

• 论 著 •

2012~2013 年成都某院临床分离细菌耐药性分析

尹亚非, 胡春晓, 史 梦, 周 勇

(成都市第二人民医院检验科, 四川成都 610017)

摘要:目的 了解 2012~2013 年该院临床分离细菌的耐药性。方法 2 年共接收 39 732 份标本, 对分离出的病原菌采用 ATB Express 半自动鉴定系统鉴定及药敏实验并辅以纸片扩散(K-B)法进行药敏实验, 结果按美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2012 年版标准进行判读, 数据采用 Whonet5.6 软件进行统计学分析。结果 2012、2013 年全院临床分离的菌株中, 革兰阳性菌分别占 27.7%、37.4%, 革兰阴性菌分别占 72.3%、62.6%。分离率居前 5 位的病原菌分别为大肠埃希菌(16.3%、20.3%), 肺炎克雷伯菌(14.7%、12.0%), 铜绿假单胞菌(11.5%、11.7%), 金黄色葡萄球菌(11.3%、11.4%), 鲍曼不动杆菌(10.6%、9.3%)。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为 41.0%、32.2%和 21.0%、10.8%; 对碳青霉烯类抗菌药物和阿米卡星敏感率较高。鲍曼不动杆菌的耐药率均呈上升趋势, 铜绿假单胞菌对绝大多数抗菌药物耐药率有所下降。2012、2013 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率分别为 56.2%、47.7%。未检出耐万古霉素金黄色葡萄球菌。结论 该院 2012~2013 年分离率居前 5 位的细菌以革兰阴性菌为主, 除鲍曼不动杆菌耐药率稍有升高趋势外, 其余 4 种常见病原菌耐药率均有所下降; 应重点关注产 ESBLs 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌, MRSA 及其他多重耐药菌。

关键词:细菌耐药性监测; 多重耐药; 药敏实验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)21-3133-04

Drug resistance analysis of bacteria isolated from a hospital of Chengdu from 2012 to 2013

Yin Yafei, Hu Chunxiao, Shi Meng, Zhou Yong

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610017, China)

Abstract: Objective To learn drug resistance of bacteria isolated from a hospital of Chengdu from 2012 to 2013. **Methods** From 2012 to 2013, 39 732 clinical specimens were collected, ATB Express half-automatic bacteria identification system were used to identify the bacteria, and paper diffusion(K-B) method was used to do drug sensitive test, results were judged according to Clinical and Laboratory Standards Institute 2012 standard interpretation, Whonet5.6 was used to do statistical analysis. **Results** In the bacteria isolated from this hospital in 2012 and 2013, gram-positive bacteria accounted for 27.7% and 37.4% respectively, gram negative bacteria accounted for 72.3% and 62.6%. The top five pathogenic bacteria were E. coli(16.3%, 20.3%), Pseudomonas aeruginosa(11.5%, 11.7%), Staphylococcus aureus(11.3%, 11.4%), Acinetobacter baumannii(10.6%, 9.3%), Klebsiella pneumoniae(14.7%, 12.0%). The detection rates of Methicillin-Resistant Staphylococcus(MRSA) were 56.2%, 47.7%. The positive rates of producing extended spectrum β lactamases(ESBLs) of E. coli and Klebsiella pneumonia accounted for 41.0%, 32.2% and 21.0%, 10.8%, which were high sensitive to carbon penicillium alkene antibiotics and amikacin. Susceptibility monitoring results showed that the drug resistance of Acinetobacter baumannii was rising, and the drug resistant of Pseudomonas aeruginosa to most antibiotic were decline. **Conclusion** The top five bacteria isolated from this hospital in 2012 and 2013 are given priority to gram-negative bacteria, in addition to the drug resistant trend of Acinetobacter baumannii increased slightly, the drug resistant of other four common bacteria were decline. Clinical attention should focus on positive ESBLs, E. coli, Klebsiella pneumoniae, MRSA and Multi-resistant bacteria.

Key words: drug-resistance surveillance; multiple drug-resistant; drug sensitive test

抗菌药物作为防治感染性疾病的主要药物, 在临床上已得到广泛应用, 但对其不合理使用及医院内感染管理不当使细菌对抗菌药物的耐药性日益严重^[1]。国内监测结果显示, 革兰阴性菌的检出率高于革兰阳性菌, 其中肠杆菌科最主要的是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌, 两者主要耐药机制是产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs); 非发酵菌中最主要的是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌, 其耐药机制复杂, 且多重耐药菌的检出率逐年增加^[2]。定期进行细菌耐药性监测有助于了解医院细菌耐药性变迁, 且细菌培养结果能更好地指导临床医师合理使用抗菌药。本研究对 2012~2013 年本院临床分离的致病菌及其药敏结果进行

了回顾性分析, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2012 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日本院临床科室送检的各类标本共 39 732 份。

1.2 仪器与试剂 ATB Express 半自动微生物细菌鉴定仪由法国梅里埃公司生产, 全自动水培箱系统 BECTEC 9120 由美国 BD 公司生产, HH. 1311. 500 电热恒温培养箱购自上海跃进医疗器械厂, 水解酪蛋白(MH)琼脂购自杭州天和微生物试剂有限公司, 血琼脂平板、巧克力琼脂平板、沙保弱葡萄糖培

培养基购自重庆庞通医疗器械有限公司, Oxoid 药敏纸片购自美国 Fisher Scientific 公司。质控菌株购自原卫生部临检中心, 包括大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC70060、金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

1.3 检测方法 细菌鉴定及药敏实验采用 ATB Express 半自动细菌鉴定仪, 部分药敏实验采用纸片扩散(K-B)法。药敏结果判读按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI) 2012 年版标准进行。

1.4 统计学处理 采用世界卫生组织细菌耐药性监测中心提供的 Whonet5.6 软件进行数据处理及统计分析。

2 结 果

2.1 送检标本类型构成 2012~2013 年送检标本主要来自呼吸道、分泌物、尿液、血液等。与 2013 年相比, 2012 年全院标本送检数增加了 5 392 份, 送检标本类型显示, 2013 年呼吸道标本送检率降低了 6%, 其他标本送检有所上升。2 年中不同来源的送检标本所占比例见表 1。

表 1 2012~2013 年送检标本类型分析

标本来源	2012 年		2013 年	
	送检标本数(n)	构成比(%)	送检标本数(n)	构成比(%)
呼吸道*	9 523	55.0	11 150	49.0
血液	3 016	18.0	4 231	19.0
尿液	2 011	12.0	3 403	15.0
大便	391	2.0	555	3.0
分泌物*	2 229	13.0	3 223	14.0
合计	17 170	100.0	22 562	100.0

*: 呼吸道标本包括痰液和咽拭子, 分泌物标本包括分泌物、脓液、胸腔及腹腔积液等。

2.2 2 年检出菌种分布 2012 年全院共收集临床送检标本 17 170 份, 分离菌株 4 235 株, 阳性率 24.7%; 去除重复株后共计 2 742 株, 排名前 5 位的细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌, 占总检出率 64.4%; 革兰阴性菌 2 114 株, 占 72.3%; 革兰阳性菌 760 株, 占 27.7%; 最常见为葡萄球菌属, 其次为肠球菌属。2013 年全院共收集临床送检标本 22 562 份, 分离菌株 4 403 株, 阳性率 19.5%; 去除重复株后共计 3 205 株, 排名前 5 位的细菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌, 占总检出率 64.8%; 革兰阴性菌 2 007 株, 占 62.6%; 革兰阳性菌 1 198 株, 占 37.4%。2013 年与 2012 年比较, 检出率居前 5 位的细菌相同, 且检出率变化不大, 但 2013 年革兰阳性菌比例有所升高, 与 2012 年送检标本比例改变有关。见表 2。

2.3 2 种非发酵菌的耐药性分析 鲍曼不动杆菌对临床常用多种药物耐药率均呈上升趋势, 如对第三和第四代头孢菌素、碳青霉烯类、β-内酰胺类抗菌药物复合制剂、氨基糖苷类、舒巴坦等药物的耐药率在不断上升, 其中 2013 年对碳青霉烯类(美洛培南、亚胺培南)药物的耐药率已达 50% 以上。铜绿假单胞菌对于绝大多数抗菌药物耐药率略有下降, 其中对多黏菌素 B 保持高度敏感性; 对阿米卡星的耐药率低, 仅 10% 左右, 其次为妥布霉素, 对其他药物耐药率为 25%~40%。见表 3。

2.4 金黄色葡萄球菌耐药性分析 金黄色葡萄球菌对临床常用大多数抗菌药物耐药率呈下降趋势, 如庆大霉素、克林霉素、红霉素和左氧氟沙星等抗菌药物 2013 年耐药率均较 2012 年有所降低。此外本院监测到金黄色葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁的敏感率均为 100.0%, 未发现耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)。2012 年耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 检出率为 56.2%, 2013 年 MRSA 降低至 47.7%, 下降幅度达到 8.5%。见表 4。

表 2 2012~2013 年主要检出菌种分布[n(%)]

病原菌	2012 年(n=2 742)	2013 年(n=3 205)
革兰阳性菌		
金黄色葡萄球菌	309(11.3)	364(11.4)
凝固酶阴性葡萄球菌	82(3.0)	154(4.8)
肠球菌	156(5.7)	143(4.5)
革兰阴性菌		
大肠埃希菌	447(16.3)	652(20.3)
肺炎克雷伯菌	403(14.7)	380(12.0)
鲍曼不动杆菌	290(10.6)	299(9.3)
铜绿假单胞菌	316(11.5)	375(11.7)
阴沟肠杆菌	96(3.5)	107(3.3)
流感嗜血杆菌	126(4.6)	101(3.2)

表 3 鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的耐药性分析(%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌耐药率		铜绿假单胞菌耐药率	
	2012 年 (n=290)	2013 年 (n=299)	2012 年 (n=316)	2013 年 (n=375)
阿米卡星	4.8	1.0	12.0	10.7
多黏菌素 B	—	—	0.0	0.0
阿莫西林/克拉维酸	51.0	59.2	—	—
复方磺胺甲噁唑	50.0	54.2	100.0	100.0
环丙沙星	50.0	54.4	31.0	26.7
美洛培南	44.5	52.2	27.0	25.1
奈替米星	45.7	51.9	—	—
哌拉西林	54.1	63.2	33.0	32.6
哌拉西林/他唑巴坦	48.3	54.8	30.0	29.6
庆大霉素	50.0	55.5	28.0	27.8
替卡西林	54.1	57.9	38.0	35.8
替卡西林/克拉维酸	50.7	55.9	36.0	35.5
头孢吡肟	45.8	52.3	25.0	25.9
头孢噻肟	46.1	54.2	—	—
头孢他啶	47.2	53.9	30.0	28.0
妥布霉素	49.3	53.5	24.0	21.6
亚胺培南	44.5	51.5	27.0	26.0

—: 无数据。

2.5 2 种肠杆菌科细菌耐药性分析 2012~2013 年临床分离的大肠埃希菌耐药率有所下降, 其耐药率低于 20.0% 的药物

有亚胺培南、美洛培南、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸及奈替米星,而对其他几种临床常用抗菌药物的耐药率则高于 40.0%。2012~2013 年,第三代、四代头孢菌素如头孢吡肟、头孢他啶的耐药率下降幅度达到 28.0%。2012 年全院检出大肠埃希菌 447 株,其中产 ESBLs 菌株达到 41.0%,2013 年全院检出 652 株,其中产 ESBLs 菌株较 2012 年有所下降,为 32.2%。克雷伯菌属最常见的为肺炎克雷伯菌和产酸克雷伯菌。2012、2013 年检出的产 ESBLs 肺炎克雷

伯菌分别为 321、407 株,检出率分别为 21.0%、10.8%。2012~2013 年克雷伯菌属的临床常用药物耐药率也有所降低(除阿莫西林和替卡西林稍有上升)。敏感率高的抗菌药物前 3 位仍是:亚胺培南、美洛培南、阿米卡星。与 2012 年相比,2013 年检出的肺炎克雷伯菌的耐药率对亚胺培南保持零耐药,对第三代头孢类保持较好的敏感性,对其余常用抗菌药物的耐药率下降,产 ESBLs 菌株检出率也下降。大肠埃希菌和克雷伯菌属的耐药性分析结果,见表 5。

表 4 金黄色葡萄球菌的耐药性分析(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌耐药率		抗菌药物	金黄色葡萄球菌耐药率	
	2012 年(n=309)	2013 年(n=364)		2012 年(n=309)	2013 年(n=364)
苯唑西林	56.2	47.7	米诺环素	26.0	20.4
夫西地酸	3.4	2.5	诺氟沙星	58.0	46.2
呋喃妥因	1.0	0.3	青霉素	98.0	94.2
复方磺胺甲噁唑	50.0	44.4	庆大霉素	57.0	43.8
红霉素	79.4	69.7	四环素	59.0	46.8
克林霉素	63.5	55.1	替考拉宁	0.0	0.0
喹奴普汀/达福普汀	1.4	0.0	万古霉素	0.0	0.0
利福平	30.0	24.2	左氧氟沙星	51.2	33.9

表 5 大肠埃希菌和克雷伯菌属的耐药性分析(%)

抗菌药物	大肠埃希菌		肺炎克雷伯菌	
	2012 年 (n=447)	2013 年 (n=652)	2012 年 (n=321)	2013 年 (n=407)
阿米卡星	5.1	2.8	2.2	1.7
阿莫西林	90.1	85.8	91.0	92.1
阿莫西林/克拉维酸	13.3	10.2	11.6	10.6
复方磺胺甲噁唑	60.0	50.2	32.0	25.8
环丙沙星	59.0	49.5	18.0	11.9
美洛培南	0.7	0.0	0.9	0.0
奈替米星	16.0	15.2	13.1	5.9
哌拉西林	82.1	76.2	36.8	32.7
哌拉西林/他唑巴坦	8.7	8.1	13.4	9.6
庆大霉素	47.2	42.1	27.4	17.4
替卡西林	90.4	85.6	94.7	95.3
替卡西林/克拉维酸	51.5	48.4	30.5	25.1
头孢吡肟	41.2	12.7	21.2	4.9
头孢呋辛	60.6	56.2	35.0	27.3
头孢噻吩	72.7	74.6	37.2	32.2
头孢噻肟	41.3	32.2	21.0	10.8
头孢他啶	41.3	13.2	21.0	6.9
头孢西丁	25.8	21.1	22.5	14.7
妥布霉素	36.9	32.4	23.4	13.8
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0

3 讨 论

2012~2013 年细菌耐药性监测结果显示本院分离的病原菌排名前 5 位的种类中有 4 种为革兰阴性菌。革兰阴性菌感染占主要地位(62.6%~72.3%)。分离出病原菌依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌等,与国内其他报道一致^[2]。而革兰阳性菌则以金黄色葡萄球菌、肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌为主。

本院 2012~2013 年数据显示,2013 年各类送检标本中呼吸道标本下降较明显,其他标本均不同程度上升。与日常工作中,本院检验科及院感科对临床标本采集规范培训有关。

对耐药率居前几位细菌的分析显示,除鲍曼不动杆菌外,其他 4 种检出率高的细菌对抗菌药物的耐药率均出现不同程度的下降。多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)的分离率达到 50.0%以上,尤其在重症监护病房(ICU)的分离率更高,可达 90.0%左右。几乎对所有可用的抗菌药物耐药,相关文献报道其耐药机制较多且复杂,如可产生 β-内酰胺酶,由于 parC 和 gryA 基因点的突变对喹诺酮类药物耐药,产氨基糖苷修饰酶(AME)及 16S rRNA 甲基化酶而对氨基糖苷类抗菌药耐药等^[3]。联合用药是治疗 MDR-AB 感染的有效策略之一^[4]。

本院监测到铜绿假单胞菌对阿米卡星敏感率高,而多个全球性的耐药监测,如全球细菌耐药监测数据(SENTRY)等的数据也显示,该菌对阿米卡星敏感率最高,可能是因为阿米卡星对许多肠道革兰阴性菌所产生的氨基糖苷类钝化酶稳定,不会为此类酶钝化而失去抗菌活性,并且在临床中的用量较其他类药物小^[5]。在临床用药中,阿米卡星一般与其他抗菌药物联合使用。铜绿假单胞菌对多黏菌素 B 保持良好的敏感性,无耐药,但由于对其药动学、药效学和毒理动力学尚缺乏了解,因此临床使用中仍受限^[6]。对于 MDR-AB 应根据药物敏感实验慎

重而合理地选用抗菌药物。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌在临床上常可引起菌血症、泌尿道、生殖道、腹腔和呼吸道等多种感染。2013 年大肠埃希菌的检出率较 2012 年升高 4%。两者主要耐药机制是易产生 ESBLs^[7],可携带多重耐药的质粒。本院常规检测两者的 ESBLs。近年来文献报道 ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌已达 30.0%,与 2012 年比较,本院这 2 种细菌 ESBLs 阳性率 2013 年均有所下降,低于国内报道。

金黄色葡萄球菌多见于人体皮肤表面,是医院获得性肺炎、术后伤口感染和医院获得性血流感染的主要病原菌^[8]。皮肤科作为本院的特色科室,2013 年全年统计数据显示该科室送检标本的金黄色葡萄球菌检出率达 33.0%,远高于其他科室的检出率。随着抗菌药物的广泛使用,MRSA 的检出率升高,其主要耐药是由于 mecA 基因编码的 PBP2a 蛋白代替原来的青霉素结合蛋白 PBP2,造成此类药物结合靶位的缺失而形成耐药,同时还携带其他耐药基因,造成对于临床常用抗菌药物耐药^[9]。

近年来暴露出来的细菌耐药问题日趋严重,尤其是多重耐药菌的广泛传播问题越来越引起人们的重视。国家也陆续出台了相关法律法规,如原卫生部第 84 号文件《抗菌药物临床应用管理办法》提出“对主要目标细菌耐药率超过 75.0% 的抗菌药物,应当暂停临床应用,根据追踪细菌耐药监测结果,再决定是否恢复临床应用”。抗菌药物耐药性监测可以更好地明确患者所感染病原菌,合理选用有效抗菌药物,掌握临床标本耐药率的变迁,更好地避免院内感染,从而改善和控制细菌的耐药

现状。

本院 2012~2013 年的数据说明全院加强抗菌药物的管理和临床合理使用抗菌药物的措施起到了实效。这与本院各部门共同努力有密切关系。细菌耐药问题不仅需要实验室人员与医师共同努力,更需要全社会共同面对。

参考文献

[1] 唐翠连. 某医院临床分离细菌菌株耐药检测结果与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 927-928.
 [2] 谭芳, 王成. 2011 年本院鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2): 23-25.
 [3] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 92(8): 3-8.
 [4] 施晓群, 孙景勇, 倪语星, 等. 2011 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 218-221.
 [5] 陈冠容. 多黏菌素临床应用进展及应对超级细菌[J]. 医药导报, 2011, 30(2): 135-140.
 [6] 谭芳, 王成, 符琴. 2011 年本院大肠埃希氏菌耐药性监测[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(1): 13-15.
 [7] 符琴, 王成, 袁文云, 等. 2011 年昆明医科大学第一附属医院金黄色葡萄球菌耐药性监测[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2): 5-7.
 [8] 李勇湧, 黄文祥. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染现状与治疗进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2010, 31(1): 19-23.

(收稿日期: 2015-07-28)

(上接第 3132 页)

液的诊断性能, 数据显示: CEA、CA724、NSE、CA125 联合检测的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值均较单独检测有不同程度的提高。

综上所述, 在良、恶性胸腹腔积液性质鉴别方面, CEA 有较高的诊断价值。多肿瘤标志物联合检测可提高对恶性胸腹腔积液的诊断灵敏度、约登指数、阴性预测值。

参考文献

[1] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 1418-1425.
 [2] Molina R, Auge JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology [J]. Tumour Biol, 2009, 30(3): 121-129.
 [3] 邹焱, 何小兵, 潘静, 等. 实时定量荧光聚合酶链反应检测神经母细胞瘤患儿血清中 MYCN 基因表达 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(1): 198-201.
 [4] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis Protein 4 (HE4) in Patients with pelvic mass [J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 334-335.
 [5] 陈栋江, 张文辉, 唐恩燕, 等. logistic 回归和 ROC 曲线分析多种肿瘤标志物在鉴别良恶性胸水中的应用价值 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(2): 238-240.

[6] Kulpa JK, Saskorczyoska B. ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2008, 28(5B): 3027-3033.
 [7] 周萍, 郭炫, 陈葳, 等. 肿瘤标志物联合检测在胸腹水性鉴别中的临床应用 [J]. 现代肿瘤学, 2014, 22(3): 665-668.
 [8] Kira H, Marina B, Matthias P, et al. Soluble carcinoembryonic antigen activates endothelial cells and tumor angiogenesis [J]. Cancer Res, 2013, 73(22): 6584-6596.
 [9] Yun P, Zhao CP, Ruan H, et al. Identification and assessment of new biomarkers for colorectal cancer with serum N-glycan profiling [J]. Cancer, 2012, 118(3): 639-650.
 [10] Anabella A, Ivancich LJ, Donald J, et al. Spectroscopic and kinetic investigation of the reactions of peroxyacetic acid with Burkholderia pseudomallei catalase-peroxidase, KatG [J]. Biochemistry, 2013, 52(41): 7271-7282.
 [11] 宋霞, 陈涛, 王一萍, 等. TSGF、AFP、CEA、CA199、CA50 联合检测对消化道恶性肿瘤早期诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 118-120.
 [12] Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E. Nucleosomes, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1 and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7813-7821.

(收稿日期: 2015-05-08)