

系统评价 DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000371

万古霉素在肥胖人群与正常人群中药动学参数的系统评价

蒙 龙¹,李 娟¹,龙 锐¹,贾运涛²

(1. 重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属儿童医院药剂科,重庆 400014)

【摘要】目的:通过 Meta 分析比较万古霉素在肥胖人群和非肥胖正常人群中的药代动力学特点。**方法:**在 Medline、Scien-
cedirect、Cochrane、CEPS、CETD、CNKI、万方数据库系统搜索相关文献。采用 RevMan4.2 软件对其统计分析。**结果:**总计 5 篇研究被
纳入分析。Meta 结果表明:肥胖人群的王古霉素清除率(clearance,CL),稳态表观分布容积(volume of distribution at steady state,
Vdss)比正常人群更高。清除率与理想体质量的比值(clearance/ideal body weight,CL/IBW)以及分布容积与理想体质量的比值
(volume of distribution/ideal body weight,Vd/IBW)在肥胖人群中更高。但是,清除率与总体质量的比值(clearance/total body weight,
CL/TBW)在 2 组中没有差异。**结论:**虽然肥胖人群的王古霉素 CL 和 Vdss 比正常人群更高,但是 2 组中的 CL/TBW 没有差异。

【关键词】肥胖;万古霉素;Meta 分析;药动学**【中图分类号】**R978.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-01-22Pharmacokinetic parameters of vancomycin in obese and normal population:
a systematic reviewMeng Long¹, Li Juan¹, Long Rui¹, Jia Yuntao²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Pharmacy, the Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the pharmacokinetic characteristics between obese and normal patients. **Methods:** The databases of
Medline, Scien-
cedirect, Cochrane, CEPS, CETD, CNKI and WanFang were systematically searched. RevMan4.2 was used for meta-
analysis. **Results:** A total of 5 researches were included in the research. Meta analysis showed that vancomycin clearance (CL) and
distribution volume at steady state (Vdss) were significantly higher in obese population than in normal population. Obese population
had higher CL/IBW and Vd/IBW. However, there was no significant difference in CL/TBW between the two groups. **Conclusion:** CL
and Vdss are significantly higher in obese population, but CL/TBW is similar in the two groups.

【Key words】obesity; vancomycin; Meta analysis; pharmacokinetics

万古霉素是对抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及表皮葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)的一线药物。WHO 估计 2008 年全球有 15 亿超重成年人^[1]。近年来超重和肥胖在全世界的发生率逐渐上升,万古霉素在肥胖人群中的使用量也在增加。美国感染病学会、美国药师学会、感染病药师学会共同推荐的万古霉素治疗指南^[2]建议采用 15~20 mg/L 的谷浓度用于治疗严重 MRSA 感染(例如菌血症,肺炎,感染性心内膜炎等)。过低的万古霉素谷浓度的可能会造成治疗失败,而过高

的浓度容易发生不良反应(肾毒性等)。为了使万古霉素在肥胖人群中能更加准确迅速地达到目标血药浓度,就必须了解其在肥胖人群的药代动力学特点。鉴于目前评价万古霉素在肥胖人群的药动学的研究很少,本文通过 Meta 分析的方法比较肥胖人群和正常人群的王古霉素药动学参数,为临床个体化用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 纳入标准

1.1.1.1 研究类型 纳入文献为国内外发表的评价比较万古霉素在肥胖人群和非肥胖正常人群的药代动力学研究(回顾性研究或前瞻性研究)。

1.1.1.2 研究对象 肝肾功能正常的肥胖成年人和非肥胖

作者介绍:蒙 龙,Email:Cpu0641022@sina.com,

研究方向:药代动力学。

通信作者:贾运涛,Email:jiayuntao@mail.tom.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150209.1118.025.html

(2014-07-15)

成年人。性别、用药目的、剂量疗程不限。肥胖的标准为体质指数(body mass index, BMI) $>25 \text{ kg/m}^2$ 或总体质量/理想体质量的比值(total body weight/ideal body weight, TBW/IBW) $>130\%$ 。

1.1.1.3 干预措施 根据患者体重将患者分为肥胖组与非肥胖正常组,分别静脉滴注给予万古霉素后,测量患者血药浓度值,根据血药浓度值通过房室模型计算 2 组人群中的万古霉素药代动力学参数并进行比较。患者使用万古霉素的常用剂量,即 $10\sim 20 \text{ mg/kg}$ 次或 $0.5\sim 2.0 \text{ g/次}$,静滴时间大于 60 min 。

1.1.1.4 测量指标 万古霉素药代动力学参数。因万古霉素静脉滴注的药动学过程主要为一室模型、二室模型,其最直接的药效学指标是药时曲线下面积/最小抑菌浓度(Area under the curve/minimum inhibitory concentration, AUC/MIC),其中 $\text{AUC}=\text{剂量}/\text{清除率}(\text{clearance, CL})$,且清除率=消除速率常数(K)×稳态表观分布容积(volume of distribution at steady state, Vdss),故本研究主要评价的万古霉素的药代动力学指标为 CL、Vdss。其他的次要评价指标有:万古霉素清除率与患者总体质量的比值(clearance/total body weight, CL/TBW),清除率与患者理想体质量的比值(clearance/ideal body weight, CL/IBW),万古霉素分布容积与患者总体质量的比值(volume of distribution/total body weight, Vd/TBW),分布容积与患者理想体质量的比值(volume of distribution/ideal body weight, Vd/IBW),一房室模型中的药物半衰期($t_{1/2}$)。

1.1.2 排除标准 动物、非成年人群的药动实验,群体药代动力学研究,非直接比较 2 组人群药代动力学参数的研究和病例报告等。

1.2 文献检索

在万方数据库、中国知网全文数据库、Medline、Sciencedirect、Cochrane、CEPS、CETD 数据库中搜索相关研究。中文检索词为:“万古霉素”、“药代动力学”、“药动学”、“肥胖”、“体重”、“正常”;英文检索词为:“vancomycin”、“pharmacokinetics”、“pharmacokinetic”、“obesity”、“obese”、“overweight”、“weight”、“normal”。并且通过相关综述和合格的临床研究的参考文献进行追溯以寻找有效的研究。所有检索截止日期为 2013 年 9 月。检索文献语种为英文、中文。

1.3 资料提取与文献质量评价

2 位评价者首先独立地阅读文章题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究,对可能符合纳入标准的研究则阅读全文,确定是否最终纳入。若有不同意见经讨论或咨询第三方解决。根据制定的调查表和需要收集的内容,从纳入的原始文献中提取有关的数据资料。提取各研究中的各组患者例数、测量指标的均数及标准差等数据。纳入研究采用 Cochrane 系统评价员手册建议的方法学质量标准评价。非随机对照试验研究的质量评价包括:分组方法、盲法(测量结局时是否采用盲法)、将所有研究的病例纳入分析(是否采用意向性分析)、研究基线(研究对象基线资料描述情况,有无均衡性检验)等。

1.4 统计学方法

采用由 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 软件对纳入的研究进行 Meta 分析。文献之间异质性分析采用卡方检

验,根据 Cochrane 协作网的建议以 $P<0.1$ 或 $P>50\%$ 为判断研究间是否存在异质性的标准^[9]。若研究间不存在异质性,则采用固定效应模型。若存在异质性,则通过敏感性分析或亚组分析找出异质性可能的来源,并采用随机效应模型进行 Meta 分析,若异质性过大或无法解释异质性来源时,则进行描述性分析。对计量资料采用加权均数差值(weighted mean difference, WMD)或标化均数差值(standardized mean difference, SMD)作为效应尺度。上述结果均用 95%置信区间(confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 检索结果及文献一般情况

检索流程见图 1,通过检索最终得到有效文献 5 篇。样本量为 $10\sim 667$ 人。所有文献均采用万古霉素间歇(Intermittent)静脉滴注给药。4 篇研究通过回顾性收集万古霉素常规血药浓度监测结果来分析万古霉素的浓度-时间分布规律,而 1 篇研究通过单次给药后药代动力学研究来计算万古霉素的浓度-时间分布规律。5 篇研究中有 1 篇研究的研究对象是黄种人,其他的为白种人。有 3 篇研究采用一房室模型描述万古霉素药代学特征,另外分别有 1 篇文献采用二房室模型和三房室模型描述。3 篇研究采用荧光偏振免疫分析仪(TDx;美国 Abbott 公司)进行血药浓度测定,1 篇研究的检测方法为放射免疫测定法,1 篇文献未提及。纳入 Meta 分析的文献基本情况、肥胖组与正常组的药代动力学参数分别见表 1、表 2。文献质量评价中的分组方法均为医生分组,盲法均为单盲,研究无退出、失访患者,意向性分析均未知,基线均相似($P>0.05$)。

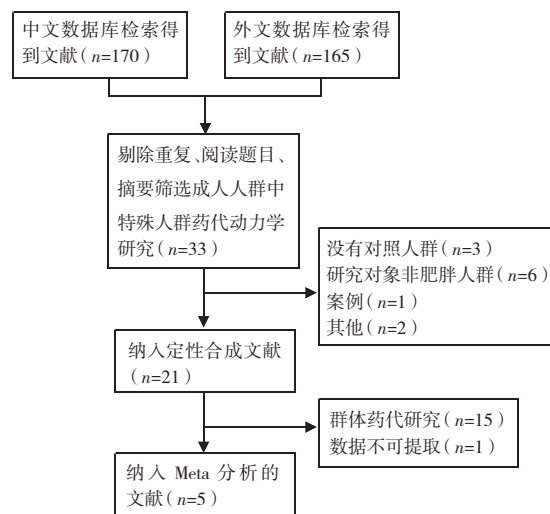


图 1 文献检索流程

Fig.1 Process of literature screening

2.2 主要药代动力学指标评价结果

一共有 4 个研究^[4-7]分析了肥胖对万古霉素 CL 的影响($n=837$),各文献间存在异质性,采用随机效应模型,Meta 分析结果显示肥胖组的 CL 相对于正常组明显提高(WMD=

表 1 纳入 Meta 分析的文献基本情况
Tab.1 General conditions of the selected studies

纳入文献	研究人数 (男性)		平均年龄 (岁)		平均体质量 (kg)		平均理想 体质量(kg)		平均肌酐清除率 (ml/min, $\bar{x} \pm s$)		万古剂量/ 靶浓度	肥胖组 定义
	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组		
Bauer 1998 ^[4]	24(14)	24(14)	41	40	165	68	63	64	209 ± 35	110 ± 17	NS/达到峰浓度 (25~35 mg/L), 谷浓度(5~10 mg/L)	体质量 >190% IBW
Blouin 1982 ^[5]	6(2)	4(4)	31	27	166	75	64	73	180 ± 44	138 ± 28	1 g 单剂量静滴 /NS	体质量 >190% IBW
Yeh 2010 ^[6]	50(33)	62(48)	55	54	82	59	57	59			NS/达到峰浓度 (20~40 mg/L), 谷浓度(5~15 mg/L)	BMI >27kg/m ²
Ducharme 1994 ^[7]	108(NS)	559(NS)	50	43	94	70	59	69	60 ± 32	85 ± 34		体质量 >130% IBW
Vance 1993 ^[8]	75(NS)	146(NS)	58	50							NS/达到峰浓度 (30~40 mg/L), 谷浓度(5~10 mg/L)	体质量 >130% IBW

注: NS, 该文献未提供相关数据

表 2 肥胖组与正常组的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Pharmacokinetic parameters of obese and normal population ($\bar{x} \pm s$)

纳入文献	房室 模型	CL (L/h)		CL/TBW [L/(h·kg)]		CL/IBW [L/(h·kg)]		Vdss (L)		Vd/TBW (L/kg)		Vd/IBW (L/kg)		t _{1/2} (h)	
		肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组	肥胖组	正常组
Bauer 1998 ^[4]	一房室	197.0 ± 77.0	77.0 ± 22.0	1.20 ± 0.20	1.10 ± 0.30	3.10 ± 0.70	1.00 ± 0.40	52.0 ± 13.00	46.0 ± 16.00	0.32 ± 0.05	0.68 ± 0.24	0.83 ± 0.08	0.64 ± 0.26	3.3 ± 0.8	7.2 ± 2.2
Blouin 1982 ^[5]	三房室	187.5 ± 64.7	80.8 ± 11.3	1.11 ± 0.16	1.09 ± 0.07	2.90 ± 0.61	1.11 ± 0.11	43.0 ± 9.90	29.1 ± 3.60						
Yeh 2010 ^[6]	一房室	72.8 ± 22.6	65.2 ± 21.7					55.3 ± 14.04	47.0 ± 12.72					9.5 ± 3.5	9.0 ± 3.5
Ducharme 1994 ^[7]	一房室	74.4 ± 46.2	81.0 ± 36.7					51.6 ± 19.30	44.4 ± 13.80	0.56 ± 0.19	0.64 ± 0.24	0.89 ± 0.40	0.65 ± 0.24		
Vance 1993 ^[8]	二房室			0.75 ± 0.46	1.04 ± 0.53			96.4 ± 38.11	58.8 ± 23.58						

48.36, 95%CI=12.09~84.64, $P=0.009$)。有 5 个研究^[4-8]分析了肥胖对万古霉素 Vdss 的影响($n=1\ 058$), 各文献间存在异质性, 采用随机效应模型, Meta 分析结果发现肥胖组相对于正常组 Vdss 也明显升高(WMD=14.01, 95%CI=5.32~22.70, $P=0.002$)。

由于各研究间存在异质性, 故通过亚组分析寻找并减少其异质性。5 篇研究的研究对象为肥胖人群中不同亚组人群, Bauer 等^[4]和 Blouin 等^[5]的研究对象为病态肥胖人群(体质量>190%IBW), 其他研究为一般肥胖人群(体质量>130%IBW 或 BMI>27 kg/m²)。故按照各研究中不同的肥胖标准进行亚组分析; 对于 CL, 在病态肥胖人群中的研究之间不存在异质性, 采用固定效应模型, 病态肥胖组的 CL 相对于正常组明显提高(WMD=116.43, 95%CI=89.02~143.84), $P=0.000$), 见图 2; 对于 Vdss, 在病态肥胖人群中的研究之间亦不存在异质性, 采用固定效应模型, 病态肥胖组的 Vdss 相对于正常组明显提高(WMD=9.75, 95%CI=3.78~15.73, $P=0.001$), 见

图 3。

2.3 次要药代动力学指标评价结果

次要药代动力学指标的 Meta 分析结果见表 3。最终分析发现, 正常组和肥胖组的 CL 除以患者体质量(TBW)后得到的 CL/TBW 没有显著性差异, P 值为 0.63, 即通过除以 TBW 能够校正肥胖对 CL 的影响。但由于评价 CL/TBW 的文献间存在异质性, 故对病态肥胖亚组^[4-5]进行 Meta 分析。对于 CL/TBW, 在病态肥胖人群中的研究之间不存在异质性, 使用固定效应模型, 结果表明病态肥胖组的 CL/TBW 相对于正常组没有显著性差异(WMD=0.06, 95%CI=-0.04~0.16, $P=0.25$)。

由于评价 Vd/TBW 和 t_{1/2} 的文献间存在异质性, 分别进行描述性分析:

Ducharme 等^[7]收集了 4 年间 704 名患者血液中的万古霉素稳态峰浓度和谷浓度。符合肥胖标准的患者人数为 108

名,正常体质量人数为 559 名。万古霉素通过荧光偏振免疫分析仪检验。以一房室模型为房室模型,拟合万古霉素药代动力学参数。最终肥胖患者 V_d/TBW 为 $(0.56 \pm 0.19) \text{ L/kg}$,而正常患者 V_d/TBW 为 $(0.64 \pm 0.24) \text{ L/kg}$,2 组无明显差异。

Bauer 等^[4]分别对 24 名病态肥胖患者(平均体质量 165 kg)和正常体质量患者(平均体质量 68 kg)给予静脉滴注万古霉素,达到稳态浓度后,分别使用荧光偏振免疫分析仪测量患者万古霉素峰浓度和谷浓度。以一房室模型为房室模型,拟合万古霉素药代动力学参数。最终病态肥胖患者 V_d/TBW 为 $(0.32 \pm 0.05) \text{ L/kg}$,而正常患者 V_d/TBW 为 $(0.68 \pm 0.24) \text{ L/kg}$,也存在显著性差异。病态肥胖患者的 $t_{1/2}$ 相对正常组明显更短 $[(3.3 \pm 0.8) \text{ h vs. } (7.2 \pm 2.2) \text{ h}]$ 。

Yeh 等^[6]收集了 4 年间 112 名患者血液中的万古霉素稳态峰浓度和谷浓度。其中肥胖组患者 50 名(平均体质量

82 kg),正常人组患者 62 名(平均体质量 59 kg)。以一房室模型为房室模型,拟合万古霉素药代动力学参数。2 组患者的万古霉素 $t_{1/2}$ 没有明显差异 $[(9.5 \pm 3.5) \text{ h vs. } (9.0 \pm 3.5) \text{ h}]$ 。

3 讨论

本研究发现肥胖人群相对正常人群,其 CL 和 V_{dss} 明显升高。这是由于肥胖引起的一系列变化会改变药物在人体内的代谢。肥胖人群的脂肪组织、肌肉组织、结缔组织的含量更高,药物更易于在这些组织中渗透和分布,引起 V_d 的上升^[9]。另外,由于肥胖人群的心输出量和血容量更大,更高的血流量也增加了万古霉素的 V_d 。万古霉素主要通过肾脏

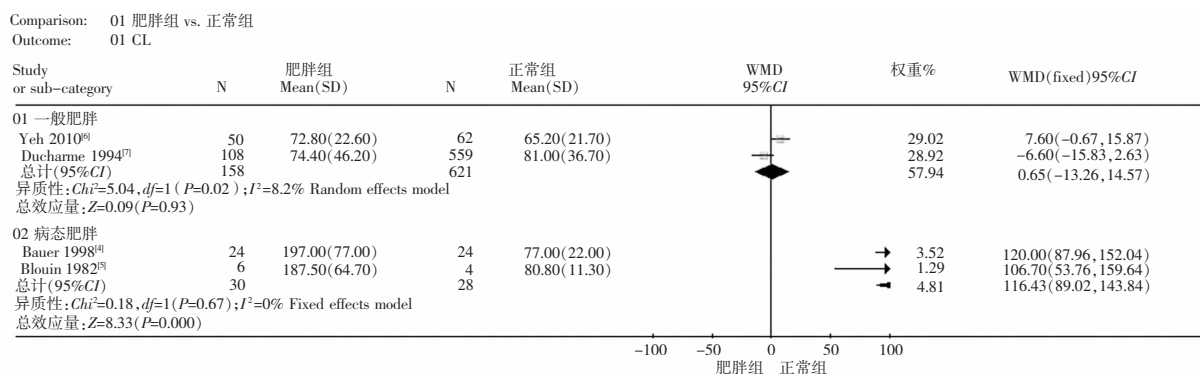


图2 肥胖组与正常组万古霉素 CL 的 Meta 分析森林图

Fig.2 Meta analysis of CL in obese and normal population

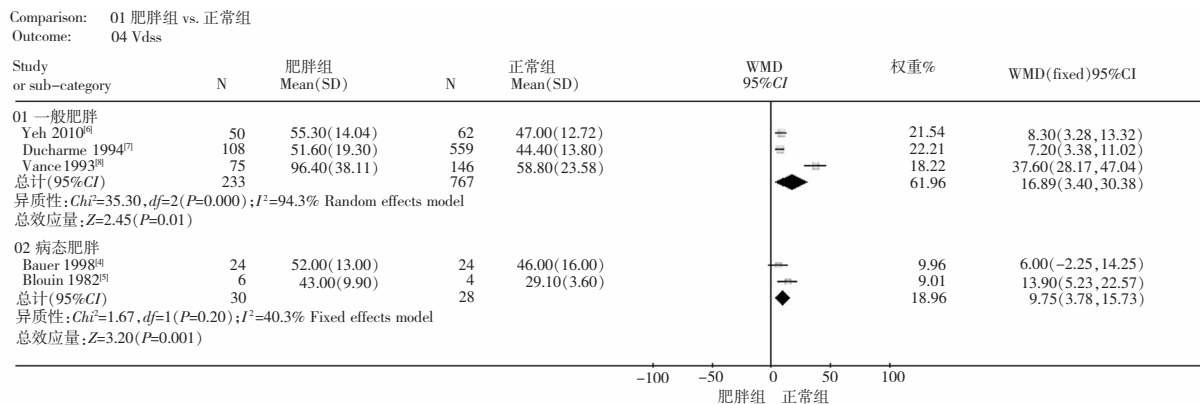


图3 肥胖组与正常组万古霉素 V_{dss} 的 Meta 分析森林图

Fig.3 Meta analysis of V_{dss} in obese and normal population

表3 次要药代动力学指标 Meta 分析结果

Tab.3 Meta analysis of secondary pharmacokinetic parameters

次要药代动力学指标	异质性 (P)	采用模型	WMD	95%CI	P 值
CL/TBW ^[4-5,8]	0.002	随机效应	-0.06	-0.30, 0.18	0.63
CL/IBW ^[4-5]	0.32	固定效应	2.01	1.74, 2.28	0.000
V_d/TBW	0.000				
V_d/IBW ^[4,7]	0.46	固定效应	0.22	0.16, 0.29	0.000
$t_{1/2}$ ^[4,6]	0.000				

排泄出体外,有研究发现,肥胖人群的肾小球滤过率和肾灌注量更大,这会增加万古霉素的排泄^[10]。与此同时,肥胖人群中更大的肾脏体积,肾单位的肥大和更大的肾小球的流体静力压也与该人群中更大的万古霉素 CL 有关^[11]。除此之外,肥胖人群中万古霉素与白蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid glycoprotein)、胆固醇、甘油三酯以及游离脂肪酸的结合与正常人群有差异,但是它们对万古霉素代谢的影响尚有争议^[1]。更高的 CL 意味着万古霉素从更快排泄出体外,而 Vd 的大小决定了药物的负荷和维持剂量,这都表明肥胖患者需要更大的负荷和维持剂量。

大部分研究^[4-5,8]都发现,相比于 IBW, TBW 与 Vd 的线性相关更佳,即随着 TBW 增加,患者的 Vd 逐渐增加,其相关系数(r)最高能达到 0.943^[5]。研究^[4-5,8]同样也发现, TBW 与 CL 存在线性相关,其相关系数(r)最高能达到 0.981^[5]。正是由于 CL 和 Vd 与 TBW 之间存在较好的相关性且一般 CL 或 Vd 根据单位体质量进行换算,因此有研究建议对于肥胖患者可以根据 TBW 使用与正常人相同的单位体质量剂量(15 mg/kg 次左右)^[12]。本系统评价结果也表明正常组和肥胖组患者之间的 CL/TBW 没有显著性差异,提示肥胖患者可以根据患者 TBW 给予剂量。事实上,部分研究也证实了该建议的合理性:在 Bauer 等^[4]的研究中,肥胖组和正常组患者每天分别使用了相似的单位剂量(Dose/TBW)[肥胖组(31.2 ± 6.2) mg/kg vs. 正常组(27.8 ± 8.6) mg/kg]的万古霉素后,达到了相似的峰谷浓度[肥胖组(29.5 ± 2.3) mg/L vs. 正常组(25.8 ± 5.2) mg/L]和谷浓度[肥胖组(9.0 ± 1.7) mg/L vs. 正常组(7.2 ± 1.4) mg/L]。需要注意的是当单次剂量>1 g 时应当延长滴注时间到>1.5~2 h。对于肌酐清除率>60 ml/min 的肥胖患者也可以使用与正常患者相同的给药间隔(8~12 h/次)^[12]。而对于肾功能减退肥胖患者,可酌情减低单次给药剂量或延长给药间隔。除此之外,对于有条件的地区,应当对肥胖患者常规进行治疗药物监测,再通过治疗药物监测调整万古霉素剂量^[12]。

另外,最近的研究还发现,当患者体质量大于 101 kg 时,其发生万古霉素相关的肾毒性风险显著增加^[13]。

本研究纳入的文献数量和质量有限,同时,此次系统评价也存在如下局限性:首先,纳入研究没有统一试验设计方法,万古霉素血药浓度检测手段也不完全相同;其次,纳入研究随访时间和研究人群种族、肾功能间存在一定差异;由于以上原因使各研究的之间存在一定异质性,但是作者通过亚组分

析减低了异质性,且得到了同样的结果。为了更加准确的了解万古霉素在肥胖人群中的药动学特点,还需要高质量、大规模的前瞻性临床研究。基于对目前已经发表的文献的研究,作者发现肥胖人群的 CL 和 Vdss 比正常人群更高,肥胖人群中随着患者体质量 TBW 的增加,万古霉素的 CL 和 Vdss 逐渐增加,并与肥胖之间有较好的相关性。肥胖人群万古霉素的给药剂量与正常人群一样可以按实际体重计算并使用相同的单位体重剂量。

参 考 文 献

- [1] Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients; what we have learned over the past 30 years[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(6): 1305-1310.
- [2] Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients; a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the Society of infectious diseases pharmacists[J]. Clin Biochem Rev, 2010, 31(1): 21-24.
- [3] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [4] Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(8): 621-625.
- [5] Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1982, 21(4): 575-580.
- [6] Yeh CL, Wang HY, Chan A. Retrospective evaluation of vancomycin therapeutic drug monitoring in obese patients in a medical center[J]. The Journal of TAIWAN Pharmacy, 2010, 26(4): 82-92.
- [7] Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population; effect of age, gender, and body weight[J]. Ther Drug Monit, 1994, 16(5): 513-518.
- [8] Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS, et al. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(3): 436-440.
- [9] Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(2): 71-87.
- [10] Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 278(5): F817-F822.
- [11] Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease[J]. Curr Diab Rep, 2007, 7(6): 449-453.
- [12] Bearden DT, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(5): 415-426.
- [13] Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(4): 507-514.

(责任编辑:关蕴良)