

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.012

临床药师参与1例疑似甲氨蝶呤中毒多学科诊疗效果评价

俞秀恒, 许榜田, 龙友琦, 许静, 赵语[△]

(重庆医科大学附属大学城医院药学部, 重庆 401331)

摘要:目的 探讨临床药师参与多学科诊疗(MDT)的价值。方法 分析1例疑似甲氨蝶呤中毒患者的诊疗过程,临床药师对诊疗过程进行梳理和药物重整,认为患者皮肤黏膜损害可能为甲氨蝶呤中毒所致,提出解救方案和抗感染治疗建议,并进行追踪随访,实施药学监护。结果 医师采纳MDT诊疗意见,将亚胺培南西司他丁钠降阶为头孢哌酮舒巴坦钠,加用去甲万古霉素,恢复使用氟康唑,甲泼尼龙减量,并口服叶酸,继续外涂莫匹罗星软膏,患者经治疗后好转出院。结论 临床药师参与MDT应发挥药师专业特长,在不良反应鉴别与处置,抗感染方案制订,特殊患者用药监护等方面提供更好的药学服务,保障用药安全。

关键词:临床药师;甲氨蝶呤;多学科诊疗;药学监护

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0039-04

Clinical Pharmacists' Participation in Multidisciplinary Diagnosis and Treatment of a Patient with Suspected Methotrexate Poisoning

YU Xiuheng, XU Bangtian, LONG Youqi, XU Jing, ZHAO Yu

(Department of Pharmacy, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 401331)

Abstract: Objective To investigate the value of clinical pharmacists' participation in multidisciplinary diagnosis and treatment(MDT).

Methods The diagnosis and treatment process of the patient with suspected methotrexate poisoning was analyzed. The clinical pharmacist sorted out the diagnosis and treatment process and reformed the drugs, considered that the patient's skin and mucous membrane damage might be caused by methotrexate poisoning, put forward a rescue plan, made recommendations on anti-infection treatment, carried out follow-up and implement pharmaceutical care. **Results** Doctors adopted the MDT advice. The patient replaced imipenem cilastatin sodium with cefoperazone sodium and sulbactam sodium, added norvancomycin, resumed the use of fluconazole, reduced the dose of methylprednisolone, took oral folic acid orally, continued to receive the external application of Mupirocin Ointment, the patient improved and discharged after treatment. **Conclusion** Clinical pharmacists participate in MDT should give full play to their professional expertise, provide better pharmaceutical care for patients in the identification and disposal of adverse reactions, formulation of anti-infective programs and medication monitoring of special patients, so as to ensure drug safety of patients.

Key words: clinical pharmacist; methotrexate; multidisciplinary diagnosis and treatment; pharmaceutical care

多学科诊疗(MDT)是指不同专业专家共同为某一患者提供个体化全方位诊疗方案的诊疗模式^[1]。2011年,原卫生部和国家中医药管理局联合颁布《医疗机构药事管理规定》(卫医政发[2011]11号文),指出临床药师应参加查房、会诊、病例讨论、疑难和危重患者的医疗救治,对临床药物治疗提出意见或调整建议,与医师共同对药物治疗负责。目前,临床药师参与MDT的工作内容和模式还不完全清晰^[2-3]。在此通过分析1例疑似甲氨蝶呤(MTX)中毒导致骨髓抑制和皮肤黏膜损害患者的诊疗经过,探讨临床药师参与MDT的效果。现报道如下。

1 病例概况

患者,男,43岁,体质量62 kg,因“双足疼痛半月,全身皮肤破溃伴发热1天”于2018年10月10日入院。患者入院前半月无明显诱因出现双足底部红肿疼痛,伴双下肢胫前散在皮屑,至某中医院就诊,诊断为“类风湿关节炎”,予以止痛、改善循环治疗,入院前5天予静脉

滴注MTX,自述无明显好转。入院前1天患者全身皮肤发红,逐渐出现全身散在性椭圆形浅表溃疡,部分溃疡周边可见白色分泌物,伴全身皮肤瘙痒、疼痛、咽痛、口腔黏膜溃疡、张口困难、畏寒、发热,体温波动在38.3~38.8℃,无明显咳嗽、咳痰。入院体格检查示体温38.8℃,心率100次/分,呼吸频率19次/分,血压112/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),疼痛数字评分法(NRS)评分为2分。颜面部潮红,张口困难,双侧扁桃体未见,肩背部、臀部、双大腿内侧、胫前、双足背部皮肤发红、散在性椭圆形浅表皮皮肤破溃,破溃处少许渗液,部分破溃处见少许白色分泌物。实验室检查示白细胞计数(WBC)0.68×10⁹/L,中性粒细胞计数(NEUT)0.45×10⁹/L,嗜酸性粒细胞计数(E0)0.01×10⁹/L,红细胞计数(RBC)4.13×10¹²/L,血小板计数(PLT)128×10⁹/L;C反应蛋白(CRP)192.06 mg/L;降钙素原(PCT)1.21 μg/L;D-二聚体(D-D)6.69 mg/L;血沉89 mm/h;尿常规示尿

第一作者:俞秀恒,男,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yuxiuheng1990@163.com。

[△]通信作者:赵语,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为药物新制剂及应用基础,(电子信箱)zhaoyuu@hotmail.com。

蛋白++，尿胆原++，镜检白细胞1~3个/HP；大便隐血阳性；抗“O”抗体、类风湿因子、抗核抗体正常，补体C₄ 0.44 g/L。入院诊断：全身皮肤破溃待查(MTX 过敏反应？银屑病？系统性红斑狼疮？)；发热(皮肤破溃处感染？泌尿道感染？)；粒细胞缺乏。

2 主要治疗经过与药学监护

2.1 初始治疗经过

10月10日，患者最高体温38.8℃，持续物理降温，予亚胺培南/西司他丁钠1g(每8h1次)联合莫西沙星400mg(每日1次)静脉滴注抗感染；甲泼尼龙40mg(每日1次)联合静注人免疫球蛋白100mL(每日1次)静脉滴注调节免疫；重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)150μg(每日1次)皮下注射升白细胞。

10月12日，患者吞咽困难，恶心，咽部不适，自觉咽部分泌物较多，偶有咳嗽、咳痰，痰中带血丝，体温波动于37~37.5℃。体格检查提示鹅口疮，予以氟康唑200mg(每日1次)静脉滴注预防真菌感染。

10月13日至16日，患者体温波动于36.8~37.5℃，无恶心、呕吐，仍觉咽部分泌物较多，偶有咳嗽，痰液较前增多，偶有痰中带血丝。双下肢破溃结痂，背部及臀部破溃面积缩小，可见新生组织，分泌物减少，阴囊破溃处分泌物仍较多。尿液及皮肤破溃处分泌物培养结果：溶血葡萄球菌，药敏试验结果提示对苯唑西林、头孢西丁、克林霉素耐药，对阿米卡星、利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素敏感。先后2次复查血常规示，10月13日，WBC $0.37 \times 10^9/L$ ，NEUT $0.10 \times 10^9/L$ ，PLT $60 \times 10^9/L$ ，RBC $3.26 \times 10^{12}/L$ ，CRP 103.95 mg/L；10月16日，WBC $2.21 \times 10^9/L$ ，NEUT $0.83 \times 10^9/L$ ，PLT $23 \times 10^9/L$ ，RBC $3.37 \times 10^{12}/L$ ，PCT 0.20 μg/L，D-D 1.34 mg/L。修正诊断：皮肤破溃待查(药疹？)，粒细胞缺乏，血小板减少，皮肤破溃处感染，泌尿道感染，消化道出血。医师评估患者皮肤破溃好转，体温无明显升高，结合实验室检查提示CRP和PCT呈下降趋势，暂未给予万古霉素。患者血小板严重缺乏，予血小板1U，停用改善循环药物。甲泼尼龙用量减为30mg，用法不变。医师分析认为氟康唑有血液系统不良反应，故停用。

10月17日至18日，患者出现发热，最高38.3℃，偶有咳嗽、咳痰，痰液较前减少，易咳出，未见血丝。口腔仍多溃疡样改变，阴囊处仍有分泌物。血常规：WBC $18.11 \times 10^9/L$ ，NEUT $15.68 \times 10^9/L$ ，RBC $3.54 \times 10^{12}/L$ ，PLT $77 \times 10^9/L$ ，CRP 53.64 mg/L，PCT 0.12 μg/L。复查尿常规及尿培养未见异常。10月18日，患者所在临床科室通过信息系统申请MDT。

2.2 临床药师参与MDT药学监护

2.2.1 药物重整及用药建议

临床药师在医院信息系统中接到MDT申请后，组

建了涵盖呼吸、风湿免疫、血液3个专业方向的团队。临床药师床旁反复询问患者既往史、药物过敏史及本次入院前外院诊治情况，并将其入院后所有用药梳理汇总(见表1)。临床药师团队讨论认为，患者使用MTX时间与发生黏膜及皮肤溃疡、三系降低等骨髓抑制表现发生时间存在先后顺序，症状符合药品说明书中关于MTX皮肤损害和骨髓抑制表现，停药后症状缓解，但不能排除院外使用其他药物所致，因此该例药品不良反应(ADR)关联性评价为“可能”。患者入院后体温波动于37.5~38.8℃，NEUT $< 0.5 \times 10^9/L$ ，CRP最高达192 mg/L，PCT升高，为(中性)粒细胞缺乏(简称粒缺)伴发热。患者经抗感染治疗体温有所控制，病程中皮肤破溃处分泌物和尿培养提示为耐甲氧西林溶血葡萄球菌(MRSH)，近2d再次发热，复查尿常规及尿培养恢复正常。患者病程中虽偶有咳嗽、咳痰，但近几日咳嗽未加重，痰液减少，肺部感染不明确。推断患者发热原因可能为皮肤破溃处MRSH感染控制不佳或继发其他病原菌感染，肺部感染待呼吸科医师评估后明确。患者目前白细胞升高与升白细胞药物和糖皮质激素使用有关，但不能排除感染所致。

临床药师团队基于以上分析提出以下建议：1)补救性予亚叶酸钙30mg静脉滴注(每6h1次)，疗程48h，叶酸片10mg(每日2次)口服，直至皮肤黏膜破溃完全愈合，甲泼尼龙可逐渐减量；2)请呼吸专科医师评估肺部感染情况，若肺部无明显感染，建议将亚胺培南西司他丁钠降阶为哌拉西林钠他唑巴坦钠或头孢哌酮钠舒巴坦钠，加用去甲万古霉素0.8g(每12h1次)。氟康唑可继续使用至鹅口疮消失或口腔黏膜愈合，吞咽功能恢复。继续送检血培养及破溃处分泌物和尿细菌培养；3)停止皮下注射rhG-CSF，避免使用改善循环类药物，复查血常规，观察粒细胞和血小板变化。

呼吸专科医师评估后认为，患者偶有咳嗽、咳痰，专科查体双肺呼吸音清，未闻及明显干湿罗音。咳嗽、咳痰可能与咽喉部不适刺激有关，可行胸部CT进一步明确。经与临床药师沟通，同意药师意见，亚胺培南西司他丁钠降阶为头孢哌酮钠舒巴坦钠。风湿免疫专科医师结合临床药师建议，认为患者目前皮肤、黏膜破溃部分好转，暂无法通过监测MTX血药浓度指导亚叶酸钙的使用，因此可不予亚叶酸钙补救性治疗。

2.2.2 后续治疗经过和用药监护

10月19日，医师采纳MDT诊疗意见，将亚胺培南西司他丁钠降阶为头孢哌酮钠舒巴坦钠(3g，每8h1次)，加用去甲万古霉素0.8g(每12h1次)，恢复使用氟康唑200mg(每日1次)；甲泼尼龙减为25mg(每日1次)，口服叶酸10mg(每日2次)；继续予莫匹罗星软膏外涂等对症处理。10月20日至26日，复查血常规，

表1 患者入院后使用药物一览表

目的	10 日	11 日	12 日	13 日	14 日	15 日	16 日	17 日	18 日	
抗感染	亚胺培南/ 西司他丁钠 1 g q8 h									
	莫西沙星 400 mg qd									
			氟康唑 200 mg qd							
化痰					氨溴索 30 mg bid					
升白	重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg qd									
抗过敏	静注人免疫球蛋白 100 mL qd									
	甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg qd						甲泼尼龙 30 mg qd			
抑酸	泮托拉唑钠 40 mg qd									
改善循环	阿魏酸钠 300 mg qd									
			血塞通 400 mg qd							
营养				脂肪乳 C14-C24 250 mL qd						
对症				莫匹罗星软膏外用						
	康复新液 漱口 tid; 外用									

注: q8 h 为每 8 h 1 次, qd 为每日 1 次, bid 为每日 2 次, tid 为每日 3 次。

NEUT $20.70 \times 10^9/L$, PLT $442 \times 10^9/L$, CRP 10.70 mg/L 。复查大便隐血为阴性。患者未发热, 口腔黏膜及皮肤病变均已明显好转, 临床药师结合口腔科医师意见, 建议停用氟康唑, 医师采纳建议。10月29日, 患者未发热, 口腔黏膜及皮肤病变均初步愈合, 逐渐减量并停用糖皮质激素。临床药师建议可先停用头孢哌酮舒巴坦钠, 去甲万古霉素使用至满2周。11月1日, 患者黏膜及皮肤破溃愈合, 复查血常规示 NEUT $14.31 \times 10^9/L$, PLT $371 \times 10^9/L$, CRP 4.33 mg/L , 病情平稳, 出院。

3 讨论

3.1 临床药师参与 MDT 的流程

临床药师可通过多种途径为临床提供药学服务, 包括查房、医嘱审核、会诊等^[3]。MDT 有别于传统多学科诊疗会诊, 要求来自 2 个以上不同学科组成的固定工作组针对某种疾病进行面对面、定期、定时的临床讨论, 提出临床治疗方案^[4]。MDT 诊疗要求临床药师在掌握抗感染、特殊人群用药、不良反应处置等基本专业技能的基础上深入了解专科用药细则, 在有所分工的工作模式中保持团队的交流, 从而提供更全面、专业的药学建议。协助医师解决诊疗中的疑点和矛盾, 同时主动开展药物重整、医嘱审核、药学监护和用药教育。该患者的 MDT 诊疗过程中, 临床药师对患者入院前后的用药进行重整, 从 MTX 作用机制和不良反应特点入手, 对患者皮肤和黏膜损害的特点进行仔细鉴别, 协助医师对患者的感染控制情况进行评估和分析, 提出调整方案, 解决治疗矛盾。此外, 临床药师也对医嘱中存在的治疗风险进行了提示。临床药师参与该患者 MDT 的工作流程可概括为: 组建临床药师团队→药物重整→确定药学服务内容→临床药师团队讨论并查阅相关指南或文献形成药学

建议→药学建议上传及专科临床药师沟通协作→专科临床药师开展药学监护并提供后续药学服务。

3.2 临床药师对 MTX ADR 的鉴别与处置

MTX 为抗代谢药物, 化学结构与叶酸相似, 通过抑制二氢叶酸还原酶阻断四氢叶酸的合成。低剂量的 MTX 可抑制快速细胞的增殖, 淋巴细胞的活化及细胞因子合成释放^[5]。由于 MTX 选择性低, 可导致白细胞和血小板减少, 感染风险显著增加^[6]。此外, MTX 对皮肤黏膜可造成不同程度的损害, 严重者可导致急性溃疡及致死性皮肤损害如斯约综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松懈症(TEN)^[7-8]。SJS/TEN 发生机制目前还不十分明确, 通常认为是一种迟发性超敏反应, 在不同人群的发生概率可能与人类白细胞抗原(HLA)的遗传背景有关^[9]。有研究认为, SJS/TEN 可能为易感个体剂量依赖性 ADR^[10]。

LAWRENCE 等^[11]认为, MTX 导致的皮肤黏膜损害可分为 2 种类型, I 型主要发生在既往皮肤病变部位(如银屑病)的表皮侵蚀, 其与 MTX 皮下注射产生的皮肤损害表现类似; II 型除发生于既往皮肤病变部位, 也可发生于非病变部位。I 型表皮溃疡患者较 II 型患者服用了更高剂量的 MTX (20 mg/周比 10 mg/周), 恢复更快(10 d 比 9 周)。认为 I 型表皮溃疡可能与 MTX 的直接毒性有关, 而 II 型表皮溃疡更接近 TEN^[11]。

指南推荐 MTX 治疗类风湿关节炎最大剂量为 16 mg/周, 同时还需补充叶酸(每周 5 mg), 以减少胃肠道及黏膜等的 ADR^[12-13]。MTX 使用剂量过高是类风湿关节炎患者和银屑病患者使用 MTX 发生皮肤黏膜损害的重要原因之一^[14-15]。故临床药师判断患者出现的皮肤黏膜损害可能为 MTX 直接毒性反应。由于对 MTX 导致的皮肤黏膜损害认识不同而导致其治疗方案有差异, 诊断皮肤黏膜损害为 SJS/TEN 时, 一般使用糖皮质激素、人血丙种球蛋白、环孢素 A 等行免疫调节治疗^[8]; 诊断皮肤黏膜损害为 MTX 直接毒性反应所致时, 一般采用补液、透析等方式快速清除体内的 MTX, 同时予亚叶酸钙 10~30 mg/m² (每 6 h 1 次)解救, 疗程 24~48 h, 根据体内 MTX 排出情况调整^[16-17]。有研究显示, 恢复期内补充叶酸可缩短毒性反应持续时间^[18]。基于以上分析和鉴别, 临床药师建议补救性予亚叶酸钙或叶酸治疗。此外, 患者皮肤黏膜破溃, 粒缺伴发热, 甲泼尼龙剂量过大或疗程过长可导致感染风险增加或已患感染加重, 迁延不愈, 建议甲泼尼龙逐渐减量停药。

3.3 粒缺伴发热患者的药学监护

患者粒缺伴发热, 皮肤和黏膜破溃, 风险分层为高危。根据指南, 推荐抗菌药物降阶治疗^[19]。10月14日, 尿液及皮肤分泌物培养结果示 MRSH, 10月17日, 患者再次发热。临床药师分析发热的原因考虑为溶血葡萄球菌

广泛定植于人体皮肤和黏膜表面,可污染标本,但患者此时出现体温波动,不能排除 MRSH 对亚胺培南西司他丁钠耐药及莫西沙星停药等因素导致皮肤破溃处感染控制不佳。此外,由于仅有 1 次分泌物培养结果,尚不足以确诊 MRSH 为致病菌,不能排除革兰阴性菌感染。因此,临床药师建议加强治疗方案中对革兰阳性球菌的抗菌作用,革兰阴性菌感染尚无临床症状(肺炎、尿路感染等)和病原学结果支持,针对其作用的药物保留但可降阶调整。对于 MRSH 导致的皮肤软组织感染,万古霉素或利奈唑胺疗效无显著差异,但利奈唑胺血液系统 ADR 发生率显著高于万古霉素,故建议加用去甲万古霉素治疗^[20]。

粒缺患者为免疫低下宿主,也是真菌感染的高危人群。医师认为氟康唑可能发生血液系统 ADR,只进行了短暂的治疗,根据氟康唑药品说明书,其引起骨髓抑制的发生率为罕见(1/10 000 ~ 1/1 000),权衡利弊,临床药师建议继续口服氟康唑 200 mg(每日 1 次),并加强口腔护理。抗菌药物疗程取决于粒细胞计数恢复情况和可疑感染源是否清除,临床药师评估了患者粒细胞恢复情况,皮肤和黏膜破溃的愈合情况,建议先停用氟康唑和头孢哌酮钠舒巴坦钠,使用去甲万古霉素至皮肤黏膜完全愈合。

3.4 小结

本例患者药学监护涉及 ADR 鉴别与处置,抗感染治疗方案的调整等,病情较复杂。临床药师参与 MDT 时应发挥临床药师专业特长,从药物的药理作用机制、药代动力学特点及患者的病理生理状况、社会心理学等多角度分析评估,解答临床诊疗疑难的同时主动对患者用药开展监护,为其制订最佳的治疗方案,更细致、全面地保障患者的用药安全。

参考文献:

- [1] SONG P, WU Q, HUANG Y. Multidisciplinary Team and Team Oncology Medicine research and development in China[J]. Biosci Trends, 2010, 4(4): 151 - 160.
- [2] 王 婷. 近两年临床药师参与院内多学科会诊的工作效果分析[J]. 中国药业, 2015, 24(17): 59 - 60.
- [3] 陈 力, 李绍芝, 张伶俐. 从临床药师制建设探讨临床药师的基本素质和专业技能[J]. 中南药学, 2013, 11(10): 793 - 795.
- [4] 张 萌. 综合性医院重症医学多学科协作管理模式研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [5] SCHEINFELD N. Three cases of toxic skin eruptions associated with methotrexate and a compilation of methotrexate - induced skin eruptions[J]. Dermatol Online J, 2006, 12(7): 15.
- [6] 邓 蓉, 沈爱宗, 朱继业. 甲氨蝶呤的不良反应[J]. 安徽医药, 2008, 12(9): 876 - 877.

- [7] DOGRA S, MAHAJAN R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future[J]. Clin Exp Dermatol, 2013, 38(6): 573 - 588.
- [8] MILISZEWSKI MA, KIRCHHOF MG, SIKORA S, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Analysis of Triggers and Implications for Improving Prevention[J]. Am J Med, 2016, 129(11): 1221 - 1225.
- [9] LERCH M, MAINETTI C, TERZIOLO BERETTA - PICCOLI B, et al. Current Perspectives on Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(1): 147 - 176.
- [10] RACHANA PR, ANURADHA HV, MOUNIKA R. Stevens Johnson Syndrome - Toxic Epidermal Necrolysis Overlap Secondary to Interaction Between Methotrexate and Etoricoxib: A Case Report[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(7): FD01 - 3.
- [11] LAWRENCE CM, DAHL MG. Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 1984, 11(6): 1059 - 1065.
- [12] KAMEDA H, FUJII T, NAKAJIMA A, et al. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(1): 31 - 40.
- [13] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242 - 251.
- [14] KNOLL K, ANZENGRUBER F, COZZIO A, et al. Mucocutaneous Ulcerations and Pancytopenia due to Methotrexate Overdose[J]. Case Rep Dermatol, 2016, 8(3): 287 - 293.
- [15] TROELTZSCH M, VON BLOHN G, KRIEGELSTEIN S, et al. Oral mucositis in patients receiving low - dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(5): e28 - e33.
- [16] AKINCI B, SIVIS ZO, SAHIN A, et al. Stevens - Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report[J]. Arch Argent Pediatr, 2018, 116(3): e459 - e462.
- [17] ZIOLKOWSKA H, KISIEL A, LESZCZYNSKA B, et al. Continuous veno - venous hemodiafiltration in methotrexate intoxication[J]. Med Wieku Rozwoj, 2013, 17(4): 347 - 354.
- [18] SHEA B, SWINDEN MV, GHOGOMU ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2014, 41(6): 1049 - 1060.
- [19] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353 - 359.
- [20] YUE J, DONG BR, YANG M, et al. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(1): CD008056.

(收稿日期: 2020 - 02 - 25; 修回日期: 2020 - 05 - 21)