

## 新型四环素类抗菌药——eravacycline

范为秀<sup>1,2</sup>, 胡欣<sup>2</sup>, 杨莉萍<sup>2\*</sup>

(1. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】** Eravacycline 是一种新型的、全合成的含氟四环素类抗生素, 通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准其用于治疗 18 岁以上成人由敏感菌引起的复杂腹腔感染。本品最常见的不良反应是恶心、呕吐及输液部位反应等。本文对 eravacycline 的基本信息、药理作用、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用进行了全面综述。

**【关键词】** eravacycline; 复杂的腹腔感染; 含氟四环素类抗生素; 药理作用; 临床评价

**【中图分类号】** R978.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)05-0007-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.002

### A new tetracycline antibiotics—eravacycline

FAN Wei-xiu<sup>1,2</sup>, HU Xin<sup>2</sup>, YANG Li-ping<sup>2\*</sup>

(1. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Eravacycline is a novel, fully synthetic fluorotetracycline antibiotic. It plays an antimicrobial role by inhibiting bacterial protein synthesis. The Food and Drug Administration of the United States approved eravacycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections caused by susceptible bacteria in adults over 18 years of age. The most common adverse drug reaction are nausea, vomiting, infusion site reactions, ect. The basic information, pharmacological action, pharmacokinetics, clinical evaluation, safety, usage, dosage and drug interaction of eravacycline were reviewed in this study.

**【Key words】** eravacycline; complicated intra-abdominal infections; fluorotetracycline; pharmacology; clinical evaluations

腹腔感染是指一系列腹腔感染性疾病, 主要包括腹腔单个脏器的感染 (如急性胆囊炎、急性阑尾炎等)、腹膜炎以及腹腔脓肿, 也可根据其感染涉及范围和严重程度分为单纯性腹腔感染和复杂性腹腔感染。复杂性腹腔感染是指感染自空腔脏器扩展至腹膜腔内, 形成腹膜炎或腹腔脓肿的一类疾病, 除需要感染源控制措施 (清创、引流等) 外, 还需合理使用抗菌药物。复杂性腹腔感染大都是多菌种混合感染。2004 年全球病原菌监测显示, 肠杆菌科细菌是最常见的病原菌, 占整

个革兰阴性杆菌的 88.5% (大肠埃希菌占 48%, 肺炎克雷伯菌属占 16%, 肠杆菌属占 9.0%, 其他肠杆菌占 15.5%); 铜绿假单胞菌占 9.5%。随着耐药菌引起的感染的增加, 抗菌治疗变得尤为重要<sup>[1]</sup>。本文就基本信息、药理作用、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量及药物相互作用等进行描述。

#### 1 基本信息

2018 年 8 月 31 日, 美国食品药品监督管理局

[收稿日期] 2018-12-31

[作者简介] 范为秀, 女, 硕士在读, 研究方向: 临床药学; Tel: 15863598351; E-mail: 1654128297@qq.com

[通信作者] \* 杨莉萍, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 中西药网络药理, 临床药学, 药物基因组学; Tel: (010)85133638; E-mail: yanglp\_2000@hotmail.com

(Food and Drug Administration, FDA) 批准 Tetra-phase Pharmaceuticals 的 eravacycline (商品名: XERAVA) 上市, 用于治疗 18 岁以上成人由易感微生物 (大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、弗氏柠檬酸菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌、粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、咽峡炎链球菌属、产气荚膜梭菌、拟杆菌属和迪氏副拟杆菌) 引起的复杂的腹腔感染 (complicated intra-abdominal infections, cIAIs)<sup>[2]</sup>。

Eravacycline 是一种新型的、全合成的含氟四环素类抗生素, 可以对抗两种主要的特异性四环素耐药机制: 核糖体保护和活性药物外排<sup>[3]</sup>。

## 2 药理作用

Eravacycline 是一种与替加环素类似的四环素类抗生素, 可通过与 30S 核糖体亚基结合, 阻止氨基酰 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成, 从而阻止肽链合并氨基酸残基而延长作用时间。Eravacycline 盐酸化物的分子式为  $C_{27}H_{31}FN_4O_8 \cdot 2HCl$ , 相对分子质量为 631 500<sup>[2]</sup>。

四环素类抗生素的多年使用导致了特异性耐药 (specific resistance) 的产生<sup>[4]</sup>, 这种耐药机制主要包括四环素特异性活性物质外排和核糖体保护<sup>[5-8]</sup>。Eravacycline 通过对四环素类核心结构的修饰, 克服了细菌对四环素类的特异性耐药机制, 包括对抗由外排泵基因 tet (A)、tet (B) 和 tet (K) 介导的活性药物外排及由 tet (M) 和 tet (Q) 编码的核糖体保护。研究证明, eravacycline 有强大的抗革兰阳性菌、革兰氏阴性菌活性, 包括其耐药细菌, 如产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBLs) 耐药菌、甲氧西林耐药菌 (methicillin-resistant strains, MRSA)、万古霉素耐药肠球菌 (vancomycin-resistant enterococcus spp, VRE)、碳青霉烯耐药革兰阴性菌和多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 鲍曼不动杆菌等<sup>[4]</sup>。在体外和临床研究中<sup>[2]</sup>, eravacycline 对以下微生物的绝大多数分离菌株有抗菌活性。需氧革兰阳性菌有粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、咽峡炎链球菌; 需氧革兰阴性菌有弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌; 厌氧革兰阳性菌有产气荚膜梭菌; 厌氧革兰阴性菌有: 粪拟杆菌、脆弱拟杆菌、卵

形拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、吉氏副拟杆菌。

## 3 药动学

在单剂量静脉给药 ( $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量范围内) 后, eravacycline 的最大血药浓度 ( $C_{\max}$ ) 和 AUC 按剂量成近似的比例增加。健康成人每 12 小时按  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  单次和多次静脉给药 (大约需要 60 min) 后, eravacycline 的平均暴露量为第 1 次给药后  $C_{\max}$  为  $2125 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  [变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 15%], AUC 每小时为  $4305 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (CV 是 14%); 平稳状态下的  $C_{ss}$  为  $1825 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (CV 为 16%), AUC<sub>ss</sub> 每小时为  $6309 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (CV 为 15%)。本品与人血浆蛋白的蛋白结合率随血浆浓度的增加而增加, 当 eravacycline 血浆浓度在  $100 \sim 10\,000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内时, 本品血浆蛋白结合率为 79% ~ 90%。稳态表观分布容积 ( $V_d$ ) 大约为  $321 \text{ L}^{[2]}$ 。本品平均消除半衰期为 20 h。如果每 12 小时接受  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量静脉给药, 就会出现约 45% 的药物累积<sup>[2]</sup>。Eravacycline 主要通过 CYP3A4 酶和 FMO 酶介导氧化代谢<sup>[2]</sup>。单次静脉注射本品 60 mg 后, 大约有 34% 经尿排泄, 47% 经粪便排泄, 代谢产物主要有原型 (尿中 20%, 粪中 17%) 和代谢物<sup>[2]</sup>。

## 4 临床评价

一项随机、双盲、阳性对照的 II 期临床试验<sup>[9]</sup> 比较了 2 种剂量的 eravacycline 与厄他培南治疗 cIAIs 的有效性和安全性。该项试验共纳入 143 例需要干预治疗的 cIAIs 住院患者 (18 ~ 75 岁,  $BMI \leq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )。患者按 2 : 2 : 1 的比例随机分为 3 组: 组 1 ( $n = 56$ ), 静脉给予 eravacycline (每 24 小时  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 组 2 ( $n = 57$ ), 静脉给予 eravacycline (每 12 小时  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 组 3 ( $n = 30$ ), 静脉给予厄他培南 (每 24 小时 1 g), 试验为期 4 ~ 14 d。在末次给药后 24 h 内 (治疗终点, end-of-treatment, EOT)、10 ~ 14 d (试验治疗, test-of-cure, TOC) 和 28 ~ 42 d (随访) 进行评估。该研究的主要疗效终点是用微生物学评价人群中 TOC 阶段的临床反应。次要疗效指标包括调整意向性 (modified intent-to-treat, MITT) 分析人群、临床 MITT

分析人群、微生物 MITT 分析人群和临床评价人群在各评价阶段的临床反应, 微生物 MITT 分析人群和微生物学评价人群在 TOC 阶段的微生物学反应。临床反应根据临床结果分为临床治愈、失败和结果不确定。微生物反应定义为良好、不佳和结果不确定。

纳入的患者主要为白种人 (68.5%), 且大部分为男性 (72.0%), 平均年龄 41.8 岁。对于微生物学评价人群, 3 组 TOC 随访的临床治愈率分别为 92.9%、100% 和 92.3%。组 1 与厄他培南组相比, 临床治愈率的差异为 0.5% (95% CI: -23.1% ~ 25.2%)。组 2 与厄他培南组相比, 临床治愈率的差异为 7.7% (95% CI: -6.7% ~ 40.9%)。2 种剂量的 eravacycline 与厄他培南相比, 临床治愈率均无统计学差异。微生物学评价人群的其他评价阶段, 2 种剂量的 eravacycline 临床治愈率也与厄他培南相当。其他各分析人群与微生物学评价人群相比, 亦有相似的临床反应。对于微生物学评价人群, 3 组 TOC 随访中良好的微生物学反应分别为 92.9%、100% 和 92.3%, 不佳的微生物学反应分别为 7.1%、0 和 7.7%。在微生物学评价人群的各评价阶段, 2 种剂量的 eravacycline 均有良好的微生物学反应, 且与厄他培南相当。微生物学 MITT 分析人群的微生物学反应与微生物学评价人群一致。

此外, 关于探索性疗效终点, 对于 MITT 分析人群, 3 组的退热率分别为 88.9%、96.4% 和 100%。预估中位退热时间, 组 2 最短 (15.7 h), 其次是厄他培南组 (33.3 h), 最后是组 1 (60 h)。2 种剂量的 eravacycline 与厄他培南相比, 退热时间无统计学差异。这些结果支持, 可以将退热时间作为 cIAIs 治疗患者的早期临床反应指标。虽然上述差异无统计学意义, 但是组 2 与组 1 相比, 前者在 MITT 人群中治疗失败率更低, 退热时间更快。

二项 IGNITE 1 (NCT01844856)<sup>[10]</sup>、IGNITE4 (NCT02784704)<sup>[11]</sup> 多中心、随机、双盲、双模拟的前瞻性 III 期临床试验, 比较了 eravacycline 与美罗培南、厄他培南治疗 cIAIs 的疗效和安全性。试验共纳入了 1041 例需要干预的 cIAIs 成人住院患者, 并排除其中伴有感染性休克和急性肾损伤等更严重的 cIAIs 患者。试验组 ( $n = 520$ ), 静脉给予本品 (每 12 小时  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 对照组 ( $n = 517$ ), 静脉

给予厄他培南 (每 24 小时 1 g) 或美罗培南 (每 8 小时 1 g)。试验为期 4 ~ 14 d; 在初次给药 25 ~ 31 d (TOC) 和 38 ~ 50 d (随访) 进行评估。该研究主要的疗效结局指标有微生物意向性分析人群在 TOC 随访的临床反应, 其他疗效结局包括 MITT 分析人群、临床评价人群 TOC 随访的临床反应。临床反应包括临床治愈、临床失败、结果不确定或数据丢失。微生物意向性分析人群是指至少携带 1 种腹腔感染基线病原菌的患者, 共包含 846 例患者。

纳入患者中位年龄 56 岁, 其中超过 30% 的患者年龄  $\geq 65$  岁, 主要为男性占 56%, 95% 的患者来自欧洲, 5% 的患者来自美国。对于微生物意向性分析人群, 美罗培南组 TOC 随访临床治愈率为 91.2% (187/205), 试验组的临床治愈率为 90.8% (177/195), eravacycline 与美罗培南相比的 TOC 随访的临床治愈率差异为 -0.50% (95% CI: -6.3% ~ 5.3%); 厄他培南组的 TOC 随访临床治愈率为 87.6% (198/226), 试验组的临床治愈率为 86.8% (191/220), eravacycline 与厄他培南相比的 TOC 随访的临床治愈率的差异是 -0.80% (95% CI: -7.1% ~ 5.5%)。Eravacycline 与美罗培南及厄他培南相比, 在临床治愈率方面具有统计学非劣效性。对于微生物意向性分析人群, 按各基线病原体进行分层时, 2 组的 TOC 随访的临床治愈率: 感染肠杆菌科细菌的患者, 试验组临床治愈率为 86.3% (271/314), 对照组为 88.9% (289/325)。其中, 试验组与美罗培南 + 厄他培南组感染弗氏柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌复合菌、大肠杆菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌的患者的临床治愈率分别为 86.4% vs. 80.0%、81.0% vs. 95.8%、87.0% vs. 89.1%、93.3% vs. 84.2%、94.9% vs. 84.0%; 感染粪肠球菌的患者, 试验组临床治愈率为 83.3%, 对照组为 87.0%; 感染屎肠球菌的患者, 试验组临床治愈率为 84.4%, 对照组为 90.6%; 感染金黄色葡萄球菌的患者, 试验组临床治愈率为 100%, 对照组为 85.7%; 咽峡炎链球菌属感染的患者, 试验组临床治愈率为 85.9%, 对照组为 84.7%; 厌氧菌感染的患者, 试验组临床治愈率为 86.5%, 对照组为 90.7%。IGNITE 1 研究并没有提供令人信服的证据证明 eravacycline 是治疗 cIAIs 的一线药物。

## 5 安全性

Eravacycline 的不良反应包括超敏反应、牙齿变色及牙釉质发育不全、骨生长抑制、难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻及其他四环素类不良反应(包括光敏性、假性脑瘤、导致血尿氮增加的抗同化作用、氮质血症、酸中毒、高磷酸盐血症、胰腺炎和肝功异常等),当出现或怀疑这些不良反应时,应停止用药,并且应当避免这些不良反应的发生<sup>[2]</sup>。

既往临床研究证明,eravacycline 最常见的发生率超过3%的不良反应包括恶心、呕吐、输液部位反应等。在Solomkin等<sup>[9]</sup>的II期临床研究中,常见的治疗相关不良反应事件是胃肠道不适,包括恶心(1.5 mg·kg<sup>-1</sup>组发生率为1.9%,1.0 mg·kg<sup>-1</sup>组发生率为10.7%,厄他培南组为6.7%)和呕吐(3个组的发生率分别为5.7%、1.8%和0%)。1.0 mg·kg<sup>-1</sup>组更易出现恶心等不适。大多数的治疗相关不良反应严重程度较轻,研究者认为与研究药物无关。1.5 mg·kg<sup>-1</sup>组和厄他培南组各有2例患者出现了治疗相关不良反应事件,并最终停用研究药物。1.5 mg·kg<sup>-1</sup>组有6例患者出现了严重不良反应事件,1.0 mg·kg<sup>-1</sup>组有1例出现了严重不良反应事件,厄他培南组有1例出现了严重不良反应事件,但是研究者认为该结果与研究药物无关。出现严重不良反应事件的患者中有3例死亡,均出现在1.5 mg·kg<sup>-1</sup>组(1例患者在治疗第2天出现十二指肠溃疡出血、1例患者治疗在第4天突发房颤、1名患者在治疗结束第1天出现栓塞)。在Solomkin等<sup>[10]</sup> III期临床研究中,eravacycline 组与厄他培南组相比有更多的不良事件:eravacycline 组270例有113例出现,厄他培南组268例有75例出现。2组严重的、危及生命的治疗中出现的不良事件发生数目相同,均为13例;出现呕吐、贫血、发热、腹泻等不良事件的例数相似。而2组恶心和静脉炎发生率分别为eravacycline 组22例出现恶心占8.1%,厄他培南组有2例占0.7%;eravacycline 组8例出现静脉炎占3.0%,厄他培南组只有1例占0.4%。2组严重不良事件(包括危及生命和致死事件)的发生率相似:eravacycline 组有15例占5.6%;厄他培南组有16例占6.0%。

## 6 用法用量

Eravacycline 是一种无菌、不含防腐剂的冻干粉末,颜色呈黄色或橙色。每小瓶剂量为50 mg,需要采用静脉注射的给药方式。使用该药品前用5 mL 无菌注射水进行复溶。新配置的溶液不能直接用于注射,还需要用0.9%的氯化钠注射液进一步稀释到目标浓度0.3 mg·mL<sup>-1</sup>,再用于静脉输注,在进一步稀释过程中应尽量避免摇晃。新配置的或新稀释的溶液在室温(不超过25℃)下可以保存6 h,在2℃~8℃下可以冷藏存放24 h,并且不能被冷冻。本品输注时间大约60 min<sup>[2]</sup>。

推荐成人剂量:本品推荐剂量为每12小时给药1 mg·kg<sup>-1</sup>。推荐治疗疗程为4~14 d,治疗的持续时间应根据感染的严重程度、感染的部位和病人的临床反应而定<sup>[2]</sup>。

对于严重肝损伤的患者,第1天每12小时给药1 mg·kg<sup>-1</sup>,随后从第2天起到4~14 d的治疗期间,每24小时给药1 mg·kg<sup>-1</sup>。轻中度肝损患者无需进行剂量调整。对于肾损伤的患者无需调整用药剂量<sup>[2]</sup>。Eravacycline 在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。但是根据既往研究,不建议<8岁的儿科患者使用eravacycline。对于肝肾功正常的老年患者无需调整用药剂量。与其他四环素类药物相似,eravacycline 在妊娠中末期给药,可以导致乳牙变色和可逆性的骨生长抑制。Eravacycline 用于妊娠妇女临床数据有限,有动物数据表明,eravacycline 与胎儿骨化减少、体重下降、和(或)着床后的损失增加有关。如果在妊娠的第2个或第3个月使用eravacycline,应告知患者该药物对胎儿的造成的潜在风险<sup>[2]</sup>。

## 7 药物相互作用

体外研究还没有证实,对于指定的病原菌,eravacycline 与其他常用抗菌药物之间存在拮抗作用<sup>[2]</sup>。

截至目前,eravacycline 的药物相互作用与四环素类药物相似,主要包括由于eravacycline 主要通过CYP3A4和FMO酶介导氧化代谢,其与肝药酶诱导剂、抑制剂等其他同时经肝药酶代谢的药物存在药物相互作用,如在伴随使用强效CYP3A4诱导剂时,需要增加eravacycline 的剂量。此外,有研究已

经证实四环素类药物可增加抗凝药物血浆药物浓度, 导致抗凝效果增强, 联用时, 建议通过国际标准化比值或凝血酶原时间监测抗凝活性, 并进行适当的药物调整<sup>[2]</sup>。

## 8 小结

Eravacycline 是第一种新型的、全合成的含氟四环素类抗生素, FDA 批准其用于治疗 cIAIs。在药敏试验中, eravacycline 与替加环素相比, 鲍曼不动杆菌对 eravacycline 更敏感; 而耐万古霉素的肠球菌属细菌, 对 eravacycline 和替加环素的敏感性没有差异<sup>[12]</sup>。Solomkin 等<sup>[9-11]</sup>的临床研究证实 eravacycline 相对于厄他培南与美罗培南, 在治疗 cIAIs 具有统计学非劣效性, 并且 eravacycline 在患者中有良好的耐受性。此外, eravacycline 还可以对抗特异性的四环素耐药机制, 具有广谱的、强效的抗革兰阳性菌和革兰阴性菌活性, 包括它们的 MDR 细菌。关于由新出现的、MDR 的革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌引起的严重感染, eravacycline 为其经验疗法, 提供了一种富有前景的新策略。

## 【参考文献】

- [1] 黎沾良. 复杂性腹腔感染的抗菌药物治疗[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2009, 3(5): 359-361.
- [2] XERAVA(eravacycline) powder; US prescribing information [EB/OL]. (2018-08-01) [2018-12-30]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/2111091bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2111091bl.pdf).
- [3] Xiao X Y, Hunt D K, Zhou J, et al. Fluorocyclines. 1. 7-fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: a potent, broad spectrum antibacterial agent [J]. J Med Chem, 2012, 55(2): 597-605.
- [4] Roberts M C. Update on acquired tetracycline resistance genes [J]. FEMS Microbiol Lett, 2005, 245(2): 195-203.
- [5] Burdett V. Tet(M)-promoted release of tetracycline from ribosomes is GTP dependent [J]. J Bacteriol, 1996, 178(11): 3246-3251.
- [6] Connell S R, Tracz D M, Nierhaus K H, et al. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(12): 3675-3681.
- [7] Connell S R, Trieber C A, Dinos G P, et al. Mechanism of Tet(O)-mediated tetracycline resistance [J]. EMBO J, 2003, 22(4): 945-953.
- [8] Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright G D. The tetracycline resistome [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(3): 419-431.
- [9] Solomkin J S, Ramesh M K, Cesnauskas G, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community-acquired complicated intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 1847-1854.
- [10] Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs. ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating Gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2017, 152(3): 224-232.
- [11] Solomkin J, Gardovskis J, Lawrence K, et al. IGNITE4: Results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs. meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections [EB/OL]. (2018-12-18) [2018-12-30]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1029>.
- [12] Bassetti M, Righi E. Eravacycline for the treatment of intra-abdominal infections [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23(11): 1575-1584.

(本文编辑: 郭美晨)