

结直肠术后手术部位感染临床预测模型的建立和验证

阳怡羽¹ 张旭飞¹ 朱建伟² 王培戈³ 刘雯静⁴ 吴秀文¹ 任建安¹

¹东南大学医学院附属第二临床医院(东部战区总医院) 全军普通外科研究所,南京 210002;

²南通大学附属医院普通外科,南通 226001;³青岛大学附属医院急诊外科,青岛 266000;

⁴中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院普通外科,北京 100730

通信作者:吴秀文,Email:wuxiuwen@nju.edu.cn;任建安,Email:jiananr@nju.edu.cn

【摘要】 目的 探讨结直肠术后手术部位感染(SSI)的危险因素,并建立及验证风险预测模型列线图。**方法** 采用观察性研究的方法,从国家手术部位感染监测网中,回顾性收集国内 56 家医院 2021 年 3 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日期间接受结直肠手术治疗并≥16 岁的 6 527 例患者数据资料,术后 SSI 发生率为 2.3%(149/6 527)。按 7:3 的比例将 6 527 例患者随机分为建模队列(4 568 例)和验证队列(1 959 例),两组数据集之间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。影响 SSI 发生的单因素分析采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验法;多因素分析先后采用二元 logistic 回归建立初步模型以及经由 Lasso 分析筛选变量后建立优化模型列线图,通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的区分度和校准度。曲线下面积(AUC)值 >0.7 则认为该模型区分度较好。采用 Bootstrap 法(重复自抽样 1 000 次)对所构建的模型进行内部和外部验证,以评估所构建模型预测的准确性。**结果** 影响 SSI 发生的多因素分析结果显示,慢性肝脏病史(OR=3.626, 95%CI: 1.297~10.137, $P<0.001$)和肾脏病史(OR=1.567, 95%CI: 1.042~2.357, $P=0.038$)、术前预防性使用抗生素(OR=1.564, 95%CI: 1.038~2.357, $P=0.035$)、手术类别为急诊手术(OR=1.432, 95%CI: 1.089~1.885, $P=0.021$)、开腹手术(OR=1.418, 95%CI: 1.045~1.924, $P=0.042$)、术前造口(OR=3.310, 95%CI: 1.542~7.105, $P<0.001$)、术后造口(OR=2.323, 95%CI: 1.537~8.134, $P<0.001$)、手术切口类别为Ⅱ级以上(OR=1.619, 95%CI: 1.097~2.375, $P=0.014$)以及总胆红素(OR=1.003, 95%CI: 0.994~1.012, $P=0.238$)、丙氨酸氨基转移酶(OR=1.006, 95%CI: 1.001~1.011, $P=0.032$)、血尿素氮(OR=1.003, 95%CI: 0.995~1.011, $P=0.310$)、血糖(OR=1.024, 95%CI: 1.005~1.043, $P=0.027$)、C 反应蛋白(OR=1.007, 95%CI: 1.003~1.011, $P<0.001$)、切口长度(OR=1.042, 95%CI: 1.002~1.087, $P=0.031$)、手术持续时间(OR=1.003, 95%CI: 1.001~1.005, $P=0.017$)和术中出血量(OR=1.001, 95%CI: 1.000~1.002, $P=0.045$)每增加一个单位均为结直肠术后发生 SSI 的危险因素;白蛋白水平(OR=0.969, 95%CI: 0.941~0.998, $P=0.036$)每增加一个单位是结直肠术后发生 SSI 的独立保护因素。优化模型经内外部验证所得 AUC 值分别为 0.768(95%CI: 0.723~0.813)和 0.753(95%CI: 0.680~0.832),校准曲线预测值与实际值基本一致。**结论** 本研究构建的结直肠术后 SSI 风险预测模型具有较好的区分度和校准度。该模型中创建的列线图可为临床结直肠术后 SSI 观察率和预期事件率提供评估依据。

【关键词】 手术部位感染; 结直肠手术; 临床预测模型; 列线图

基金项目:江苏省重点研发计划(BE2022823);江苏省医学创新中心(CXZX202217)

临床试验注册号:ChiCTR2100043706

Establishment and validation of a predictive clinical model for postoperative surgical site infection in patients with colorectal surgery

Yang Yiyu¹, Zhang Xufei¹, Zhu Jianwei², Wang Peige³, Liu Wenjing⁴, Wu Xiuwen¹, Ren Jian'an¹

¹Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, the Affiliated Second Clinical Hospital, Medical School of Southeast University, Nanjing 210002, China; ²Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China; ³Department of Emergency Surgery, the

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230619-00217

收稿日期 2023-06-19 本文编辑 万晓梅 卜建红

引用本文: 阳怡羽, 张旭飞, 朱建伟, 等. 结直肠术后手术部位感染临床预测模型的建立和验证[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(9): 837-846. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230619-00217.



Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; ⁴ Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Wu Xiuwen, Email: wuxiuwen@nju.edu.cn; Ren Jian'an, Email: jiananr@nju.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the risk factors of surgical site infection (SSI) after colorectal surgery, and to establish and validate a risk prediction model nomogram. **Methods** An observational study was conducted to retrospectively collect data of 6527 patients aged ≥ 16 years who underwent colorectal surgery in 56 domestic hospitals from March 1, 2021 to February 28, 2022 from the national Surgical Site Infection Surveillance network. The incidence of SSI after surgery was 2.3% (149/6527). According to the ratio of 7:3, 6527 patients were randomly divided into the modeling cohort (4568 cases) and the validation cohort (1959 cases), and there was no statistically significant difference between the two datasets ($P > 0.05$). Univariate analysis was performed using t test /Mann-Whitney U test / χ^2 test. Multivariate analysis was performed using binary logistic regression to establish a preliminary model and select variables using Lasso analysis to establish an optimized model nomogram. The discrimination and calibration of the model were evaluated by ROC curve, calibration curve, and Hosmer-Lemeshow test. AUC value > 0.7 is considered a good discrimination of the model. The Bootstrap method (repeated self-sampling 1000 times) was used to verify the constructed model internally and externally to evaluate the accuracy of the constructed model. **Results** Multivariate analysis showed that history of chronic liver disease (OR=3.626, 95%CI: 1.297-10.137, $P < 0.001$) and kidney disease (OR=1.567, 95%CI: 1.042-2.357, $P = 0.038$), surgical antibiotic prophylaxis (OR=1.564, 95%CI: 1.038-2.357, $P = 0.035$), and emergency surgery (OR=1.432, 95%CI: 1.089-1.885, $P = 0.021$), open surgery (OR=1.418, 95%CI: 1.045-1.924, $P = 0.042$), preoperative stoma (OR=3.310, 95%CI: 1.542-7.105, $P < 0.001$), postoperative stoma (OR=2.323, 95%CI: 1.537-8.134, $P < 0.001$), surgical incision type above grade II (OR=1.619, 95%CI: 1.097-2.375, $P = 0.014$), and each unit increase in total bilirubin (OR=1.003, 95%CI: -0.994-1.012, $P = 0.238$), alanine aminotransferase (OR=1.006, 95%CI: 1.001-1.011, $P = 0.032$), blood urea nitrogen (OR=1.003, 95%CI: 0.995-1.011, $P = 0.310$), blood glucose (OR=1.024, 95%CI: 1.005-1.043, $P = 0.027$), C-reactive protein (OR=1.007, 95%CI: 1.003-1.011, $P < 0.001$), length of incision (OR=1.042, 95%CI: 1.002-1.087, $P = 0.031$), surgical duration (OR=1.003, 95%CI: 1.001-1.005, $P = 0.017$), and surgical blood loss (OR=1.001, 95%CI: 1.000-1.002, $P = 0.045$) were risk factors for SSI after colorectal surgery. Each unit increase in albumin level (OR=0.969, 95%CI: 0.941-0.998, $P = 0.036$) was an independent protective factor for SSI after colorectal surgery. The area under the curve of the optimized model obtained by internal and external validation were 0.768 (95%CI: 0.723-0.813) and 0.753 (95%CI: 0.680-0.832), respectively. The predicted value of the calibration curve was basically consistent with the actual value. **Conclusions** The risk prediction model for SSI after colorectal surgery constructed in this study has good discrimination and calibration. The nomogram created in this model can provide an evaluation basis for the observed rate and expected event rate of SSI after clinical colorectal surgery.

【 Key words 】 Surgical site infection; Colorectal surgery; Clinical prediction models; Nomogram

Fund programs: Key Research and Development Program of Jiangsu Province (BE2022823); Jiangsu Provincial Medical Innovation Center (CXZX202217)

Trial registration number: ChiCTR2100043706

手术部位感染(surgical site infection, SSI)指无植入物手术后 30 d 内发生在手术切口处的手术相关感染,其临床症状主要表现为手术区域发红和疼痛、从切口引流浑浊的液体和体温升高^[1]。世界卫生组织“Clean Care is Safer Care”项目的数据显示, SSI 是中低收入国家中最常见的医院获得性感染^[2]。作为一种常见的术后并发症, SSI 可导致伤口愈合延迟、组织修复受损、皮瓣坏死以及移植失

败等^[3-4]。进而引起医疗资源的占用以及住院费用增多、病死率升高、住院时间增加等后果^[5-7]。美国外科医师学院国家外科质量改进计划的数据表明, SSI 是导致患者出院后再入院的最常见原因^[8]。因此,无论是在短期内还是在长期内, SSI 都对医疗资源和患者预后有着重大影响。

美国的监测数据提示, SSI 年均发生例数约为 78 万例,其中以消化道手术后感染最为多见^[9]。结直

肠因本身存在大量微生物,故在切口等级划分中将结直肠手术切口分为2级以上的切口^[10]。近期研究发现,结直肠手术患者属于SSI高风险人群,重症监护室(intensive care unit, ICU)住院时间及总住院时间均较长^[11]。已有指南建议,对于涉及结直肠手术的病例,其抗生素预防应增加对革兰阴性杆菌和肠球菌的覆盖^[12]。然而目前国内相关研究相对较少,其中又以单中心、小样本研究较为多见^[13-15]。国家手术部位感染监测网(Chinese SSI surveillance, CSSIS)是我国目前唯一的、前瞻性监测腹部术后SSI的项目,已覆盖全国百余家医疗机构。本研究回顾性分析CSSIS监测网自2021年3月1日至2022年2月28日收集的结直肠手术患者信息,并利用最新的结直肠术后SSI监测数据建立预测术后发生SSI风险的临床预测评分模型,以期为临床预防与诊疗提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性观察性研究。

纳入CSSIS中年龄 ≥ 16 岁的结直肠手术患者。排除标准:(1)含补片植入的手术;(2)经肛手术;(3)数据缺失比例达50%以上,尤其缺少SSI发生与否的资料者。

2021年3月1日至2022年2月28日期间,共计有56家医院收治的6 527例患者纳入本研究,术后30 d内有149例(2.3%)发生SSI。入组患者来源单位及其提供的病例数见表1。本研究获东部战区总医院伦理委员会的批准(审批号:2020NZKY-010-01),并在ClinicalTrials.gov注册中心注册(ChiCTR2100043706)。

表1 全组6 527例结直肠手术患者的来源单位及各单位纳入病例数(按病例数排序)

病例来源单位	是否发生SSI		总计
	否	是	
南通大学附属医院	699	22	721
青岛大学附属医院	522	11	533
东部战区总医院	460	17	477
解放军总医院	461	6	467
华中科技大学同济医学院附属协和医院	290	6	296
天津医科大学总医院	239	1	240
山东省立医院	212	1	213
江南大学附属医院	195	8	203
广西壮族自治区人民医院	200	0	200
贵州医科大学附属医院	181	0	181
香港大学深圳医院	173	0	173

续表1

病例来源单位	是否发生SSI		总计
	否	是	
山西医科大学第一医院	156	5	161
苏北人民医院	155	0	155
烟台毓璜顶医院	149	1	150
空军军医大学第二附属医院	139	0	139
自贡市第一人民医院	133	1	134
东莞市人民医院	132	0	132
北京协和医院	128	3	131
赣南医学院第一附属医院	122	6	128
安徽医科大学第一附属医院	123	1	124
福建医科大学附属第二医院	110	6	116
吉林大学第二医院	106	6	112
北京大学深圳医院	103	2	105
云南大学附属医院	95	0	95
晋城大医院	87	6	93
中部战区总医院	81	5	86
鞍钢集团总医院	74	1	75
大理大学第一附属医院	62	9	71
安庆市立医院	64	5	69
广西医科大学第一附属医院	67	0	67
东营市人民医院	61	0	61
河北医科大学第四医院	60	0	60
南通市第一人民医院	56	0	56
湖南省人民医院	53	0	53
宝鸡市中心医院	45	0	45
郑州大学附属郑州中心医院	40	1	41
昆明医科大学第一附属医院	35	1	36
联勤保障部队第九〇九医院	29	2	31
广东省中医院	29	0	29
新疆医科大学第五附属医院	23	6	29
南京明基医院	27	0	27
云南省第一人民医院	25	1	26
深圳市宝安区人民医院	24	0	24
安徽省第二人民医院	24	0	24
岳阳市第一人民医院	21	1	22
昭通市第一人民医院	21	0	21
深圳市人民医院	19	0	19
太和县人民医院	13	1	14
西南医科大学附属医院	7	4	11
天津市第一中心医院	9	2	11
东莞康华医院有限公司	10	0	10
保山市人民医院	9	0	9
包头市中心医院	7	1	8
昭通市中医医院	7	0	7
新疆医科大学第四附属医院	5	0	5
吉林大学第一医院	1	0	1
总计	6 378	149	6 527

二、数据收集

通过 CSSIS 监测网络平台 (http://ssi.meddb.cn/login_index.do) 应用程序收集数据。包括患者基线资料(年龄、性别、体质指数、是否吸烟等)、既往病史(慢性肝脏、肾脏、心脏病史及高血压、糖尿病、结核等)、既往是否使用激素或免疫抑制剂、术前准备(是否备皮和进行肠道准备及预防性使用抗生素等)和手术情况(手术方式、手术切口类别、切口长度、术前或术后造口、手术时间、术中出血量等)。本研究将随访时间定为术后 30 d。

三、变量的筛选和模型的构建与评估

1. 变量的筛选和模型的构建:将 6 527 例患者按 7:3 的比例,随机分为建模队列组(4 568 例)和验证队列组(1 959 例)。两组患者临床特征比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。首先对建模队列组 4 568 例患者发生 SSI 的影响因素进行单因素分析,剔除差异无统计学意义的因变量。然后对剩余变量采用二元 logistic 回归(Back-Wald 法)进行多因素分析,并计算方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF),通常认为 $VIF>10$ 的自变量存在较严重的多重共线性问题,基于回归分析结果构建初步模型。另一方面,对单因素分析后剩余的变量采用 Lasso 分析法筛选变量,删除系数为零的变量,建立优化模型。

2. 模型的评估:模型的区分度和校准度分别通过受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC),采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、校准曲线进行评估,AUC 值 >0.7 则认为该模型区分度较好。采用 Bootstrap 法(重复自抽样 1 000 次)对所构建模型进行内部和外部验证,以评估所构建模型预测的准确性。

四、统计学方法

利用 R 统计学软件(版本号:3.6.1)进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数、百分比或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、影响建模队列组患者发生 SSI 的因素分析
对建模队列组 4 568 例患者进行单因素分析

的结果显示:既往有慢性肝脏疾病史、慢性肾脏疾病史和术前 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮、白蛋白、血糖水平以及肠道准备、术前预防性使用抗生素、手术类别(择期或急诊手术)、手术方式(微创或开放)、术前造口、术后造口、手术切口类别(清洁、污染或感染)、切口长度、手术时间和术中出血量共计 18 个变量与结直肠术后发生 SSI 有关(均 $P<0.05$)。见表 3。

多因素 logistic 回归分析结果显示:慢性肝脏疾病史、慢性肾脏病史和 CRP、总胆红素、ALT、血尿素氮、白蛋白、血糖水平以及肠道准备、术前预防性使用抗生素、手术类别、手术方式、手术切口类别、术前造口、术后造口、切口长度、手术持续时间、术中出血量可作为结直肠术后发生 SSI 的预测因素。见表 4。

二、模型的优化

将慢性肝脏疾病史、慢性肾脏病史、CRP、总胆红素、ALT、血尿素氮、白蛋白、血糖、术前预防性使用抗生素、手术类别、手术方式、手术切口类别、术前造口、术后造口、切口长度、手术持续时间、术中出血量共 16 个非零系数变量(肠道准备回归系数为 0)确定为最终的独立预测因子,见表 5。其中慢性肝脏疾病史、手术切口类别、术前术后造口这几个预测因素在模型中系数较高,对结直肠术后 SSI 发生影响较大。在接受结直肠手术前患者总胆红素、ALT、血尿素水平较高可能提示发生 SSI 风险较高。较高的白蛋白水平和腹腔镜或机器人手术是结直肠术后发生 SSI 的独立保护因素。基于优化模型构建的列线图见图 1。

三、模型的评价

在受试者操作特征分析中,未经 Lasso 分析筛选变量的初步模型在建模队列和验证队列中的 ROC 下面积分别为 0.770(95%CI: 0.727~0.814)和 0.683(95%CI: 0.597~0.769),经 Lasso 优化后的模型在建模队列和验证队列中的 ROC 下面积分别为 0.768(95%CI: 0.723~0.813)和 0.756(95%CI: 0.680~0.832)。在此基础上,采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,评价该优化模型预测风险与实际发生风险的一致程度较好(建模队列: $\chi^2=10.896$, $P>0.05$;验证队列: $\chi^2=10.220$, $P>0.05$)。校准曲线也显示,该模型预测概率与实际观测概率一致性和准确度较好,见图 2。

表 2 结直肠手术患者建模队列组与验证队列组患者临床特征的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	美国麻醉医师协会评分[例(%)]					糖尿病史	
		男	女			1	2	3	4	5	否	是
建模队列组	4 568	2 817(61.7)	1 751(38.3)	61.0 \pm 13.6	23.0 \pm 3.3	1 233(27.0)	2 472(54.1)	756(16.5)	67(1.5)	40(0.9)	4 085(89.4)	483(10.6)
验证队列组	1 959	1 211(61.8)	748(38.2)	60.3 \pm 19.0	60.3 \pm 3.4	538(27.5)	1 057(54.0)	330(16.8)	22(1.1)	12(0.6)	1 472(75.1)	487(24.9)
统计值		$\chi^2=0.013$		$t=1.811$	$t=-0.312$	$\chi^2=2.569$			$\chi^2=0.231$			
P值		0.910		0.070	0.755	0.632			0.631			

组别	例数	高血压病史[例(%)]		慢性肝病病史[例(%)]		慢性肾脏病史[例(%)]		慢性心脏病史[例(%)]		结核[例(%)]	
		否	是	否	是	否	是	否	是	否	是
建模队列组	4 568	3 365(73.7)	1 203(26.3)	4 481(98.1)	87(1.9)	4 496(98.4)	72(1.6)	4 361(95.5)	207(4.5)	4 544(99.5)	24(0.5)
验证队列组	1 959	1 450(74.0)	509(26.0)	1 929(98.5)	30(1.5)	1 942(99.1)	17(0.9)	1 890(96.5)	69(3.5)	1 943(99.2)	16(0.9)
统计值		$\chi^2=1.556$		$\chi^2=1.084$		$\chi^2=2.499$		$\chi^2=3.449$		$\chi^2=1.911$	
P值		0.612		0.298		0.134		0.063		0.167	

组别	例数	使用激素[例(%)]		使用免疫抑制剂[例(%)]		吸烟史[例(%)]			血红蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	白细胞计数 [$\times 10^9/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]
		否	是	否	是	无	经常	已戒烟		
建模队列组	4 568	4 538(99.3)	30(6.6)	4 527(99.1)	41(0.9)	3 997(87.5)	359(7.9)	212(4.6)	121.7 \pm 23.0	6.0(4.8, 7.5)
验证队列组	1 959	1 944(99.2)	15(0.8)	1 936(98.8)	23(1.2)	1 714(87.5)	162(8.3)	83(4.2)	122.3 \pm 22.5	5.8(4.8, 7.4)
统计值		$\chi^2=0.238$		$\chi^2=1.080$		$\chi^2=0.785$			$t=-0.918$	$Z=-1.565$
P值		0.626		0.299		0.675			0.359	0.118

组别	例数	C反应蛋白 [$\text{mg}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	总胆红素[$\mu\text{mol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	丙氨酸氨基转移酶 ($\text{U}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	天冬氨酸转氨酶 ($\text{U}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	血尿素氮[$\text{mmol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	血肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	白蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)
验证队列组	1 959	14.6(6.0, 29.3)	11.0(8.1, 15.2)	20.3 \pm 17.4	22.0 \pm 13.9	5.0(4.1, 6.3)	68.3 \pm 30.8	39.5 \pm 9.1
统计值		$Z=-0.944$	$Z=-1.280$	$t=0.512$	$t=2.116$	$Z=-1.278$	$t=0.292$	$t=0.257$
P值		0.345	0.201	0.608	0.074	0.201	0.770	0.797

组别	例数	血糖 [$\text{mmol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	是否备皮[例(%)]		肠道准备[例(%)]			术前预防性使用抗生素 [例(%)]		
			否	是	无	机械肠道准备	口服抗生素	机械肠道准备+口服抗生素	否	是
建模队列组	4 568	5.32(4.79, 6.11)	388(8.5)	4 180(91.5)	1 236(27.1)	3 048(66.7)	28(0.6)	256(5.6)	2 096(45.9)	2 472(54.1)
验证队列组	1 959	5.30(4.77, 6.10)	136(6.9)	1 823(9.1)	508(25.9)	1 329(67.8)	8(0.4)	114(5.8)	901(46.0)	1 058(54.0)
统计值		$Z=-0.595$	$\chi^2=1.231$		$\chi^2=2.508$			$\chi^2=0.006$		
P值		0.552	0.234		0.561			0.936		

组别	例数	结肠手术[例(%)]		直肠手术[例(%)]		手术类别[例(%)]		手术方式[例(%)]		切口长度 [$\text{cm}, M(Q_1, Q_3)$]
		否	是	否	是	择期手术	急诊手术	腹腔镜或机器人手术	开腹手术	
建模队列组	4 568	1 644(36.0)	2 924(64.0)	2 649(58.0)	1 919(42.0)	4 388(96.0)	180(3.9)	3 528(77.2)	1 040(22.8)	6(5, 10)
验证队列组	1 959	901(46.0)	1 058(54.0)	1 158(59.1)	801(40.9)	1 882(96.1)	77(3.9)	1 534(78.3)	425(21.7)	6(5, 10)
统计值		$\chi^2=1.056$		$\chi^2=0.709$		$\chi^2<0.001$		$\chi^2=0.906$		$Z=-0.698$
P值		0.304		0.400		0.985		0.341		0.485

组别	例数	手术切口类别[例(%)]				术前造口[例(%)]		术后造口[例(%)]		手术持续时间 [$\text{d}, M(Q_1, Q_3)$]	术中出血量 [$\text{ml}, M(Q_1, Q_3)$]
		清洁切口	清洁-污染切口	污染切口	感染切口	否	是	否	是		
建模队列组	4 568	4(0.1)	3 233(70.8)	1 311(28.7)	29(0.6)	4 449(97.4)	119(2.6)	3 710(81.2)	858(18.8)	165(130, 220)	50(20, 100)
验证队列组	1 959	1(0.1)	1 401(71.5)	551(28.1)	6(0.3)	1 905(97.2)	54(2.8)	1 584(80.9)	375(19.1)	170(130, 220)	50(20, 100)
统计值		$\chi^2=1.098$				$\chi^2=0.122$		$\chi^2=0.116$		$Z=-1.101$	$Z=-0.315$
P值		0.778				0.727		0.734		0.271	0.753

表 3 影响建模队列组 4 568 例结直肠术后患者手术部位感染(SSI)的单因素分析

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	美国麻醉医师协会评分[例(%)]					糖尿病病史[例(%)]				
		男	女			1	2	3	4	5	是	否			
非 SSI 组	4 466	2 755(61.7)	1 711(38.3)	61.0±13.6	23.0±3.3	1 195(26.8)	2 426(54.3)	740(16.6)	65(1.5)	40(0.9)	3 994(89.4)	472(10.6)			
SSI 组	102	62(60.8)	40(39.2)	62.1±14.8	23.0±3.6	38(37.3)	46(45.1)	16(15.7)	2(2.0)	0	91(89.2)	11(10.8)			
统计值		$\chi^2=0.034$		$t=-0.805$	$t=0.231$	$\chi^2=6.773$					$\chi^2=0.005$				
P 值		0.853		0.421	0.818	0.148					0.094				
组别	例数	高血压病史 [例(%)]		慢性肝脏疾病史 [例(%)]		慢性肾脏疾病史 [例(%)]		慢性心脏病史 [例(%)]		结核[例(%)]		使用激素[例(%)]			
		否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是		
非 SSI 组	4 466	3 292(73.7)	1 174(26.3)	4 388(98.3)	78(1.7)	4 408(98.7)	58(1.3)	4265(95.5)	201(4.5)	4443(99.5)	23(0.5)	4 438(99.4)	28(0.6)		
SSI 组	102	73(71.6)	29(28.4)	93(91.2)	9(8.8)	98(96.1)	4(3.9)	96(94.1)	6(5.9)	101(99.5)	1(0.5)	100(98.0)	2(2.0)		
统计值		$\chi^2=0.236$		$\chi^2=26.733$		$\chi^2=4.499$		$\chi^2=0.440$		$\chi^2=0.413$		$\chi^2=2.719$			
P 值		0.627		<0.001		0.034		0.507		0.520		0.099			
组别	例数	使用免疫抑制剂[例(%)]		吸烟史[例(%)]			血红蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	白细胞计数 [$\times 10^9/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	血小板计数 [$\times 10^9/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	C-反应蛋白 [$\text{mg}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]					
		否	是	无	经常	已戒烟									
非 SSI 组	4 466	4 426(99.1)	40(0.9)	3 908(87.5)	349(7.8)	209(4.7)	121.7±23.0	5.9(4.8, 7.4)	227(182, 276)	15.0(6.2, 29.7)					
SSI 组	102	101(99.0)	1(1.0)	89(87.3)	10(9.8)	3(2.9)	122.0±23.2	6.2(5.0, 8.2)	220(176, 292)	23.6(10.8, 41.6)					
统计值		$\chi^2=0.008$		$\chi^2=1.152$			$t=-0.120$	$Z=-0.964$	$Z=-0.438$	$Z=-3.634$					
P 值		0.929		0.562			0.904	0.335	0.662	<0.001					
组别	例数	总胆红素 [$\mu\text{mol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]		丙氨酸氨基转移酶 ($\text{U}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)		天冬氨酸转氨酶 ($\text{U}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)		血尿素氮 [$\text{mmol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]		血肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)		白蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)		血糖 [$\text{mmol}/\text{L}, M(Q_1, Q_3)$]	
		否	是	无	经常	无	经常	无	经常	无	经常	无	经常	无	经常
非 SSI 组	4 466	11.2(8.2, 15.3)		20.5±21.2		22.9±17.2		5.10(4.1, 6.2)		68.4±36.4		39.7±11.6		5.3(4.8, 6.1)	
SSI 组	102	11.8(8.3, 17.1)		24.2±15.4		24.6±14.4		5.48(4.3, 6.8)		74.1±37.6		36.4±8.3		5.7(4.9, 6.9)	
统计值		$Z=-1.965$		$t=2.306$		$t=-1.023$		$Z=-3.136$		$t=-1.687$		$t=2.449$		$Z=-2.518$	
P 值		0.049		0.021		0.306		0.002		0.092		0.014		0.012	
组别	例数	是否备皮[例(%)]		肠道准备[例(%)]			术前预防性使用抗生素[例(%)]			结肠手术[例(%)]					
		否	是	无	机械肠道准备	口服 抗生素	机械肠道准备+ 口服抗生素	否	是	否	是				
非 SSI 组	4 466	378(8.5)	4 088(91.5)	1 211(27.1)	2 974(66.6)	26(0.6)	255(5.7)	2 058(46.1)	2 408(53.9)	1 599(35.8)	2 867(64.2)				
SSI 组	102	10(9.8)	92(90.2)	35(24.5)	74(72.5)	2(2.0)	1(1.0)	38(37.3)	64(62.7)	29(28.4)	73(71.6)				
统计值		$\chi^2=0.230$		$\chi^2=7.853$			$\chi^2=7.453$			$\chi^2=3.654$					
P 值		0.631		0.049			<0.001			0.056					
组别	例数	直肠手术[例(%)]		手术类别[例(%)]		手术方式[例(%)]		术前造口[例(%)]		术后造口[例(%)]					
		否	是	择期手术	急诊手术	腹腔镜、 机器人手术	开腹手术	否	是	否	是				
非 SSI 组	4 466	2 584(57.9)	1 882(42.1)	4 298(96.2)	168(3.8)	3 469(77.7)	997(22.3)	4 357(97.6)	109(2.4)	3 648(81.7)	818(18.3)				
SSI 组	102	65(63.7)	37(36.3)	90(88.2)	12(11.8)	59(57.8)	43(42.2)	92(90.2)	10(9.8)	62(60.8)	40(39.2)				
统计值		$\chi^2=1.409$		$\chi^2=16.874$		$\chi^2=22.307$		$\chi^2=21.310$		$\chi^2=28.553$					
P 值		0.235		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001					
组别	例数	手术切口类别[例(%)]				切口长度 [$\text{cm}, M(Q_1, Q_3)$]	手术时间 [$\text{min}, M(Q_1, Q_3)$]	术中出血量 [$\text{ml}, M(Q_1, Q_3)$]							
		清洁切口	清洁-污染切口	污染切口	感染切口										
非 SSI 组	4 466	4(0.1)	3 172(71.0)	1 272(28.5)	18(0.4)	6(5, 10)	166(130, 220)	50(20, 100)							
SSI 组	102	0	61(59.8)	39(38.2)	2(2.0)	8(5, 15)	180(140, 240)	50(30, 107)							
统计值		$\chi^2=10.698$				$Z=-3.368$	$Z=-2.260$	$Z=-4.174$							
P 值		0.013				0.001	0.024	<0.001							

表 4 影响建模队列组 4 568 例结直肠术后患者手术部位感染 (SSI) 的多因素 logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数	标准误差	Wald 值	P 值	OR(95%CI)	方差膨胀因子
慢性肝脏疾病史(是/否)	1.643	0.372	19.522	<0.001	5.170(2.494~10.714)	1.034
慢性肾脏疾病史(是/否)	0.073	0.563	0.017	0.897	1.075(0.357~3.240)	1.033
C 反应蛋白(每增加 1 个单位)	0.006	0.002	10.086	0.001	1.006(1.002~1.010)	1.042
总胆红素(每增加 1 个单位)	0.003	0.003	1.030	0.310	1.003(0.997~1.008)	1.010
丙氨酸氨基转移酶(每增加 1 个单位)	0.003	0.003	1.314	0.252	1.003(0.998~1.008)	1.015
血尿素氮(每增加 1 个单位)	0.001	0.003	0.151	0.697	1.001(0.996~1.007)	1.003
白蛋白(每增加 1 个单位)	-0.032	0.014	5.375	0.020	0.968(0.943~0.995)	1.023
血糖(每增加 1 个单位)	0.021	0.016	1.696	0.193	1.021(0.989~1.054)	1.019
肠道准备(机械肠道准备+口服抗生素/口服抗生素/机械肠道准备/无)	0.059	0.124	0.222	0.638	1.060(0.831~1.353)	7.075
术前预防性使用抗生素(是/否)	0.503	0.188	7.171	0.007	1.654(1.144~2.391)	1.078
手术类别(急诊手术/择期手术)	0.487	0.326	2.229	0.135	1.627(0.859~3.081)	1.180
手术方式(开腹手术/腹腔镜、机器人手术)	0.215	0.265	0.662	0.416	1.240(0.738~2.084)	1.909
手术切口类别(感染切口/污染切口/清洁-污染切口/清洁切口)	0.410	0.175	5.503	0.019	1.507(1.070~2.123)	1.064
术前造口(是/否)	1.253	0.321	15.187	<0.001	3.500(1.864~6.572)	1.069
术后造口(是/否)	0.725	0.184	15.489	<0.001	2.065(1.439~2.964)	1.058
切口长度(每增加 1 个单位)	0.036	0.019	3.660	0.056	1.036(0.999~1.075)	1.758
手术持续时间(每增加 1 个单位)	0.002	0.001	6.641	0.010	1.002(1.001~1.004)	1.100
术中出血量(每增加 1 个单位)	0.001	0.000	4.718	0.030	1.001(1.000~1.001)	1.072

表 5 基于 4 568 例建模队列组的经 Lasso 分析结直肠术后腹腔感染 (SSI) 风险预测的优化模型(建模队列)

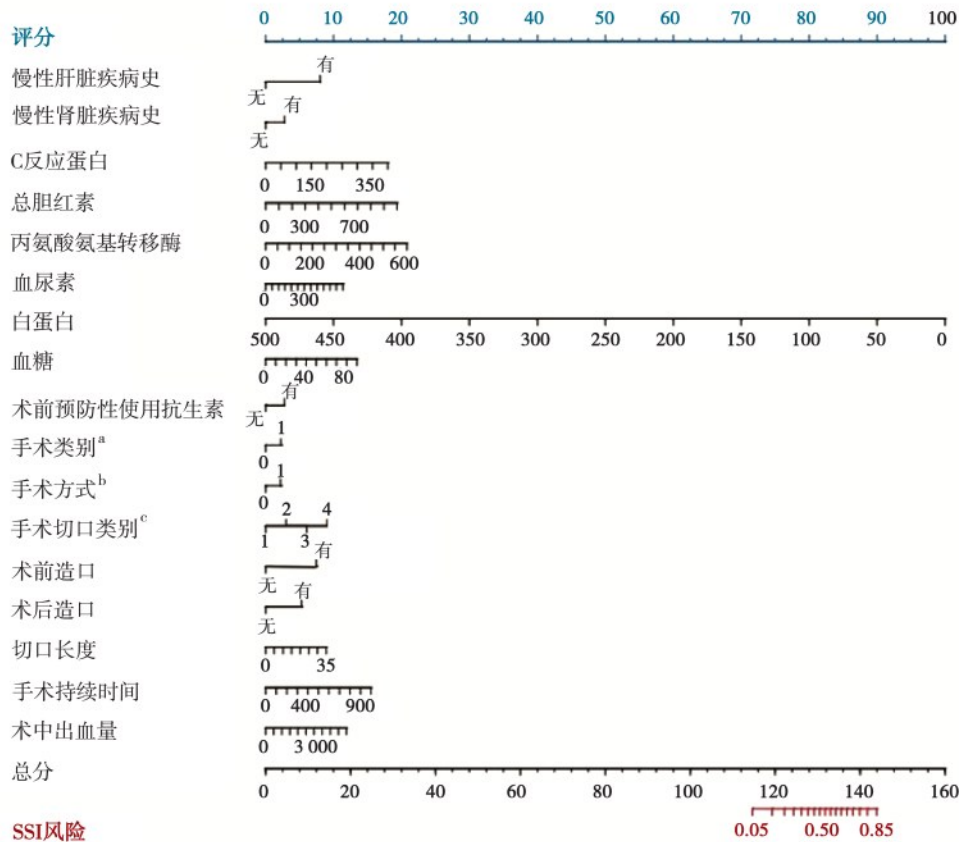
变量	回归系数(95%CI)	OR(95%CI)	Wald 值	P 值
慢性肝脏疾病史(是/否)	1.288(0.260~2.141)	3.626(1.297~10.137)	2.723	<0.001
慢性肾脏疾病史(是/否)	0.449(0.041~0.876)	1.567(1.042~2.357)	1.036	0.038
C 反应蛋白(每增加 1 个单位)	0.007(0.003~0.011)	1.007(1.003~1.011)	3.260	<0.001
总胆红素(每增加 1 个单位)	0.003(-0.006~0.007)	1.003(0.994~1.012)	1.180	0.238
丙氨酸氨基转移酶(每增加 1 个单位)	0.006(0.001~0.011)	1.006(1.001~1.011)	2.141	0.032
血尿素氮(每增加 1 个单位)	0.003(-0.005~0.008)	1.003(0.995~1.011)	1.016	0.310
白蛋白(每增加 1 个单位)	-0.032(-0.064~-0.002)	0.969(0.941~0.998)	1.099	0.036
血糖(每增加 1 个单位)	0.024(0.005~0.052)	1.024(1.005~1.043)	1.289	0.027
术前预防性使用抗生素(是/否)	0.447(0.037~0.871)	1.564(1.038~2.357)	2.108	0.035
手术类别(急诊手术/择期手术)	0.359(0.085~0.742)	1.432(1.089~1.885)	0.992	0.021
手术方式(开腹手术/腹腔镜、机器人手术)	0.349(0.044~0.625)	1.418(1.045~1.924)	1.170	0.042
手术切口类别(感染切口/污染切口/清洁-污染切口/清洁切口)	0.482(0.093~0.865)	1.619(1.097~2.375)	2.452	0.014
术前造口(是/否)	1.197(0.433~1.886)	3.310(1.542~7.105)	3.256	<0.001
术后造口(是/否)	0.843(0.430~1.248)	2.323(1.537~8.134)	4.051	<0.001
切口长度(每增加 1 个单位)	0.041(0.002~0.083)	1.042(1.002~1.087)	1.876	0.031
手术时间(每增加 1 个单位)	0.003(0.001~0.004)	1.003(1.001~1.005)	2.398	0.017
术中出血量(每增加 1 个单位)	0.001(0.000~0.001)	1.001(1.000~1.002)	1.139	0.045

讨 论

本研究共纳入全国 56 家医院中接受结直肠手术的患者 6 527 例, SSI 发生率为 2.3%。对收集的患者基本资料、围手术期资料等进行因素分析和 Lasso 分析筛选变量之后, 构建了一个含有 17 种预测因子的 SSI 风险预测模型, 经由 ROC 曲线、校准

曲线和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验发现, 该模型具有良好的区分度和校准度。

在该模型中, 慢性肾脏病史、慢性肝脏疾病史会增加 SSI 的发生风险。既往研究也表明, 慢性肝肾疾病是 SSI 的独立危险因素^[16-17]。糖尿病史被排除在 SSI 的预测因素之外, 但研究表明, 血糖水平与



注:^a0为择期手术,1为急诊手术;^b0为腹腔镜或机器人手术,1为开腹手术;^c1为清洁切口,2为清洁-污染切口,3为污染切口,4为感染切口

图1 结直肠癌术后手术部位感染(SSI)风险预测优化模型列线图

SSI风险相关,高血糖对术后SSI的发生有不利影响。既往研究报道,糖尿病是SSI发生的独立影响因素^[18]。且血糖控制不佳组的SSI发生率高于血糖控制良好组,切口愈合时间、住院时间、感染病程和医疗总费用均大于血糖控制良好组(均 $P<0.05$)^[19]。因此,血糖与SSI的相关性有待进一步探讨。本研究中,低白蛋白水平、较高的胆红素及C反应蛋白水平增加了术后SSI的风险,这与之前的研究结果一致^[20-21]。

在本研究中,急诊手术、手术持续时间较长、切口长度是SSI的独立预测因素。以往研究也发现,急诊手术和手术持续时间长(>3 h)对于加重术后SSI的风险具有统计学意义^[22-23]。手术持续时间长,可能会增加细菌与手术部位接触机会^[24];且长时间手术导致手术区域局部血液灌注量减少,进而诱发一系列免疫反应^[25]。同样,切口长度也关系到患者体内与外界细菌的接触面积。故加强对长时间、长切口、急诊手术的围手术期管理,术中严格执

行无菌操作,术后仔细缝合切口及消毒,对降低SSI风险至关重要。

作为一项全国性多中心临床研究,本项目涉及全国范围内56家医院,范围遍布华东、华南、华西和华中地区多个省级行政区。其中既有临床实力雄厚、设施完备、医疗队伍庞大的顶级三甲医院,又不乏地方医院,涉及单位数量庞大、范围广阔,使得研究成果更具有说服力和参考价值。然而,本研究中结直肠癌术后SSI发生率相较于以往研究较低,使得研究结果具有一定的局限性^[26]。究其原因,是因为接受微创手术的患者比例较大(77.7%),微创手术所占比例的提升,导致本研究整体SSI发生率较低。与以往许多研究发现一致^[26]。手术方式能够影响SSI风险,本研究将开腹手术列入影响SSI发生的较为重要的独立危险因素。故而微创手术已逐渐成为临床上许多结直肠癌手术的标准治疗方法。

2013年的一项基于美国医疗数据的Meta分析

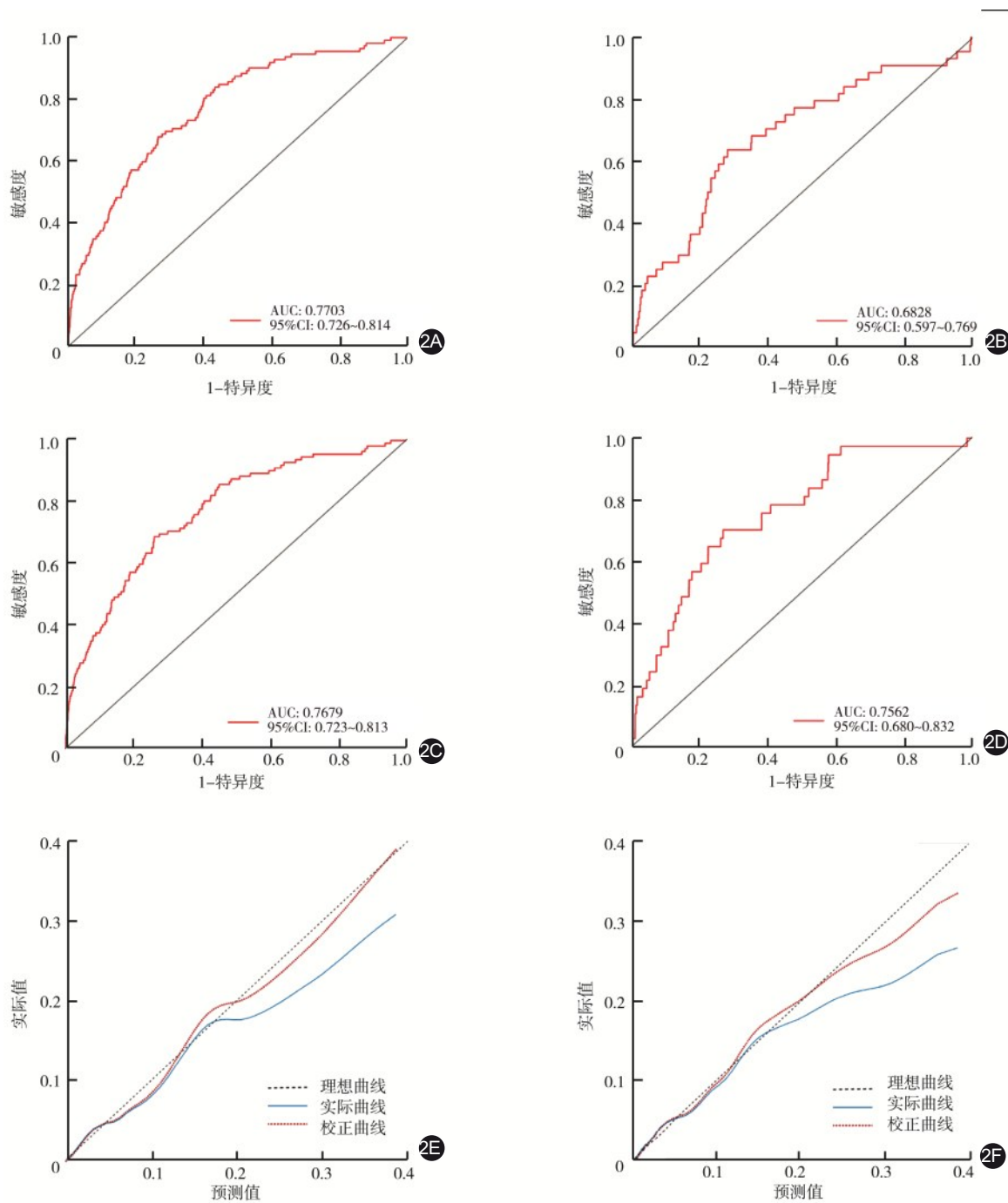


图2 模型预测结直肠术后手术部位感染(SSI)风险的受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线 2A和2B.初步模型分别在建模队列和验证队列中进行内外部验证所得ROC曲线和曲线下面积(AUC)值;2C和2D.经Lasso分析优化后的模型分别在建模队列和验证队列中进行内外部验证所得ROC曲线和AUC值;2E和2F.优化模型分别在建模队列和验证队列中进行内外部验证所得校准曲线

指出,SSI造成的额外医疗费用在医院获得性感染造成的额外医疗费用中所占比例最大(每年36亿美元,占总费用98亿美元的33.7%)^[7]。因此,对结直肠手术患者进行风险评估,并针对评估结果对高危患者实施早期预防至关重要。在中国,由于以往的相关研究存在样本量较小,针对外科结直肠术后

SSI的多中心监测和预防策略尚存在很大的缺口,CSSIS项目应持续开展。在追踪SSI危险因素的基础上,未来有机会开展随机对照试验从而探究SSI的防治策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 阳怡羽:实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草

文章、统计分析;张旭飞:实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析;朱建伟、王培戈和刘雯静:实施研究、采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅;王道荣:实施研究、采集数据;吴秀文和任建安:酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费

参 考 文 献

- [1] Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017[J]. *JAMA Surg*, 2017,152(8): 784-91. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [2] WHO. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2018. PMID: 30689333.
- [3] Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, et al. Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(7):e405-e413. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30375-3.
- [4] Lebo NL, Quimby AE, Caulley L, et al. Surgical site infection affects length of stay after complex head and neck procedures[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(12): E837-E842. DOI: 10.1002/lary.28512.
- [5] Graf K, Ott E, Vonberg RP, et al. Surgical site infections--economic consequences for the health care system[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2011,396(4): 453-459. DOI: 10.1007/s00423-011-0772-0.
- [6] Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999,20(11):725-730. DOI: 10.1086/501572.
- [7] Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(22): 2039-2046. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9763.
- [8] Merkow RP, Ju MH, Chung JW, et al. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States[J]. *JAMA*, 2015,313(5):483-495. DOI: 10.1001/jama.2014.18614.
- [9] WHO. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: Safe Surgery Saves Lives[M]. Geneva; World Health Organization, 2009. PMID: 23762968.
- [10] Müller EM, Herrmann E, Schmandra T, et al. Report of a quality improvement program for reducing postoperative complications by using a surgical risk calculator in a cohort of general surgery patients[J]. *World J Surg*, 2020, 44(6):1745-1754. DOI: 10.1007/s00268-020-05393-6.
- [11] Zhang X, Wang Z, Chen J, et al. Incidence and risk factors of surgical site infection following colorectal surgery in China: a national cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020,20(1):837. DOI: 10.1186/s12879-020-05567-6.
- [12] Elnour AA, Al-Khidir IY, Elkheir H, et al. Double blind randomized controlled trial for subjects undergoing surgery receiving surgical antimicrobial prophylaxis at tertiary hospital: the clinical pharmacist's interventions [J]. *Pharm Pract (Granada)*, 2022, 20(4): 2727. DOI: 10.18549/PharmPract.2022.4.2727.
- [13] Korol E, Johnston K, Waser N, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83743. DOI: 10.1371/journal.pone.0083743.
- [14] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001,56(3):M146-M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [15] Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society[J]. *J Am Coll Surg*, 2012,215(4): 453-466. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017.
- [16] Kikuchi H, Miyata H, Konno H, et al. Development and external validation of preoperative risk models for operative morbidities after total gastrectomy using a Japanese web-based nationwide registry[J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(6):987-997. DOI: 10.1007/s10120-017-0706-9.
- [17] Yin LX, Chen BM, Zhao GF, et al. Scoring system to predict the risk of surgical site infection in patients with esophageal cancer after esophagectomy with cervical anastomosis[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19(7): 696-703. DOI: 10.1089/sur.2018.051.
- [18] Soldevila-Boixader L, Viehöfer A, Wirth S, et al. Risk factors for surgical site infections in elective orthopedic foot and ankle surgery: the role of diabetes mellitus[J]. *J Clin Med*, 2023,12(4). DOI: 10.3390/jcm12041608.
- [19] 何红英,王琼,宋江润,等. 糖尿病患者骨关节置换术围手术期血糖控制水平对手术部位感染及病原菌分布的影响[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(2): 167-174. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20233602.
- [20] 张红霞,张一帆,王凯,等. 腹腔镜中转开腹胆囊切除术术后手术部位感染风险预测模型构建及评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(22): 3434-3437. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-220627.
- [21] 张会英,袁培江,源洋,等. 清蛋白与前清蛋白和C-反应蛋白检测对普外科患者术后感染的诊断研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(20): 4716-4719. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170774.
- [22] 姜宁,赵晶,付婷婷,等. 手术部位感染的手术室危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(24): 3828-3831. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-202710.
- [23] 任海霞,朱欢,高慧儿,等. 外科 I 类切口手术部位感染发生率及其影响因素分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(5): 485-489. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.05.08.
- [24] Liu Z, Dumville JC, Norman G, et al. Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an overview of Cochrane Reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,2(2):CD012653. DOI: 10.1002/14651858.CD012653.pub2.
- [25] Fang C, Zhu T, Zhang P, et al. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Infect Control*, 2017,45(11):e123-e134. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.06.009.
- [26] 吴秀文,张旭飞,阳怡羽,等. 2018—2020 年中国结直肠术后手术部位感染现状研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9):804-811. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220206-00044.