

· 临床研究 ·

术中自制抗生素骨水泥占位器在治疗髋关节置换术后感染的并发症研究

杜银桥,周勇刚,郝立波,吴文明,马海洋,郑充,朴尚,高志森,孙菁阳,王森
(中国人民解放军总医院骨科,北京 100853)

【摘要】 目的: 研究术中自制抗生素骨水泥占位器在治疗髋关节置换术后感染的控制率及其并发症。**方法:** 对 2006 年 1 月至 2016 年 7 月解放军总医院骨科髋关节置换术后感染行占位器植入患者 265 例(266 髋)进行回顾性研究,其中男 143 例(144 髋),女 122 例(122 髋)。占位器均利用自行设计的压模器术中制作,全部占位器均加入万古霉素,同时根据细菌药敏结果加入另外一种抗生素。记录是否行大粗隆延长截骨术(ETO)取出感染假体、占位器并发症(断裂和脱位)的发生率、Harris 评分和感染的控制率。**结果:** 占位器植入时患者的平均年龄(57.4±14.2)岁。39 例(14.7%)行 ETO 取出感染假体。38 例(14.3%)出现了占位器的并发症,其中 28 例(10.5%)出现了占位器断裂,10 例(3.8%)出现了占位器脱位。平均随访时间(83.4±14.6)个月。Harris 评分从术前的 47.56±14.23 上升到末次随访的 86.43±12.84($P<0.05$)。256 例(96.6%)植入占位器术后感染得到了有效控制。II 期翻修术后到末次随访,4 例患者再次出现感染,并再次行 II 期翻修,感染得到控制。感染总的控制率为 95.1%(252/265)。**结论:** 术中自制抗生素骨水泥占位器控制髋关节置换术后感染具有显著效果,占位器并发症发生率较低,占位器结合钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板及螺钉不影响感染的控制。

【关键词】 关节成形术,置换,髋; 感染; 占位器; II 期翻修

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.05.009

Mechanical complications with self-made, antibiotic-loaded cement articulating spacers in the treatment of the infected hip replacement DU Yin-qiao, ZHOU Yong-gang, HAO Li-bo, WU Wen-ming, MA Hai-yang, ZHENG Chong, PIAO Shang, GAO Zhi-sen, SUN Jing-yang, and WANG Sen. Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRACT Objective: To study the complications and efficacy of self-made, antibiotic-loaded cement articulating spacers in the treatment of the infected hip replacement. **Methods:** Between January 2006 and July 2016, 265 patients (266 hips) received a self-made, antibiotic-loaded cement articulating spacer as part of a two-stage protocol. Among those patients, there were 143 males (144 hips) and 122 females (122 hips). The cement articulating spacers with vancomycin and two Steinman pins were made by a self-made mold system. Meanwhile, another antibiotic was added to the spacers according to the drug sensitivity test. Record if the infected prosthesis was removed, related complication with spacer (breakage and dislocation), Harris score, and control rate of infection. **Results:** The mean age of two-stage revision operation was (57.4±14.2) years. Thirty-nine patients (14.7%) used extended trochanteric osteotomy (ETO) to remove the infected prosthesis. And 38 patients occurred mentioned complications (14.3%). Spacer breakage occurred in 28 cases (10.5%) and dislocation occurred in 10 cases (3.8%). The mean follow-up time was (83.4±14.6) months. The Harris hip score was from 47.56±14.23 preoperatively to 86.43±12.84 at final follow-up ($P<0.05$). The infection of 256 cases (96.6%) got control after revision operation. However, during postoperative follow-up, 4 cases occurred re-infection, and they were reoperated, and the infections obtained effective control after the operation. Thus total infection control rate was 95.1% (252/265). **Conclusion:** Antibiotic-loaded cement articulating spacer made by a self-made mold system is effective in controlling infection caused by hip replacement. Related complication is less with spacer by a mould enclosing two Steinman pins. Using metallic internal fixation or allograft bone combined with spacer does not affect infection control.

KEYWORDS Arthroplasty, replacement, hip; Infection; Spacer; Two-stage revision

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(5): 436-440 www.zggszz.com

基金项目:北京市自然科学基金(编号:7152139)

Fund program: Supported by Beijing Natural Science Foundation of China (No.7152139)

通讯作者:周勇刚 E-mail:zhouyg@263.net

Corresponding author: ZHOU Yong-gang E-mail:zhouyg@263.net

随着人工关节置换的普及和技术的成熟,越来越多的患者选择了人工关节置换,但假体周围感染却是关节置换术后灾难性的并发症。目前Ⅱ期翻修手术仍为治疗假体周围感染的金标准,而抗生素骨水泥在治疗假体周围感染中起着至关重要的作用^[1-2]。各个研究中心报道使用抗生素骨水泥占位器的Ⅱ期翻修手术对感染的控制率大都在 90% 以上^[3-5],但其相关的并发症发生率则较高,困扰着广大临床医生及患者。回顾性分析在我院行占位器植入术的患者,目的在于研究本中心术中自制抗生素骨水泥占位器的并发症发生率及预防措施,并总结使用该抗生素骨水泥占位器的感染控制率。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2006 年 1 月至 2016 年 7 月髋关节置换术后感染进行占位器植入患者共 306 例(307 髋),7 例随访时死亡(与感染无关),34 例失访,265 例(266 髋)获得随访。其中男 143 例(144 髋),女 122 例(122 髋);年龄 24~83 岁,平均(57.4±14.2)岁;疼痛症状平均持续时间(8.2±3.9)个月;82 例存在窦道,183 例无窦道。初次置换时诊断:股骨头坏死 89 例,类风湿性关节炎 42 例,强直性脊柱炎 28 例,髋臼发育不良 27 例,股骨颈骨折 61 例,髋关节炎 18 例。初次占位器植入时细菌类型:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)26 例,金黄色葡萄球菌 46 例,表皮葡萄球菌 107 例,其他革兰阳性菌 29 例,革兰阴性菌 23 例,真菌 8 例,混合感染 10 例,未培养出细菌 16 例。感染诊断标准:AAOS 2011 年髋膝关节假体周围感染的诊断标准^[6]。

1.2 手术方法

常规后外侧入路,打开关节囊,抽取关节液做细菌培养,给予抗生素静滴。取出感染假体,清理骨水泥和周围纤维增生组织,充分显露髋臼骨性结构,术中取 3 块可疑组织送术中快速冰冻和计数平均每高倍镜视野下平均中性粒细胞数。术中彻底清创,用双氧水和碘伏反复浸泡 3 次,重新消毒铺单、更换手术器械。

占位器的制作按照 60 g Palacos G 骨水泥加入 9 g 万古霉素、1.5 g 美罗培南(或者根据药敏选择合适的抗生素)的比例调和。利用自行设计的抗生素骨水泥占位器压模器制作关节型占位器,然后在 20 g Palacos G 骨水泥中加入 3 g 万古霉素、0.5 g 美罗培南混均,用于固定占位器。植入占位器后,常规放置引流管,术后 24 h 拔出。

术后常规静脉给予抗生素治疗(根据药敏结果选择,常规左氧氟沙星和万古霉素)6 周,期间并同

时口服利福平。然后口服左氧氟沙星和利福平 6 周,停药 2 周后复查血沉、C-反应蛋白。

如果患者血沉、C-反应蛋白正常或 1 项稍高,身体条件尚可,给予Ⅱ期占位器取出,假体植入术。术中留取关节液做细菌培养,取 3 块组织送术中快速冰冻和计数平均每高倍镜视野下平均中性粒细胞数,冰冻显示中性粒细胞计数<5/HPF,行假体植入术。冰冻显示中性粒细胞计数>10/HPF,则再次进行清创和占位器植入术,冰冻显示中性粒细胞计数为 5~10/HPF,则根据患者的综合情况判断是否行假体植入术。

1.3 特殊情况处理

(1)感染假体取出困难者,行大粗隆延长截骨术(ETO)取出假体,占位器植入后并用钢丝、或捆绑带、或钛缆固定,本组 39 例。(2)特殊情况下近端固定欠佳者,使用加长型占位器达到远端固定,本组 17 例。(3)对于髋臼内陷造成的内壁缺损者,制作髋臼侧占位器暂时修补内壁缺损,防止占位器头部突入盆腔(图 1),本组 10 例。(4)对于髋臼上壁缺损者,运用螺钉骨水泥技术暂时修补缺损,防止占位器脱位(图 2),本组 8 例。(5)对于原有假体周围骨折或术中取感染假体时造成的股骨干骨折者,运用自体骨板和钢丝、捆绑带、钛缆固定,本组 28 例。



图 1 髋臼内壁缺损,防止髋臼内陷,用骨水泥保护 图 2 螺钉骨水泥重建髋臼骨缺损

Fig.1 A spacer cup was inserted into the acetabulum, as a prevention of a spacer migration into the pelvis Fig.2 Screws and cement technology was used to deal with acetabular insufficiency

1.4 观察指标

患者门诊随访或电话随访,并摄 X 线片。观察指标包括是否行 ETO 取感染假体,占位器并发症

(断裂和脱位)的发生率,Harris^[7]评分(包括疼痛评分和功能评分)评价关节功能,占位器感染的控制率,是否行 ETO 取占位器,Ⅱ期翻修术后总体感染控制率。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。定量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,术前术后 Harris 评分比较采用配对设计定量资料的 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。不同组别治疗效果比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

265 例患者共 266 髌,初次置换与占位器植入的平均间隔时间(107.6 ± 20.7)个月,平均随访时间(83.4 ± 14.6)个月。占位器植入到Ⅱ期假体植入时的时间为 3~13 个月,平均(4.2 ± 1.3)个月。

39 例(14.7%)术中行 ETO 取出感染假体。38 例(14.3%)术后出现了占位器断裂和脱位,其中 28 例(10.5%)术后出现了占位器断裂(图 3);10 例(3.8%)术后出现了占位器脱位(图 4),其中 5 例因占位器植入时前倾过小引起,4 例因髌臼侧骨缺损引起,1 例为股骨髓腔过大且占位器近端固定不牢导致占位器下沉、周围软组织松弛引起占位器术后脱位。Ⅱ期假体植入时,17 例出现占位器取出困难,行 ETO 取出。

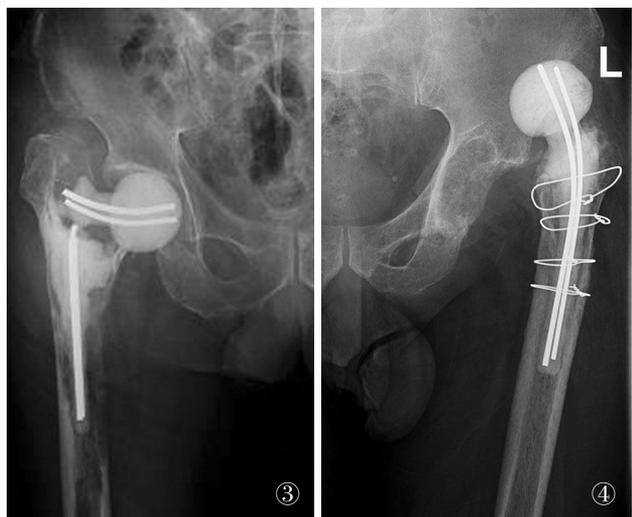


图 3 占位器术后颈部断裂 图 4 占位器术后脱位
Fig.3 Spacer neck breakage Fig.4 Spacer dislocation

28 例(10.6%)多次(≥ 2 次)行占位器植入,其中 19 例最终感染得到了有效控制,9 例髌关节占位器控制感染失败(4 例为真菌感染,3 例为 MRSA 反复感染清创后合并真菌感染,2 例为 MRSA 反复感染)。9 例失败病例处理:4 例关节融合,4 例行关节

旷置术,1 例截肢。髌关节行Ⅱ期翻修术 257 例 Harris 评分从术前的 47.56 ± 14.23 上升到末次随访的 86.43 ± 12.84 (表 1)。265 例(266 髌)中 79 例(79 髌)在植入占位器的同时运用了钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板、螺钉等固定物,其中 75 例感染得到了有效控制;186 例(187 髌)未运用固定材料,单独运用占位器的患者中,181 例(182 髌)感染得到了有效控制。对比占位器和占位器联合其他固定材料的感染控制率,差异无统计学意义($\chi^2=0.953, P=0.329 > 0.05$)。使用术中自制抗生素骨水泥占位器的感染控制率为 96.6%(256/265),Ⅱ期翻修术后到末次随访,4 例再次出现感染,并再次行Ⅱ期翻修,感染得到了有效控制。总的感染控制率为 95.1%。

表 1 髌关节假体周围感染 257 例Ⅱ期翻修手术前后 Harris 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab.1 Comparison of Harris scores of 257 patients with infection around hip prosthesis before two-stage revision operation and at final follow-up($\bar{x}\pm s$, score)

时间	疼痛	功能	总分
术前	20.74±7.85	26.85±7.81	47.56±14.23
术后	40.71±4.57	44.78±7.08	86.43±12.84
<i>t</i> 值	40.842	27.082	42.757
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

髌关节置换术后感染治疗的首要目的是消除感染,恢复关节功能。而Ⅰ期取出感染假体,植入临时占位器,待感染基本控制后,取出占位器,再植入新假体的Ⅱ期翻修术已被广泛的运用于治疗关节置换术后感染^[8]。术中自制占位器具有易制作、灵活性强、费用低等特点,深受广大临床医生的青睐。本研究统计了本中心利用自行设计的占位器压模器术中自制占位器的并发症,并研究了钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板、螺钉等固定物对感染的影响,发现本中心占位器的并发症发生率较低,而且占位器植入术中运用钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板、螺钉等固定物并不影响感染的控制率。

抗生素骨水泥占位器不仅局部释放产生高浓度的抗生素,来有效杀灭清创后的残留细菌;而且还获得了一定的关节活动度,维持了患肢的长度,保持了软组织的张力,减少了关节周围瘢痕的形成^[9-10],从而更利于Ⅱ期手术的操作。但占位器术后并发症的高发生率一直饱受争议,最为常见的是占位器断裂和脱位。大多数术者报道的髌关节占位器并发症的发生率>20%甚至更高。Faschingbauer 等^[11]对 138 例

髋关节占位器进行分析, 断裂率和脱位率分别为 8.7% 和 8.7%。Jung 等^[12]报道了 88 例髋关节占位器的断裂率和脱位率分别为 10.2% 和 17%。Leunig 等^[13]报道的断裂率为 8.3%, 脱位率为 41.7%。

占位器断裂常见的原因是术中克氏针或者斯氏钉选择过细, 长期的负重和高强度的活动, 多出现在年轻患者中。常规分为无症状型和有症状型。有症状型为典型的占位器颈部断裂, 根据患者的情况决定是否更换占位器; 无症状型多为占位器中部和下部断裂, 多数无须特殊治疗。Barreira 等^[10]分析占位器断裂的主要原因为股骨近端支撑骨的缺失, 延长截骨取感染假体, 以及占位器植入后不稳, 所以占位器近端用骨水泥固定显得十分必要。本中心的占位器断裂的病例中, 大多数为斯氏钉选得过细和患者过度负重, 所以术中尽量使用 2 根较粗的斯氏钉, 或者改进压模器的设计, 使颈部更粗一些, 术后嘱患者使用双拐行走, 避免完全负重。另外, 本研究中占位器断裂的患者均未行手术更换占位器。许多文献报道占位器放置金属支撑物可以承受很大地负荷。Kummer 等^[14]发现含有斯氏钉和髓内钉的占位器所承受的力分别为 832 N 和 1 275 N。Kaku 等^[15]分析了不同金属材料以及该材料在占位器中的不同位置的影响, 发现直径为 3 mm 的克氏针摆放在占位器外侧面可以承受更大压力。但金属支撑物是否会影响抗生素在体内的药物动力学还有待研究。

占位器植入术后脱位是最常见的并发症之一, 并严重影响患者功能。研究发现有髋关节脱位史、多次手术史、外旋肌群的缺失、患者的依从性差, 占位器的几何形状(头颈比和 offset)、占位器的头与髓白的匹配度、占位器的固定技术、髓白和股骨的骨缺损等均与占位器脱位有一定的关系。占位器的几何形状在占位器植入术后脱位起着至关重要的作用, Leunig 等^[13]研究表明占位器的颈头比 0.96 ± 0.19 比颈头比 0.76 ± 0.05 的脱位率高。Flores 等^[16]发现前倾角较小可能导致周围软组织松弛, 从而容易导致脱位。Gil 等^[17]通过对比发现股骨近端有效固定占位器可减少占位器的下沉并有效地预防术后脱位。Bori 等^[18]发现初次置换为水泥柄的患者占位器植入术后更易脱位, 占位器反复脱位的患者感染的控制率低, 术后功能差。分析本中心占位器植入术后脱位的原因, 其中占位器前倾角较小是引起脱位的主要原因。而为了预防这种情况发生, 术中需要术者反复活动髋关节, 及时调整前倾角, 即使占位器头部是大头的, 也应注意前倾。其次引起脱位的是髓白侧骨缺损, 髓白和股骨的骨缺损会导致占位器的脱位。髓白骨缺损的处理措施: 螺钉骨水泥技术临时重建髓白

骨缺损。但这需要术者的经验, 要求修补后的髓白能与占位器的头大小匹配^[19]。术中植入股骨侧占位器后, 复位确定髓白的大小, 再行螺钉和骨水泥临时重建缺损。Rogers 等^[20]和 Flores 等^[16]也报道了螺钉骨水泥技术临时重建髓白骨缺损, 并获得了良好的临床效果。

17 例术中出现了占位器取出困难, 并行 ETO 取占位器, 但大多数患者出现在本中心占位器使用的早期(2010 年前), 主要的原因在于早期经验不足, 占位器水泥固定广泛。以下措施可以避免该情况发生: (1) 占位器骨水泥硬化, 反复修整, 适应股骨髓腔形态, 再植入髓腔。(2) 占位器植入髓腔时, 反复试验是否拔出困难。(3) 植入后, 用骨水泥固定占位器近端, 避免占位器全层用骨水泥固定。Jung 等^[12]术中制作骨水泥颈圈来固定占位器近端得到了很好的效果, 并且 II 期手术更容易取出。

II 期翻修术感染的控制率各个中心的报道不一, 但大都在 90% 以上。Wolf 等^[3]在 55 例行 II 期翻修术的患者中 52 例 (94.5%) 的感染得到了清除。Hsieh 等^[5]运用压模器制作抗生素骨水泥占位器的 58 例患者中 56 例 (96.6%) 感染得到了清除。Berend 等^[21]报道了 202 例患者 (205 髋) 进行了占位器植入术, 其中 186 例患者 (189 髋) 进行 II 期占位器取出假体植入术, 157 例 (83%) 在 53 个月的随访中感染得到了控制。本中心感染总的控制率在 95.1%, 对比同等样本各个中心的研究, 总体感染的控制率处于较高水平。且占位器结合钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板、螺钉不影响感染的控制, 感染的控制率也在 94% 以上。

总之, 抗生素骨水泥占位器在治疗假体周围感染中起着至关重要的作用, 总体感染的控制率在 95% 以上。占位器植入时, 在彻底清创的前提下, 如有必要可以选择用钢丝、钛缆、捆绑带、异体骨板、螺钉固定而不影响感染的控制。术中注意占位器近端的固定、前倾角的大小, 及时修补髓白侧骨缺损, 占位器术后断裂与脱位的发生率也会逐渐减少。

参考文献

- [1] Liberman JR, Callaway GH, Salvati EA, et al. Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1994, (301): 205-212.
- [2] 李晖, 武明霞, 张美芹. 人工髋关节术后感染诊断治疗 [J]. *中国骨伤*, 2006, 19(2): 103.
LI H, WU MX, ZHANG MQ. Diagnosis and treatment of postoperative infection of hip arthroplasty [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2006, 19(2): 103. Chinese.
- [3] Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange [J]. *Int Orthop*, 2014, 38(7): 1363-1368.

[4] Hofmann AA, Goldberg TD, Tanner AM, et al. Ten-year experience using an articulating antibiotic cement hip spacer for the treatment of chronically infected total hip[J]. J Arthroplasty, 2005, 20(7): 874-879.

[5] Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, et al. Two-stage revision hip arthroplasty for infection; comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86(9): 1989-1997.

[6] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on; the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(14): 1355-1357.

[7] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4): 737-755.

[8] 董伊隆, 杨国敬, 林瑞新. 人工髋关节置换术后感染的 II 期翻修手术治疗[J]. 中国骨伤, 2010, 23(3): 194-196.
DONG YL, YANG GJ, LIN RX. Clinical study on second-stage revision in the postoperative infection after total hip replacement [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(3): 194-196. Chinese with abstract in English.

[9] 周勇刚, 肖逸鹏, 王岩, 等. II 期翻修在人工髋关节置换术后感染治疗中的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(11): 808-810.
ZHOU YG, XIAO YP, WANG Y, et al. Role of two-stage THA revision in the treatment of infected total hip arthroplasty[J]. Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi, 2007, 15(11): 808-810. Chinese.

[10] Barreira P, Leite P, Neves P, et al. Preventing mechanical complications of hip spacer implantation; technical tips and pearls[J]. Acta Orthop Belg, 2015, 81(2): 344-348.

[11] Faschingbauer M, Reichel H, Bieger R, et al. Mechanical complications with one hundred and thirty eight (antibiotic-laden) cement spacers in the treatment of periprosthetic infection after total hip arthroplasty[J]. Int Orthop, 2015, 39(5): 989-994.

[12] Jung J, Schmid NV, Kelm J, et al. Complications after spacer im-plantation in the treatment of hip joint infections[J]. Int J Med Sci, 2009, 6(5): 265-273.

[13] Leunig M, Chosa E, Speck M, et al. A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint[J]. Int Orthop, 1998, 22(4): 209-214.

[14] Kummer FJ, Strauss E, Wright K, et al. Mechanical evaluation of unipolar hip spacer constructs[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2008, 37(10): 517-518.

[15] Kaku N, Tabata T, Tsumura H. Mechanical evaluation of hip cement spacer reinforcement with stainless steel Kirschner wires, titanium and carbon rods, and stainless steel mesh[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2015, 25(3): 489-496.

[16] Flores X, Corona PS, Cortina J, et al. Temporary cement tectoplasty; a technique to improve prefabricated hip spacer stability in two-stage surgery for infected hip arthroplasty[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2012, 132(5): 719-724.

[17] Gil Gonzalez S, Marqués López F, Rigol Ramon P, et al. Two-stage revision of hip prosthesis infection using a hip spacer with stabilising proximal cementation [J]. Hip Int, 2010, 20(Suppl 7): S128-134.

[18] Bori G, García-Oltra E, Soriano A, et al. Dislocation of preformed antibiotic-loaded cement spacers (Spacer-G); etiological factors and clinical prognosis[J]. J Arthroplasty, 2014, 29(5): 883-888.

[19] D'Angelo F, Negri L, Zatti G, et al. Two-stage revision surgery to treat an infected hip implant. A comparison between a custom-made spacer and a pre-formed one[J]. Chir Organi Mov, 2005, 90(3): 271-279.

[20] Rogers BA, Kuchinad R, Garbedian S, et al. Cement augmentation of the acetabulum for revision total hip arthroplasty for infection [J]. J Arthroplasty, 2015, 30(2): 270-271.

[21] Berend KR, Lombardi AV Jr, Morris MJ, et al. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(2): 510-518.

(收稿日期: 2017-01-20 本文编辑: 连智华)

广告目次

1. 曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司)	(封 2)
2. 腰痛宁胶囊(颈复康药业)	(对封 2)