

· 指南解读 ·

HCV 感染特殊患者的抗 HCV 治疗及进展

戴明佳 方圆 李春杨 颜学兵

国内《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗》专家共识已经制定了两版^[1-2], 而尚未见对于丙型肝炎(hepatitis C, HC)特殊患者抗病毒治疗专家共识。

鉴于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物研制非常迅速, 针对抗 HCV 治疗指南更新也进展迅速, 今年即有 3 个指南。2014 年欧洲肝脏研究会(European Association for the Study of the Liver, EASL)关于 HC 的抗病毒治疗就发布了 3 个指南: 分别是 2014 年 1 月发表在《Journal of Hepatology》题为 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection^[3]; 2014 年 4 月在召开欧洲肝病年会同时发布的《丙型肝炎治疗的建议》(EASL Recommendations on treatment of hepatitis C)^[4], 刘虹虹等^[5]学者已将该指南内容翻译并发表于《临床肝胆病杂志》。2014 年 4 月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)今年发表的《Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection》^[6]。为了便于国内学者更好了解国外 HCV 感染特殊患者治疗进展, 本文对 3 版指南中的 HCV 感染特殊患者抗病毒最新建议治疗方案进行汇总。推荐意见的建议等级见表 1。

一、关于特殊人群的界定

至目前为止对于 HCV 感染的特殊人群, 国内外尚无明确的定义, 理论上是药物在临床试验阶段或上市时适应证之外的人群。国内《慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗专家共识》两版: 2010 年第 1 版^[1]和 2014 年的第 2 版^[2], 大概可以分为 5 类、约 16 种人群: ①乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关的比较严重的肝病(4 种): 失代偿期肝硬化(liver cirrhosis, LC)、肝功能衰竭、肝移植、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC); ②HBV 感染者处于特殊年龄阶段(4 种): 老年、儿童、妊娠期女性及准备生育的男性; ③HBV 合并其他疾病(6 种): 其他病毒感染 HCV 和人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)、肾脏疾病、合并自

身免疫性甲状腺功能异常、接受免疫抑制剂和细胞毒性药物治疗、糖尿病患者; ④ALT < 2 ULN (1 种): ALT 正常且 30 岁以上(第 1 版为 40 岁, 第 2 版改为 30 岁)与高载量 HBV DNA 且 ALT 波动在 1 ~ 2 ULN; ⑤核苷经治发生耐药患者(1 种)。所以, 国内对于慢性乙型肝炎特殊人群总结相对比较全面。

对于 HCV 感染的特殊人群在不同指南中表述不尽相同, 如 2014 年 1 月发表在《Journal of Hepatology》题为 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, 特殊人群列出 2 类、6 种情况: 合并 HIV 感染、合并 HBV 感染; 合并其他疾病: 血液透析患者、非肝的实质性脏器移植患者、吸毒者或毒品吸食稳定替代者(people who inject drugs, PWID)和血红蛋白病患者。而 2014 年 4 月在召开欧洲肝病年会同时发布的《丙型肝炎治疗的建议》(EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C)最新的指南中的特殊人群, 与 1 月发布的指南相比, 少了合并 HIV 感染, 多了出血性疾病。2014 年 4 月 WHO 今年发表的《Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection》中特殊人群则列出了 PWID 合并 HIV 感染、儿童和青少年、肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者、合并 HBV 感染、合并结核分枝杆菌感染、合并肾功能不全。而在 2011 年 EASL 指南中把酗酒患者也归为 HCV 特殊人群^[7], 而 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 指南中明确指出对于自身免疫性甲状腺疾病运用干扰素(interferon, IFN)和利巴韦林(ribavirin, RBV)为绝对禁忌。究竟哪些 HCV 感染者属于 HCV 感染的特殊人群, 目前国内外无明确的界定, 本文借鉴国内《慢性乙型肝炎特殊患者治疗指南》, 将 HCV 的特殊人群抗 HCV 治疗进行汇总, 涵盖国外 EASL 指南中最新的治疗进展。

二、HCV 感染的特殊人群

(一) HCV 感染相关的严重肝脏疾病的治疗

1. HCV 相关的代偿期 LC 患者治疗

(1) 若无治疗禁忌证, 代偿期 LC 患者应抗病毒治疗, 以防止中短期并发症的发生(A1)。

(2) 代偿期 LC 患者首选无 IFN 的联合治疗方案(B1)。

(3) 如果代偿期 LC 患者能耐受 12 ~ 24 周 IFN 基础上的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.002

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81371867); 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关(BL2014033)江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金(No. RC2011117); 江苏省“六大人才高峰”项目(No. 2011-WS-068)

作者单位: 221002 徐州市, 徐州医学院附属医院感染性疾病科
通讯作者: 颜学兵, Email: yxbxuzhou@126.com

agent, DAA) 治疗, 肝功能正常且无血细胞缺乏, 可按基因分型治疗 (B1)。

(4) 无论是否获得持久病毒学应答 (sustained virologic response, SVR), LC 患者均应定期监测 HCC (A1)。

2. HCV 感染终末期肝病有肝移植适应证患者的治疗, 见表 2。

(1) 等待肝移植的患者应该采取抗病毒治疗, 如果 HCV RNA 在移植 1 个月前低于检测下限, 可预防移植肝再感染 HCV (A1)。

(2) Child 评分为 A 级等待肝移植的 HCC 患者, 应采用 RBV 联合 SOF 治疗 (A1)。

Child 评分为 A 级等待肝移植的肝癌患者, 也可用聚乙二醇化干扰素 (pegylated-interferon, PegIFN) / 周加 RBV 联合治疗 12 周 (B1)。

(3) Child 评分为 A 级等待肝移植的肝癌患者, 加用其他 DAA 治疗的目的是预防肝移植后再感染 HCV。因此, 基因 1 或 4 型等待肝移植的患者在肝移植前, 可用 RBV 联合 SOF 和 DAC 治疗 12 周 (B1)。

(4) Child 评分为 B 级和 C 级的等待肝移植的失代偿期 LC 患者, 可在有经验中心的密切监测下应用 RBV 联合 SOF 治疗, 这类患者禁用 IFN (B1)。

(5) 加用其他 DAA 的治疗有可能预防肝移植后再感染 HCV。因此, 等待肝移植的 Child 评分为 B 级和 C 级的基因 1 或 4 型患者, 可在有经验中心的密切监测下应用 RBV 联合 SOF 和 DAC 治疗 (B1)。

(6) 不列入肝移植名单的失代偿期 LC 患者仅限于不含 IFN 治疗方案的临床试验, 但目前对这类患者尚无大规模安全性和有效性的结果 (B1)。

3. 肝移植后 HCV 复发的治疗

(1) 肝移植患者若再感染 HCV, 应考虑治疗。移植后 1 年出现明显的肝纤维化或门静脉高压预示病情进展迅速及移植失败, 需紧急抗病毒治疗 (B2)。

(2) 基因 2 型的患者可用 RBV 联合 SOF 治疗 12 到 24 周, 有待更多数据支持 (B1)。

基因 1、3、4、5 或 6 型的患者, 可用 SOF 和 DAC 联合或不联合 RBV 治疗 12 到 24 周, 有待更多数据支持 (B1)。

(3) 基因 1 或 4 型的患者可用 SOF 联合 SIM 治疗 12 到 24 周, 联合或不联合 RBV 治疗, 有待更多数据支持 (B1)。

(4) 任何联合治疗方案均无须对他克莫司和环孢霉素的剂量进行调整, 然而这类患者缺乏相关安全性数据, 故密切监测尤为重要 (B1)。

(二) HCV 合并其他病毒感染者的抗病毒的治疗

1. 合并人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染: EASL 最新版本中并未归于特殊患者

(1) HCV/HIV 合并感染者, HCV 治疗的适应证与单独 HCV 感染者相同 (A1)。

(2) HCV/HIV 合并感染者, HCV 治疗方案与无 HIV 合并感染的患者相同, 因其治疗后病毒学应答的结果相同 (A1)。

(3) 应用 Cobicistat 为基础的方案、依非韦仑、地拉呋定、依曲韦林、奈韦拉平、利托那韦和任何 HIV 蛋白酶抑制剂, 不推荐在接受 SIM 治疗的 HIV 感染者中使用 (A1)。

(4) 接受阿扎那韦和 (或) 利托那韦治疗的 HIV

表 1 建议等级

建议等级	注释	标记
高	进一步研究不可能改变评估置信度	A
中	进一步研究可能影响评估置信度并改变评估结果	B
低	进一步研究极可能影响评估置信度并改变评估结果, 但评估结果如何改变并不确定	C
推荐强度		
强	影响建议强度的因子包括证据质量、推定患者重要的结果及成本	1
弱	偏倚和价值的多样性或有更多的不确定性; 推荐建议不可靠、成本或资源消耗更高	2

表 2 等待肝移植的患者抗 HCV 治疗

治疗方案	Child A 的 HCC	Child B/C 失代偿的 LC
RBV + SOF	可用, 疗程 12 周	可用, 疗程 12 ~ 24 周
PegIFN + RBV + SOF	12 周	
SOF + DAC + RBV	基因 1、4 型, 12 周	基因 1、4 型

表 3 治疗失败者再次治疗选择方案

曾经用过含有药物	新的治疗方案	
	SOF + SIM	SOF + DAC
SOF	Y (基因 1、4)	Y
SIM 或 TEL 或 BOC	N	Y
DAC	Y (基因 1、4)	N
SOF + SIM	N	Y
SOF + DAC	Y (基因 1、4)	N

注: 表中 Y: 可行; N: 不可行。对包括 SOF、SIM 和 (或) DAC 任何一种新方案治疗失败的患者, 如果无需紧急治疗, 可等待其新的联合治疗方案确定后再治疗

感染者, DAC 的日剂量调整为 30 mg/d, 接受依非韦仑治疗的患者, DAC 的日剂量调整为 90 mg/d (B2)。

(5) 尚未发现 SOF 和抗逆转录病毒药物间的相互作用 (A2)。

2. 合并 HBV 感染

(1) 合并 HBV 感染与单独感染 HCV 患者一样, 应接受相同的抗 HCV 治疗 (B1)。

(2) 如果在 HCV 清除前、中、后出现 HBV 复制活跃, 应同时使用核苷和核苷酸类药物抗 HBV 治疗 (B1)。

(三) HCV 感染合并其他疾病的抗病毒治疗

1. 合并肾功能不全患者的治疗

(1) 血液透析患者, 尤其是适合列入肾移植的患者, 应接受抗病毒治疗 (B1)。

(2) 血液透析患者应采用无 IFN, 最好无 RBV 治疗方案。然而, 这类患者的安全剂量、有效性尚不明确、如何调整 SOF、SIM 及 DAC 的剂量尚不清。因此应慎用这些药物。在更多的数据明确前, SOF 禁用于肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 或终末期肾病患者 (B2)。

(3) 肾移植前抗 HCV 治疗的患者可以避免移植后肝病相关死亡, 并可预防特异性 HCV 所致移植后肾功能障碍。若有可能, 列入肾移植名单的 HC 患者应接受抗病毒治疗。此类患者应采用无 IFN, 最好无 RBV 治疗方案。然而, 这类患者的安全剂量、有效性尚不明确, 如何调整 SOF、SIM 及 DAC 的剂量尚不清楚, 因此应慎用这些药物。在更多的数据明确前, SOF 禁用于 GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 或终末期肾病患者 (A2)。

(4) 对于非肝脏实体器官移植并适合抗 HCV 治疗的患者, 应采用无 IFN 的治疗方案 (A2)。

(5) 基因 2 型的患者, 可用 RBV 联合 SOF 治疗 12 ~ 24 周, 有待更多数据加以明确 (B1)。

(6) 基因 1、3、4、5 或 6 型的患者, 可采用 SOF 联合 DAC 治疗 12 ~ 24 周, 联合或不联合 RBV, 有待更多数据加以明确 (B1)。

(7) 基因 1 或 4 型的患者推荐采用 SOF 联合 SIM 治疗 12 ~ 24 周, 联合或不联合 RBV, 有待更多数据加以明确 (B1)。

(8) 任何联合治疗方案均无须对他克莫司和环孢霉素的剂量进行调整。然而这类患者缺乏相关安全性数据, 故密切监测尤为重要 (B1)。

2. 非肝脏的实质性脏器移植抗 HCV 治疗

(1) 包括肾移植患者, 可以参见肾功能不全患者的而治疗。HCV 感染者心脏移植比较少见, 且有一定的争议, 国际上指南指出 HCV 感染者肺移植是禁忌证, 但有些学者主张肺移植前进行抗 HCV 治疗, 但缺乏足够的询证依据; 目前尚无胰腺及小肠移植后 HCV

感染及其治疗的相关资料。

(2) 在肾移植之前抗 HCV 治疗可以避免肝病相关病死率和阻止移植后肾功能不全的发生, 可能的情况下, 给予等待肾移植患者进行抗 HCV 治疗, 尽管在这些人群中目前没有安全和有效的资料, 但这些患者应该给予不含 IFN 的治疗方案, 可能情况尽量采取不含 RBV 治疗方案。在这些人群如何调整 SOF、SIM 和 DAC 剂量尚不清楚, 故这些药物应该在密切观察下使用。SOF 在 GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 或终末期肾病患者不能使用 (A2)。

(3) 非肝实质性脏器移植患者, 如果有抗 HCV 治疗的指征, 应采用无 IFN 治疗方案 (A2)。

(4) 基因 2 型患者, 可用 RBV 联合 SOF 治疗 12 ~ 24 周, 有待更多数据加以明确 (B1)。

(5) 基因 1、3、4、5、6 型的患者, 可采用 SOF 联合 DAC 治疗 12 ~ 24 周, 联合或不联合 RBV 有待更多数据加以明确 (B1)。

(6) 基因 1、4 型的患者推荐采用 SOF 联合 SIM 治疗 12 ~ 24 周, 联合或不联合 RBV 有待更多数据加以明确 (B1)。

(7) 任何联合治疗方案均无须对他克莫司和环孢霉素剂量进行调整。这类患者缺乏相关安全性数据, 故密切监测尤为重要 (B1)。

3. 处于活跃或采用替代品的注射用药人群 (people who inject drugs, PWID)

(1) PWID 应常规自愿检查抗 HCV, 若阴性则每 6 ~ 12 个月再复查 1 次 (B1)。

(2) 作为降低危害全面计划的一部分, 应向 PWID (包括监狱中的) 提供清洁卫生的注射器及纳入阿片类药物的替代治疗 (B1)。

(3) 治疗前宣教包括 HCV 传播方式、肝纤维化进展的危险因素、治疗及再感染的风险、减少危害的方法等内容 (B1)。

(4) PWID 应减少饮酒, 如有进展性肝病证据时应戒酒 (A1)。

(5) PWID 应减少吸食大麻, 如有进展性肝病证据时应戒食大麻 (B2)。

(6) PWID 的 HCV 治疗应采取个体化治疗方案并由多学科团队管理 (A1)。

(7) 治疗前的评估应包括家庭、教育、文化背景、社会职能及援助、经济、营养、药物和酒精使用情况、如果可能的话, PWID 应该纳入社会支持服务及互助 (A1)。

(8) 有静脉药瘾史和初期吸毒的患者进行抗 HCV 治疗, 其获得 SVR 机率不会降低, 故应根据具体情况来决定治疗 (B1)。

(9) 吸毒和酒精滥用者或存在社会问题和 (或) 精神病史的患者, 及那些在治疗期间吸毒更加频繁的

患者有较低的治疗依从性,获得SVR的可能性降低。其治疗期间更须密切监测及强化多学科的支持(B1)。

(10) 应评估PWID使用含新的IFN或无IFN治疗方案的安全性和有效性(C1)。

(11) 阿片类替代治疗的患者可用SOF和SIM治疗,这些患者并不需要调整美沙酮与丁丙诺啡的剂量,但若出现阿片类药物中毒迹象则应停药。DAC可供参考的数据不多(B2)。

(12) PWID使用含或不含IFN治疗应制订个体化方案。对于早期肝病患者,可等待进一步数据和(或)进一步完善的方案治疗(B2)。

(13) PWID抗病毒治疗方案与非PWID相同(B1)。

(14) 应强化关于肝移植是静脉药瘾史患者的一种治疗选择的意识(B1)。

(15) 阿片类替代治疗并非肝移植的禁忌证,处于阿片类替代治疗的患者无须减量或停药(B1)。

4. 合并血红蛋白病患者的治疗

(1) 是否合并有血红蛋白病的患者,其抗HCV治疗相同(A1)。

(2) 鉴于PegIFN和RBV都能引起贫血,合并血红蛋白病的患者均应避免使用这两种药物。如果必须应用RBV,则应严密监测,必要时可输血(A2)。

(3) 合并血红蛋白病基因2型的患者必须应用RBV联合SOF治疗12~24周(尚无更多的数据)(B2)。

(4) 合并血红蛋白病基因1、3、4、5、6型的初治患者,可用无IFN方案的SOF联合DAC治疗12周,经治患者治疗24周(B2)。

(5) 合并血红蛋白病基因1或4型的患者,可用无IFN方案的SOF联合SIM治疗12周(B2)。

5. 出血性疾病

(1) 是否合并出血性疾病的患者,其抗HCV治疗相同(A1)。

(2) 由于潜在的药物之间相互作用,HCV和HIV共感染的患者应仔细筛选抗逆转录药物(A1)。

6. 合并结核感染

2014年4月WHO发表的《Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection》中Special considerations for specific populations的将此部分人群也归为特殊人群。具体描述如下,合并严重感染者,如结核病患者,应在开始抗HCV治疗前进行合并疾病的治疗。WHO建议HIV感染者(包括PWID)出现4种症状需进行常规筛查以排除结核:经常咳嗽、发热、体重减轻或盗汗。如果患者不具备上述4种常见的症状,结核则可被排除,否则应进行进一步检查排除结核

或其他疾病。对于HIV相关的结核患者无论CD4细胞计数多少需尽快启动抗病毒治疗。目前合并HCV,HIV和结核感染者的报道及数据有限,但这种情况下,需要更健全的临床判断,以减少额外治疗的不良反应,药物负担及相互作用。潜在的药物与药物之间相互作用是可以在线检索到的。但没有描述具体的治疗方案。

(四) 其他类型的特殊人群

1. 未获得SVR丙型肝炎患者的再治疗,见表3。

(1) 曾使用含SOF作为唯一DAA治疗失败的HC患者,基因1或4型可用SOF联合SIM再治疗,SOF联合DAC可用于所有基因型的再治疗(B1)。

(2) 曾使用含SIM,TEL或BOC作为唯一DAA治疗失败的患者,可用SOF联合DAC再治疗(B1)。

(3) 曾使用含DAC作为唯一DAA治疗失败的基因1或4型的患者,可用SOF联合SIM再治疗(B1)。

(4) 曾使用含SOF联合SIM治疗失败的患者,可用SOF联合DAC再治疗(B1)。

(5) 曾使用含SOF联合DAC治疗失败的基因1或4型患者,可用SOF联合SIM再治疗(B1)。

(6) 对包括SOF、SIM和(或)DAC任何一种新方案治疗失败的患者,如果无需紧急治疗,可等待其他新的联合治疗方案确定后再治疗(B1)。

(7) 在包括SOF、SIM和(或)DAC任何新方案治疗失败患者的再治疗之前,检测HCV耐药试验(如DAA靶区序列测定)的作用尚不清楚(B2)。

2. 儿童及青少年

只有2014年4月WHO发表的《Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection》中Special considerations for specific populations把这部分也归为特殊人群,其指南描述如下。

(1) WHO将儿童界限定为19岁或更年轻,定义青少年为10~19岁。在一些成年人HCV感染的高流行国家,可以预测儿童患病率也相对较高。例如在埃及,约有2%儿童感染HCV,此比率在高危人群中相当高,比如那些暴露在医疗干预者。需要注意医源性传播,尤其是减少医疗卫生保健机构HCV传播HCV。据报道长期在医院接受治疗的恶性肿瘤,肾功能衰竭透析,体外膜肺氧合治疗及有外科手术史的患儿约10%~20%的血清抗-HCV阳性。

(2) 2岁以上的儿童可接受治疗。据报道接受PegIFN α -2a联合RBV联合治疗48周后的患儿会出现体重和身高增长延迟。然而,继续随访2年,大部分患儿恢复规范性生长曲线的体重和身高(平均体重-年龄基线水平为64%,2年治疗后为60%;平均身高百分位数基线水平为54%,2年治疗后为56%)。

(3) 筛查:在不定期进行血液制品筛查或医疗设

备未充分消毒的国家,对于接受医疗干预或血液制品的儿童进行有针对性的筛查。HCV感染的母亲的孩子也有风险:垂直传播(母亲对孩子)的机率大约为5%,同时合并HIV感染的母亲传播给婴儿机率相当高(17%~25%)。

(4) 关怀:综合健康管理是儿童保健的一个重要方面。孕产妇和儿童保健服务相结合,初级保健,PWID服务,并在有需要时对HIV患者护理和治疗是必要的。

(5) 治疗:尽管进行儿童治疗研究较少,但成人和儿童治疗成功率是相似的。尤其是,儿童DAA的研究是不恰当的,因为他们被排除在药物III期研究中。一个系统回顾报道了IFN/RBV治疗的儿童病毒学应答及药物不良影响。研究包括4项随机对照试验和31个非随机研究。PegIFN和RBV联合治疗整体的SVR率为30%~100%,同成人SVR率相似。不良反应主要是流感样症状和中性粒细胞减少。

3. 急性丙型肝炎的治疗

(1) 急性丙型肝炎可单用PEG-IFN治疗24周,90%的患者可获得SVR(A1)。

(2) 合并HIV感染的急性丙型肝炎患者,可用PegIFN联合RBV治疗24周(B1)。

(3) 尽管无数据支持,理论上说这类患者可用无

IFN方案的药物治疗并预计可获得较高的SVR。

(4) 使用的剂量和疗程与慢性丙型肝炎治疗相同,除非有新的数据证明更短和(或)更少的药物治疗也足以达到较高的治愈率(B1)。

参考文献

- 1 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(2):131-136.
- 2 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2014年更新[J/CD]. 中国肝脏病杂志:电子版,2014,6(1):77-83.
- 3 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2014,60(2):392-420.
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014[J]. J Hepatol,2014,61(2):373-395.
- 5 刘虹虹,罗生强. 2014年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗指南推荐意见(2014年4月)[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(6):77-83.
- 6 World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection[EB/OL]. 2014.
- 7 European Association for the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines[J]. Liver Int,2012,32(Supple 1):2-8.

(收稿日期:2014-07-12)

(本文编辑:孙荣华)

戴明佳,方圆,李春杨,等. HCV感染特殊患者的抗HCV治疗及进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):157-161.