

· 论著 ·

## 临床药师对碳青霉烯类药物使用管理的效果评价

韩芙蓉<sup>a</sup>, 王昕<sup>a</sup>, 孙露<sup>a</sup>, 顾海彤<sup>b</sup>, 赵环宇<sup>a\*</sup>

(首都医科大学附属北京同仁医院 a. 药学部; b. 检验科, 北京 100730)

**【摘要】 目的:** 研究临床药师在碳青霉烯类药物使用管理中的作用, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 回顾性分析首都医科大学附属北京同仁医院 2016 年 8 月至 2018 年 3 月临床药师干预前后急诊科出院患者碳青霉烯类药物的使用情况和细菌耐药情况。**结果:** 碳青霉烯类药物使用率由干预前的 45.1% 降至干预后的 13.4% ( $P < 0.05$ ); 使用强度由干预前的 31.5 降至干预后的 4.8 ( $P < 0.05$ ); 中位人均碳青霉烯类药物用药天数由干预前的 10 d 降至干预后的 7d ( $P < 0.05$ )。越处方权限使用的比例由干预前的 26.0% 降至干预后的 11.4% ( $P < 0.05$ ), 无碳青霉烯类药物使用指征的比例由干预前的 52.7% 降至干预后的 5.7% ( $P < 0.05$ )。微生物检验样本送检率由干预前的 26.7% 提高至干预后的 88.6% ( $P < 0.05$ )。干预前后鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对亚胺培南/西司他丁耐药率的变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 干预前后铜绿假单胞菌对美罗培南耐药率变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 临床药师对碳青霉烯类药物的合理用药干预, 促进了碳青霉烯类药物的临床合理用药。

**【关键词】** 临床药师; 碳青霉烯类药物; 美罗培南; 亚胺培南/西司他丁

**【中图分类号】** R741

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)06-0047-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.012

## Effects of clinical pharmacists intervention on the use of carbapenems

HAN Fu-rong<sup>a</sup>, WANG Xin<sup>a</sup>, SUN Lu<sup>a</sup>, GU Hai-tong<sup>b</sup>, ZHAO Huan-yu<sup>a\*</sup>

(a. Department of pharmacy; b. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the role of clinical pharmacists in the management of clinical use of carbapenems, so as to provide references for their rational use. **Methods:** The use of carbapenems and drug resistance in the Emergency Department of Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from August 2016 to March 2018 were retrospectively analyzed before and after intervention by clinical pharmacists. **Results:** The usage rate of carbapenems decreased from 45.1% to 13.4% ( $P < 0.05$ ). The intensity of usage decreased from 31.5 to 4.8 ( $P < 0.05$ ). The median time of carbapenem use decreased from 10 days to 7 days ( $P < 0.05$ ). The percentage of exceeding authorization use decreased from 26.0% to 11.4% ( $P < 0.05$ ). The percentage of non-indication use of carbapenems decreased from 52.7% to 5.7% ( $P < 0.05$ ). The rate of delivering sample for microbiological examination increased from 26.7% to 88.6% ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in the resistance rates of *acinetobacter baumannii*, *pseudomonas aeruginosa*, *escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* to imipenem/cilastatin before and after intervention ( $P > 0.05$ ). There was no statistical difference in the resistance rate of *pseudomonas aeruginosa* to meropenem before and after intervention ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Intervention by clinical pharmacists can promote the rational drug use of carbapenems.

**【Key words】** clinical pharmacist; carbapenems; meropenem; imipenem/cilastatin

碳青霉烯类药物是具有广谱抗菌活性的非典型 β-内酰胺类抗菌药, 含有独特的碳青霉烯结构, 正

是这个构型特殊的基团, 使碳青霉烯类药物对于包括超广谱 β-内酰胺酶 (extended spectrum β-lacta-

[收稿日期] 2018-05-08

[作者简介] 韩芙蓉, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药理学与合理用药; Tel: (010)58268186; E-mail: hfrwj@sina.com

[通讯作者] \* 赵环宇, 主任药师; 研究方向: 药事管理与临床药理学; Tel: (010)58268176; E-mail: 18811612239@163.com

mase, ESBL) 在内的大多数  $\beta$ -内酰胺酶高度稳定<sup>[1]</sup>, 成为治疗严重细菌感染最主要的抗菌药物之一, 可用于治疗产 ESBL 细菌引起的重症感染<sup>[2]</sup>。近年来, 随着碳青霉烯类药物的广泛应用, 碳青霉烯类耐药菌株, 特别是碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌呈逐渐上升趋势<sup>[3-5]</sup>。为遏制细菌耐药, 加强碳青霉烯类药物临床应用管理, 根据京卫医[2017]48号文件《北京市卫计委关于进一步加强抗菌药物临床应用管理有效遏制细菌耐药工作的通知》, 首都医科大学附属北京同仁医院(以下简称我院)制定了碳青霉烯类药物临床应用与管理规范, 由药学部临床药师负责碳青霉烯类药物临床用药审批并定期总结分析反馈, 开展合理用药培训, 以促进碳青霉烯类药物的临床合理应用。本研究回顾性分析临床药师对急诊科碳青霉烯类药物合理用药干预前后的效果, 以期为临床合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

从首都医科大学附属北京同仁医院 HIS 系统采集数据, 分别收集干预前(2016年8月至2017年5月)及干预后(2017年6月至2018年3月)急诊科出院患者碳青霉烯类药物的使用情况。

### 1.2 方法

**1.2.1 干预方法** 我院抗菌药物临床应用管理小组制定碳青霉烯类药物临床应用与管理规范, 碳青霉烯类药物用药前须提交申请, 经临床药师审核通过后方可应用。申请1次可连续应用7d, 7d后如需继续应用, 需重新提交申请。临床药师在审批时, 要求应用碳青霉烯类药物需有明确指征, 主要包括: ①多重耐药但对碳青霉烯类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染, 包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属等细菌所致血流感染、下呼吸道感染等; ②脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者。③病原菌尚未查明的免疫缺陷患者中重症感染的经验治疗。④美罗培南除上述适应证外, 尚可用于年龄在3个月以上的细菌性脑膜炎患者。碳青霉烯类药物用药前须送检细菌培养, 用药前5d以上的送检不计做本次用药的送检, 用药前需重新送检。送检标本应与感染部位

相关。临床药师负责碳青霉烯类药物临床用药审批的同时, 每月总结分析反馈, 开展合理用药培训。

**1.2.2 评价指标** 碳青霉烯类药物使用率 = (出院患者使用碳青霉烯类药物总例数/同期总出院人数)  $\times 100\%$ ; 碳青霉烯类药物费用占总费用比例 = (出院患者碳青霉烯类药物费用/同期出院患者总费用)  $\times 100\%$ ; 碳青霉烯类药物费用占总药费比例 = (出院患者碳青霉烯类药物费用/同期出院患者总药费)  $\times 100\%$ ; 碳青霉烯类药物费用占抗菌药费用比例 = (出院患者碳青霉烯类药物费用/同期出院患者抗菌药总费用)  $\times 100\%$ ; 以世界卫生组织公布的限定日剂量(defined daily dose, DDD)为药物利用研究的测量单位, 计算碳青霉烯类药物使用强度 = (累计 DDD 数  $\times 100$ )  $\div$  (同期出院患者人次  $\times$  平均住院天数), 其中累计 DDD 数 = 美罗培南和亚胺培南/西司他丁 DDD 数的和, DDD 数计算方法为  $DDDs = \text{某药总用量} / \text{该药的 DDD 值}$ <sup>[6-7]</sup>; 耐药率 = 特定细菌对碳青霉烯类药物药敏试验结果为不敏感的例次数/同期特定细菌对碳青霉烯类药物进行药敏试验的例次数  $\times 100\%$ <sup>[8]</sup>。

**1.2.3 统计学方法** 本文中定量数据若服从正态分布, 采用  $t$  检验, 否则采用秩和检验; 定性数据采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。所有统计分析使用 SPSS 23.0 完成。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

2016年8月至2018年3月, 急诊科出院患者585例, 干预前后分别为324人和261人。干预前男性165人, 女性159人, 干预后男性151人, 女性110人, 干预前后性别比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.793, P > 0.05$ )。干预前后患者年龄分别为(78  $\pm$  13)岁和(77  $\pm$  14)岁, 差异无统计学意义( $t = 0.174, P > 0.05$ )。干预前后平均住院日分别为(19.4  $\pm$  5.0) d 和(19.5  $\pm$  3.5) d, 干预前后差异无统计学意义( $t = 0.052, P > 0.05$ )。干预前组出院患者中接受抗感染治疗的患者为204例, 占全部出院患者的63.0%, 干预后组出院患者中接受抗感染治疗的患者为163例, 占全部出院患者的62.5%, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.016, P > 0.05$ )。

## 2.2 干预前后碳青霉烯类药物使用率变化情况

临床药师干预后,碳青霉烯类药物使用率由干预前的45.1%降至干预后的13.4% ( $P < 0.05$ );美罗培南和亚胺培南/西司他丁使用率均明显下降,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 干预前后碳青霉烯类药物使用情况 [ $n$  (%) ]

药物	干预前	干预后	$\chi^2$ 值	$P$ 值
美罗培南	102(31.5)	24(9.2)	42.484	<0.05
亚胺培南/西司他丁	50(15.4)	12(4.6)	17.908	<0.05

## 2.3 干预前后抗感染药物费用、碳青霉烯类药物费用变化情况

干预前抗感染药物中位月均费用为205 065.4元,干预后为106 935.5元,差异有统计学意义 ( $Z = 2.343$ ,  $P < 0.05$ )。碳青霉烯类药物的总费用由干预前的600 351.9元降到干预后的99 998.3元,月均费用以及碳青霉烯类药物费用占出院患者总费用、药品费用、抗菌药费用比例均较干预前明显下降,差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ),见表2。

表2 干预前后碳青霉烯类药物费用情况

项目	干预前	干预后	$Z$ 值	$P$ 值
月均费用(中位数,元)	48 761.01	7 447.07	3.780	<0.05
占总费用比例(%)	4.4	0.8	3.957	<0.05
占药品费用比例(%)	28.2	5.9	3.959	<0.05
占抗菌药费用比例(%)	31.9	7.7	3.429	<0.05

## 2.4 干预前后碳青霉烯类药物使用强度及用药天数变化情况

临床药师干预后,碳青霉烯类药物使用强度较干预前相比明显下降,中位碳青霉烯类药物使用强度由干预前的31.5降至干预后的4.8,差异有统计学意义 ( $Z = 3.890$ ,  $P < 0.05$ );中位人均用药天数明显缩短,由干预前的10d降至干预后的7d,差异有统计学意义 ( $Z = 3.271$ ,  $P < 0.05$ )。

## 2.5 不合理用药情况

调取干预前后应用碳青霉类药物的急诊科出院患者的病历进行用药合理性评估,分析结果表明:干预后,越处方权限使用的比例由干预前的26.0%降至干预后的11.4%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.910$ ,  $P < 0.05$ ),无碳青霉烯类药物使用指征的

比例由干预前52.7% (主要表现在社区获得性肺炎患者)降至干预后的5.7%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.383$ ,  $P < 0.05$ )。

## 2.6 干预前后微生物检验样本送检率及耐药率分析

应用碳青霉烯类药物前微生物检验样本送检率由干预前的26.7%提高至干预后的88.6%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 45.550$ ,  $P < 0.05$ )。通过对我院急诊科出院患者微生物检验标本细菌分离结果进行分析,发现干预前后引起感染的细菌谱变化较小,干预前革兰阴性菌感染以肺炎克雷伯菌为主,其次为铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌;干预后革兰阴性菌感染以鲍曼不动杆菌为主,其次为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌。对亚胺培南/西司他丁和美罗培南的耐药性进行分析,结果表明干预前后鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对亚胺培南/西司他丁耐药率变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),铜绿假单胞菌对美罗培南耐药率变化无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.730$ ,  $P > 0.05$ ),详见表3。

表3 干预前后亚胺培南/西司他丁的细菌耐药变化情况 (%)

细菌名称	干预前耐药率	干预后耐药率	$\chi^2$ 值	$P$ 值
鲍曼不动杆菌	88.5	72.7	1.836	$P > 0.05$
铜绿假单胞菌	72.7	57.9	1.206	$P > 0.05$
大肠埃希菌	7.1	6.7	0.003	$P > 0.05$
肺炎克雷伯菌	67.4	65.6	0.029	$P > 0.05$

## 3 讨论

本研究通过制定碳青霉烯类药物临床应用与管理规范,由临床药师对碳青霉烯类药物临床用药进行审批并每月总结分析反馈,开展合理用药培训,碳青霉烯类药物用药合理性明显提高。与干预前相比,干预后碳青霉烯类药物使用率、使用强度、人均用药天数明显下降,抗感染药物月均费用、碳青霉烯类药物月均费用、碳青霉烯类药物费用占出院患者总费用、药品费用、抗菌药费用比例均显著下降,微生物检验样本送检率明显提高。该结果表明,临床药师对碳青霉烯类药物的合理用药干预,促进了碳青霉烯类药物的临床合理用药。有研究结果表明<sup>[9]</sup>,通过加强对碳青霉烯类抗菌药物使用管理,比如定期对临床科室进行碳青霉烯类药物合理使用培训、严格执行抗菌药物分级管理制度,加强

信息技术对碳青霉烯类药物的监测与管理等,能显著降低碳青霉烯类药物的使用率,并在一定程度上降低了抗菌药物费用,这与本文的研究结果一致,不同的是,该研究中能够通过信息技术加强对碳青霉烯类药物的监测与管理,信息系统根据患者的相关信息,筛选出不合理使用碳青霉烯类药物的处方,分别自动提醒临床医师及药师更改处方,而本研究中管理措施中未增强信息系统的管理,今后应予以加强。

本研究中,干预前急诊科初始经验抗感染治疗方案无使用碳青霉烯类药物指征的患者主要是社区获得性肺炎患者,根据《2015 年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南》、《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》、《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》<sup>[10-12]</sup>,需要住院或入住 ICU 的社区获得性肺炎患者,如果有铜绿假单胞菌感染危险因素者,可选择美罗培南或亚胺培南/西司他丁。在本研究中,临床药师在审批该类患者碳青霉烯类药物应用申请时,严格把握用药适应证,并有针对性地开展合理用药培训,使初始经验抗感染治疗方案无使用碳青霉烯类药物指征的不合理用药比例较干预前显著下降,由干预前的 52.7% 降至干预后的 5.7%。提示临床药师的合理用药干预,能够显著减少碳青霉烯类药物的不合理用药现象。

在干预前,急诊科越级应用碳青霉烯类药物的比例较高,达到了 26.0%,且未在 24h 内补充高级职称医师查房意见。本研究中,通过临床药师的干预,比如在临床药师审批时,要求申请单必须有高级职称医师签字盖章方可使用,并在合理用药培训中提示医师注意越级使用的相关要求,干预后越处方权限使用碳青霉烯类药物的比例下降至 11.4%。碳青霉烯类药物是我院特殊使用级抗菌药物,应由具有高级专业技术职务任职资格的医师和抗菌药物等相关专业临床药师会诊后使用。根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》<sup>[12]</sup>,有下列情况之一可考虑越级应用碳青霉烯类药物:①感染病情严重者;②免疫功能低下患者发生感染时;③已有证据表明病原菌只对特殊使用级抗菌药物敏感的感染。使用时间限定在 24h 之内,在越级使用碳青霉烯类药物时,需要在病程记录中对使用理由、授权医师无法到位原因等做出详细记录。其后需要补办审办手续并由具有处方权限的医师完善处方手续。

中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017 年版)指出<sup>[14]</sup>,碳青霉烯类药物的使用量及使用强度均呈增加趋势,提示临床对于该类抗菌药物的过度依赖。本研究结果显示,通过临床药师的干预,碳青霉烯类药物使用强度较干预前相比明显下降,中位碳青霉烯类药物使用强度由干预前的 31.5 降至干预后的 4.8。对亚胺培南/西司他丁和美罗培南的耐药性分析结果表明,干预前后鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对亚胺培南/西司他丁耐药率变化以及铜绿假单胞菌对美罗培南耐药率变化均无统计学意义。而据文献报道,亚胺培南的使用强度与鲍曼不动杆菌的耐药率呈高度正相关<sup>[15-16]</sup>。本研究中,随着碳青霉烯类药物使用强度的下降,细菌耐药率无明显变化,可能与碳青霉烯类药物合理用药干预的时间较短有关。

综上所述,我院临床药师对碳青霉烯类药物合理应用的干预措施取得一定成效,应长期、持续开展,通过开展合理用药宣传、教育与培训,全面提高医务人员合理使用碳青霉烯类药物的能力。

致谢:感谢我院统计室贾铁凤老师为本文提供用药相关数据;感谢中国疾病预防控制中心郭巍研究员和天津医科大学公共卫生学院崔壮副教授为本文数据进行统计学分析。

#### 【参考文献】

- [1] Knapp K M, English B K. Carbapenems semin pediatri [J]. Infect Dis, 2001, 12(3), 175-185.
- [2] Hawkey P M, Livermore D M. Carbapenem antibiotics for serious infections [J]. Br Med J, 2012(344), e3236.
- [3] Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives [J]. Ther Adv Infect Dis, 2016, 3(1), 15-21.
- [4] Francis S C, Eric S D. Carbapenem resistance: a review [J]. Med Sci, 2018, 6 (1):1-28.
- [5] Kelly A M, Mathema B, Larson E L. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in the community: a scoping review [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(2):127-134.
- [6] WHO. ATC/DDD index 2018 [EB/OL]. (2017-12-20) [2018-05-06]. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- [7] 邹豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 数排序分析的原理及利用 [J]. 中国药房, 1996, 7 (5):215-217.
- [8] 甘泳江, 陆芸芸, 韦香妮. 我院 2016 年碳青霉烯类抗生素使用强度与革兰阴性杆菌耐药率相关性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26 (11):771-773.
- [9] 陈琳, 杨小燕, 许小敏, 等. 加强对碳青霉烯类抗菌药物使用

- 管理的效果评价[J].中华医院感染学杂志, 2017, 27(8): 1897-1900.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊感染联盟.2015年中国急诊社区获得性肺炎临床实践指南[J].中华急诊医学杂志, 2015, 24(12):1324-1343.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学, 2016, 36(2):91-107.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):1-27.
- [13] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订委员会.《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》[M].北京:人民卫生出版社, 2015
- [14] 国家卫生和计划生育委员会.中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告(2017年版)[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2017.
- [15] 叶丹, 李常安, 梁素媚, 等.我院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J].中国药房, 2016, 26(2):189-191.
- [16] 郭桐宇, 段宝京, 李泽, 等.抗菌药物使用与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析[J].中国抗生素杂志, 2016, 41(9):710-717.

(上接第 31 页)

肿瘤微环境具有与正常组织不同的特点<sup>[5]</sup>, 主要是由癌细胞相关的糖酵解代谢 (warburg 效应) 引起的。肿瘤细胞能量获取的主要来源是糖的无氧酵解, 其糖酵解率比机体的正常组织高 200 倍。肿瘤细胞通过无氧酵解后获得大量乳酸, 以 pH 依赖性的方式与质子一起通过单羧酸转运体 (MCT) 运输到肿瘤细胞外, 造成肿瘤微环境 pH 值降低。目前 CAB 技术大多利用肿瘤细胞和正常细胞 pH 值的差异, BA3011 的设计也是基于 pH 值的差异。

根据对 BioAtla 公司的专利分析 (CN107580603 和 CN106795548), CAB 技术包括以下几个步骤: ①选择靶点的野生型生物蛋白。②采用各种技术使所选生物蛋白的 DNA 产生突变。③在真核细胞中表达所述突变 DNA 以获得突变蛋白。④在正常生理条件下和病理条件下对所述突变蛋白和野生型蛋白进行测试。⑤从步骤③中表达的突变蛋白中选择表现出以下特性中的条件活性突变蛋白: a. 在正常生理条件下的测试中较所述野生型蛋白活性下降或 b. 在病理条件下的测试中较所述野生型蛋白活性增强。

### 3 结语

Axl 受体不仅在肿瘤组织中表达, 还在正常人体的心脏、骨骼肌、甲状腺等多种组织都有表达, 如何实现药物靶向肿瘤组织, 是 Axl 受体药物急需解决的问题。BA3011 进入临床标志着抗体药研发进入 BioBetter 时代, CAB 平台技术开发的抗体, 比传统抗体具有更好的靶点选择性, 更好的成药性, 更好的与其他疗法的兼容性, 同时能降低药物的“off-target”, “on target-off tumor” 毒性。CAB 平台技术开发的抗体药有望将癌症治愈率从 20%~40% 提升到 70%~80%, 同时价格会大大降低, 可为更多癌症患者带来福音。

### 【参考文献】

- [1] 唐小崧, 陈公琰.受体酪氨酸激酶 AXL 在肿瘤中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志, 2017, 31(3):281-284.
- [2] 吴彦君, 孙明明, 刁宁.Axl 激酶抑制剂的研究进展[J].中国新药杂志, 2016, 25(11):1225-1235.
- [3] 安然, 胡博, 郎小玲, 等.靶向 Axl 药物在癌症治疗中的研究进展[J].国际药学研究杂志, 2016, 43(3):420-424.
- [4] Clinical Trials, CAB-AXL-ADC Safety and Efficacy Study in Patients With Solid Tumors[EB/OL].(2018-02-15)[2018-05-05] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=BA3011&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [5] 周宇会, 魏九峰, 李国东, 刘明.Warburg 效应在肿瘤中的研究进展[J].国际肿瘤学杂志, 2017, 44(10):762-766.