

新型抗血小板聚集药物——替格瑞洛的研究进展

孙秀波^{1,2*}, 付春毅³, 张亚同¹, 刘 蕾^{1#}(1.卫生部北京医院药学部,北京 100730;2.北京大学医学部药学院药事管理与临床药学系,北京 100191;3.卫生部北京医院急诊科,北京 100730)

中图分类号 R973;R541.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-2010-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.45

摘要 目的:为临床合理使用抗血小板聚集药物替格瑞洛提供参考。方法:归纳和整理近几年国内外有关替格瑞洛的文献报道和临床研究,对替格瑞洛药动学、药效学、安全性等方面的研究进展进行综述。结果:替格瑞洛为新型环戊基三唑嘧啶类药物,通过可逆性与血小板表面P2Y₁₂受体结合抑制其与二磷酸腺苷结合,发挥抗血小板聚集作用。与氯吡格雷相比,具有起效迅速、停药后血小板功能恢复较快、有效降低心血管不良事件的发生等优势,同时不增加严重出血风险,具有很好的耐受性与安全性,且具有长期成本-效果优势。结论:替格瑞洛是一个很有潜力的新型血小板表面P2Y₁₂受体拮抗药,在急性冠脉综合征治疗中优于氯吡格雷。

关键词 替格瑞洛;抗血小板聚集药物;氯吡格雷;环戊基三唑嘧啶类

- [7] 王建祥,黄晓军,吴德沛,等.中国15家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J].中华血液学杂志,2009,30(11):721.
- [8] Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Excellent outcomes at 3 years with nilotinib 800 mg daily in early chronic phase, Philadelphia chronic myeloid leukemia (CML): results of a phase 2 GIMEMA CML WP clinical trial[J]. *Blood*, 2010, 116(3):8 359.
- [9] Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(24):4 933.
- [10] Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):398.
- [11] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5):2 251.
- [12] Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9):841.
- [13] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs. imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5):2 197.
- [14] Timothy P, Saglio HG, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib[J]. *Blood*, 2014, 123(6):1 353.
- [15] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24):2 260.
- [16] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. *Blood*, 2012, 119(5):1 123.
- [17] Jabbour E, Kantarjian H, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION)[J]. *Blood*, 2014, 123(4):494.
- [18] Radich JP, Kopecky KJ, Kamel-Reid S, et al. A randomized phase II trial of dasatinib 100 mg vs. imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): the S0325 Intergroup trial[J]. *Blood*, 2010, 116(3):6.
- [19] Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2012, 120(19):3 898.
- [20] Rousselot P, Bouchet S, Etienne G, et al. Early cytogenetic and molecular responses and pharmacokinetic of dasatinib as first line therapy in newly diagnosed chronic phase CML patients: first analysis of the OPTIM dasatinib trail [J]. *Haematologica*, 2010, 95(6):1 139.
- [21] Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Rajyalakshmi L, et al. Efficacy of frontline nilotinib therapy in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome (Ph)-positive chronic myeloid leukemia in early chronic phase (CML-CP)[J]. *Blood*, 2011, 118(2):454.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0431-84995521。E-mail:2269085488@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物分析、临床药学、药事管理。电话:010-85133630。E-mail:liuleibjyy@126.com

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2014-10-12)

(编辑:陶婷婷)

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是由于粥样硬化的冠状动脉内斑块破裂引发血栓形成的临床综合征,近年来已成为我国主要的死亡疾病之一^[1],所以对ACS治疗刻不容缓,其中抗血小板治疗尤为重要^[2]。目前,临床上常使用阿司匹林(Aspirin)和氯吡格雷(Clopidogrel)联合抗血小板治疗。氯吡格雷是血小板表面P2Y₁₂受体拮抗药,为前体药物,需要在肝脏代谢为活性产物——硫醇衍生物发挥作用,所以起效缓慢^[3-4]。患者停用氯吡格雷后血小板功能恢复时间较长,部分用药后出现氯吡格雷低抗^[5],增加了经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后血栓形成风险。

替格瑞洛(Ticagrelor)是一类新型环戊基三唑嘧啶类抗血小板聚集药物,2010年在欧洲上市,2012年11月在我国上市,同年我国PCI指南也将其列为抗血小板治疗药物之一,目前已成为国外许多ACS治疗指南推荐的抗血小板治疗用药^[6]。本文归纳和整理了近几年国内外有关替格瑞洛的文献报道和临床研究,对其药动学、安全性等方面的研究进行综述。

1 结构及作用特点

替格瑞洛(商品名:倍林达,批准文号:H20120486,规格:90 mg)是环戊基三唑嘧啶类药物,为血小板表面P2Y₁₂受体拮抗药,通过可逆性与该受体结合,发挥抗血小板聚集作用^[4]。化学名为(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基]-5-丙硫基-3*H*-1,2,3-三唑基[4,5-*d*]嘧啶-3-基]-5-(2-羟乙氧基)环戊烷-1,2-二醇,分子式为C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S^[7]。化学结构见图1。

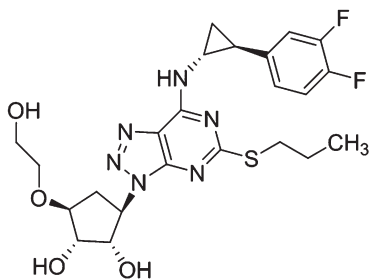


图1 替格瑞洛的化学结构

Fig 1 Chemical structure of Ticagrelor

2 药动学

替格瑞洛目前已在稳定型冠心病患者、ACS患者及健康人群中进行了药动学研究。结果表明,该药物及其活性代谢产物AR-C124910XX均具有线性药动学特点^[8]。

2.1 吸收

替格瑞洛90 mg, bid,口服后可迅速被吸收,达峰时间(t_{max})为2 h;而对于未曾服用过氯吡格雷的ACS患者, t_{max} 为3 h。该药物半衰期($t_{1/2}$)为7~12 h,平均生物利用度约为36%^[2,9]。研究显示,高脂饮食可使替格瑞洛曲线下面积(Area under the curve, AUC)增加21%,而不影响峰浓度(c_{max});但可使AR-C124910XX的 c_{max} 降低22%,却不影响其AUC^[7]。食物并不影响替格瑞洛的吸收,所以该药物饭前、饭后均可服用。

2.2 分布

研究显示,替格瑞洛及AR-C124910XX主要分布于血液

中,该药物稳态分布容积约为87.5 L,不受患者性别和年龄影响,其与入血浆蛋白结合率超过99%^[7,9]。

2.3 代谢

Teng R等^[10]研究表明,替格瑞洛在肝脏可代谢为10多种产物,主要代谢产物为AR-C124910XX及少数的AR-C133913XX等,其中约有30%~40%的药物代谢为AR-C124910XX。研究中还发现,替格瑞洛主要经过CYP3A4和CYP3A5代谢,其中AR-C124910XX由CYP3A4和CYP3A5代谢形成,而AR-C133913XX则主要由CYP3A4介导形成,且AR-C124910XX活性较高。替格瑞洛可能与CYP3A抑制剂或诱导剂之间存在相互作用,所以患者在服用替格瑞洛的过程中尽量避免服用酮康唑等CYP3A强抑制剂及利福平等CYP3A强诱导剂。

2.4 排泄

Teng R等^[10]研究显示,当受试者服用¹⁴C标记的替格瑞洛后,可在其尿液与粪便中检测出放射性物质占总放射性物质的比例分别为22.70%和54.80%,粪便中原形药物及AR-C124910XX所占比例分别为27.09%和21.73%。该结果说明替格瑞洛及AR-C124910XX主要经粪便排出体外,所以轻度肾损伤的患者无需调整剂量^[11]。

2.5 特殊人群

Teng R等^[12]研究显示,ACS老年患者(年龄>75岁)相比于年轻患者(年龄<45岁),替格瑞洛原药及AR-C124910XX的AUC和 c_{max} 约增加20%,同时男性患者AUC和 c_{max} 分别比女性患者低37%和52%。上述的这些差异并无显著的临床意义,所以无需根据患者的年龄和性别调整药物的使用剂量。严重肾损害(肌酐清除率<30 ml/min)和轻微肝损害患者也无需调整剂量^[9]。

3 药效学

3.1 非临床研究

3.1.1 与P2Y₁₂受体结合 临床前研究显示,替格瑞洛为活性物质,可以有效、可逆地与P2Y₁₂受体结合,发挥抗血小板聚集作用;AR-C124910XX也可以与P2Y₁₂受体结合,抑制血小板聚集。最近的小鼠流式细胞术研究显示,替格瑞洛单剂40 mg/kg相比于氯吡格雷1200 mg/kg可有效降低血栓形成^[13]。有研究者通过在中国仓鼠的卵细胞表达人的P2Y₁₂受体,得出该药物与P2Y₁₂受体的结合时间为3.8 min,解离时间为13.5 min,证明其起效迅速^[6]。

3.1.2 其他作用 Höberg C等^[14]研究显示,血管平滑肌细胞中存在P2Y₁₂受体,在鼠和人的模型研究中发现替格瑞洛可以与该受体结合,减少血管痉挛,增加心肌灌注。Wang K等^[15]通过对犬的血栓模型研究显示,替格瑞洛可以延长灌注时间,减小心脏梗阻面积。此外,替格瑞洛可以抑制红细胞对腺苷的摄取,增强冠脉血流,预防心脏不良事件发生^[16]。

3.2 临床研究

3.2.1 抗血小板聚集作用 ①起效迅速:替格瑞洛不同于氯吡格雷,不需要代谢酶活化,所以起效迅速,通过与血小板表面的P2Y₁₂受体可逆性结合抑制血小板聚集^[9]。Toma N等^[17]研究显示,替格瑞洛180 mg(90 mg, bid)负荷剂量起效速度比氯吡格雷600 mg(75 mg, qd)负荷剂量更快,其中替格瑞洛组用药

2 h后血小板聚集抑制作用(Inhibition of platelet aggregation, IPA)达峰值,且作用明显强于氯吡格雷(88% vs. 38%, $P < 0.0001$)。②作用强且停药后血小板功能可较快恢复:ONSET/OFFSET^[2]研究显示,替格瑞洛相比于氯吡格雷抗血小板作用更强($P < 0.01$),停药后血小板功能恢复更快。Storey RF等^[18]研究显示,使用替格瑞洛3~5 d的IPA相当于使用氯吡格雷5~7 d的效果。杨晓伟等^[19]以159例成功完成PCI的ACS患者为研究对象,结果表明,替格瑞洛组IPA显著高于氯吡格雷组($P < 0.001$),对氯吡格雷抵抗的患者服用替格瑞洛具有很好的作用。

3.2.2 有效降低心血管不良事件发生 杨晓伟等^[19]研究显示,替格瑞洛可以有效降低心血管不良事件(Main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)发生,同时不增加严重出血风险,且不良反应发生率较低,具有很好的耐受性和安全性。一项来源于43个国家18 624例ACS患者的临床研究(PLATO)显示,替格瑞洛相比于氯吡格雷可以显著降低MACCE(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中)复合终点死亡的发生率(9.8 vs. 11.7%, HR=0.84, 95%CI:0.77~0.92; $P < 0.001$)^[20]。杨晓伟等^[19]研究显示,PCI术后6个月内替格瑞洛组患者MACCE发生率显著低于氯吡格雷组($P = 0.042$)。朱永宏等^[21]研究显示,替格瑞洛可以有效预防ACS患者PCI术后MACCE的发生,与PLATO研究结果一致,同时患者PCI术前短时间内服用该药物可以显著降低无复流及慢血流的发生,利于改善术后生存质量。

4 不良反应

4.1 出血

替格瑞洛常见的不良反应为出血,包括皮下出血、消化道出血以及鼻出血等,多为轻至中度,多数患者可以耐受^[7]。研究显示,替格瑞洛与氯吡格雷相比,主要出血发生率差异无统计学意义(11.6% vs. 11.2%; $P = 0.43$),但替格瑞洛组颅内出血发生率较高(0.3% vs. 0.2%; $P = 0.06$)^[22];冠状动脉旁路移植术(Coronary artery bypass grafting, CABG)相关出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),但替格瑞洛组非CABG相关出血发生率更高(4.5% vs. 3.8%; $P = 0.02$)^[23]。

4.2 呼吸困难

据报道,替格瑞洛可引起呼吸困难,多为轻至中度,约30%的患者可在1周内自行缓解^[24]。替格瑞洛相比于氯吡格雷的呼吸困难发生率更高(13.8% vs. 7.8%, $P < 0.01$),但替格瑞洛组患者症状较轻,且肺功能未见异常,故仅有0.9%的患者停止用药。然而对于哮喘和慢性阻塞性肺病的患者,使用替格瑞洛后呼吸困难发生率更高,所以该药物应慎用上述患者^[9]。

4.3 心律失常

替格瑞洛可引起缓慢性心律失常,但症状较轻、时间短暂且多发生于夜间,多数患者并未有心动过缓的表现。Scirica BM等^[25]以2 908例ACS患者为研究对象,通过分析心电图可知,用药1周内,替格瑞洛组与氯吡格雷组患者窦性心律超过3 s的发生率存在差异(5.8% vs. 3.6%, $P = 0.006$);用药1个月后,两组间差异无统计学意义(2.1% vs. 1.7%, $P > 0.05$)。

4.4 其他

Cheng JW等^[26]研究显示,少数患者服用替格瑞洛后出现头痛、恶心等症状,发生率均不超过6.5%;研究中还发现氯吡格雷导致男子乳腺增生发生率低于替格瑞洛(0.05% vs. 0.23%, $P < 0.05$)。替格瑞洛还可使患者肌酐及尿酸水平升高,但发生率较低。

5 经济性

通过对来源于瑞士、波兰、巴西等多国替格瑞洛的经济学研究进行分析得知,替格瑞洛相比于氯吡格雷在治疗ACS方面,每延长一个生活质量调整年(Quality adjusted life years, QALY),花费明显低于传统成本-效果阈值^[27]。何江江等^[1]以上海市18 624例ACS患者为研究对象进行经济学评价也得出同样结论,所以替格瑞洛具有长期成本-效果优势。

6 结语

综合国内外相关研究显示,替格瑞洛是一个很有潜力的新型血小板表面P2Y₁₂受体拮抗药,在ACS治疗中优于氯吡格雷。原因在于:(1)该药物无需肝脏代谢即可发挥抗血小板作用,起效迅速。(2)由于其原型药物及活性代谢产物均具有活性,故作用强效。近年来PLATO研究及国外许多研究均证明替格瑞洛抗血小板作用强于氯吡格雷,更适用于氯吡格雷抵抗的患者;同时替格瑞洛还可以显著降低心肌梗死、脑卒中等心血管不良事件的发生。(3)替格瑞洛因与P2Y₁₂受体可逆性结合,故停药后血小板功能可较快恢复,虽有出血报道,但多数患者症状较轻,可以很好耐受;替格瑞洛也可引起呼吸困难和心律失常等,但发生率较低。(4)替格瑞洛主要经粪便排泄,故可用于肾功能损害者。总之,替格瑞洛具有较好的耐受性和安全性,所以多国指南已将其推荐为抗血小板治疗药物,具有广阔的市场前景。

目前,对于替格瑞洛的研究仍存在一定局限性:(1)近几年国外虽有许多关于该药物临床研究的报道,但多是对PLATO研究进行综述和分析,新型临床研究较少;(2)对于该药物药效学和临床使用阐述较多,而对于不良反应的分析较少,尤其是个案报道少见,更未见对不良反应的发生机制进行详细说明;(3)该药物经济学研究较少;(4)该药物在亚洲人群临床研究较少。因此,我国还应继续对其有效性和安全性进行深入研究和系统评价,以为有效抗血小板治疗奠定基础。

参考文献

- [1] 何江江,张崖冰,高润霖,等.替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合症的药物经济学分析[J].中国药物经济学, 2013(3):27.
- [2] Komosa A, Lesiak M, Siniawski A, et al. Significance of antiplatelet therapy in emergency myocardial infarction treatment[J]. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*, 2014, 10(1):32.
- [3] Leonardi S, Camporotondo R, De Ferrari G, et al. Efficacy versus safety: the dilemma of using novel platelet inhibitors for the treatment of patients with ischemic stroke and coronary artery disease[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10:321.

- [4] Navarese EP, Buffon A, Kozinski M, *et al.* A critical overview on ticagrelor in acute coronary syndromes[J]. *QJM*, 2013, 106(2): 105.
- [5] Sinhal AR, Aylward PE. New antiplatelet agents and the role of platelet function testing in acute coronary syndromes[J]. *Clin Ther*, 2013, 35(8): 1 064.
- [6] 李慕鹏, 熊艳, 陈小平. 抗血小板药物替格瑞洛药代药效动力学及遗传药理学研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(2): 214.
- [7] Wijeyeratne YD, Joshi R, Heptinstall S. Ticagrelor: a P2Y12 antagonist for use in acute coronary syndromes[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5(3): 257.
- [8] 王仙, 朱慧娟, 胡燕, 等. 抗血小板聚集新药: 替格瑞洛[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(11): 900.
- [9] Htun WW, Steinhubl SR. Ticagrelor: the first novel reversible P2Y (12) inhibitor[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(2): 237.
- [10] Teng R, Oliver S, Hayes MA, *et al.* Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9): 1 514.
- [11] Tan GM, Lam YY, Yan BP. Novel Platelet ADP P2Y12 inhibitors in the treatment of acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(4): 167.
- [12] Teng R, Mitchell P, Butler K. Effect of age and gender on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single ticagrelor dose in healthy individuals[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(8): 1 175.
- [13] Kuijpers MJ, Megens RT, Nikookhesal E, *et al.* Role of newly formed platelets in thrombus formation in rat after clopidogrel treatment: comparison to the reversible binding P2Y(1)(2) antagonist ticagrelor[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(6): 1 179.
- [14] Högberg C, Svensson H, Gustafsson R, *et al.* The reversible oral P2Y12 antagonist AZD6140 inhibits ADP-induced contractions in murine and human vasculature[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2): 187.
- [15] Wang K, Zhou X, Huang Y, *et al.* Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 609.
- [16] Serebruany VL. Adenosine release: a potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATElet inhibition and clinical outcomes trial?[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(1): 1.
- [17] Toma N. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET study[J]. *Maedica (Buchar)*, 2010, 5(1): 75.
- [18] Storey RF, Bliden KP, Ecob R, *et al.* Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9): 1 730.
- [19] 杨晓伟, 张君毅, 易甫, 等. 替格瑞洛对急性冠状动脉综合征择期介入治疗患者近中期疗效观察[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(19): 8 696.
- [20] DiNicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4 076.
- [21] 朱永宏, 贾国良, 周妙, 等. 替格瑞洛治疗 41 例急性冠状动脉综合征患者的临床疗效[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 21(6): 374.
- [22] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al.* Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1 188.
- [23] Becker RC, Bassand JP, Budaj A, *et al.* Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2 933.
- [24] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, *et al.* Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) pulmonary function substudy)[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1 542.
- [25] Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, *et al.* The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19): 1 908.
- [26] Cheng JW. Ticagrelor: oral reversible P2Y (12) receptor antagonist for the management of acute coronary syndromes[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6): 1 209.
- [27] Henriksson M, Janzon M. Cost-effectiveness of ticagrelor in acute coronary syndromes[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2013, 13(1): 9.

(收稿日期: 2014-06-07 修回日期: 2014-07-30)

(编辑: 钟秋月)