

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210141

• 短篇论著 •

替诺福韦导致肾损伤高危因素的分析

李英¹, 陈秋婷², 周燕妮², 黄超君², 鲍蕾蕾^{2*}

1. 同济大学附属上海市肺科医院药剂科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院药材科, 上海 200438

[摘要] **目的** 分析替诺福韦在慢性乙型肝炎(CHB)人群中导致肾损伤的高危因素,以期指导临床合理使用该药物。**方法** 利用Rbase医院合理用药内网系统,检索出2017年5月23日至2020年9月30日在海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院安亭院区服用富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)片的CHB患者共1278例。按照纳入和排除标准获得197例CHB患者的临床资料,包括对照组(143例)和肾损伤组(54例)。比较两组患者的年龄、性别、合并症(高血压、糖尿病)、基线估算肾小球滤过率(eGFR)、BMI,采用单因素和多因素logistic回归模型分析探讨TDF导致CHB患者肾损伤的高危因素。**结果** 肾损伤组年龄、合并高血压比例均高于对照组,基线eGFR低于对照组(P 均 <0.01)。单因素logistic分析显示,年龄、高血压、基线eGFR与TDF导致肾损伤有关(P 均 <0.01);多因素logistic分析显示,年龄大($OR=1.98, P=0.002$)、高血压($OR=3.94, P=0.001$)、基线eGFR低($OR=0.93, P<0.001$)是TDF导致肾损伤的独立危险因素,其中年龄 ≥ 60 岁的CHB患者服用TDF后发生肾损伤的风险是年龄 <40 岁CHB患者的5.62倍($OR=5.62, P=0.001$)。**结论** 肾功能损害是TDF常见不良反应之一,年龄 ≥ 60 岁、合并高血压、基线eGFR偏低的CHB患者服用TDF后更容易发生肾损伤。

[关键词] 慢性乙型肝炎;替诺福韦;肾损伤;高危因素

[中图分类号] R 978.7; R 512.62

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2022)10-1201-05

High-risk factors of renal injury induced by tenofovir

LI Ying¹, CHEN Qiu-ting², ZHOU Yan-ni², HUANG Chao-jun², BAO Lei-lei^{2*}

1. Department of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To analyze the high-risk factors of renal injury induced by tenofovir in population with chronic hepatitis B (CHB), so as to guide the rational use of tenofovir in clinical practice. **Methods** A total of 1278 CHB patients who took tenofovir disoproxil fumarate (TDF) tablets in Anting Branch of The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from May 23, 2017 to Sep. 30, 2020 were selected by the Rbase rational usage of drugs intranet system. According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 197 CHB patients were enrolled, including 143 in control group and 54 in renal injury group. The age, gender, comorbidities (hypertension and diabetes), baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) and body mass index (BMI) of patients between the 2 groups were compared. Univariate and multivariate logistic regression models were used to analyze the high-risk factors of renal injury in CHB patients caused by TDF. **Results** The average age and the proportion of hypertension in the renal injury group were higher than those in the control group, and the baseline eGFR was lower than that in the control group (all $P<0.01$). Univariate logistic analysis showed that age, hypertension, and baseline eGFR were related to renal injury induced by TDF (all $P<0.01$). Multivariate logistic analysis showed that older age (odds ratio [OR] = 1.98, $P=0.002$), hypertension ($OR=3.94, P=0.001$) and lower baseline eGFR ($OR=0.93, P<0.001$) were independent risk factors for renal injury induced by TDF. After taking TDF, the risk of renal injury in CHB patients aged ≥ 60 years was 5.62 times of that in CHB patients aged <40 years ($OR=5.62, P=0.001$). **Conclusion** Renal function impairment is one of the common adverse reactions of TDF. CHB patients aged ≥ 60 years, with hypertension and low baseline eGFR are more likely to suffer from renal injury after taking TDF.

[Key words] chronic hepatitis B; tenofovir; renal injury; high-risk factors

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(10): 1201-1205]

[收稿日期] 2021-02-18 [接受日期] 2021-07-30

[作者简介] 李英, 硕士, 主管药师. E-mail: cnxxr@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875571, E-mail: annabao212@126.com

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是一种常见的感染性疾病,在全世界范围内的发病率偏高,其特点是病情持续进展、预后不佳,病程中有肝功能衰竭、肝硬化等并发症的出现,部分患者还可发展为肝癌^[1]。据 WHO 估计,全世界人口中有 3.5% (约 2.57 亿) 感染了 HBV^[2]。我国 HBV 感染人数约占全球感染人数 1/3^[3]。

替诺福韦 (tenofovir) 被亚太肝脏研究协会 (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 及美国肝病研究协会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 推荐为 CHB 的一线治疗用药^[4]。美国 FDA 于 2001 年批准富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 用于 HIV 感染,2008 年又批准该药可用于治疗 HBV 感染。在我国, TDF 作为 HIV 感染的治疗药物于 2013 年获得批准上市,次年又获得批准用于青少年 (12 岁及以上) 及成人 CHB 的治疗。

TDF 作为新型核苷酸类反转录酶抑制剂,与其他核苷类似物相比,抑制 HBV 的效果更佳、被吸收降解速度快且半衰期长^[5]。此外, TDF 具有不同的基因耐药位点,有显著耐药性屏障,长期服用不容易产生耐药性,对于多药耐药患者的挽救治疗仍有良好效果^[6],且其循证医学证据充足,备受肝病指南推荐^[7]。上市前的临床研究显示, TDF 口服的耐受性一般较好,发生不良反应的概率非常低且较轻。但由于 CHB 的病程较长,患者需要长期服用药物,且 TDF 经口服后需在人体内通过肾脏清除,随着用药时间的延长和用药人群的增多,不少患者在服用 TDF 后估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降,肾小管坏死、急性肾衰竭和范科尼综合征等不良事件多见^[8]。有研究发现 TDF 影响肾实质并能引发线粒体毒性,从而导致肾小管功能障碍^[9],因此肾毒性是一个需要关注的重点。既往研究多考察 TDF 肾损伤机制,鲜有研究探讨 TDF 导致肾损伤的高危因素,且相关研究多在国外 HIV 感染人群中进行^[10-14],或是在 HBV 感染人群中与其他核苷类似物所做的对比研究^[15]。

本研究利用海军军医大学 (第二军医大学) 第三附属医院收治 CHB 患者集中的优势,收集 2017 年 5 月 23 日至 2020 年 9 月 30 日服

用 TDF 的门诊和住院患者病历数据,以 eGFR 为指标初步反映患者的肾功能变化情况^[10,12-15],考察该药对肾功能指标的影响,分析 CHB 患者服用 TDF 后发生肾损伤的高危因素,为临床合理使用该药物提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料收集 利用 Rbase 医院合理用药内网系统检索到 2017 年 5 月 23 日至 2020 年 9 月 30 日在海军军医大学 (第二军医大学) 第三附属医院安亭院区服用 TDF 片治疗 CHB 的患者,共 1 278 例。根据纳入与排除标准,197 例 CHB 患者纳入研究,包括对照组 143 例和肾损伤组 54 例。纳入标准:

(1) 患者症状符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[16] 中 CHB 的诊断标准;(2) 临床资料完整;(3) 有至少 2 次间隔 ≥ 3 个月的肾功能检测 (eGFR) 结果,肾损伤组有至少 2 次 eGFR 下降超过 20%。排除标准:(1) 患者原患有肾脏疾病;(2) 近 3 个月内接受过具有肾脏修护功能的药物治疗,包括服用肾衰宁胶囊者。

通过医院电子病历、护理文书系统收集患者以下资料。(1) 人口学资料:包括年龄、性别、身高、体重等。(2) 病史资料:包括高血压、糖尿病等疾病情况。(3) 抗病毒治疗史:曾服用过的其他治疗 HBV 感染的药物。(4) eGFR:采用简化肾脏病饮食改良研究公式 (the Modification of Diet in Renal Disease equation, MDRD 公式) 计算 eGFR,即 $eGFR [mL / (min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times [血肌酐 (mg/dL)]^{-1.154} \times [年龄 (岁)]^{-0.203} \times [0.742 (女性)]$ 。

1.2 分组标准 对照组:2 次肾功能检测 eGFR 介于正常参考值下限 [$90 mL / (min \cdot 1.73 m^2)$] 和肾功能亢进下限 [$135 mL / (min \cdot 1.73 m^2)$] 之间。肾损伤组:eGFR 由正常参考值下降至 $90 mL / (min \cdot 1.73 m^2)$ 以下,或 2 次检测 eGFR 下降超过 20% 且第 2 次低于正常参考值下限。

1.3 肾损伤评定标准 根据美国国家肾脏基金会所属肾脏病预后质量倡议 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) 工作组制定的 K/DOQI 指南中关于慢性肾脏病的分期标准分为 3 种:轻度肾损伤, eGFR 为 $60 \sim 89 mL / (min \cdot 1.73 m^2)$;中度肾损伤, eGFR 为 $30 \sim 59 mL / (min \cdot 1.73 m^2)$;

重度肾损伤, $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

1.4 统计学处理 应用Excel 2010和SPSS 26.0软件进行数据整理和统计学分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用logistic回归分析,先从单因素分析中筛选 $P < 0.1$ 的变量,结合临床和统计学意义将变量代入多因素logistic回归模型,分析确定TDF导致CHB患者肾损伤的高危因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基本情况分析 共纳入197例CHB患者,男171例(86.8%)、女26例(13.2%),年龄为27~79(54.9 ± 10.5)岁。其中对照组143例,男124例(86.7%)、女19例(13.3%),年龄为27~79(53.5 ± 10.2)岁;肾损伤组54例,

男47例(87.0%)、女7例(13.0%),年龄为39~76(59.1 ± 10.1)岁,轻、中、重度肾损伤分别占90.7%(49例)、7.4%(4例)、1.9%(1例)。两组一般资料分析结果显示,肾损伤组患者的年龄、合并高血压比例均高于对照组($P < 0.01$),基线 $eGFR$ 低于对照组($P < 0.01$);两组性别、糖尿病史、过低BMI($< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$)患者比例差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表1。

2.2 单因素logistic回归分析 将可能的危险因素性别(男=1,女=0)、年龄(连续变量)、高血压(有=1,无=0)、糖尿病(有=1,无=0)、基线 $eGFR$ (连续变量)、过低BMI($< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$)(是=1,否=0),分别与是否发生肾损伤(是=1,否=0)进行单因素logistic回归分析。结果显示,年龄($OR = 1.06$, 95% CI 1.02~1.09, $P = 0.001$)、高血压($OR = 2.58$, 95% CI 1.35~4.92, $P = 0.004$)、基线 $eGFR$ 低($OR = 0.94$, 95% CI 0.92~0.97, $P < 0.001$)与服用TDF治疗的CHB患者发生肾损伤有关。

表1 两组服用替诺福韦的慢性乙型肝炎患者一般资料分析

特征	对照组 $N=143$	肾损伤组 $N=54$	统计值	P 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	53.5 ± 10.2	59.1 ± 10.1	$t = 20.67$	< 0.001
性别, n (%)			$\chi^2 = 0.04$	0.952
男	124 (86.7)	47 (87.0)		
女	19 (13.3)	7 (13.0)		
高血压, n (%)	40 (28.0)	26 (48.1)	$\chi^2 = 7.16$	0.007
糖尿病, n (%)	14 (9.8)	5 (9.3)	$\chi^2 = 0.01$	0.910
BMI $< 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, n (%)	19 (13.3)	6 (11.1)	$\chi^2 = 0.17$	0.682
基线 $eGFR$ [$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$], 中位数(范围)	115.35 (90.96~133.36)	102.36 (86.71~115.23)	$Z = -5.41$	< 0.001

BMI:体重指数;eGFR:估算肾小球滤过率。

2.3 多因素logistic回归分析 将单因素logistic回归分析中 $P < 0.1$ 的自变量纳入多因素logistic回归分析(筛选条件:进入水准为0.05,剔除水准为0.10),结果显示,年龄大($OR = 1.98$, 95% CI 1.65~17.32, $P = 0.002$)、合并高血压($OR = 3.94$, 95% CI 1.80~8.64, $P = 0.001$)、基线 $eGFR$ 低($OR = 0.93$, 95% CI 0.90~0.96, $P < 0.001$)是TDF导致CHB患者肾损伤的独立危险因素。根据年龄将患者分为 < 40 、 $40 \sim 49$ 、 $50 \sim 59$ 、 ≥ 60 岁组,设年龄 < 40 岁为虚拟变量,其中年龄 ≥ 60 岁的CHB患者服用TDF后发生肾损伤的风险是年龄 < 40 岁CHB患者的5.62倍($OR = 5.62$, 95% CI 1.92~34.42, $P = 0.001$),而 $40 \sim 49$ 岁($OR = 1.68$, 95% CI 0.24~11.65, $P = 0.83$)、 $50 \sim 59$ 岁($OR = 2.48$, 95% CI

0.40~15.24, $P = 0.12$)的患者发生肾损伤的风险并未增加。

3 讨论

CHB是一种由HBV感染引起的肝组织损伤疾病,如未进行及时、有效的治疗,轻者会引起肝纤维化,重者导致肝硬化或肝癌,严重威胁患者的生命健康。TDF作为一种新型抗病毒药物,其主要的排泄途径是肾脏,具有一定的肾毒性;导致肾损伤的可能机制是线粒体毒性^[17]、氧化应激^[18]、抑制转运蛋白^[19]等。本研究在HBV感染的患者中探索服用TDF导致肾损伤($eGFR$ 下降)可能的高危因素。

本研究结果显示,年龄与TDF导致肾损伤的

发生密切相关,与其他学者在HIV人群中的研究结果^[10,20]一致。可能的机制是肾小球与肾小管随着年龄的增加发生退化和萎缩,随后肾脏的排泄功能开始逐渐衰退,肾脏血流量逐渐减少、eGFR逐渐降低,因此肾损伤的情况在老年患者中更容易出现。从年龄分组结果可见,年龄 ≥ 60 岁的CHB患者服用TDF后出现肾脏损伤的风险是年龄 < 40 岁患者的5.62倍。

研究表明基线eGFR低是HIV感染人群服用TDF导致肾损伤的危险因素^[10-11]。本研究结果与上述研究结果一致,基线eGFR低的CHB患者在服用TDF后更易出现肾损伤。

性别是否为TDF导致肾损伤的高危因素在文献报道中尚未达成共识。一项针对HBV人群的研究认为与恩替卡韦相比,性别与TDF引发肾损伤无关^[15];但针对HIV患者的2项研究发现,女性患者服用TDF后发生肾损伤的风险更高^[11-12]。本研究结果显示,性别与CHB患者服用TDF所导致的肾损伤无关,与先前以HBV感染人群为研究对象的结果^[15]基本一致。本研究纳入的病例数较少,关于性别是否为TDF导致肾损伤的高危因素尚需扩大样本量进一步研究。

糖尿病、高血压等基础疾病与CHB一样,患者患病后需要长期服用药物,并且可能需要同时服用2种以上药物。多项研究中提到糖尿病、高血压是替诺福韦导致肾损伤的危险因素^[10,13-14],本研究显示高血压是TDF导致肾损伤的危险因素,患有高血压的CHB患者服用TDF后出现肾损伤的风险是未患高血压患者的3.94倍。本研究结果显示患有糖尿病与TDF导致肾损伤无关,由于197例CHB患者中合并糖尿病仅19例(9.6%),总体纳入的患者较少,结果存在一定的局限性。

有报道指出低BMI($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)的HIV患者服用TDF后发生肾损伤的概率更高^[13,21],本研究在CHB患者中未发现低BMI($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)与TDF引发肾损伤有相关性。

综上所述,肾功能损害是TDF说明书载明的常见不良反应之一,本研究结果显示年龄 ≥ 60 岁、患有高血压、基线eGFR低是TDF在CHB患者中导致肾损伤的独立危险因素。在Jafari等^[22]的研究中,替诺福韦导致肾损伤的高危因素还有使用利尿剂、基线血肌酐等,本研究因病例数较少未探讨这

些因素。本研究为单中心、小样本的回顾性研究,总体病例数较少,考察因素不全面,今后还需纳入更大的样本量和更长周期的指标,以期更全面、客观地分析国内HBV感染人群服用TDF后发生肾损伤的高危因素。

对于存在高危因素(年龄 ≥ 60 岁、患有高血压、基线eGFR低)的CHB患者,建议尽量避免应用TDF,必须服用时在启用TDF之前先对肾功能进行评估,服用期间密切监测eGFR,以便为调整用药剂量或更换其他治疗药物提供参考。临床医师、药师需要更加密切关注此类人群的肾功能,做好及时调整剂量或种类的准备,以防止其肾功能进一步降低,避免肾损伤的发生。

[参考文献]

- [1] PAPTAEODORIDIS G V, DALEKOS G N, IDILMAN R, SYPSA V, VAN BOEMMEL F, BUTI M, et al. Similar risk of hepatocellular carcinoma during long-term entecavir or tenofovir therapy in Caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73: 1037-1045.
- [2] MEGAHED F A K, ZHOU X, SUN P. The interactions between HBV and the innate immunity of hepatocytes[J/OL]. *Viruses*, 2020, 12: E285. DOI: 10.3390/v12030285.
- [3] CHEN S, LI J, WANG D, FUNG H, WONG L Y, ZHAO L. The hepatitis B epidemic in China should receive more attention[J/OL]. *Lancet*, 2018, 391: 1572. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30499-9.
- [4] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, ABBAS Z, CHAN H L, CHEN C J, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10: 1-98.
- [5] ZELEKE E D, ASSEFA D G, JOSEPH M, BEKELE D, TESFAHUNEI H A, GETACHEW E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials[J]. *Rev Med Virol*, 2021, 31: 1-16.
- [6] JEON H J, JUNG S W, PARK N H, YANG Y, NOH J H, AHN J S, et al. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy for chronic hepatitis B patients with resistance to lamivudine and entecavir[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23: 230-238.
- [7] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, HWANG J P, JONAS M M, MURAD M H, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63: 261-283.
- [8] NISHIJIMA T, GATANAGA H, OKA S. Tenofovir nephrotoxicity among Asians living with HIV: review of

- the literature[J]. *Glob Health Med*, 2019, 1: 88-94.
- [9] ALFANO G, GUARALDI G, FONTANA F, BELLASI A, CAPPELLI G. Therapeutic management of HIV-infected patients with chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2020, 33: 699-713.
- [10] LAPADULA G, BERNASCONI D P, CASARI S, MAGGIOLO F, CAUDA R, DI PIETRO M, et al. Risk of chronic kidney disease among patients developing mild renal impairment during tenofovir-containing antiretroviral treatment[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0162320. DOI: 10.1371/journal.pone.0162320.
- [11] CRISTELLI M P, TRULLÀS J C, COFÁN F, RICO N, MANZARDO C, AMBROSIONI J, et al. Prevalence and risk factors of mild chronic renal failure in HIV-infected patients: influence of female gender and antiretroviral therapy[J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22: 193-201.
- [12] MOCROFT A, LUNDGREN J D, ROSS M, LAW M, REISS P, KIRK O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study[J/OL]. *PLoS Med*, 2015, 12: e1001809. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001809.
- [13] ASSARAM S, MASHAMBA-THOMPSON T P, MAGULA N P. Risk factors and co-morbidities associated with changes in renal function among antiretroviral treatment-naïve adults in South Africa: a chart review[J/OL]. *South Afr J HIV Med*, 2018, 19: 770. DOI: 10.4102/sajhivmed.v19i1.770.
- [14] VENTER W D F, FABIAN J, FELDMAN C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician[J/OL]. *South Afr J HIV Med*, 2018, 19: 817. DOI: 10.4102/sajhivmed.v19i1.817.
- [15] PARK J, JUNG K S, LEE H W, KIM B K, KIM S U, KIM D Y, et al. Effects of entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Gut Liver*, 2017, 11: 828-834.
- [16] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35: 2648-2669.
- [17] SAMUELS R, BAYERRI C R, SAYER J A, PRICE D A, PAYNE B A I. Tenofovir disoproxil fumarate-associated renal tubular dysfunction: noninvasive assessment of mitochondrial injury[J]. *AIDS*, 2017, 31: 1297-1301.
- [18] MTISI T J, NDHLOVU C E, MAPONGA C C, MORSE G D. Tenofovir-associated kidney disease in Africans: a systematic review[J/OL]. *AIDS Res Ther*, 2019, 16: 12. DOI: 10.1186/s12981-019-0227-1.
- [19] PERAZELLA M A. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25: 550-557.
- [20] CASADO J L, BAÑÓN S, SANTIUSTE C, SERNA J, GUZMAN P, TENORIO M, et al. Prevalence and significance of proximal renal tubular abnormalities in HIV-infected patients receiving tenofovir[J]. *AIDS*, 2016, 30: 231-239.
- [21] DOSHI S, UCANDA M, HART R, HOU Q, TERZIAN A S, DC COHORT EXECUTIVE COMMITTEE. Incidence and risk factors for renal disease in an outpatient cohort of HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4: 1075-1084.
- [22] JAFARI A, KHALILI H, DASHTI-KHAVIDAKI S. Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70: 1029-1040.

[本文编辑] 尹 茶