

棘白菌素类对比非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率的系统评价

曾颖^{1*}, 关焯梅¹, 黄婷婷²(1.广东省人民医院药学部/广东省医学科学院, 广州 510080; 2.广东药学院, 广州 510080)

中图分类号 R519.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3038-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.21

摘要 目的:系统评价棘白菌素类对比非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库、EMBase、Medline、Cochrane图书馆中有关棘白菌素类对比非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的随机对照试验(RCT),提取资料后用Cochrane协作网提供的Rev Man 4.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项研究,合计2 112例患者。Meta分析结果显示,试验组治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=1.34, 95%CI(1.11, 1.62), P=0.002]。结论:棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症疗效较好。由于纳入研究较少,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

关键词 侵袭性念珠菌感染;念珠菌血症;Meta分析;棘白菌素

Cure Rate of Echinocandins versus Non-echinocandins in the Treatment of Invasive Candidosis Infection and Candidemia: Meta-analysis

ZENG Ying¹, GUAN Zhuo-mei¹, HUANG Ting-ting²(1.Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou 510080, China; 2.Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate cure rate of echinocandins versus non-echinocandins in the treatment of invasive candidosis infection and candidemia systematically. METHODS: Retrieved from CNKI, CBM, Wanfang database, VP database, EMBase, Medline and Cochrane library, RCTs about echinocandins versus non-echinocandins in the treatment of invasive candidosis infection and candidemia were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 4.2 statistical software provided by Cochrane cooperation net after extracting the data. RESULTS: A total of 7 studies were included, involving 2 112 patients. Meta-analysis showed that cure rate of echinocandins was significantly higher than that of control group; there was statistical significance [OR=1.34, 95% CI(1.11, 1.62), P=0.002]. CONCLUSIONS: Echinocandins shows good therapeutic efficacy in the treatment of invasive candidosis and candidemia. More high-quality and large-scale RCTs are required for further validation due to not enough studies.

KEYWORDS Invasive candidosis infection; Candidemia; Meta-analysis; Echinocandins

目前,临床上治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的主要药物有两性霉素B及其脂质体制剂、三唑类药物、棘白菌素类药物(米卡芬净、卡泊芬净、阿尼芬净)。然而,近年来出现了对三唑类药物和两性霉素B耐药的真菌菌株,并且有增长趋势。三唑类药物抗真菌谱相对较窄,频繁应用可导致耐药菌的出现,非白念珠菌如克柔念珠菌和光滑念珠菌对其不敏感,且其具有肝脏毒性;两性霉素B的肾毒性和输注相关性毒性,亦限制了它的临床使用。棘白菌素类药物作为一类新型抗真菌药,具有选择性高、毒性低、对念珠菌敏感等优点^[1-2]。近来不断有研究比较棘白菌素类药物与非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率,结果表明,对于治疗严重念珠菌感染的最佳策略仍存在争议^[3]。因此,本研究对棘白菌素类药物与非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的疗效进行Meta分析,以为临床提供循证参考。

* 主任药师。研究方向:临床药学与医院药事管理。电话:020-83827812-60250。E-mail:zhaoyengying@163.com

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 临床确诊的患有侵袭性念珠菌感染或念珠菌血症,具有全身性念珠菌感染临床表现,在之前的4 d内身体或血液无菌部位有1处或多处念珠菌培养阳性的患者。年龄>1岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用棘白菌素类药物(米卡芬净、卡泊芬净、阿尼芬净)进行治疗,对照组采用非棘白菌素类药物(两性霉素B及其脂质体制剂、三唑类药物)进行治疗。

1.1.4 结局指标 以意向性治疗(Intention-to-treat, ITT)的侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率。

排除:(1)非RCT;(2)只在口咽部、食道、尿液、痰液或支气管肺泡灌洗标本或留置导管样品中发现培养阳性的患者;(3)在之前1周接受≥3 d的系统性抗菌药物治疗,特别是中性粒细胞减少的患者;(4)有临床意义的肝疾病,氨基转移酶聚

集超过正常范围10倍、胆红素聚集超过正常范围5倍的患者；(5)不以棘白菌素类药物与非棘白菌素类药物为对比的试验研究；(6)未提供准确、有效的统计数据的研究。

1.2 资料来源

计算机检索Medline、EMBASE、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库,检索时间为2007年1月—2013年12月。中文检索词:“米卡芬净”“卡泊芬净”“阿尼芬净”“侵袭性念珠菌感染”“念珠菌血症”“随机对照试验”等;英文检索词:“micafungin”“caspofungin”“anidulafungin”“echinocandins”“candidemia”“invasive candidosis”“randomized controlled trial(RCT)”。并用康健外文数据库检索辅助获取全文。同时,根据以上文献的参考文献进行扩大检索。

1.3 文献质量评价方法与数据提取

根据随机方法是否正确、是否进行分配隐藏及隐藏方法是否正确运用、有无失访或退出、是否采用盲法对纳入文献的方法学质量进行评价。采用Jadad法(又称Jadad量表或牛津评分系统,是独立评价临床试验方法学质量的工具)对各独立

研究进行评分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。对符合标准的高质量文献进行全文阅读并提取相关的资料(用统一设计的表格提取资料,包括第一作者、发表时间、患者年龄、干预措施、疗程、样本量等)。

1.4 统计学方法

应用Cochrane协作网提供的Meta分析软件Rev Man 4.2进行统计学分析。计算关于棘白菌素类药物与非棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率的比值比(OR)及其95%置信区间(Confidence interval, CI)。P<0.05为差异有统计学意义。若异质性 q 检验显示差异无统计学意义($P>0.05$ 且 $I^2\leq 50\%$),选用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型分析。用倒漏斗图检测潜在的发表偏倚,如果倒漏斗图不对称或不完整,提示可能存在发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

依据上述检索策略和纳入与排除标准进行检索,最终纳入7项研究,合计2112例患者。纳入研究具有全球性特点,分布于欧洲、美洲、非洲、亚洲。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 The basic information of included studies

| 第一作者 | 发表年份 | 组别 | 例数 | 年龄,岁 | 男性/女性,例 | 疗程,d | 干预措施 |
|---------------------------------|------|-----|-----|------|---------|------|-------------------------------------------------------------------|
| DiNubile MJ ^[4] | 2007 | 试验组 | 109 | 53.9 | 56/53 | 10 | 卡泊芬净:首剂量70 mg/d,后50 mg/d |
| | | 对照组 | 115 | 52.5 | 69/46 | 10 | 两性霉素B:0.6~0.7 mg/(kg·d) |
| Kuse ER ^[5] | 2007 | 试验组 | 264 | 54.5 | 165/99 | 14 | 米卡芬净:前5 d患者体质量≥40 kg,100 mg/d,体质量<40 kg,2 mg/(kg·d);5 d之后200 mg/d |
| | | 对照组 | 267 | 56 | 160/107 | 14 | 两性霉素B脂质体:前5 d 3 mg/(kg·d),之后5 mg/(kg·d) |
| Reboli AC ^[6] | 2007 | 试验组 | 127 | 57.0 | 65/62 | 14 | 阿尼芬净:首剂量200 mg/d,之后100 mg/d |
| | | 对照组 | 118 | 59.2 | 60/58 | 14 | 氟康唑:首剂量800 mg/d,之后400 mg/d |
| Queiroz-Telles F ^[7] | 2008 | 试验组 | 48 | 7 | | 14 | 米卡芬净:前5 d患者体质量≥40 kg,100 mg/d,体质量<40 kg,2 mg/(kg·d);5 d之后200 mg/d |
| | | 对照组 | 50 | 7 | | 14 | 两性霉素B脂质体:前5 d 3 mg/(kg·d),之后5 mg/(kg·d) |
| Dupont BF ^[8] | 2009 | 试验组 | 247 | 54.3 | 155/92 | 14 | 米卡芬净:前5 d患者体质量≥40 kg,100 mg/d,体质量<40 kg,2 mg/(kg·d);5 d之后200 mg/d |
| | | 对照组 | 246 | 55.8 | 147/99 | 14 | 两性霉素B脂质体:前5 d 3 mg/(kg·d),之后5 mg/(kg·d) |
| Cornely OA ^[9] | 2011 | 试验组 | 244 | 51 | 153/91 | 14 | 米卡芬净:患者体质量≥40 kg,100 mg/d,体质量<40 kg,2 mg/(kg·d) |
| | | 对照组 | 245 | 52 | 151/94 | 14 | 两性霉素B脂质体:3 mg/(kg·d) |
| Mohamed WA ^[10] | 2012 | 试验组 | 15 | 0.6 | 8/7 | 14 | 卡泊芬净:2 mg/(kg·d) |
| | | 对照组 | 17 | 0.6 | 40/7 | 14 | 两性霉素B:1 mg/(kg·d) |

2.2 文献质量评价结果

纳入研究均为RCT,其中有2项报道了随机分配的具体方法^[6,10],3项报道了分配隐藏方法^[4-5,7],5项报道了盲法^[4,6-9],4项报道了失访与退出^[5,8-10]。7项研究得分均为4分,为高质量研究。纳入研究方法学质量评价结果详见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodological quality evaluation of including study

| 第一作者 | 随机序列的产生 | 分配隐藏 | 盲法 | 失访与退出 | 合计 |
|---------------------------------|---------|------|----|-------|----|
| DiNubile MJ ^[4] | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| Kuse ER ^[5] | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Reboli AC ^[6] | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 |
| Queiroz-Telles F ^[7] | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| Dupont BF ^[8] | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| Cornely OA ^[9] | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| Mohamed WA ^[10] | 2 | 1 | 0 | 1 | 4 |

2.3 ITT分析结果

纳入的7项研究都是针对侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率进行比较,结果详见表3。

2.4 Meta分析结果

表3 侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症治愈率的ITT分析

Tab 3 Intentional analysis of cure rate of invasive candida infection and candidemia

| 第一作者 | 组别 | 治愈人数 | 总人数 | 治愈率,% |
|---------------------------------|-----|------|-----|-------|
| DiNubile MJ ^[4] | 试验组 | 80 | 109 | 73.4 |
| | 对照组 | 71 | 115 | 61.7 |
| Kuse ER ^[5] | 试验组 | 189 | 264 | 71.6 |
| | 对照组 | 182 | 267 | 68.2 |
| Reboli AC ^[6] | 试验组 | 96 | 127 | 75.6 |
| | 对照组 | 71 | 118 | 60.2 |
| Queiroz-Telles F ^[7] | 试验组 | 35 | 48 | 72.9 |
| | 对照组 | 38 | 50 | 76.0 |
| Dupont BF ^[8] | 试验组 | 183 | 247 | 74.1 |
| | 对照组 | 171 | 246 | 69.5 |
| Cornely OA ^[9] | 试验组 | 182 | 244 | 74.6 |
| | 对照组 | 178 | 245 | 72.7 |
| Mohamed WA ^[10] | 试验组 | 13 | 15 | 86.7 |
| | 对照组 | 5 | 17 | 41.7 |

7项研究均报道了治愈率,各研究结果间无统计学异质性($P=0.05$, $I^2=51.8\%$),采用固定效应模型分析,详见图1。

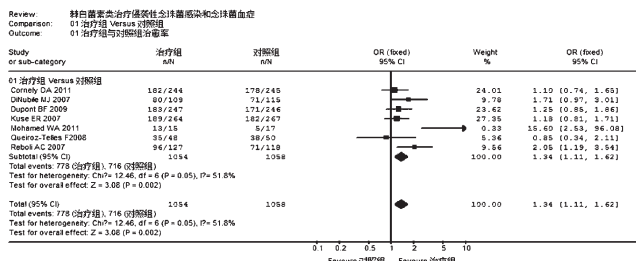


图1 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of cure rate of 2 groups
Meta分析结果显示,两组治愈率比较差异有统计学意义[OR=1.34, 95%CI(1.11, 1.62), P=0.002],提示采用棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的疗效显著优于非棘白菌素类药物。

2.5 敏感性分析

去除权重最低和最高的文献研究结果及改变效应模型,重新进行Meta分析,结果详见表4。

表4 治愈率的敏感性分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis of cure rate

| 项目 | OR(95%CI) | Q | P | 齐性检验(P) | 模型 |
|-------------------------------------|-----------------|-------|-------|---------|--------|
| 原结果 | 1.34(1.11,1.62) | 12.46 | 0.002 | 0.05 | 固定效应模型 |
| 去除权重最低(Mohamed WA ^[10]) | 1.30(1.07,1.57) | 5.32 | 0.007 | 0.38 | 固定效应模型 |
| 去除权重最高(Kuse ER ^[5]) | 1.49(1.02,2.17) | 11.89 | 0.04 | 0.04 | 随机效应模型 |
| 改变模型 | 1.40(1.04,1.89) | 12.46 | 0.03 | 0.05 | 随机效应模型 |

由表4可知,以侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症治愈率为评价指标,无论去除最低、最高权重还是改变效应模型,所得结果与原结果比较均无显著性差异,故认为其敏感性好,本研究的合并结果稳定性好。

2.6 偏倚性分析

使用Rev Man 4.2统计软件处理后的倒漏斗图可对纳入研究的文献进行偏倚性分析,详见图2。可见,图形围绕中心线两侧不完全对称,说明入选的文献间存在偏倚性,对合并效应量有一定影响。

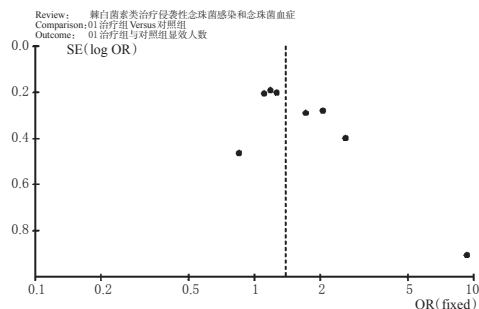


图2 治愈率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of cure rate

2.7 安全性

纳入研究不仅比较了试验组与对照组对疾病的治愈率,也各自所产生的与药物治疗相关的不良反应。原始文献显示,棘白菌素类药物除了氨基转移酶升高这一不良反应的发生率高于两性霉素B及其脂质体外,其他的不良反应发生率均低于两性霉素B及其脂质体,尤其是与输注相关的毒性反应及导致背部疼痛的发生率,两性霉素B显著偏高。Reboli AC等^[6]研究报道,氟康唑组中各种导致治疗失败的不良反应发生率都高于阿尼芬净组。

3 讨论

3.1 疗效分析

本研究将原始文献的疗效定义为侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率,对纳入研究的ITT分析结果进行比较。结果显示,侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症治愈率的OR值为1.34。该OR值说明与对照组比较,治疗组疗效更好,即棘白菌素类药物(米卡芬净、卡泊芬净、阿尼芬净)与非棘白菌素类药物(三唑类药物、两性霉素B及其脂质体)相比,能提高侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率。然而在Queiroz-Telles F等^[7]的研究中,对照组两性霉素B脂质体的治愈率比米卡芬净高,原因可能是该研究的试验人群都是儿科患者。有资料显示,侵袭性念珠菌感染在儿童中的发病率较高,而侵袭性念珠菌对棘白菌素类药物介于敏感与耐药之间,敏感性不如其他类药物强,故针对儿童的侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症,棘白菌素类药物的抗真菌活性可能低于非棘白菌素类药物。但是,Mohamed WA等^[10]针对新生儿的研究结果又表明,棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的效果比非棘白菌素类药物好。故对于儿童侵袭性念珠菌病的治疗还有待深入研究。

3.2 统计学分析

本次Meta分析纳入的各研究间同质性较好,其原因包括纳入研究患者的基线状况、调查者对疗效的判断标准、药物用量等一致性较好。本次研究采用Rev Man 4.2软件处理后的倒漏斗图进行偏倚性分析,结果发现倒漏斗图不对称,说明入选的文献存在发表偏倚,最主要的原因可能是阴性结果的文章发表困难。

3.3 不足之处

本研究存在的不足之处是:(1)入选的原始文献较少,只有7篇,故入选的样本数也较少,对研究结果的可靠性造成一定的影响。(2)收集文献只是局限在中文和英文,而没有涉及其他的语种,故导致入选的文献数较少,对研究的全面性分析有一定影响。(3)在进行治愈率的Meta分析时,存在评价时间和评价人群差异。DiNubile MJ等^[4]研究的平均疗程为10 d,其余的都是约2周后评价治愈率;Queiroz-Telles F等^[7]主要是针对儿科患者,Mohamed WA等^[10]主要针对新生儿,其余的文献都是针对成人。(4)本次Meta分析只是针对治疗后的侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率,对于药物治疗相关的不良反应、生活质量、成本-效果比等内容没有进行全面评价。

综上所述,用棘白菌素类药物治疗侵袭性念珠菌感染和念珠菌血症的治愈率好于非棘白菌素类药物,但仍需开展多中心、前瞻性、随机双盲、设计良好的RCT,同时结合费用-效益分析,使将来的系统评价更有证可循,为临床提供更有意义的证据。

参考文献

- [1] 朱砚萍,翟介明.侵袭性念珠菌症诊治现状[J].临床内科杂志,2009,26(4):227.
- [2] 李光辉.念珠菌血症的诊断和抗真菌治疗[J].中国感染和化疗杂志,2011,11(2):98.
- [3] Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2003,2(5):475.
- [4] DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, et al. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: Observations from a randomized clinical trial[J]. *J Crit Care*,

大剂量盐酸氨溴索对肺部的保护作用的Meta分析

潘 珍^{1*}, 黎嘉文²(1.广州市红十字会医院, 广州 510220; 2.暨南大学药学院, 广州 510632)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-3041-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.22

摘要 目的:系统评价大剂量盐酸氨溴索对肺部的保护作用,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库,并辅以手工检索,收集大剂量盐酸氨溴索对肺部的保护作用的随机对照试验(RCT),采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.0 统计软件对符合纳入标准的 RCT 进行 Meta 分析。结果:共纳入 20 项 RCT,合计 1 266 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组比较,大剂量盐酸氨溴索可降低胸部创伤所致的肺不张发生率[OR=0.31, 95% CI(0.13, 0.76), $P=0.01$]、肺感染发生率[OR=0.29, 95% CI(0.15, 0.57), $P<0.000$]、升高呼吸窘迫综合征患者的动脉血氧分压[MD=11.06, 95% CI(8.95, 13.18), $P<0.000$]、氧合指数[MD=28.55, 95% CI(22.82, 34.47), $P<0.000$]、并缩短呼吸窘迫综合征患者使用呼吸机进行机械通气的时间[MD=-4.91, 95% CI(-6.99, -2.84), $P<0.000$]。此外还可提高慢性阻塞性肺疾病患者治疗的有效率[OR=1.71, 95% CI(1.05, 2.80), $P=0.03$]。结论:大剂量盐酸氨溴索对肺部有较好的保护作用。由于纳入研究方法学质量上的局限性,该结论尚需要大样本、多中心、前瞻性的 RCT 进一步验证。

关键词 盐酸氨溴索;肺部;保护作用;Meta 分析;随机对照试验

Protective Effects of Large-dose of Ambroxol Hydrochloride on Lung Tissue: Meta-analysis

PAN Zhen¹, LI Jia-wen²(1.Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China; 2.College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the protective effects of large-dose of ambroxol hydrochloride on lung tissue systematically, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, EMBASE, CBM, Chinese sci-tech periodical full-text database, CNKI, RCT about protective effects of large-dose of ambroxol hydrochloride on lung tissue were collected, and Meta-analysis of included RCT were conducted by using Cochrane systematic Rev Man 5.0 evaluation method. RESULTS: A total of 20 RCT were included, involving 1 266 patients. Meta-analysis showed, compared with control group, large-dose of ambroxol hydrochloride decreased the incidence of atelectasis [OR=0.31, 95% CI(0.13, 0.76), $P=0.01$], the incidence of lung infection [OR=0.29, 95% CI(0.15, 0.57), $P<0.000$] and the duration of mechanical ventilation [MD=-4.91, 95% CI(-6.99, -2.84), $P<0.000$], while increased arterial $p_{bt}(O_2)$ [MD=11.06, 95% CI(8.95, 13.18), $P<0.000$] and PaO_2/FiO_2 [MD=28.55, 95% CI(22.82, 34.47), $P<0.000$]; besides, the effective rate of therapy had been improved [OR=1.71, 95% CI(1.05, 2.80), $P=0.03$]. CONCLUSIONS: Large-dose ambroxol hydrochloride plays an positive role in lung protection. However, due to methodology limitations of the included trials, large-scale, multiple-center and prospective RCT are required.

KEYWORDS Ambroxol hydrochloride; Lung; Protection; Meta-analysis; RCT

- 2007, 22(3):237.
- [5] Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9 572):1 519.
- [6] Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al.* Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24):2 472.
- [7] Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(9):820.
- [8] Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B[J]. *Crit Care*, 2009, 13(5):R159.
- [9] Cornely OA, Marty FM, Stucker F, *et al.* Efficacy and safety of micafungin for treatment of serious Candida infections in patients with or without malignant disease[J]. *Mycoses*, 2011, 54(6):e838.
- [10] Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in Newborn Infants [J]. *J Trop Pediatr*, 2012, 58(1):25.

* 主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。电话:020-34403511。E-mail:Panzen1506@tom.com

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2014-07-07)