

尿路感染及其治疗药物的研究进展

郭薇*, 孙凤军, 邱学文, 夏培元[#](第三军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2441-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.38

摘要 目的:了解尿路感染的病理机制和治疗药物的研究进展,以期为其临床诊断、药物治疗和研发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就尿路感染的类型、病理机制和治疗药物进行归纳和总结。结果与结论:尿路感染主要为尿路致病菌感染,其治疗药物的研究方向主要为以细菌附着、细菌毒素和蛋白酶、铁载体、脲酶、菌毛为靶标的疫苗或小分子药物。以细菌附着为靶标的疫苗可很好地阻断病原体与机体的相互作用,降低尿路感染的发生率;以细菌毒素和蛋白酶为靶标的疫苗的临床疗效仍有待进一步评估;以铁载体为靶标的疫苗可减缓疾病进展和减弱细菌定植;以脲酶为靶标的小分子药物具有一定疗效的同时也存在较严重的副作用;以菌毛为靶标的小分子药物通过阻断尿路感染动物模型的病原体在膀胱上的定植和侵入,能较好并快速地发挥预防和治疗尿路感染的作用。黏附素 FimH 的抗体已进入了 I 期临床试验阶段,但 Pilicides、Mannosides 和靶向于菌毛、铁载体以及其他毒力因素的疫苗等仍处于实验研究或临床前研究阶段。

关键词 尿路感染;尿路致病菌;药物治疗;疫苗研发

由尿路病原菌入侵尿道导致的尿路感染影响了全球超过 1.5 亿人口,其高复发率和日趋严重的抗菌药物抵抗正成为社会公共卫生的重大负担^[1]。2007 年的流行病学调查显示,美国每年约有超过 1 200 万的门诊尿路感染患者,造成每年超过 35 亿美元的经济负担^[2]。尿路感染以其严重的后遗症(包括肾盂肾炎脓毒症、婴幼儿肾损害和早产等)成为威胁新生儿、老年人和妇女等人群健康的主要疾病之一。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟就尿路感染的类型、病理机制和治疗药物进行归纳和总结,以期为其临床诊断、药物治疗和研发提供参考。

1 尿路感染的类型

尿路感染主要分为单纯性尿路感染和复杂性尿路感染。单纯性尿路感染影响的是没有结构性或神经性尿道异常的人群,可依据感染位置分为膀胱炎和肾盂肾炎^[3],其易感因素通常与膀胱炎有关,还包括性别(女性易感)、性活动度、阴道感染、糖尿病、肥胖和遗传易感性等^[2]。复杂性尿路感染主要与影响机体防御和尿道通畅的因素有关,如尿路梗阻、尿潴留引起的神经系统疾病、免疫抑制、肾功能衰竭、肾移植、妊娠、结石和留置导尿管等,其易感因素包括长时间留置导尿管、性别(女性易感)、老年和糖尿病等^[4]。其中,尿路感染约有 70%~80% 由留置导尿管引起,这也是引起尿路感染发病率和病死率持续升高的主要原因,而且是继发性血液感染的常见原因。

2 尿路感染的病理机制

导致尿路感染的细菌主要有革兰氏阳性(G⁺)菌、革

* 主管药师,硕士。研究方向:药理学。电话:023-68765991。E-mail: aiweierjia@outlook.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:药理学。电话:023-68754438。E-mail: py-xia2013@163.com

兰氏阴性(G⁻)菌和部分真菌,最常见的致病菌为尿路致病性大肠杆菌(UPEC)。单纯性尿路感染的致病菌主要为 UPEC、肺炎克雷伯菌、腐生葡萄球菌、粪肠球菌、B 组链球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌和念珠菌等^[2-3];复杂性尿路感染的致病菌主要为 UPEC、肠球菌、肺炎克雷伯菌、念珠菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、绿脓杆菌和 B 组链球菌等^[4]。

尿路感染按感染途径分为上行感染、血行感染、淋巴道感染和直接感染。上行感染为尿路感染的主要途径,由粪源性病原体上行经尿道,借助鞭毛或菌毛定植尿道并迁移至膀胱。多种细菌的黏附素可识别膀胱上皮细胞受体并介导定植进程,例如 UPEC 入侵膀胱上皮细胞,产生毒素、蛋白酶并促进宿主细胞释放营养物质,合成铁载体摄取铁元素。在逃离机体的免疫监视后,尿路病原体甚至可以通过黏附素或菌毛迁移并附着在肾上皮细胞,释放组织损伤毒素,并穿过肾小管上皮屏障入血,引起菌血症^[5]。

UPEC 作为临床常见的条件致病菌,其黏附性纤维也被称作分子伴侣伴随通路(CUP)菌毛^[6]。大肠杆菌的基因组中鉴定出 38 种不同的 CUP 表达区,单一的 UPEC 菌株可表达 12 种不同的 CUP 菌毛^[7]。在小鼠模型中发现, I 型菌毛是支撑 UPEC 定植、入侵并维持其在膀胱中持续感染的必要条件^[8]。I 型菌毛与黏附素 FimH 结合后,可在三维结构上识别糖化的尿空斑蛋白和 $\alpha_1\beta_3$ 整合素,进而定植并入侵伞状细胞^[9],并通过信号转导,激活信号转导分子 Rho GTPases,导致肌动蛋白的重排并促进 UPEC 的内化^[10]。内化后的 UPEC 可部分逃离机体的免疫反应并抵抗抗菌药物的治疗。但在 UPEC 入侵的同时,机体的天然免疫借助尿路上皮 Toll 样受体(TLR)4 信号通路抵御 UPEC 侵入。细菌脂多糖激活 TLR4 通路促进腺苷酸环化酶 3 产生循环性的腺苷酸(cAMP),而

cAMP可促进UPEC囊泡通过胞吐作用进入伞状细胞的顶部质膜。通过逃脱至胞膜中,UPEC可逆转机体的驱逐途径,并迅速增殖,形成一个短暂的生物膜样的胞内细菌群(IBC_s)^[11]。成熟的IBC_s分散并入侵其他细胞,故IBC_s的形成已被用于临床UPEC的分离。这种入侵方式以及IBC_s的形成使得UPEC得以在经历TLR4介导的清除、伞状细胞脱落、排尿和炎症等进程后在尿道上皮细胞上存活下来。在下层的移行上皮细胞中,UPEC还可入侵并形成静止的胞内储备(QIRs),由纤维型肌动蛋白(F-actin)填充在生物膜和内含菌之间。与代谢旺盛的IBC_s相比,QIRs包含4~10个不可复制但可存活数月并可随时重激活导致尿路感染复发的UPEC^[9]。在移行上皮细胞分化为伞状细胞的过程中,可能会有一些其他的信号通路参与,诱导QIRs中的UPEC释放至尿路,但具体的机制仍有待进一步探索。

3 尿路感染的治疗药物

3.1 尿路感染的临床常用药物

临床常用的尿路感染治疗药物为环丙沙星、左氧氟沙星、呋喃妥因、复方磺胺甲噁唑和磷霉素等,这些药存在肌腱断裂、肝毒性、肺毒性、胃肠道反应、皮疹和过敏等不良反应,且存在抗菌药物耐药和较高的复发率。学者们希望寻找到替代现有治疗药物并防止耐药的治疗方案,已开展了多项临床或临床前研究。

3.2 β -内酰胺类抗菌药物和 β -内酰胺酶抑制剂的联合疗法

在尿路感染的药物治疗上,靶向于肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC酶)和 β -内酰胺酶的联合疗法正在进行临床研究^[12]。在体外研究中,这种疗法对碳青霉烯酶抵抗的大肠杆菌有效。临床试验发现,第三代头孢菌素头孢他啶联合 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦对编码超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)和碳青霉烯酶的G⁻菌均有较好的疗效^[13]。但是,鉴于细菌对 β -内酰胺酶抑制剂的抵抗机制尚不明确, β -内酰胺酶和碳青霉烯酶的原体易对该联合疗法产生抵抗。例如,使用 β -内酰胺类抗菌药物和 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂(BAL30072-BAL29880)可有效治疗多种碳青霉烯抵抗的大肠杆菌感染,但表达KPC和一种由质粒介导的 β -内酰胺酶(SHV酶)的肺炎克雷伯菌菌株会对该复合制剂产生抵抗^[14]。因此, β -内酰胺类抗菌药物和 β -内酰胺酶抑制剂的联合用药,应该在了解该菌种具体耐药机制的基础上选择药物。

3.3 在研药物

3.3.1 以细菌附着为靶标的疫苗 尿路感染从尿路病原体(细菌)的附着开始,故以细菌附着为靶标的尿路感染治疗药物的研发成为一个热点。前期靶向菌毛的疫苗研究显示,单纯模拟细菌的菌毛或者将菌毛取出刺激机体,均不能诱导机体对尿路致病菌的免疫反应,针对这一途径的尿路感染的防治较难实现。但以黏附素为靶标的疫苗研发显示,该疫苗可以很好地阻断病原体与机体的相互作用。Langermann S等^[15]有关小鼠和食蟹

猴的尿路感染模型的研究显示,以黏附素PapD-PapG或FimC-FimH分子伴侣黏合物免疫后的个体,其尿路感染的发生率降低。FimC-FimH抗体的有效率在很大程度上取决于阻断FimH在膀胱附着的数量,且抗FimH抗体并不会影响肠道微生物中大肠杆菌的平衡。为了起到更好地激发免疫反应的作用,可对这类疫苗进行结构修饰。例如,将FimH融合至FliC的鞭毛,通过TLR4/MYD88通路激发更持久的急性免疫反应^[16]。于2014年1月开始的一项以评估FimC-FimH抗体有效率的I期临床研究显示,除了对FimC-FimH进行结构修饰外,该抗体使用的免疫佐剂也是合成的单磷酸酯A类似物,可作为提高药效的途径。

3.3.2 以细菌毒素和蛋白酶为靶标的疫苗 O'Hanley P等^[17]的研究采用肾盂肾炎的模型小鼠,其结果显示靶向于UPEC的成孔毒素(A型或 α 型溶血素)的疫苗可以延缓肾损伤的进展,但并不能阻止UPEC在肾内定植;且变形杆菌溶血素(HpmA)的疫苗也不能阻止细菌在尿路感染模型小鼠肾内的定植。但是,靶向于可损伤内皮细胞的细菌毒素(Pta)的疫苗尽管对膀胱的细菌载量并没有影响,但可降低机体的上尿路感染率^[18]。因此,尽管溶血素和蛋白酶可能会为疫苗的研发提供很好的靶点,但是以此研发的疫苗的临床疗效仍有待进一步评估。

3.3.3 以铁载体为靶标的疫苗 铁离子在尿道病原体(细菌)附着和定植中有极重要的作用。膀胱中铁含量极为有限,细菌依靠铁载体进行铁离子的收集以维持对机体的入侵,该病理进程为疫苗的研发提供了一个很好的切入点。在尿路感染的动物模型和女性患者中均发现,铁载体和血红素获取系统的表达都有所升高^[19-21]。这一现象使得靶向铁血吸虫素摄取受体(Ferric yersinia-bactin uptake receptor, FyuA)、血红素获得蛋白(Haem acquisition protein, Hma)、铁摄取转运蛋白受体(iron uptake transport aerobactin receptor, IutA)和铁载体受体离子反应元件A(Siderophore receptor iron-responsive element A, IreA)治疗尿路感染的策略有了理论基础^[21]。靶向FyuA和Hma的疫苗可以阻止肾盂肾炎模型小鼠的疾病进展,而靶向IutA和IreA的疫苗则可以减弱细菌的定植^[21]。这些研究一方面证实了铁载体系统在尿路感染进程中的重要作用,另一方面也反映了这些蛋白在膀胱和肾内的不同作用。

3.3.4 以脲酶为靶标的小分子药物 脲酶在变形杆菌和腐生葡糖球菌的定植和持续感染中起了至关重要的作用。针对多种细菌的脲酶研发出的较多品种的小分子抑制剂,相关研究主要集中在乙酰氧肟酸(Acetohydroxamic acid, AHA)^[22]上。AHA对产脲酶的细菌导致的尿路感染有一定的治疗作用,且于1983年被美国FDA批准用于尿路感染的治疗。随后的研究发现,脲酶抑制剂均存在较严重的副作用。如AHA有致畸性,还会引发心理问题和皮肤黏膜损伤;虽然AHA结构修饰后的化合物也有较好的药理活性,但其严重的副作用仍

无法解决。另一种脲酶抑制剂亚磷酸胺在动物模型上被证明对尿路感染有效,但在人胃酸中的稳定性低,导致其成药性太差。

3.3.5 以菌毛为靶标的小分子药物 以菌毛为靶标的小分子化合物主要为抑制菌毛功能的甘露糖苷类(Mannosides)和抑制菌毛组装的化合物(Pilicides)^[23-24]。Pilicides最早被设计为UPEC I型菌毛的特异性抑制剂,后来也开展了有关Pilicides在其他细菌CUP菌毛上的广谱抑菌作用的研究。单一的大肠菌株可编码16种以上不同的CUP操纵子,故以选择性阻断菌毛组装的抑制剂有广谱抗菌作用。以Pilicides ec240为例,其可阻断I型菌毛、P菌毛和S菌毛的组装,并抑制鞭毛的运动^[25]。而且对肺炎克雷伯菌和流感嗜血杆菌,Pilicides被发现可扰乱CUP菌毛的生物合成。但是,关于Pilicides在单纯尿路感染小鼠模型和留置导尿管所致尿路感染小鼠模型上的药理活性以及其成药性都有待进一步研究。Mannosides是FimH受体的类似物,可高效地阻断FimH与其甘露糖基化的受体结合^[24,26]。Mannosides通过阻断尿路感染动物模型的病原体在膀胱上的定植和侵入,能较好并快速地发挥预防和治疗尿路感染的作用,且其口服生物利用度高,具有较好的应用前景。

4 结语

综上所述,尿路感染治疗药物的研究方向主要为以细菌附着、细菌毒素和蛋白酶、铁载体、脲酶、菌毛为靶标的疫苗或小分子药物。其中,以细菌附着为靶标的疫苗可很好地阻断病原体与机体的相互作用,降低尿路感染的发生率;以细菌毒素和蛋白酶为靶标的疫苗的临床疗效仍有待进一步评估;以铁载体为靶标的疫苗可减缓疾病进展和减弱细菌定植;以脲酶为靶标的小分子药物具有一定疗效的同时也存在较严重的副作用;以菌毛为靶标的小分子药物通过阻断尿路感染动物模型的病原体在膀胱上的定植和侵入,能较好并快速地发挥预防和治疗尿路感染的作用。目前,黏附素FimH的抗体已进入了I期临床试验阶段,但Pilicides、Mannosides和靶向于菌毛、铁载体以及其他毒力因素的疫苗等仍处于实验研究或临床前研究阶段。同时,在疫苗的研发过程中应注意其对正常肠道微生物的影响。后续的研究应重点将基础研究的成果转化至临床试验,探索治疗尿路感染新策略的可行性,以期为其临床研究提供证据。

参考文献

[1] Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges[J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(Suppl 1):S1-S4.

[2] Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1):1-13.

[3] Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection[J]. *Nat Rev Urol*, 2010, 7(8):430-441.

[4] Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2008, 10(6):499-504.

[5] Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(5):269-284.

[6] Waksman G, Hultgren SJ. Structural biology of the chaperone: usher pathway of pilus biogenesis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7(11):765-774.

[7] Wurpel DJ, Beatson SA, Totsika M, et al. Chaperone: usher fimbriae of Escherichia coli[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e52835.

[8] Hadjifrangiskou M, Gu AP, Pinkner JS, et al. Transposon mutagenesis identifies uropathogenic Escherichia coli biofilm factors[J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(22):6195-6205.

[9] Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic Escherichia coli bladder infection[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(3):616-648.

[10] Martinez JJ, Hultgren SJ. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of type 1-piliated uropathogenic Escherichia coli[J]. *Cell Microbiol*, 2002, 4(1):19-28.

[11] Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections[J]. *Science*, 2003, 301(5629):105-107.

[12] Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. *Drugs*, 2013, 73(2):159-177.

[13] Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(8):1825-1831.

[14] Mushtaq S, Woodford N, Hope R, et al. Activity of BAL30072 alone or combined with β -lactamase inhibitors or with meropenem against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and non-fermenters[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(7):1601-1608.

[15] Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, et al. Prevention of mucosal Escherichia coli infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination[J]. *Science*, 1997, 276(5312):607-611.

[16] Savar NS, Jahanian-Najafabadi A, Mahdavi M, et al. In silico and in vivo studies of truncated forms of flagellin (FliC) of enteroaggregative Escherichia coli fused to FimH from uropathogenic Escherichia coli as a vaccine candidate against urinary tract infections[J]. *J Biotechnol*, 2014, 175:31-37.

[17] O'Hanley P, Lalonde G, Ji G. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of piliated digalactoside-binding Escherichia coli in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis[J]. *Infect Immun*, 1991, 59

叶酸代谢相关基因多态性与其个体化补充的研究进展

安妮^{1,2*}, 张阳¹, 宋沧桑^{1,2#} (1.昆明市第一人民医院药学部, 昆明 650000; 2.大理大学药学与化学学院, 云南大理 671000)

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2444-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.39

摘要 目的:了解叶酸代谢相关基因多态性与其个体化补充的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就叶酸代谢通路的相关基因、叶酸与同型半胱氨酸(Hcy)的关系以及叶酸补充等方面的研究进行归纳和总结。结果:叶酸代谢相关基因亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T和蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)A66G与多种疾病的发生存在相关性。Hcy血浆浓度可作为衡量叶酸水平的标准。叶酸缺乏,妊娠期妇女会出现不良妊娠结局,同时导致胚胎时期的神经管缺陷,出生后的脑病,成人期的缺血性脑卒中、痴呆、抑郁症等神经变性疾病和神经精神疾病,甚至影响男性生殖能力;叶酸过量,会掩盖因维生素B₁₂缺乏引起的贫血和神经系统障碍等,并降低体内的自然杀伤细胞数量及机体免疫力。结论:叶酸代谢相关基因多态性导致叶酸血药浓度水平差异较大。通过检测患者叶酸代谢相关基因多态性以及叶酸和Hcy的水平,评估叶酸代谢能力,为患者制订个体化的叶酸补充方案是未来临床的必然发展趋势。

关键词 叶酸;亚甲基四氢叶酸还原酶;蛋氨酸合成酶还原酶;同型半胱氨酸;基因多态性;个体化补充

叶酸代谢酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)和蛋氨酸合成酶(MTR)的基因多态性是影响唇裂、唐氏综合征等疾病发病的重要因素^[1-2]。叶酸代谢基因与某些临床不良事件存在一定的相关性,如不良妊娠事件(复发性流产、低体质量患儿、早产儿和出生缺陷等)、癌症(胃癌、大肠癌和宫颈癌等)、心血管疾病和精神疾病等。但叶酸代谢酶基因的单核苷酸多态性与叶酸水平及不良妊娠事件之间的关系尚不明确。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就叶

酸代谢通路的相关基因、叶酸与同型半胱氨酸(Hcy)的关系以及叶酸补充等方面的研究进行归纳和总结。

1 叶酸代谢通路的相关基因

1.1 MTHFR C677T 基因

MTHFR是叶酸代谢的关键酶,其互补脱氧核糖核酸(cDNA)全长为2.2 kb,位于染色体1P36.3,有11个外显子^[3]。MTHFR在叶酸代谢通路中将5,10-亚甲基四氢叶酸转化为5-亚甲基四氢叶酸,而5-亚甲基四氢叶酸为Hcy转化为蛋氨酸过程中重要的甲基供体,也是叶酸代

- (3):1153-1161.
- [18] Alamuri P, Eaton KA, Himpsl SD, *et al.* Vaccination with proteus toxic agglutinin, a hemolysin-independent cytotoxin in vivo, protects against *Proteus mirabilis* urinary tract infection[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(2):632-641.
- [19] Watts RE, Totsika M, Challinor VL, *et al.* Contribution of siderophore systems to growth and urinary tract colonization of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(1):333-344.
- [20] Himpsl SD, Pearson MM, Arewang CJ, *et al.* Proteobactin and a yersiniabactin-related siderophore mediate iron acquisition in *Proteus mirabilis*[J]. *Mol Microbiol*, 2010, 78(1):138-157.
- [21] Brumbaugh AR, Smith SN, Mobley HL. Immunization with the yersiniabactin receptor, FyuA, protects against pyelonephritis in a murine model of urinary tract infection[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(9):3309-3316.

- [22] Kosikowska P, Berlicki Ł. Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2011, 21(6):945-957.
- [23] Piatek R, Zalewska-Piatek B, Dzierzbicka K, *et al.* Pili-cides inhibit the FGL chaperone/usher assisted biogenesis of the Drfimbrialpolyadhesin from uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *BMC Microbiol*, 2013, doi: 10.1186/1471-2180-13-131.
- [24] Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, *et al.* Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(109):109-115.
- [25] Greene SE, Pinkner JS, Chorell E, *et al.* Pilicide ec240 disrupts virulence circuits in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *M Bio*, 2014, 5(6):e02038.
- [26] Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, *et al.* FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24):8627-8641.

* 硕士研究生。研究方向:药物基因组学。电话:0871-67390624。E-mail:510814074@qq.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物基因组学与临床药学。电话:0871-4184372。E-mail:songcs163@163.com

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-05-09)

(编辑:陶婷婷)