论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201412215

一种输尿管支架管纳米铁牵引线的抗张强度及生物相容性研究

郑宗钊,王 璀,宋 波,李传贵,黄赤兵,张银甫 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院泌尿外科)

[摘要] **目的** 评价一种新型输尿管支架管纳米铁牵引线的抗张强度及生物相容性。**方法** 分别对纳米铁牵引线的抗张强度及用膀胱镜拔除普通输尿管支架管的拔管阻力进行测量并分析比较。在SD大鼠背部脊柱左侧肌肉组织中植入普通手术缝线作为对照组,在SD大鼠脊柱右侧肌肉组织中埋入纳米铁牵引线作为实验组,分别于术后1、2、4、6、8、12周取标本,HE染色,光镜观察,根据软组织植入物生物学定级评分方法对两组植入物所引起的组织学反应进行反应灶厚度定量、反应灶定性及接触面定性评分,并对得分进行对比分析。**结果** 纳米铁牵引线的抗张强度显著大于输尿管支架管拔管阻力($P<0.05$)。术后两组植入丝线周围组织都表现出典型的异物慢性炎症反应,组织学可见两组植入丝线周围都以单核巨噬细胞系统浸润为主,并可见吞噬丝线纤维或纳米铁颗粒的异物巨细胞。生物学定级评分比较结果显示,术后1周时两组间反应灶厚度定量评分及接触面定性评分差异有统计学意义($P<0.05$),其余各时期评分两组间无明显差异($P>0.05$)。**结论** 纳米铁牵引线具有良好的抗张强度和组织相容性。

[关键词] 输尿管支架管;纳米铁牵引线;抗张强度;生物相容性
[中图法分类号] R197.39; R318.01; R392.1 [文献标志码] A

Biocompatibility and tensile strength of a nanoscale iron traction suture for ureteral stent

Zheng Zongzhao, Wang Jin, Song Bo, Li Chuangui, Huang Chibing, Zhang Yinfu (Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the tensile strength and biocompatibility of a novel nanoscale iron traction suture for ureteral stent. **Methods** The tensile strength of the suture and the resistance of removing common ureteral stent by cystoscopy were measured and compared. Then the nanoscale iron traction suture was implanted into the muscle tissue on the right side of the spine on the back of SD rats (as experimental group), while the common surgical suture was implanted on the left side (as control group). Specimens were taken at 1, 2, 4, 6, 8 and 12 weeks after implantation, stained with hematoxylin and eosin, and observed by light microscopy. A histological grading scale was used to evaluate the tissue reaction to the 2 implants by examining the thickness and quality of the reaction capsule surrounding the implants, and the quality of the interface. The results were analyzed between the 2 groups. **Results** The tensile strength of the nanoscale iron traction suture was significant greater than the resistance of removing ureteral stent ($P<0.05$). The surrounding tissues of the both implants showed a typical chronic inflammatory reaction caused by foreign body. The 2 implants were surrounded by mononuclear phagocyte infiltration, and some foreign body giant cells were seen which had devoured the suture or the nanoscale iron suture. The histological grading showed there was statistical different between the 2 groups on the thickness of the reaction capsule surrounding the implants and the quality of the interface at 1 week after implantation ($P<0.05$), but no significant differences were seen in the histological score between the 2 groups at the other periods ($P>0.05$). **Conclusion** The

[基金项目] 第三军医大学校成果转化基金(2011XZH05,2012XZH04)
[通信作者] 张银甫,E-mail:zhengzzong@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150410.1504.011.html (2015-04-10)

nanoscale iron traction suture possesses good tensile strength and biocompatibility.

[**Key words**] ureteral stent; nanoscale iron traction; tensile strength; biocompatibility

Supported by the Achievement Transformation Foundation of Third Military Medical University (2011XZH05, 2012XZH04). Corresponding author: Zhang Yinfu, E-mail: zhengzzong@163.com

输尿管支架管是泌尿外科手术中常用的一种医疗器械,主要起支撑和引流作用,术后一般用膀胱镜拔除,但该拔除方法会对患者造成较大痛苦和损伤。有学者采用术中在输尿管支架管末端缝线,术后缝线随尿液排出拔除的方法[1],但该方法只适于某些病种,难以推广。为了让该方法适用范围更广,本研究团队设计了一种带纳米铁牵引线的输尿管支架管[2-3]。目前已完成了该输尿管支架管力学参数测定、体外模拟拔除等实验,作为该设计工作的一部分,本研究一是测试该支架管纳米铁牵引线的抗张强度,二是采用肌肉组织内植入该支架管的纳米铁牵引线及对照物——普通手术丝线,根据两组植入物所引起的组织反应情况进行评分对比的方法,对该支架管纳米铁牵引线的生物相容性进行评价,为该输尿管支架管的临床应用提供相关生物学数据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要仪器、材料

雄性SD大鼠18只,2~3月龄,体质量180~230 g,由第三军医大学实验动物中心提供。手术涤纶线(上海浦东金环医疗器械有限公司)、纳米级三氧化二铁(上海乙基化工有限公司)、万能材料拉力机(instron3365,美国英斯特朗公司)、膀胱镜(德国R. Wolf内镜公司)、推拉力计(HP-20,浙江艾德堡仪器有限公司)。

1.2 纳米铁牵引线的抗张强度及人体腔内输尿管支架管拔除阻力测定及比较

取15 cm长自制纳米铁牵引线10根,在万能材料拉力机上以10 mm/min的速度进行单轴拉伸力学实验,测量并记录纳米铁线首次断裂强度数值。在膀胱镜抓钳上连接推拉力计,测量用膀胱镜常规拔除患者体内的输尿管支架管时所遇阻力大小。选取2013年6月至2014年6月本科10例男性拔管患者,年龄35~65岁,平均51.4岁,其中8例为输尿管镜治疗上尿路结石术后,1例为输尿管切开取石术后,1例为输尿管狭窄术后。计拔管过程中推拉力计所显示最大值为该次拔管阻力。统计所得结果并进行比较(独立样本t检验),分析纳米铁牵引线抗张强度是否符合临床要求。

1.3 植入材料

对照组:手术涤纶线,植入SD大鼠背部脊柱左侧肌肉组织。实验组:自制的纳米铁牵引线[2],植入SD大鼠背部脊柱右侧肌肉组织。植入丝线消毒方法:环氧乙烷灭菌。植入丝线长度:1 cm。

1.4 手术方法

选用成年雄性SD大鼠18只,2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,俯卧位固定于小动物手术台上,备皮,消毒,在大鼠背部正中沿脊柱做纵向切口约2 cm,逐层分离至脊柱两侧肌肉组织,在左侧肌肉组织中埋入1 cm手术涤纶线,5-0丝线缝合肌肉筋膜。在右侧肌肉组织中埋入1 cm含纳米铁牵引线,5-0丝线缝合肌肉筋膜,全层缝合皮肤,酒精消毒切口,不包扎。大鼠麻醉苏醒后,送第三军医大学实验动物中心动物房,无特殊病原菌条件下喂养,每天上午8时、下午18时定时观察大鼠一般状况。

1.5 标本处理

分别于术后1、2、4、6、8、12周,随机抽取3只大鼠,2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,沿原手术途径进入,大体观察两组所埋丝线周围组织变化情况,以埋植线为中心,切取约1 cm^3大小肌肉组织,多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红染色,光镜下观察埋植线周围组织的炎性反应、组织增生、牵引线变化等情况。术后大鼠给予过量戊巴比妥钠致死。

1.6 评价项目

由两名病理科医师参照Jansen等[4]提出的植入物生物学定级评分方法(表1)分别对所有切片进行定级评分,评价项目包括:反应灶定量分析、反应灶定性分析、接触面定性评估,由作者收集数据。

1.7 统计学分析

数据以$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件。抗张强度及拔管阻力采用独立样本t检验,两个样本间评估分数的比较行单因素方差分析。

2 结果

2.1 纳米铁牵引线的抗张强度及人体腔内输尿管支架管拔除阻力

纳米铁牵引线的抗张强度为(10.5±0.3)N,最小值9.9 N。10例患者的拔管阻力为(5.4±0.5)N,最大值6.2 N,两组数据进行独立样本t检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。纳米铁牵引线的抗张强度远大于拔管阻力,可以满足拔管所需力学强度。

2.2 大鼠一般情况

实验大鼠麻醉后约3 h苏醒,苏醒后其活动逐步恢复正常,进食进水。术后1~2 d,大鼠背部切口周围肿胀明显,伤口无出血、感染等,进食进水正常,两便正常。术后3~5 d,背部肿胀逐渐消退。术后6~7 d,切口基本愈合。实验大鼠无1例意外死亡。

表1 软组织植入物生物学分级评分

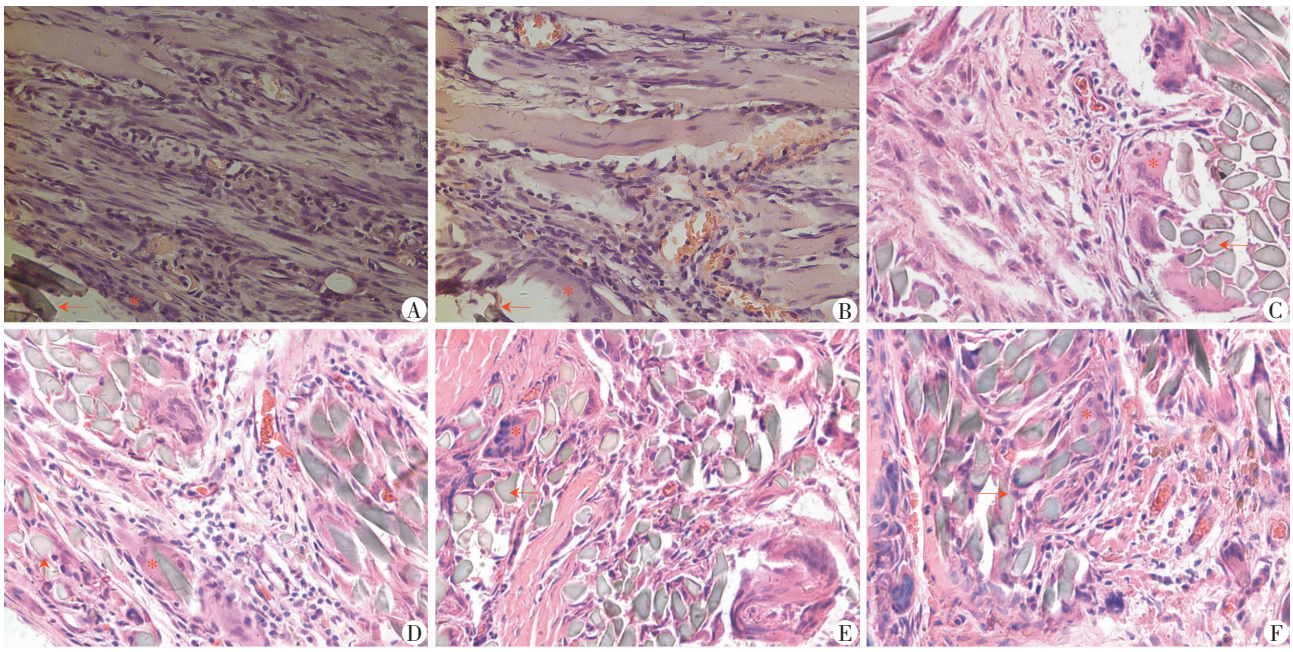
评价项目	免疫反应情况	分数
反应灶定量分析	反应灶厚度为1~4层成纤维细胞	4
	反应灶厚度为5~9层成纤维细胞	3
	反应灶厚度为10~30层成纤维细胞	2
	反应灶厚度为>30层成纤维细胞	1
	不适用以上评价	0
反应灶定性分析	植入物间隙中的组织为稀疏的成熟纤维性组织,类似未受损部位的结缔组织	4
	反应灶内的组织为不成熟的纤维性组织,可见成纤维细胞和少量胶原	3
	反应灶内组织呈密集的颗粒状,有大量成纤维细胞和炎性细胞	2
	反应灶由大量炎性细胞组成,仅有少量或没有结缔组织	1
	由于感染或其他可能与植入物无关的因素而不能评估	0
接触面定性评估	植入物表面可见成纤维细胞,没有巨噬细胞或异物巨细胞	4
	植入物表面有散在的巨噬细胞或异物巨细胞	3
	植入物表面只有一层巨噬细胞或异物巨细胞	2
	植入物表面有多层巨噬细胞或异物巨细胞	1
	由于感染或其他可能与植入物无关的因素而不能评估	0

2.3 解剖标本大体观察情况

术后1周,实验大鼠背部两组埋植线周围组织均充血、水肿明显,无脓肿和坏死,无明显组织粘连,丝线结构清晰。术后2周,实验大鼠背部两组埋植丝线周围组织充血水肿明显消退。4周后,实验大鼠背部两组埋植丝线周围组织与正常肌肉组织已无明显区别。埋植线结构一直清晰、完整,至12周仍未见有明显分解、腐烂等情况。

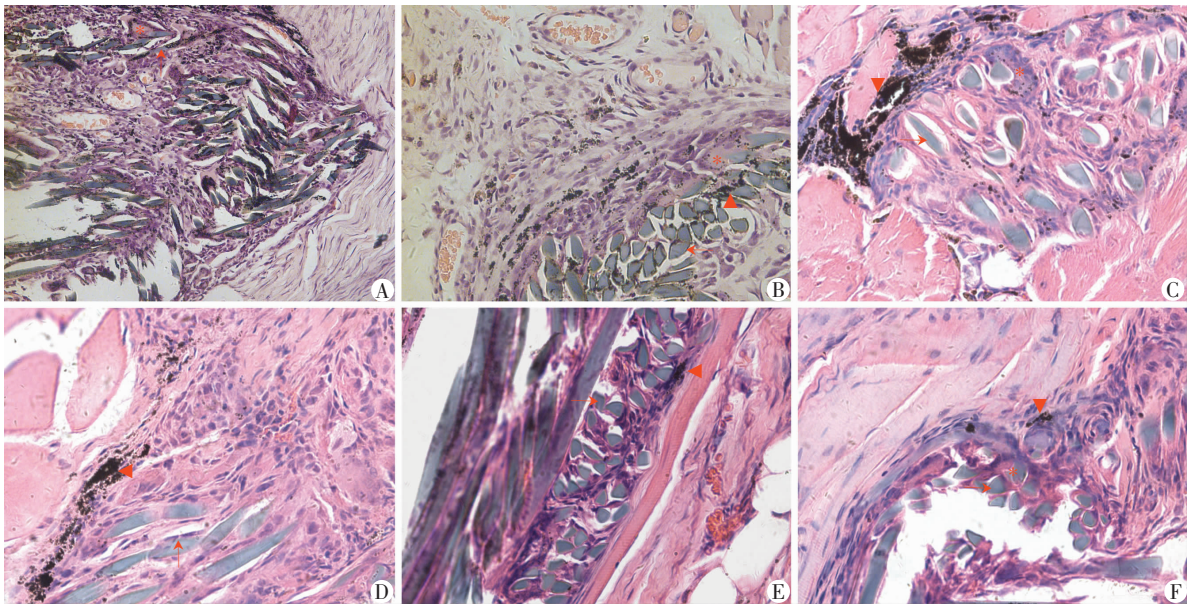
2.4 组织学观察

光镜下可见大鼠背部肌肉组织中两组埋植线周围都呈典型的异物慢性炎症反应。术后1周可见两组埋植线周围有大量炎性细胞浸润,术后2周可见典型的巨噬细胞形成,术后4周开始炎症反应趋于稳定,可见以异物为中心形成的异物性肉芽肿,并可见吞噬纳米铁颗粒或丝线纤维的异物巨细胞(图1、2)。



A~F:分别为术后1、2、4、6、8、12周 ↑:示手术缝线纤维;*:异物巨细胞,可见该细胞体积较大,含多个细胞核,细胞核排列于细胞周边,呈马蹄形或环形,部分胞质内可见吞噬的缝线纤维

图1 对照组大鼠术后不同时间背部肌肉组织学观察 (HE ×400)

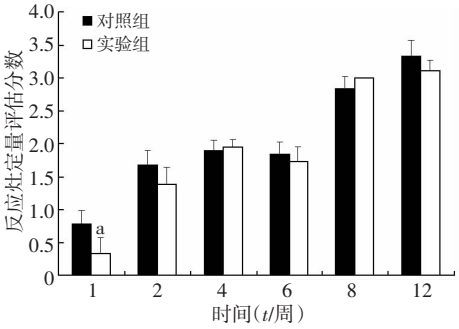


A～F:分别为术后 1、2、4、6、8、12 周 ↑:示纳米铁线的丝线纤维;△:黑色颗粒状物为纳米铁颗粒;*:异物巨细胞,其胞质内可见被吞噬的丝线纤维和(或)纳米铁颗粒

图 2 实验组大鼠术后不同时间背部肌肉组织学观察 (HE ×400)

2.5 组织反应评分

对两组植入丝线各个时期的炎症反应情况按表 1 标准进行反应灶厚度、反应灶定性及接触面定性 3 个方面的评分,结果见图 3～5。可见两组植入丝线 3 个方面各时期的得分都比较接近,并随时间而增高。反应灶厚度评估可见术后 2 周及 8 周时得分较前一时间点都有明显增高,提示炎症反应范围在上述两个时期有明显缩小。反应灶定性及接触面定性评估两组数据在术后 1 周、2 周评分均为 1 分左右,术后 4 周开始两组得分有明显增高并趋于稳定,提示异物所引起炎症反应性质(浸润细胞类型、数量、比例)在术后 4 周开始趋于稳定。对评估得分数据进行单因素方差分析,两组植入丝线术后 1 周的反应灶厚度定量评分和接触面定性评分差异有统计学意义($P<0.05$),其余各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两种丝线作为植入物所引起的炎症反应总体而言差异无统计学意义($P>0.05$)。



a:$P<0.05$,与对照组比较

图 3 两组大鼠植入丝线后不同时间反应灶厚度定量评估

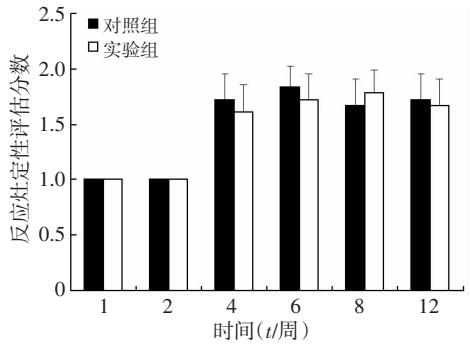
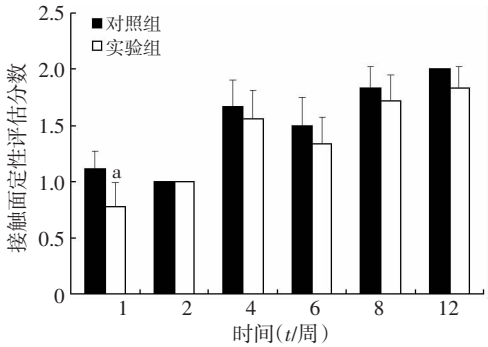


图 4 两组大鼠植入丝线后不同时间反应灶定性评估



a:$P<0.05$,与对照组比较

图 5 两组大鼠植入丝线后不同时间接触面定性评估

3 讨论

自 1978 年 Finney[5] 首次报道使用双 J 型硅胶支架管至今,输尿管支架管在临床的应用已有 30 多年。输尿管支架管的材质、性能都有了飞速的发展,然而输

尿管支架管终究是一个暂时性的植入器械,在一段时间需要从体内拔除。为了免除拔除时的有创性膀胱镜操作,部分学者研制了可降解支架管[6-7]。可降解支架管在体内一段时间自行降解,可随尿液排出。但因其降解过程不可控,在动物实验中观察到其降解过程中支架管出现碎裂并造成输尿管梗阻[8],目前还没有用于临床的可降解输尿管支架管。本研究中的新型输尿管支架管及其配套的拔管装置设计目的即为使拔管损伤更小、过程更快、患者痛苦更少。目前我们已在透明人体泌尿系统模型上完成插拔管整个过程,与膀胱镜拔管相比有明显优势[3]。

该新型输尿管支架管拔管过程主要通过牵拉其末端的纳米铁牵引线完成,要求纳米铁线的抗张强度能够承受拔管过程中所遇最大阻力。通过对该纳米铁线的抗张强度测量和拔管阻力测量可见,本研究中的最大拔管阻力5.4 N较纳米铁线的最小抗张阻力9.9 N仍有很大距离,纳米铁线可以满足拔管所需力度要求。在我们研制的泌尿系统仿真透明模型[9]中,通过牵拉纳米铁牵引线顺利完成了多次该新型输尿管支架管的拔除实验,该透明模型的拔除阻力与人体拔除阻力无明显差异($P>0.05$)[2]。在国家质量监督检验总局与国家标准化管理委员会联合发布的GB/T 16886医疗器械生物学评价中,肌肉植入试验是评价植入器材生物相容性的标准方法之一[10]。该方法适用于植入到活体某一部位组织内试验材料的安全性评价,评价主要通过试验样品所引起的组织反应,与临床确认可接受的材料所引起组织反应进行对比并作出判断。本实验选择在临床中常常会缝在输尿管支架管末端以方便拔管[1]的普通手术丝线为对照组植入材料,新型输尿管支架管的纳米铁牵引线为实验组植入材料,在术后各个时期的病理切片中可见两组植入丝线都表现出典型的异物慢性炎症过程。慢性炎症病变主要以增生为主,根据病变特点的不同,又可分为一般慢性炎症和肉芽肿型炎症。一般慢性炎症病变主要是成纤维细胞、血管内皮细胞、组织细胞的增生并伴有淋巴细胞、单核细胞等的浸润。肉芽肿型炎以肉芽肿形成为特征,根据病因不同分为感染性肉芽肿和异物性肉芽肿。异物性肉芽肿其病变特征是以异物为中心,周围有数量不等的巨噬细胞、异物巨细胞、成纤维细胞和淋巴细胞,共同形成结节状病灶。肉芽肿的形成是机体针对异物的一种保护性病理变化,可局限和消灭体内异物对机体的影响,是机体的一种正常的免疫反应。在本实验可见,术后两组植入丝线周围有大量巨噬细胞浸润,甚至可见吞噬丝线纤维和纳米铁颗粒的异物巨细胞,可见典型的异物性肉芽肿。

为了更方便地评价及比较植入物的组织相容性,1994年Jasen等[4]提出了一个简单的组织学定级评分方法,随后该方法在生物材料组织相容性评价中被国内外广泛应用[11-13]。本研究也使用该评分标准分别对两组植入丝线各个时期的组织学表现进行评分比较。通过评分及统计学分析可知,在术后1周可见实验组与对照组的反应灶厚度定量评分及接触面定性评分有明显增加($P<0.05$),而反应灶定性评分差异并无统计学意义($P>0.05$)。术后2周及以后各时期两组植入丝线间三种评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。证实纳米铁线并不比普通丝线能引起更严重的炎症反应,两者作为植入物其生物组织相容性并无较大差异。

肌肉植入实验是医疗器械生物相容评价的必须实验之一。但在临床中输尿管支架管的使用是在输尿管、膀胱及尿道腔内,纳米铁线直接接触的组织主要是上皮组织,其对上皮组织的影响如何仍需进一步研究。在组织切片中可见实验组中部分纳米铁颗粒与丝线组织分离,其原因是切片过程中的物理性切割、自然脱落或是炎症反应等引起还不得而知,但该现象提示下一步仍需要进行纳米铁线的长期稳定性检测和改进制作工艺,以保证纳米铁线性能的稳定。

本研究证实了该新型输尿管支架管末端纳米铁牵引线具有良好的抗张强度和生物相容性。新型输尿管支架管可替代目前临床中使用的在输尿管支架管末端缝线的方法,为临床应用提供一种新的更小创伤、更少风险、更加便捷的拔管方法。

参考文献:

[1] 徐晓婷, 黄赤兵, 范明齐. 末端带牵引线的输尿管支架管在肾移植中的应用价值[J]. 器官移植, 2012, 3(2): 91-94.

[2] 王璠, 黄赤兵, 冯嘉瑜, 等. 一种新型输尿管支架管及磁性导尿管[J]. 北京生物医学工程, 2014, 33(2): 179-184, 220.

[3] Wang J, Feng J, Hu W, *et al*. Preclinical evaluation of a newly designed ureteral stent and magnetic retrieval catheter for minimally invasive stent removal[J]. Urology, 2014, 84(4): 960-966.

[4] Jansen J A, Dhert W J, van-der-Waerden J P, *et al*. Semi-quantitative and qualitative histologic analysis method for the evaluation of implant biocompatibility[J]. J Invest Surg, 1994, 7(2): 123-134.

[5] Finney R P. Experience with new double J ureteral catheter stent[J]. J Urol, 1978, 120(6): 678-681.

[6] Lumiaho J, Heino A, Pietilainen T, *et al*. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide(SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study[J]. J Urol, 2000, 164(4): 1360-1363.

[7] 王炜, 李牧, 刘绍虔, 等. 消旋聚乳酸输尿管支架管在家

犬体内的降解变化及输尿管病理学表现[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(9): 959 - 962.
[8] Hadaschik B A, Paterson R F, Fazli L, *et al*. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model[J]. J Urol, 2008, 180(3): 1161 - 1166.
[9] 胡文刚, 黄赤兵, 冯嘉瑜, 等. 多用途透明泌尿系统模型的设计[J]. 生物医学工程学杂志, 2014, 31(2): 293 - 297, 313.
[10] GB/T 16886.6 - 1997. 医疗器械生物学评价 第 6 部分: 植入后局部反应试验[S]. 北京: 国家技术监督局, 1998.
[11] Oortgiesen D A, Meijer G J, Bronckers A L, *et al*. Regeneration of the periodontium using enamel matrix derivative in combination with an injectable bone cement[J]. Clin Oral Investig, 2013, 17(2): 411 - 421.
[12] Lorenc Z P, Nir E, Azachi M. Characterization of physical properties and histologic evaluation of injectable Dermicol-p35 porcine-collagen dermal filler[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(6), 1805 - 1813.
[13] 李文浩, 张敏, 刘静明. 纳米羟基磷灰石复合胶原膜的组织学评估[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(42): 7835 - 7838.

(**收稿**:2014-12-22;**修回**:2015-01-13)
(编辑 龙 亮)

(上接 1085 页)

表 1 两组受试者一般资料的比较

组别	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	皮损数目	伴发热(%)	使用糖皮质激素(%)	1 年累积复发率(%)
观察组	7/20	31.14 ±4.18	21.18 ±1.32	6.38 ±3.12	22.22(6/27)	29.63(8/27)	11.11(3/27)
对照组	5/19	30.65 ±4.12	21.36 ±1.45	6.36 ±3.65	20.83(5/24)	20.83(5/24)	45.83(11/24)
t/χ^2 值	0.669	0.421	0.464	0.021	0.014	0.518	10.040
P 值	0.183	0.676	0.645	0.983	0.904	0.472	0.002

3 讨论

结节性红斑本身具有自限性,常规治疗的效果也较佳,但该病容易复发,且其可能为多种疾病临床诊断的一个线索[4]。结核菌感染与结节性红斑密切相关,有研究表明在感染结核菌后数天至数周即可出现结节性红斑,所以结核感染所致结节性红斑被认为是机体对结核菌抗原的迟发型皮肤超敏反应[5]。此外,也有研究认为是一种免疫复合物所介导的Ⅲ型变态反应,在机体感染结核菌或结核菌在体内繁殖时,可溶性结核菌抗原可作用于致敏淋巴细胞,从而产生免疫复合体。后者可沉积在皮肤真皮层,并激活补体系统导致局部炎症反应,皮下炎症反应及坏死则表现为皮肤结节性红斑[6]。PPD 试验是诊断结核感染的常用方法,但 PPD 试验的敏感性及特异性均不十分理想,如以 PPD 试验指导结节性红斑患者的抗结核治疗可能导致过度治疗或治疗不足[7]。T-spot 是一种敏感性及特异性均较理想的结核菌感染的检测方法,有研究表明 T-spot 在诊断结核感染的敏感性及特异性上均优于传统的 PPD 试验、结核杆菌 DNA 实时荧光检测(TB-DNA)等方法[8]。因此我们尝试采用 T-spot 检查指导结节性红斑患者的抗结核治疗。

本研究发现,结节性红斑患者 T-spot 检查阳性率高达 76.12%。采用常规治疗方法,所有患者皮损在 1 ~4 周内开始消退。但部分患者在治疗后 1 年内出现了复发,其中接受抗结核治疗的患者复发率显著低于未接受抗结核治疗的患者。这提示 T-spot 检查在指导结节性红斑患者抗结核治疗中有一定价值。

综上所述,对于反复复发的结节性红斑的患者,如 T-spot 检查为阳性,采用抗结核治疗可一定程度降低复发率。但此结论仍需更大样本的多中心研究进一步明确。

参考文献:

[1] Lee Y M, Kim S M, Park S J, *et al*. Indeterminate T-SPOT. TB Test Results in Patients with Suspected Extrapulmonary Tuberculosis in Routine Clinical Practice[J]. Infect Chemother, 2013, 45(1): 44 - 50.
[2] 杜岩青, 冯爽, 冯冉冉, 等. T 细胞斑点试验技术在结核性胸膜炎诊断中的价值[J]. 检验医学, 2012, 27(12): 1070 - 1073.
[3] 刘树兴, 张国柱, 娄素艳. 2HRZE/4HRE 方案治疗重症肺结核的效果分析[J]. 辽宁医学院学报, 2011, 32(1): 46 - 47.
[4] 尹淑红, 林俊萍. 急性单核细胞性白血病并发结节性红斑 1 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2010, 39(6): 373.
[5] Cohen P R. Combined reduced-antigen content tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (tdap) vaccine-related erythema nodosum: case report and review of vaccine-associated erythema nodosum[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2013, 3(2): 191 - 197.
[6] Benitez-Gutierrez L, Tutor-de-Ureta P, Mellor-Pita S, *et al*. Refractory chronic erythema nodosum treated with adalimumab [J]. Rev Clin Esp (Barc), 2013, 213(9): 466 - 467.
[7] 李永伟, 韩咏梅, 朱红, 等. 结节性红斑患者 PPD 试验阳性的临床意义[J]. 浙江预防医学, 2004, 16(10): 65.
[8] 李明武, 朱惠琼, 刘永莉, 等. T-SPOT. TB、TB-DNA、PPD、TB-DOT/TB-CK 检测在结核病诊断中的临床价值[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(8): 78 - 80.

(**收稿**:2014-10-14;**修回**:2014-12-15)
(编辑 邓强庭)