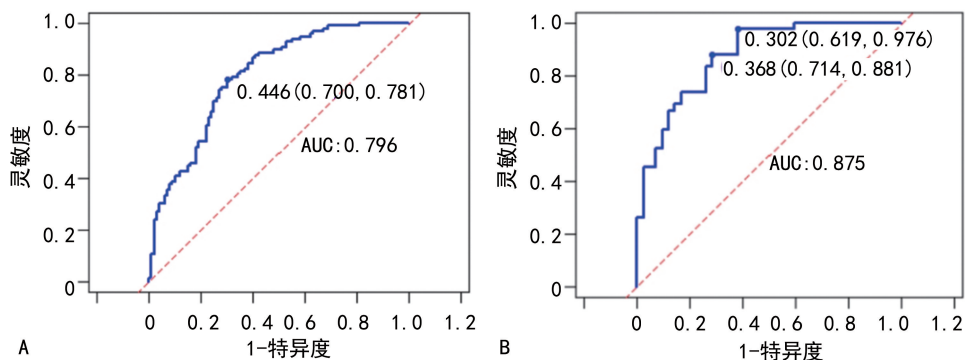
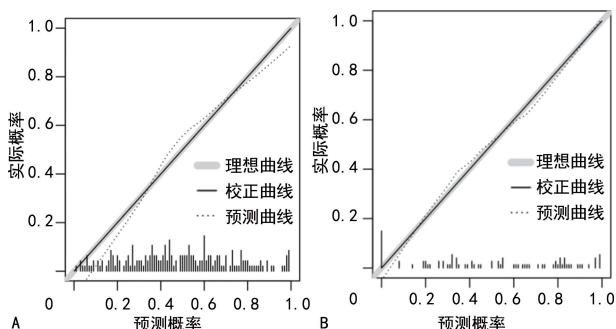


图 1 预测神经外科 ICU 患者医院感染风险的列线图模型



A: 训练集; B: 验证集。

图 2 神经外科 ICU 患者医院感染风险预测模型的 ROC 曲线



A: 训练集; B: 验证集。

图 3 神经外科 ICU 患者医院感染风险预测模型的校正曲线

3 讨论

神经外科 ICU 是医院感染的高发科室。相关研究表明,我国神经外科的医院感染发生率在 6%~12%,而美国神经外科的医院感染发生率为 3%~15%^[8-9]。经统计分析,本院神经外科 ICU 医院感染发生率略高于国内神经外科医院感染的平均水平,考虑主要与本研究纳入的患者均来自神经外科 ICU 有关。神经外科 ICU 的患者往往病情较为严重,容易发生医院感染;此外长时间卧床、侵入性操作及手术后应激均会增加神经外科 ICU 患者发生医院感染的风险。

在本研究中,神经外科 ICU 医院感染发生率最高的部位是中枢神经系统,其次为下呼吸道、泌尿道等部位。董亚兴等^[10]对武汉市普仁医院神经外科 ICU 2019 年 1 月至 2021 年 12 月收治的患者进行分析,结果显示感染部位以下呼吸道为主。与本研究结果不同原因可能是本院神经外科 ICU 患者多数进行颅脑手术治疗,开颅手术时间长,细菌、真菌等病原体更易侵入中枢神经系统,造成感染。因此规范手术流程、严格执行消毒、手卫生等可以有效减少医院感染。分析医院感染病原菌构成结果显示,神经外科 ICU 医院感染的主要病原菌是革兰氏阴性菌(68.42%),其次是革兰氏阳性菌(16.67%),与董亚兴等^[10]的研究中革兰氏阴性菌占 73.54%和革兰氏阳性菌占 17.8%较为接近。侵入性操作频繁及抗生素的不合理使用

使得革兰氏阴性菌更容易在神经外科 ICU 患者中传播^[11-12]。因此加强清洁消毒、合理使用抗生素等可以有效降低感染发生率。

多因素 logistic 回归结果显示,年龄大、手术时间长、导尿管使用时间长和糖皮质激素的使用是影响神经外科 ICU 患者医院感染的主要独立危险因素。高龄患者医院感染的风险明显高于非高龄患者,这可能是因为高龄患者免疫力下降,常常合并各种基础疾病,更易发生医院感染^[13-15]。手术时间与医院感染的发生密切相关^[16]。手术时间越长,切口暴露在空气中的时间就越长,加上手术过程中可能会发生出血、渗液、分泌物等,这些都会影响伤口的愈合和导致细菌的繁殖,从而增加感染的风险^[17-18]。因此,在不影响治疗效果的前提下,应控制手术时间,并对手术时间长且基础情况差的患者密切关注,以便及时发现感染先兆。导尿管使用时间长也是神经外科 ICU 患者医院感染的危险因素^[19]。插入导尿管后,容易导致细菌进入尿道和膀胱,引起尿路感染;还会破坏泌尿系统正常的防御屏障,导致微生物定植、繁殖^[20-22]。因此在神经外科 ICU 中,应注意留置导尿管的护理,定期检查尿管周围的皮肤和黏膜情况,并严格控制导尿管留置时间,尽早拔管。糖皮质激素的使用是神经外科 ICU 患者医院感染的主要独立因素之一,其使用主要是为了减轻脑水肿、降低颅内压等。然而长期使用会抑制机体免疫系统,减弱吞噬细胞和淋巴细胞的功能,导致患者更容易发生感染^[23-25]。因此,应严格控制糖皮质激素的剂量和使用时间,避免长期或过量使用;同时定期监测患者的体温、白细胞计数、炎症指标等,及时发现感染的早期迹象。

综上所述,年龄大、手术时间长、导尿管使用时间长和糖皮质激素的使用是神经外科 ICU 患者发生医院感染的独立危险因素。本研究构建的神经外科 ICU 医院感染列线图模型经验证具有较好的区分度和校准度,有助于医护人员早期识别医院感染高危患者,有针对性地采取干预措施,以减少医院感染的发生。

参考文献

- [1] BUSL K M. Nosocomial infections in the neurointensive care unit [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 29(2): 299-314.
- [2] 胡逢静, 蔡玲, 杨亚红, 等. 神经外科医院感染现状及其风险评估研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(8): 1267-1271.
- [3] 王娜, 蒋丽丹, 徐跃娇, 等. 神经外科 ICU 患者院内感染情况调查及危险因素分析[J]. *中国医刊*, 2022, 57(2): 213-216.
- [4] ABULHASAN Y B, RACHEL S P, CHATIL-LON-ANGEL M O, et al. Healthcare-associated infections in the neurological intensive care unit: results of a 6-year surveillance study at a major tertiary care center[J]. *Am J Infect Control*, 2018, 46(6): 656-662.
- [5] 刘雪燕, 王光鹏, 姚雪, 等. 神经外科患者医院感染经济负担和住院时间分析[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(10): 87-93.
- [6] JENKINS D R. Nosocomial infections and infection control [J]. *Medicine*, 2021, 49(10): 638-642.
- [7] 原中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 李婧, 樊丽洁, 于晓寒, 等. 2018—2022 年某三级综合医院医院感染监测报告[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(20): 3047-3051.
- [9] CONEN A, FUX C A, VAJKOCZY P, et al. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(3): 241-255.
- [10] 董亚兴, 周游, 高文进. 神经外科重症监护室医院感染病原菌及影响因素分析[J]. *局解手术学杂志*, 2023, 32(3): 258-261.
- [11] ONTONG J C, OZIOMA N F, VORAVUTHIKUNCHAI S P, et al. Synergistic antibacterial effects of colistin in combination with aminoglycoside, carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones, tetracyclines, fosfomycin, and piperacillin on multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0244673.
- [12] HU Y, HE W, YAO D, et al. Intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy for post-neurosurgical intracranial infection due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(5): 556-561.
- [13] LI Y, REN L, ZOU J. Risk factors and prevention strategies of nosocomial infections in geriatric patients [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019, 2019: 6417959.
- [14] 樊雯婧, 楼冬洁, 卢新, 等. 基于决策树法和 Logistic 回归预测神经外科老年住院患者医院感染风险的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 878-883.
- [15] DENG Y, ZHENG Z, CHENG S, et al. The factors associated with nosocomial infection in elderly hip fracture patients: gender, age, and comorbidity [J]. *Int Orthop*, 2021, 45(12): 3201-3209.
- [16] 王峥赢, 李丽娟, 孙艳杰. 神经外科手术时长与预防颅内感染的相关性研究[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(6): 632-634.
- [17] KAKU K, OKABE Y, SATO Y, et al. Predicting operation time and creating a difficulty scoring system in donor nephrectomy [J]. *J Endourol*, 2021, 35(11): 1623-1630.
- [18] QIAO F, LI L, ZHANG J, et al. Operation time is independent associated with serious postoperative symptom in patients with mandibular third molar removal [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4080-4089.
- [19] 雷娜, 孙文雅. 2016—2018 年某三级甲等医院综合重症监护病房尿管相关医院感染分析[J]. *中国消毒学杂志*, 2020, 37(10): 755-757, 762.
- [20] GAURON G, BIGAND T. Implementation of evidence-based strategies to reduce catheter-associated urinary tract infections among hospitalized, post-surgical adults [J]. *Am J Infect Control*, 2021, 49(6): 843-845.
- [21] SHADLE H N, SABOL V, SMITH A, et al. A bundle-based approach to prevent catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit [J]. *Crit Care Nurse*, 2021, 41(2): 62-71.
- [22] BUETTI N, TABAH A, TIMSIT J F, et al. What is new in catheter use and catheter infection prevention in the ICU [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26(5): 459-465.
- [23] 周静雯, 周静文, 王洁, 等. 颅脑手术患者术后医院感染影响因素分析[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(16): 2758-2761. (下转第 2129 页)

e30562.

- [14] SHIVKAR R R, GAWADE G C, PADWAL M K, et al. Association of MTHFR C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) polymorphisms with serum homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with young coronary artery disease[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2022, 37(2): 224-231.
- [15] LIU Y, XU C, WANG Y, et al. Association analysis of MTHFR (rs1801133 and rs1801131) and MTRR (rs1801394) gene polymorphisms towards the development of hypertension in the Bai population from Yunnan, China[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2206066.
- [16] SONG J, HOU J, ZHAO Q, et al. Polymorphism of MTHFR C677T gene and the associations with the severity of essential hypertension in Northern Chinese population[J]. *Int J Hypertens*, 2020, 2020: 1878917.
- [17] ZHAO W, GAO F, LV L, et al. The interaction of hypertension and homocysteine increases the risk of mortality among middle-aged and older population in the United States[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(2): 254-263.
- [18] MA L, LI J, YUAN Y, et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on serum folate but not vitamin B12 levels in patients with H-type hypertension[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9535-9541.
- [19] PUSHPAKUMAR S, KUNDU S, SEN U. Hydrogen sulfide protects hyperhomocysteinemia-induced renal damage by modulation of caveolin and eNOS interaction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2223.
- [20] FENG Y, KANG K, XUE Q, et al. Value of plasma homocysteine to predict stroke, cardiovascular diseases, and new-onset hypertension; a retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2020, 99(34): e21541.
- [21] WU D F, LIAO Q C, LU F, et al. Differential effects of hyperhomocysteinemia on the lipid profiles and lipid ratios between patients with and without coronary artery disease: a retrospective observational study [J]. *Medicine*, 2022, 101(52): e32464.
- [22] FU L, LI Y N, LUO D, et al. Evidence on the causal link between homocysteine and hypertension from a meta-analysis of 40 173 individuals implementing Mendelian randomization [J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(12): 1879-1894.
- [23] TRAN S K, NGO T H, NGUYEN P H, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with newly diagnosed primary hypertension in Can Tho City, Vietnam [J]. *Healthcare*, 2023, 11(2): 234.
- [24] 邱巍, 陈素梅, 刘东声. H型高血压患者 MTHFR 基因 C677T 多态性与 Hcy 及血脂水平的关系[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5): 622-625.
- [25] DONG Y, HUANG T, ZHAI Z, et al. Lowering serum homocysteine in H-type hypertensive patients with atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation to prevent atrial fibrillation recurrence [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 995838.
- [26] YU X, WEN C, XU R, et al. Dapagliflozin's effect on serum homocysteine in patients with hypertension complicated with insulin resistance[J]. *J Clin Hypertens*, 2023, 25(5): 489-496.

(收稿日期: 2023-10-25 修回日期: 2024-03-28)

(编辑: 张芄捷)

(上接第 2124 页)

- [24] STOUT A, FRIEDLY J, STANDAERT C J. Systemic absorption and side effects of locally injected glucocorticoids[J]. *PMR*, 2019, 11(4): 409-419.
- [25] OTA R, HATA T, HIRATA A, et al. Risk of infection from glucocorticoid and methotrexate interaction in patients with rheumatoid arthritis using biologics: a retrospective cohort study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(7): 2168-2178.

(收稿日期: 2024-01-04 修回日期: 2024-06-02)

(编辑: 成卓)