

抗菌药物合理使用对临床手术感染率影响的比较医学分析

黄小燕¹, 赵喜荣¹, 曹瑞丽²

(1. 解放军264医院感染控制科, 太原 030001; 2. 解放军264医院药剂科, 太原 030001)

【摘要】 目的 了解我院清洁切口感染与抗菌药物合理使用的相关性, 比较分析抗菌药物合理使用对临床手术感染率影响, 为规范围手术期合理用药和临床干预提供科学依据。**方法** 通过查阅出院病历, 结合应用电子信息平台, 采用回顾性调查和实时查阅方法, 收录并跟踪清洁切口手术患者。将住院手术患者的姓名、年龄、性别、住院天数、手术名称、手术方式、手术时间、出血量、预防用抗菌药物品种、用药时机、用药天数、使用方法、疗程、联合用药和院内感染及切口愈合等情况录入 Excel 表, 建立数据库。并根据国家卫生部《医院感染诊断标准(试行)》和《外科手术部位感染预防与控制技术指南》对切口感染进行诊断。通过统计学分析, 比较抗菌药物合理使用对临床手术率的影响。**结果** 970例清洁切口手术病例中有317例未使用抗菌药物, 预防性使用抗菌药物有653例, 总使用率为67.32%。653例清洁切口手术患者围手术期预防使用抗菌药物时间分布为: 术前0.5~2h用药为437例, 占66.92%; 术前未使用, 术后使用的190例, 占29.10%, 其中急诊手术有123例; 术前提前1d使用的有26例, 占3.98%, 其中, 围手术期用药<24h者有194例, 占29.71%; 术后24~48h者有164例, 占25.11%; 术后48~72h者有101例, 占15.47%; 术后超过72h者有194例, 占29.71%; 用药指征合理的有516例, 用药指征合理性占79.02%。970例清洁切口手术患者中, 甲级愈合例数为945例, 甲级愈合率为97.42%; 切口感染发生5例, 为0.52%, 符合国家有关清洁切口医院感染率 $\leq 1.5\%$ 的规定。**结论** 通过对563例围手术期病例使用抗菌药物的合理性比较分析得出, 79.02%的病例在手术期间使用抗菌药物合理, 清洁切口感染率小于1.5%, 符合有关规定。但是围手术期抗菌药物使用与国家卫生部有关要求有一定差距, 应进一步加强抗菌药物临床合理使用管理与监督。

【关键词】 清洁切口; 抗菌药物; 围手术期; 医院感染

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 09-0120-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.09.022

Comparative medical analysis of the effect of rational use of antibacterial drugs on clinical surgical infection rate

HUANG Xiaoyan¹, ZHAO Xirong¹, CAO Ruili²

(1. Department of Infection Control, 264 Hospital of Chinese PLA, Taiyuan 030001, China.

2. Department of Pharmacy, 264 Hospital of Chinese PLA, Taiyuan 030001)

【Abstract】 Objective The rational use of antibiotics is critical for the prevention of surgical site infection. Therefore, revealing its relationship with the infection of clean incisions and its impact on the clinical surgical infection rate

would provide a scientific basis for the rational use of drugs and clinical interventions during the surgical period. **Methods** Patients who had undergone cleaning of infected incisions were registered and tracked according to the medical records from an electronic information platform, which allows retrospective and real-time investigation. The following information was recorded and analyzed in an Excel form: name, age, sex, length of hospital stay, operation, amount of bleeding, information on antibacterial drug use, combination drug therapy, nosocomial infection and incision healing, and the database was built. Wound infection was diagnosed based on Hospital Infection Diagnostic Criteria (Trial) and Surgical Site Hospital Infection Prevention and Control Technical Guidelines issued by the Ministry of Health. Finally, the effect of rational use of antibiotics on clinical operation was evaluated according to the results of statistical analysis. **Results** There were a total of 970 cases registered with incision cleaning in this study. Prophylactic antibiotics were used in 653 cases, with a use rate of 67.32%. The cases with antibiotics usage in the perioperative period were divided into three groups based on the time distribution of antibiotic treatment: there were 437 cases (66.92%) with the usage of antibiotics 0.5–2 h before the operation, 190 cases (29.10%) with the usage after the operation, of which emergency operation accounted for 123 cases, and 26 cases (3.98%) with the usage 1 day before the surgery. Among the 653 cases, 194 cases (29.71%) were recorded with antibiotic usage in the perioperative period < 24 h, 164 cases (25.11%) 24–48 h after the operation, 101 cases (15.47%) 48–72 h after the operation, and 194 cases (29.71%) > 72 h after the operation. There were 516 cases with reasonable indications, at a rate of 79.02%. Among the total of 970 patients included in the study with incision cleaning in surgery, the number of grade A healing cases was 945, with the grade A healing rate being 97.42%, leaving 5 cases (0.52%) suffering from incision infection. Therefore, the infection rate met the national regulations on nosocomial infection rate of clean incisions of $\leq 1.5\%$. **Conclusions** Through a comparative analysis of the rationality of 563 cases with perioperative use of antibacterial drugs, 79.02% of the cases were reasonable in terms of antibiotic usage during the operation, and the clean incision infection rate was less than 1.5%, in line with national regulations. However, there is a certain gap between the use of antibiotics in the perioperative period and the requirements of the Ministry of Health. The management and supervision of the rational use of antimicrobial drugs should be further strengthened.

【**Keywords**】 clean incision; antibiotic; perioperative period; nosocomial infection

手术部位感染是指继发于手术操作形成的伤口中的感染^[1],是外科患者最常见的医院感染之一,与多种因素有关,其中预防应用抗菌药物是否规范合理、预防用药时机及术后用药时间等是直接影响手术切口感染的重要因素之一^[2-3],了解我院清洁切口感染与抗菌药物合理使用的相关性,比较分析抗菌药物合理使用对临床手术感染率的影响,为规范围手术期合理用药和临床干预提供科学依据。我们参照《抗菌药物临床应用指导原则》和《医院感染监测规范》等,从 2015 年 3 月份起,通过查阅出院病历,结合应用电子信息平台,采用回顾性调查和实时查阅方法,收录并跟踪清洁切口手术患者。对患者院内感染情况、切口愈合情况及围手术期抗菌药物合理使用情况进行比较分析,对出现清洁切口感染和不合理使用抗菌药物的现象及时干预。

1 材料和方法

1.1 一般资料

我们从 2015 年 3 月起,通过查阅出院病历,结合应用电子信息平台,采用回顾性调查和实时查阅

方法,收录并跟踪 970 例清洁切口手术患者,将所收集的 970 例清洁切口手术住院患者的姓名、年龄、性别、住院天数、手术名称、手术方式、手术时间、出血量、预防用抗菌药物品种、用药时机、用药天数、使用方法、疗程、联合用药和院内感染及切口愈合等情况录入 Excel 表,建立数据库。

1.2 病例纳入标准

- (1) 年龄、性别不限。
- (2) 符合清洁切口手术条件。
- (3) 无严重心肺疾病,无严重肝肾功能不全者。

1.3 病例剔除标准

- (1) II 型糖尿病血糖控制不满意或合并糖尿病皮肤损害患者。
- (2) 其它部位存在伤口感染或其它系统感染需要抗菌药物治疗者。
- (3) 病例资料不全者。
- (4) 住院天数 < 4 d 者。

1.4 预防用抗菌药物使用标准

抗菌药物使用率、使用时机和疗程参照《2011 年抗菌药物临床应用专项整治活动方案》(56

号)》^[4]及《关于继续深入开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》(卫办医政发〔2012〕32号)要求,清洁切口预防性抗菌药物使用比例<30%;预防用药疗程<24 h;住院患者手术预防使用抗菌药物时间控制在术前30 min~2 h;无联合使用抗菌药物。其中,腹股沟疝修补术(包括补片修补术)、甲状腺疾病手术、乳腺疾病手术、关节镜检查手术、颈动脉内膜剥脱手术、颅骨肿物切除手术和经血管途径介入特殊诊疗手术患者原则上不预防使用抗菌药物。预防使用抗菌药物品种参照《卫生部关于抗菌药物临床应用管理有关问题通知(38号文)》^[5],根据常见手术预防用抗菌药物要求标准,计算抗菌药物使用合理率^[4-6]。

1.5 手术切口感染诊断标准和切口愈合判断

根据国家卫生部《医院感染诊断标准(试行)》和《外科手术部位感染预防与控制技术指南》^[7]对切口感染进行诊断。手术切开愈合等级参考病例记录信息。

2 结果

2.1 一般资料

2015年3月9日—2015年12月9日,共收录和追踪符合要求的清洁切口病例970例,其中男性640例,女性330例,详细情况见表1。

2.2 围手术期抗菌药物使用情况

970例清洁切口手术患者中有317例未使用抗菌药物,预防性使用抗菌药物有653例,总使用率为

67.32%,远远高于国家卫生部关于三级甲等医院清洁手术切口预防使用抗菌药物比例应控制在30%以下的要求。

2.3 抗菌药物用药时机

653例清洁切口手术患者围手术期预防使用抗菌药物时间分布为:术前0.5~2 h用药为437例,占66.92%;术前未使用,术后使用的190例,占29.10%,其中急诊手术有123例;术前提前1 d使用的有26例,占3.98%。“56号文”和“32号文”要求,住院患者手术预防使用抗菌药物时间控制在术前30 min~2 h,由此可以看出,我院在围手术期预防使用抗菌药物时间上相对合理,合理率达66.92%。

2.4 抗菌药物持续使用时间

预防使用抗菌药物的653例清洁切口手术患者中,围手术期用药<24 h者有194例,占29.71%;术后24~48 h者164例,占25.11%;48~72 h者101例,占15.47%;超过72 h者194例,占29.71%。国家卫生部相关要求的预防用药疗程<24 h,我院用药持续时间<24 h者,仅为29.71%,大部分用药时间超过24 h,用药时间不合理。

2.5 用药指征与抗菌药物种类选择

653例清洁切口手术患者预防使用抗菌药物,用药指征合理的有516例,用药指征合理性占79.02%。558例患者预防使用抗菌药物品种选择合理,用药品种选择合理性占85.45%。96例患者预防使用抗菌药物品种选择不合理,占14.70%。预防应用抗菌药物合理性评价分别见表2^[3]和表3。

表1 切口手术类型构成及其预防用抗菌药物使用情况

Table 1 Incision surgery type composition and the usage of preventive antibacterials				
手术名称 Surgical name	手术例数 Number of cases	构成比(%) Proportion	使用抗菌药物例数 Number of cases using antibacterial drugs	使用率(%) Usage rate
骨折切开复位内固定	193	19.90	177	91.71
冠脉造影及支架植入和起搏器安置术	111	11.24	4	3.60
骨折内固定取出	97	10.00	74	76.29
颅骨缺损修补、颅内血肿清除、去骨瓣减压术及颅内肿物切除术	51	5.26	46	90.20
脑血管造影术	25	2.58	1	4.00
皮肤肿物切除术	69	7.11	42	60.87
腹股沟疝修补术(包括补片修补术)	55	5.67	23	41.82
甲状腺疾病手术	44	4.54	28	63.64
乳腺疾病手术	41	4.23	22	53.66
人工股骨头及关节置换术	32	3.30	32	100
精索静脉高位结扎术	29	3.00	8	27.58
关节镜检查术	25	2.58	19	76.00
大隐静脉结扎术	28	2.89	9	32.14
白内障超声乳化、晶体植入术	15	1.55	15	100
其他	155	15.98	153	98.11
合计	970	100	653	67.32

2.6 围手术期预防用抗菌药物选择使用情况

清洁手术围手术期预防用药指征及品种选择情况进一步比较分析表明(表3),我院清洁切口手术围手术期用抗菌药物中一代头孢菌素头孢唑啉钠占6.13%,属于合理选择范围;第二代头孢菌素中的头孢孟多脂使用比例较大,占总的48.55%,其次是头孢呋辛和头孢替安等,比较合理;有34例使用三代头孢类抗菌药物,其中10例清洁手术使用头孢甲肟,为不合理,24例颅脑手术使用头孢曲松比较合理;41例使用阿莫西林、氟氯西林钠等青霉素类抗菌药物和8例联合用药的为不合理用药。详情见表3。

2.7 手术切口感染和愈合情况

970例清洁切口手术患者中,甲级愈合例数为945例,甲级愈合率为97.42%;切口感染发生5例,为0.52%;围手术期末预防使用抗菌药物的317例手术患者未出现切口感染。5例切口感染患者均切

口浅部组织感染,都是骨折切开复位内固定手术,手术时间最短的为105 min,最长的为215 min,患者术后出现伤口部位疼痛、有红肿、渗出或脓性分泌物,有2例患者切口分泌物经病原学检测为多耐药

3 讨论

3.1 预防性使用抗菌药物指征

本次调查结果显示(见表1),970例清洁切口手术患者有317例未使用抗菌药物,预防性使用抗菌药物的手术患者有653例,总使用率为67.32%,远远超过卫生部规定30%的要求。预防使用率均超过规范要求,这与临床医生认识观念和现在医患关系紧张有关,大多数医生认为,此类手术多有异物植入,一旦感染后果比较严重,有时会带来不必要的医疗纠纷。因此,无论术前准备是多么完善,医生都要预防使用抗菌药物。

表2 清洁切口围手术期预防用抗菌药物合理性评价标准^[3]

Table 2 Criteria for evaluating rationality of antibacterial drugs in clean incisions in the perioperative period ^[3]		
给药方案 Drug regimen	合理 Reasonable	不合理 Unreasonable
适应症	存在感染高风险因素	无感染高风险因素
药品品种选择	符合卫生部2009年38号文件 ^[5] 要求	不符合卫生部2009年38号文件 ^[5] 要求
给药剂量	根据药品说明书规定选择	不符合药品说明书
溶媒	符合药品说明书	不符合药品说明书
给药次数	符合药品说明书	不符合药品说明书
给药途径	静脉给药	口服或其他
用药时机	术前;0.5~2 h内或麻醉开始时首次给药	术前;大于2 h或小于0.5 h,术前未用,术后开始给药
术中用药	术中;手术时间大于3 h或失血量大于1500 mL,术中给药第二剂	术中;未按规定给予第二剂
术后用药	术后;预防用药时间小于48 h	术后;预防用药时间大于48 h

表3 清洁切口预防用抗菌药物选择情况
Table 3 Selection of antibiotics for the prevention of infection of clean incisions

抗菌药物		药品名称	使用例次	使用率(%)	合理性
Antibacterial drugs		Drug name	Cases	Usage rate	Rationality
头孢菌素类	第一代头孢	头孢唑啉	40	6. 13	合理
	第二代头孢	头孢孟多脂	317	48. 55	合理
		头孢呋辛	62	9. 49	合理
		头孢替安	48	7. 35	合理
		头孢西丁	52(34 /18)	7. 96	合理
		头孢替唑	20	3. 06	合理
	第三代头孢	头孢曲松	24	3. 68	合理
		头孢甲肟	10	1. 53	不合理
青霉素类	阿莫西林、氟氯西林		41	6. 28	不合理
	青霉素		10	1. 53	不合理
喹诺酮类	左氧氟沙星		8	1. 23	不合理
克林霉素类	克林霉素		1	0. 15	合理
大环内酯类	阿奇霉素		1	0. 15	不合理
联合用药	头孢孟多脂 + 左氧氟沙星、头孢替安 + 左氧氟沙星、头孢呋辛 + 替硝唑, 等		19(11/8)	2. 91	合理性 1. 68%

本次调查我们还发现,神经外科 25 例全脑血管造影术患者中只有 1 例年龄较大患者预防使用头孢呋辛;心血管内科冠脉造影、支架植入及起搏器安置术 111 例患者中只有 2 例支架植入和 9 例起搏器安置的患者预防使用头孢呋辛和头孢唑啉,而且为糖尿病、高血压等基础疾病较多和年龄较大的患者,其中有 41 例单纯冠脉造影术患者未预防使用抗菌药物。以上所有患者均未出现医院感染。由此可见我院在血管造影及支架植入等特殊诊疗操作手术中,预防使用抗菌药物比较规范,且符合国家有关规定。

3.2 抗菌药物用药时机和持续时间

3.2.1 抗菌药物用药时机

国内外许多临床资料显示,抗菌药物在外科领域进行预防性应用已经越来越广泛,手术患者通过术前预防性应用抗菌药物,可以在可能发生切口污染之前使机体组织内的药物达到一定的浓度,从而有效抑制细菌的繁殖^[8]。根据卫生部发布的“56 号文”和 2015 版《抗菌药物临床应用指导原则》要求,清洁切口预防用抗菌药物最佳时机是术前 0.5 ~ 2 h,如果手术时间大于 3 h,或失血量大于 1500 mL,手术中应给予第二剂,抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后 4 h;总的预防时间不超过 24 h,个别情况可延长至 48 h^[9]。但是也有研究发现,手术后抗菌药物的应用时间与切口发生感染的概率并无明显的关系^[3, 10]。在过量应用抗菌药物的情况下,细菌的耐药性反而会增加,容易发生感染^[3]。

本调查结果显示:653 例清洁切口手术患者围手术期预防使用抗菌药物时机不合理率占 33.08%,其中术前提前 1 d 使用和术前未使用术后使用的有 216 例,用药时机不合理的主要因素为急诊手术患者病情重,时间急,导致术前未使用。因此,规范急诊手术患者围手术期预防使用抗菌药物,有效提高抗菌药物使用合理性,监督督导主治医师及手术室护士把握好首次抗菌药物用药时机是我们密切关注的课题。

3.2.2 持续时间

部分医生预防应用抗菌药物时间大于 48 h,有的甚至用到 7 d。有研究显示预防用药时间过长,容易产生耐药菌株和肠菌群紊乱,还容易导致由耐药菌引起的严重合并感染^[3, 11]。由此可见虽然我们以往对清洁切口围术期预防性应用抗感染药物进

行了有效干预^[3, 12],但是,临床医生特别是新聘医生对抗菌药物使用的合理性认知度与国家有关规定要求相比有较大差距,还需进一步加强培训和督导。

3.3 抗菌药物品种的选择

根据《抗菌药物临床应用指导原则》等相关要求,预防性抗菌药物建议选择有循证医学证据的第一代头孢菌素头孢唑啉,第二代头孢菌素头孢呋辛。头孢菌素过敏者,针对革兰阳性菌可用克林霉素,针对革兰阴性菌可用氨基糖苷类药物。

3.4 手术切口愈合、院内感染情况

970 例清洁切口手术患者中,切口感染发生 5 例,占 0.52%,5 例切口感染患者均为切口浅部组织感染,有 2 例患者切口分泌物经病原学检测为多耐药的表皮葡萄球菌,且术前均预防使用抗菌药物。围手术期末预防使用抗菌药物的 317 例手术患者未出现切口感染。由此可见,即使术前预防使用抗菌药物,如果不能做到严格消毒、灭菌和遵循无菌操作技术,也会发生切口感染。我们认为在患者不存在高危因素时,充分做好术前准备工作、严格遵守手术中的无菌操作技术原则,可以不预防使用抗菌药物。对手术切口感染高危患者可以给予第一代头孢菌素类药物进行预防,这样既降低了用药费用,也达到了预期目的^[13]。

本次调查结果显示:多数医生,选择使用头孢唑啉、头孢呋辛和克林霉素等,还有医师在初次给药时即选择广谱、新、贵的抗菌药物或者两种抗菌药物联合应用,对于抗菌药物预防性应用的原则不能正确掌握,盲目给药。因此,我们在以往要求的基础上,应进一步加强清洁手术围手术期抗菌药物的合理使用监督和督导,这不仅能够有效地预防手术切口感染,也能够更加规范抗菌药物临床合理使用。

参考文献:

- [1] 胡必杰,葛茂军,关素敏,等. 手术部位感染预防与控制最佳实践 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2012:2-15.
- [2] 黄丽平,严书华,孙德林. 356 例清洁切口手术部位感染目标性监测分析 [J]. 河南外科学杂志,2012,18(6):156-157.
- [3] 赵喜荣,张文玲,王瑞. 清洁切口围术期预防用抗菌药物合理性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(11):1468-1471.
- [4] 卫生部医政司. 2011 年抗菌药物临床应用专项整治活动方

- 案 [S]. 卫办医政发(2011)56 号.
- [5] 卫生部. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题通知 [S]. 卫办医政发[2009]38 号.
- [6] 卫生部, 国家中医药管理局总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则 [S]. 卫医发[2004] 285 号.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 外科手术部位感染预防与控制技术指南(试行) [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010; 23.
- [8] 赵振寰, 马霖, 曹玉, 等. I 类手术切口感染率与围手术期预防使用抗菌药物关系探讨 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16): 3459 – 3461.
- [9] 王芳, 马荣惠. 剖宫产围术期应用抗菌药物预防感染的调查 [J]. 中国妇幼保健杂志, 2006, 21(9): 1192 – 1194.
- [10] Stefánsdóttir A, Robertsson O, W-Dahl A, et al. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better [J]. Acta Orthop, 2009, 80(6): 633 – 638.
- [11] 闫赋琴, 吕娟丽, 孙慧萍, 等. 228 例 I 类切口手术抗菌药物预防性应用的调查分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(4): 3012 – 3013.
- [12] 赵喜荣, 郝晓菁, 王种德, 等. I 类切口围术期预防性应用抗感染药物临床干预效果评价 [J]. 中国医药, 2013, 8(3): 410 – 411.
- [13] 李雅, 杨小力. I、II 类切口围手术期抗菌药物预防性应用的合理性分析 [J]. 中国处方药, 2013, 11(6): 50 – 52.

[收稿日期] 2018 – 05 – 29

(上接第 114 页)

- [10] Mandal PK, Rossi DJ. Reprogramming human fibroblasts to pluripotency using modified mRNA [J]. Nat Protoc, 2013, 8(3): 568 – 582.
- [11] Biswas D, Jiang P. Chemically induced reprogramming of somatic cells to pluripotent stem cells and neural cells [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2): 226.
- [12] Hou P, Li Y, Zhang X, et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds [J]. Science, 2013, 341(6146): 651 – 654.
- [13] Santos DP, Kiskinis E. Generation of spinal motor neurons from human pluripotent stem cells [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1538: 53 – 66.
- [14] Shimojo D, Onodera K, Doi-Torii Y, et al. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells [J]. Mol Brain, 2015, 8(1): 79.
- [15] Masserdotti G, Gascon S, Gotz M. Direct neuronal reprogramming: learning from and for development [J]. Development, 2016, 143(14): 2494 – 2510.
- [16] Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts [J]. Cell, 1987, 51(6): 987 – 1000.
- [17] Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, et al. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors [J]. Nature, 2010, 463(7284): 1035 – 1041.
- [18] Son EY, Ichida JK, Wainger BJ, et al. Conversion of mouse and human fibroblasts into functional spinal motor neurons [J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(3): 205 – 218.
- [19] Zhang QJ, Li JJ, Lin X, et al. Modeling the phenotype of spinal muscular atrophy by the direct conversion of human fibroblasts to motor neurons [J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 10945 – 10953.
- [20] Liu ML, Zang T, Zou Y, et al. Small molecules enable neurogenin 2 to efficiently convert human fibroblasts into cholinergic neurons [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2183.
- [21] Liu ML, Zang T, Zhang CL. Direct lineage reprogramming reveals disease-specific phenotypes of motor neurons from human ALS patients [J]. Cell Rep, 2016, 14(1): 115 – 128.
- [22] Li X, Zuo X, Jing J, et al. Small-molecule-driven direct reprogramming of mouse fibroblasts into functional neurons [J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(2): 195 – 203.
- [23] Zhu S, Ambasadhan R, Sun W, et al. Small molecules enable OCT4-mediated direct reprogramming into expandable human neural stem cells [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 126 – 129.
- [24] Zhao Z, Xu M, Wu M, et al. Transdifferentiation of fibroblasts by defined factors [J]. Cell Reprogram, 2015, 17(3): 151 – 159.
- [25] Capetian P, Azmitia L, Pauly MG, et al. Plasmid-based generation of induced neural stem cells from adult human fibroblasts [J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 245.
- [26] Lu J, Liu H, Huang CT, et al. Generation of integration-free and region-specific neural progenitors from primate fibroblasts [J]. Cell Rep, 2013, 3(5): 1580 – 1591.
- [27] Miura T, Sugawara T, Fukuda A, et al. Generation of primitive neural stem cells from human fibroblasts using a defined set of factors [J]. Biol Open, 2015, 4(11): 1595 – 1607.

[收稿日期] 2017 – 12 – 18