

西咪替丁的辐射防护作用机制研究进展[△]

何 颖*,沈先荣#,蒋定文(第二军医大学海军医学研究所防护医学研究室,上海 200433)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0707-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.33

摘 要 目的:为研究开发新型辐射防护药物提供参考。方法:以“西咪替丁”“辐射防护”“抗氧化”“自由基”“免疫调节”“免疫功能”“造血功能”“骨髓”“Cimetidine”“Radioprotection”“Antioxidation”“Free radical”“Immunoregulation”“Immune function”“Hematopoietic function”“Bone marrow”等为关键词,组合查询1980年1月—2017年10月在中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect等数据库中的相关文献,对西咪替丁的辐射防护作用机制进行综述。结果:共检索到相关文献389篇,其中有效文献41篇。西咪替丁具有清除自由基、提高内源性抗氧化酶活性的抗氧化作用,具有调节免疫细胞活性、促进多种细胞因子分泌、升高血清中抗原特异的抗体水平的免疫调节作用,具有降低骨髓细胞微核率、减轻电离辐射对骨髓细胞DNA的损伤、促进机体造血功能的辐射防护作用。结论:西咪替丁具有较好的辐射防护作用,其作用机制可能与提高机体抗氧化能力、调节免疫和保护造血功能有关,为进一步将其研究开发为新型辐射防护剂提供思路和理论支持。

关键词 西咪替丁;辐射防护;抗氧化;免疫调节;造血功能;保护作用

随着科学技术的发展,核能在工业、军事、医疗、科研等领域的利用越来越广泛,核能利用的快速发展对辐射安全提出了更高要求,辐射防护药物的研究开发也日益受到人们的重视。西咪替丁作为最早在临床中使用的组胺H₂受体拮抗药,通常用于治疗胃溃疡。随着其研究的深入,人们发现西咪替丁具有更广阔的新用途,尤其是辐射防护方面^[1],但其辐射防护的作用机制尚不清楚。Mozdarani H等^[2-3]研究认为,西咪替丁的辐射防护作用与其抗氧化和免疫调节有关。Kojima Y等^[4]推测西咪替丁通过清除自由基、细胞内抗氧化作用机制发挥辐射防护作用。国内外研究发现,西咪替丁具有较好的羟基自由基、超氧阴离子等自由基清除能力,并能促进体内谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶的产生,增强机体内源性抗氧化酶活性^[5-8]。西咪替丁在免疫调节方面的作用也有较多报道,通过抑制Ts细胞活化、提高自然杀伤(NK)细胞活性、激活Th1细胞实现对免疫细胞的调节、促进Th1细胞和Th2细胞分泌多种细胞因子来发挥免疫调节作用^[9-18]。近期,笔者所在研究室在研究西咪替丁辐射防护作用中发现,其对机体辐射后的造血功能也具有明显的保护作用,进一步提示西咪替丁具有新型辐射防护药物开发的良好前景。笔者以“西咪替丁”“辐射防护”“抗氧化”“自由基”“免疫调节”“免疫功能”“造血功能”“骨髓”“Cimetidine”“Radioprotection”“Antioxidation”“Free radical”“Immunoregulation”“Immune function”“Hematopoietic function”“Bone marrow”等为关键

词,组合查询1980年1月—2017年10月在中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献389篇,其中有效文献41篇。现对西咪替丁的辐射防护作用机制进行综述。

1 西咪替丁的抗氧化作用

20世纪90年代,Mozdarani H等^[2]研究提出,西咪替丁对γ射线的防护作用与通过酶的催化作用清除自由基有关,认为其可能是通过与谷胱甘肽系统扩增相关的清除自由基作用机制,发挥减轻快中子诱导的致畸变效应的辐射防护作用^[19]。因此,研究者们推测,西咪替丁辐射防护作用机制之一可能是其具有清除自由基、提高内源性抗氧化酶活性的能力。

1.1 清除自由基

1986年,Kimura E等^[20]研究发现,西咪替丁能与二价和一价铜离子形成复合物。Kirkova M等^[5]报道了西咪替丁能与二价铜离子和三价铁离子形成复合物,该复合物具有与超氧化物歧化酶(SOD)类似的活性,能较好地清除超氧阴离子。1990年,Uchida K等^[6]研究认为,西咪替丁作为羟基自由基的强效清除剂,可用于治疗溃疡。随后,Ching TL等^[21-22]报道了西咪替丁和其他几种H₂受体拮抗药是强效的羟基自由基清除剂,可以清除次氯酸。Lapenna D等^[23]研究发现,西咪替丁虽然对清除超氧阴离子和过氧化氢无效,但其清除羟基自由基的效率很高,是阳性对照甘露醇的10倍。2000年,Miura Y等^[24]采用电子自旋共振检测西咪替丁等多种辐射保护剂的抗辐射活性时发现,西咪替丁具有较强的清除羟基自由基的能力。2002年,Kojima Y等^[4]在研究西咪替丁对辐射诱导的人外周血淋巴细胞微核和凋亡的保护作用时发现,西咪替丁具有比甘露醇更高的羟基自由基清除率。赵忆宁等^[25]对西咪替丁体外清除自由基的能力也进行了系统研究,结果表明,西咪替丁对超氧阴离子自

△ 基金项目:国家科技重大专项子课题(No.2014ZX09-J14103-07B)

* 副研究员,博士。研究方向:辐射防护医学。电话:021-81883173。E-mail:yinghe_hys@163.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:海洋药物和辐射防护医学。电话:021-81883171。E-mail:rpmhys@163.com

由基、羟基自由基、烷基自由基和1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基均有不同程度的清除作用,对羟基自由基的清除能力最佳。

1.2 提高抗氧化酶活性

有关西咪替丁对机体内源性抗氧化酶活性的影响的报道尚不多见。Mozdarani H等^[2,7-8]研究提出,西咪替丁可促进谷胱甘肽还原酶和过氧化氢酶的产生,阻止辐射诱导的DNA损伤,减轻电离辐射的致畸效应。笔者所在实验室研究了西咪替丁对低剂量累积照射致大鼠氧化应激损伤的保护作用。结果表明,累积剂量为0.3 Gy的低剂量电离辐射照射后,大鼠肝、胸腺中SOD活性显著下降,血清、肝、脾中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显下降,血清、肝、脾中丙二醛(MDA)含量明显升高,而西咪替丁能不同程度地提升血清和各器官组织中抗氧化酶的活性,降低MDA含量^[25]。低剂量率中子和 γ 射线混合照射后,西咪替丁能使照射后动物体内SOD和GSH-Px活性升高,MDA含量显著降低^[26]。

2 西咪替丁的免疫调节作用

有研究认为,西咪替丁调节免疫可能是其发挥辐射防护作用的另一机制。Mozdarani H等^[3]研究表明,西咪替丁具有较好的辐射防护作用,可能通过其免疫调节的功能保护受照动物骨髓和淋巴组织免受全身照射的损伤,提高受照动物生存率。近年来,随着基础研究的深入和临床应用的增加,西咪替丁在免疫调节方面的作用逐渐被人们认知。

2.1 对免疫细胞的调节作用

1980年,Gifford RRM等^[27]报道了西咪替丁具有促进淋巴细胞增殖的能力。后续研究发现,组胺通过 H_2 受体作用于Ts细胞,诱导Ts细胞活化,使抑制性的淋巴因子产生增加,抑制淋巴细胞增殖,削弱免疫功能。而西咪替丁可阻断组胺与 H_2 受体的结合,抑制Ts细胞活化,促进白细胞介素(IL)-2分泌,逆转组胺的免疫抑制作用,改善Ts细胞亚群的活性状态,增强机体免疫功能^[9-10]。西咪替丁还可通过拮抗组胺改善NK细胞的周围环境,提高NK细胞活性,改善机体的细胞免疫功能^[11-13]。研究表明,西咪替丁可激活Th1细胞,促进其释放IL-2及 γ -干扰素(IFN- γ),从而调节机体免疫功能^[28]。Hosseini-fard SM等^[29]研究表明,西咪替丁可能是一种细胞介导的非特异性的免疫调节剂。

2.2 对细胞因子的调节作用

机体的免疫细胞,包括辅助性T细胞、巨噬细胞、粒细胞及NK细胞等,均能分泌细胞因子。免疫细胞分泌的细胞因子分为两种:1型和2型,其中1型细胞因子介导细胞免疫,包括IL-2、IL-12、IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等;2型细胞因子介导体液免疫,包括IL-4、IL-5、IL-6、IL-12等。研究表明,西咪替丁可通过作用于多种细胞因子发挥免疫调节作用^[14-18]。

西咪替丁能促进Th2细胞分泌细胞因子,升高血清中抗原特异的免疫球蛋白E、免疫球蛋白G₁和免疫球蛋白G_{2a}水平^[30]。将西咪替丁用作免疫佐剂时,能激活免疫

原性的DC细胞,使耐受性的T细胞失活,能增强对重组乙肝表面抗原的Th1和Th2型免疫反应,增强抗体和细胞毒性T细胞介导的免疫反应,通过刺激促炎性细胞因子和抑制抗炎性细胞因子的表达来加强乙肝DNA疫苗的免疫反应^[31-32]。

迄今为止,关于西咪替丁因具备免疫调节功能发挥抗病毒、抗肿瘤作用的报道较多,西咪替丁已成功用于修复恶性肿瘤、低丙种球蛋白血症、多形红斑、银屑病及艾滋病相关综合征患者的免疫功能^[33-36]。而关于西咪替丁通过调节受照动物的免疫功能起到辐射防护作用的研究也有初步进展,研究者陆续报道了照射前给予西咪替丁可抑制Ts细胞,促进CD4⁺淋巴细胞增殖^[37-38]。

3 西咪替丁对造血系统的保护作用

造血系统是机体对电离辐射最为敏感的系统,造血功能损伤是辐射致死的重要原因。因此,研究人员在研发新型辐射防护药物时尤为关注其对造血系统的保护作用。国内外关于西咪替丁辐射防护作用的研究结果证实,西咪替丁能有效降低辐射导致的骨髓细胞微核和骨髓细胞DNA损伤,对造血系统有较好的保护作用。

Mozdarani H等^[2]研究发现,腹腔注射西咪替丁对0.25~1.0 Gy γ 射线诱导的小鼠骨髓细胞微核具有保护作用,照射前2 h腹腔注射西咪替丁可使低剂量中子一次照射后小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率降低^[19]。

张俊玲、王庆蓉等^[39-40]研究发现,西咪替丁对0.7 Gy单次低剂量照射小鼠骨髓细胞有一定的保护作用,能显著降低低剂量电离辐射后骨髓嗜多染红细胞微核率,促进低剂量电离辐射所致DNA断裂的修复;西咪替丁可明显提高急性照射小鼠30 d存活率,升高受照射后小鼠骨髓DNA含量和外周血白细胞数量,降低骨髓嗜多染红细胞微核率。其机制可能为通过减轻电离辐射对骨髓细胞DNA的损伤,促进了机体造血功能恢复,从而发挥辐射防护作用。为了深入研究西咪替丁对辐射后造血系统的保护作用机制,需要进一步观察西咪替丁对辐射诱导造血干/祖细胞数量和功能的影响,研究其是否通过抗氧化、调节细胞凋亡相关基因表达以及降低辐射所致的骨髓细胞凋亡来发挥保护作用。

4 结语

综上所述,西咪替丁辐射防护的新用途受到了国内外学者的广泛关注。体内外研究表明,西咪替丁对低线性能量传递(LET)和高LET辐射均具有较好的辐射防护作用,可有效提高动物受到致死剂量照射的生存率、降低辐射诱导的骨髓细胞微核率、促进机体造血功能恢复、升高外周血白细胞等。目前研究认为,西咪替丁具有清除自由基、提高内源性抗氧化酶活性的抗氧化作用,具有调节免疫细胞活性、促进细胞因子分泌、升高血清中抗原特异的抗体水平的免疫调节作用,具有降低骨髓细胞微核率、减轻电离辐射对骨髓细胞DNA的损伤、促进机体造血功能的辐射防护作用。但其具体的作用机制有待进一步研究,尤其是西咪替丁对辐照后机体造血功能的保护作用及其分子机制需要深入研究。根据

前期研究结果和文献综述,笔者认为以下两个方面将是今后研究开发西咪替丁为辐射防护新药的重点方向:一是西咪替丁发挥造血功能保护作用的最佳给药方案研究。有研究报道,较大剂量的西咪替丁具有一定的骨髓抑制作用^[41],而在西咪替丁辐射防护作用研究中发现,较小剂量的西咪替丁对辐照后机体造血功能具有较好的保护作用,因此,阐明西咪替丁的给药剂量和给药次数等是否对其保护机体造血功能有影响,探索西咪替丁作为辐射防护药物的最佳给药方案将是今后的研究方向之一;二是西咪替丁保护机体造血功能的作用机制尚需深入研究。西咪替丁减轻辐射导致的造血功能损伤是否与其抗氧化、抗凋亡的作用有关?其涉及的氧化应激和细胞凋亡信号通路及相关信号分子是什么?这些都是今后阐明西咪替丁作为新型辐射防护药物作用机制的重要研究方向。

参考文献

- [1] 刘玉明,何颖,沈先荣.西咪替丁的临床应用研究进展[J]. 中国药房,2017,28(23):3294-3298.
- [2] MOZDARANI H, GHARBALI A. Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed to γ rays as assayed by the micronucleus test[J]. *Int J Radiat Biol*, 1993, 64(2):189-194.
- [3] MOZDARANI H, SALIMI M, FROUGHIZADEH M. Effect of cimetidine and famotidine on survival of lethally gamma irradiated mice[J]. *Iran J Radiat Res*, 2008, 5(4):187-194.
- [4] KOJIMA Y, KONDO T, ZHAO QL, et al. Protective effects of cimetidine on radiation-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes[J]. *Free Radical Research*, 2002, 36(3):255-263.
- [5] KIRKOVA M, ATANASSOVA M, RUSSANOV E. Effects of cimetidine and its metal complexes on nitroblue tetrazolium and ferricytochrome c reduction by superoxide radicals[J]. *General Pharmacology*, 1999, 33(3):271-276.
- [6] UCHIDA K, KAWAKISHI S. Cimetidine anti-ulcer drug as a powerful hydroxyl radical scavenger[J]. *Agric Biol Chem*, 1990, 54(9):2485-2487.
- [7] MOZDARANI H, VESSAL NJ. Cimetidine can modify the effects of whole body γ irradiation on lymphohematopoietic system[J]. *Med J IR Iran*, 1993, 7(2):95-99.
- [8] MOZDARANI H. Can cimetidine be used as a radioprotector[J]. *J Iran Univ Med Sci*, 1996, 3(1):106-117.
- [9] 曾平耀,肖健云,雷衍凡,等.西咪替丁增强鼻咽癌患者细胞免疫功能的临床实验研究[J]. 中华肿瘤杂志,1995,17(3):223-225.
- [10] ADAMS WJ, MORRIS DL, ROSS WB, et al. Cimetidine preserves non-specific immune function after colonic resection for cancer[J]. *Aust N Z J Surg*, 1994, 64(12):847-852.
- [11] NISHIGUCHI S, TAMORI A, SHIOMI S, et al. Cimetidine reduces impairment of cellular immunity after trans-catheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(50):460-462.
- [12] LIN CY, BAI DJ, YUAN HY, et al. Perioperative cimetidine administration promotes peripheral blood lymphocytes and tumor infiltrating lymphocytes in patients with gastrointestinal cancer: results of a randomized controlled clinical trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(1):136-142.
- [13] 张发贵,王广田,庞志刚,等.西咪替丁对肝癌射频消融患者细胞免疫功能的影响[J]. 肝胆胰外科杂志,2006,18(2):83-85.
- [14] 刘君,蒲永东,范志忠,等.西咪替丁对大肠癌根治术后患者的免疫调节作用及临床意义[J]. 中华普通外科杂志,2002,17(2):72-74.
- [15] 邓仰福.西咪替丁对尖锐湿疣术后复发的预防作用[J]. 中国皮肤性病学杂志,2003,17(3):188-189.
- [16] XIA T, WANG QR, XU YH. Cimetidine inhibits production of interferon γ and tumor necrosis factor α by splenocytes in aplastic anemic mice[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2001, 22(3):239-242.
- [17] ISHIKURA H, FUKUI H, TAKEYAMA N, et al. Cimetidine activates interleukin-12, which enhances cellular immunity[J]. *Blood*, 1999, 93(5):1782-1783.
- [18] TAKAHASHI K, TANAKA S, ICHIKAWA A. Effects of cimetidine on intratumoral cytokine expression in an experimental tumor[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2001, 281(5):1113-1119.
- [19] MOZDARANI H, KHOSHBIN-KHOSHNAZAR AR. In vivo protection by cimetidine against fast neutron-induced micronuclei in mouse bone marrow cells[J]. *Cancer Letters*, 1998, 124(1):65-71.
- [20] KIMURA E, KOIKE T, SHIMIZU Y, et al. Complexes of the histamine H_2 -antagonist cimetidine with divalent and monovalent copper ions[J]. *Inorg Chem*, 1986, 25(13):2242-2246.
- [21] CHING TL, HAENEN GR, BAST A. Cimetidine and other H_2 receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers[J]. *Chem-Biol Interact*, 1993, 86(2):119-127.
- [22] CHING TL, JONG JD, BAST A. Structural characteristics of histamine H_2 receptor antagonists that scavenge hypochlorous acid[J]. *Eur J Pharm*, 1994, 268(1):89-93.
- [23] LAPENNA D, DE GIOIA S, MEZZETTI A, et al. H_2 -receptor antagonists are scavengers of oxygen radicals[J]. *Eur J Clin Inves*, 1994, 24(7):476-481.
- [24] MIURA Y, ANZAI K, UEDA J, et al. Novel approach to in vivo screening for radioprotective activity in whole mice: in vivo electron spin resonance study probing the redox reaction of nitroxyl[J]. *J Radiat Res*, 2000, 41(2):103-111.
- [25] 赵忆宁,何颖,沈先荣,等.西咪替丁对低剂量电离辐射致大鼠氧化应激的保护作用[J]. 解放军医学杂志,2017,42(2):128-133.

维生素D缺乏与感染发生的相关性及其机制研究进展^Δ

张晓丹^{1*},赵 贝¹,李光慧¹,王 斌²,赵永红¹,黄仲义^{1#}(1.上海市静安区中心医院/复旦大学附属华山医院静安分院药剂科,上海 200040;2.复旦大学附属华山医院药剂科,上海 200040)

中图分类号 R977.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0710-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.34

摘要 目的:认识维生素D在抗感染方面的作用,了解维生素D参与抗感染作用的可能机制。方法:以“维生素D”“1,25-二羟基维生素D”“25-羟基维生素D”“骨化三醇”“感染”“炎症”“抗菌肽”“防御素”“免疫”“一氧化氮”“LL-37”“Vitamin D”“Calcitriol”“Cholecalciferol”“Calciferol”“25-hydroxyvitamin D”“1, 25-dihydroxyvitamin D”“Infection”“Anti-inflammation”“Cathelicidin”“HBD”“HNP”“Immunity”“Nitric oxide”等为关键词,组合查询1997—2017年在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献,对维生素D与感染相关性的研究现状及维生素D参与增强抗感染作用的可能机制进行综述。结果与结论:共检索到相关文献500多篇,其中有效文献46篇。维生素D缺乏的人群更易发生感染,而补充维生素D具有一定的辅助抗感染作用,主要包括急性呼吸道感染、皮肤软组织感染及脓毒血症、细菌性阴道炎等。维生素D可能通过促进抗菌肽的产生、上调维生素D受体的mRNA表达、影响免疫调节、影响细菌细胞膜通透性来发挥辅助抗感染作用。目前对维生素D抗感染机制的研究多处于体外试验水平,在体内的研究深入不够;而在维生素D抗感染作用方面,仍缺乏大规模临床研究数据。今后仍需要大规模的临床试验以进一步证实维生素D的抗感染作用,并探寻给药方式及剂量,以期能够作为临床抗感染的辅助治疗或预防用药的手段。

关键词 维生素D;感染;相关性机制;研究进展;综述

[26] JIANG DW, WANG QR, SHEN XR, et al. Radioprotective effects of cimetidine on rats irradiated by long-term, low-dose-rate neutrons and ⁶⁰Co γ-rays[J]. *Mil Med Res*, 2017.DOI:10.1186/s40779-017-0116-7.

[27] GIFFORD RRM, VALLERA DA. Cimetidine induced augmentation of cell mediated cytotoxicity following in vitro and in vivo treatment[J]. *Fed Proc*, 1980, 39 (3 II) : 924.

[28] MITSUISHI T, LIDA K, KAWANA S. Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-γ expression but not IL-18 expression in lesional skin[J]. *Eur J Dermatol*, 2003, 13(5):445-448.

[29] HOSSEINIFARD SM, AHMADPOUR A, AMIRI BM, et al. Immunomodulatory effect of cimetidine in common carp (Cyprinus carpio L.) [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2013, 39(6):1505-1511.

[30] ARAE K, OBOKI K, OHNO T, et al. Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(3):339-344.

[31] WANG JP, SU BW, DING Z, et al. Cimetidine enhances immune response of HBV DNA vaccination via impairment of the regulatory function of regulatory T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(3):491-496.

[32] ZHANG WJ, WANG JP, SU BW, et al. Cimetidine augments Th1/Th2 dual polarized immune responses to recombinant HBV antigens[J]. *Vaccine*, 2011, 29 (29/30) : 4862-4868.

[33] 张斌,刘静野,罗迪青.西咪替丁的免疫调节作用[J]. *中国药房*, 2008, 19(1):60-62.

[34] ADAMS WJ, MORRIS DL. Short-course cimetidine and survival with colorectal cancer[J]. *Lancet*, 1994.DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92907-6.

[35] SZINCSAK N, HEGYESI H, HUNYADI J, et al. Cimetidine and a tamoxifen derivate reduce tumour formation in SCID mice xenotransplanted with a human melanoma cell line[J]. *Melanoma Res*, 2002, 12(3):231-240.

[36] CHANG SW, HUANG ZL. Oral cimetidine adjuvant therapy for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis[J]. *Cornea*, 2006, 25(6):687-690.

[37] SAHASRABUDHE DM, MCCUNE CS, O' DONNELL RW, et al. Inhibition of suppressor T lymphocytes (Ts) by cimetidine[J]. *J Immunol*, 1987, 138(9):2760-2763.

[38] ASAKAGE M, TSUNO NH, KITAYAMA J, et al. The effect of cimetidine mainly increases CD4⁺ cells of peripheral blood T lymphocytes[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(11):1576-1577.

[39] 张俊玲,何颖,王庆蓉,等.西咪替丁对0.7 Gy照射小鼠嗜多染红细胞微核的保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(12):950-954.

[40] 王庆蓉,张俊玲,何颖,等.西咪替丁对急性照射小鼠存活率及造血系统改变的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(1):61-65.

[41] MEHTA J, POWLES RL, TRELEAVEN J, et al. Cimetidine-induced myelosuppression after bone marrow transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 1994, 13(1/2):179-181.

Δ 基金项目:上海医院药学科研项目(No.2017-YY-02-03)
* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-61578133。
E-mail: zyp0083@163.com
通信作者:主任药师,教授。研究方向:临床药学、医院药学。
电话:021-61578128。E-mail: huangzhy@shtel.net.cn

(收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-01-15)
(编辑:余庆华)