

罗红霉素缓释胶囊治疗细菌性上呼吸道感染的 安全性及经济性评价

王春萍^{1,2}, 海沙尔江·吾守尔², 周越², 李薇^{1,2}, 朱贺^{1,2}, 韩晟^{1,2}, 史录文^{1,2*}
(1. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 2. 北京大学药学院, 北京 100191)

摘要 目的: 评价罗红霉素缓释胶囊治疗细菌性上呼吸道感染的安全性与经济性。方法: 基于中国卫生体系角度, 采用决策树模型模拟中国细菌性上呼吸道感染患者接受5种不同剂型罗红霉素治疗的直接医疗成本与临床收益。直接医疗费用为药品费用, 来源于米内网。临床收益为安全性收益, 不良反应发生率通过相关数据库研究测算, 相关治疗成本来源于专家咨询。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证模型结果的稳健性。结果: 安全性上, 罗红霉素缓释胶囊总不良反应发生率最低(2.66%)。经济性上, 罗红霉素缓释胶囊组相比于罗红霉素片组, 成本低18.41元, 净收益为7.66元, 具有成本效益; 罗红霉素缓释胶囊组相比于罗红霉素分散片组, 成本高2.45元, 净收益为45.35元, 具有成本效益。罗红霉素缓释胶囊组分别与罗红霉素软胶囊组、罗红霉素胶囊组相比, 干预成本分别高出10.24元、8.17元, 净效益分别为3.18元、4.40元, 增量效益-成本比分别为0.31、0.54, 不具有成本效益。敏感性分析结果稳健。结论: 常见罗红霉素剂型中, 罗红霉素缓释胶囊安全性最高。在现有的模型和参数下, 当罗红霉素缓释胶囊组药品成本降低幅度大于19.36%, 在治疗上呼吸道感染时, 相比其他常见剂型的罗红霉素均具有经济性优势。

关键词: 成本效益分析; 罗红霉素缓释胶囊; 剂型; 安全性; 上呼吸道感染

中图分类号: R9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0872-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.004

Safety and Economic Evaluation of Roxithromycin Sustained-release Capsules in the Treatment of Bacterial Upper Respiratory Tract Infections

Wang Chunping^{1,2}, Haishaerjiang Wushouer², Zhou Yue², Li Wei^{1,2}, Zhu He^{1,2}, Han Sheng^{1,2}, Shi Luwen^{1,2*}
(1. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China;
2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Objective: To evaluate the safety and cost-effectiveness of common formulations of roxithromycin in the treatment of bacterial upper respiratory tract infections. **Methods:** From the perspective of health care system in China, a decision tree mode was built to simulate the direct medical costs and clinical benefits of roxithromycin of five different formulations for patients with bacterial upper respiratory tract infections. Direct medical expenses were cost of medicine, which were obtained from MiNet Database. The incidence of adverse

events was estimated through the relevant database, while the cost was derived from questionnaire survey. One-way and probability sensitivity analysis were conducted to validate the robustness of the model results. **Results:** In terms of safety, the adverse events incidence of roxithromycin sustained-release capsules was the lowest among these five different formulas. As for economic results, roxithromycin sustained-release capsules group yielded an additional cost tablets and dispersible tablets, RMB -18.41 and RMB 2.45, respectively, while yielded the net benefits, RMB 7.66 and RMB 45.35, respectively. Therefore, roxithromycin sustained-release capsules were cost-effective strategy compared with tablets and dispersible tablets. The roxithromycin sustained-release capsule group was causing an additional cost compared with soft capsules group and capsules, RMB 10.24 and RMB 8.17, respectively, and yielded an net benefits, RMB 3.18 and RMB 4.40, respectively. The benefit-cost ratio was 0.31 and 0.54, respectively. Therefore, roxithromycin sustained-release capsule was not a cost-effective alternative. The sensitivity analysis results were robust. **Conclusion:** Among common different formulas, the safety of roxithromycin sustained-release capsules was significantly better than the others. Based on the current model and parameters, roxithromycin sustained-release capsules was more cost-effective than other commonly used formula in treating upper respiratory tract infections when the price of it could be reduced by over 19.36%.

Keywords: cost-benefit analysis; roxithromycin sustained-release capsules; formulation; safety; upper respiratory tract infections

上呼吸道感染是最常见的传染病之一，据报道，每年每人可多次发病，成人每年平均患病2~6次，儿童每年6~8次^[1]，其中细菌性上呼吸道感染占20%~30%^[2]。针对细菌性感染的上呼吸道感染，中国多个临床指南中推荐酌情使用头孢素类、大环内酯类等药物治疗细菌性上呼吸道感染^[3-5]。大环内酯类药物中临床首选药物包括罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等^[6]，该类药是世界范围内最常用的抗生素之一，然而大环内酯类药物也会带来一定不良反应发生风险，例如常见胃肠道不良事件，进而可能影响患者治疗依从性^[7]。

罗红霉素缓释胶囊采用靶向缓释包衣，保护药物不被胃酸破坏，最大限度降低胃肠道刺激，以降低胃肠道不良事件发生风险。但由于缺少不同常见剂型的罗红霉素头对头临床试验，因此，本研究从卫生体系角度出发，基于相关数据库调研，进而分析罗红霉素缓释胶囊与罗红霉素片、罗红霉素胶囊、罗红霉素分散片、罗红霉素软胶囊在治疗细菌性上呼吸道感染方面的成本和安全性方面获益的差异，对以上治疗方案进行药物经济学评价，以期为临床医生优化治疗方案，为卫生和医保部门制定相关政策提供参考。

1 资料和方法

1.1 模型结构

根据中国细菌性上呼吸道感染成人患者疾病的进展与转归情况，本研究采用决策树构建模型，具体结构见图1。由于缺乏头对头临床研究比较不同常见罗红霉素剂型的临床疗效差异，同时，某些剂型临床试验文献未见发表，因此，基于现有2项研究结果发现罗红霉素口服剂型中片剂与胶囊剂型临床疗效无统计学差异^[8-9]，因而本研究假设口服罗红霉素的不同剂型间有效性一致。因此，针对该类药物常见不同剂型，本研究对临床价值的探讨主要聚焦在安全性获益方面。研究基于卫生体系角度，测算患者接受治疗的成本、效益以及成本效益比。

1.2 治疗方案

试验组为罗红霉素缓释胶囊组，根据说明书的用法用量与临床专家建议，按照每日1次，每次300 mg（2粒），一般疗程为5~12天；对照组为罗红霉素片、罗红霉素胶囊、罗红霉素分散片、罗红霉素软胶囊组，根据说明书的用法用量，按照每日1次，每次300 mg（2片或2粒），或每日2次，每次150 mg（1片或1粒），一般疗程为5~12天。

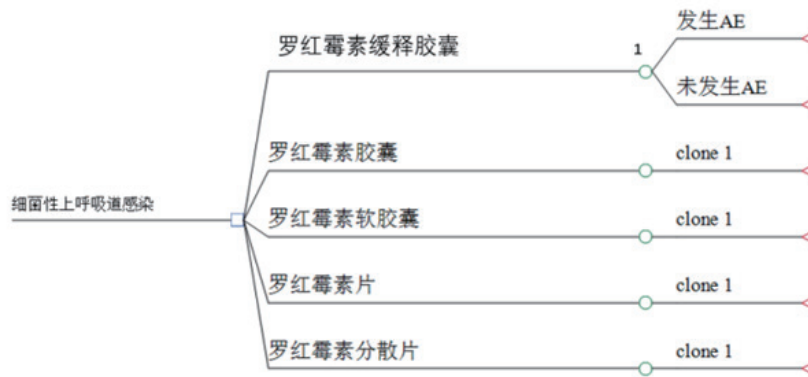


图1 决策树模型

1.3 临床安全性数据

研究产出仅包括直接效益，直接效益是指因选择接受罗红霉素缓释胶囊治疗相比于罗红霉素其他剂型避免因不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）发生而节约的医疗费用。依据国家药品不良反应监测中心不良反应类型占比情况、不良反应治疗成本情况，研究选择的不良反应类型占比大于等于5%，治疗成本较高的不良反应类型，即胃肠损害、皮肤及其附件损害。

本研究收集了相关不良反应发生情况以及采购数据用于测算不同剂型不良反应发生风险。其中不良反应发生情况来源于“合理用药公益基金的大环内酯类抗生素药物合理使用综合评价”研究项目中，国家药品不良反应监测系统2018年1月1日~2018年12月31日期间罗红霉素不同剂型相关监测数据；采购数据来源于中国药学会科技开发中心全国医药经济信息网（CMEI）。本研究基于以上数据计算各药品的ADR暴露率、ADR暴露率的相对危险比（Incidence Rate Ratio, IRR），定量测算常见不同剂型发生风险的差异^[10-11]，公式如下所示。

$$IRR = \frac{I_a}{I_A} = \frac{n_a / (DDD_d f)}{n_A / (DDD_d f)}$$

结合文献汇报罗红霉素总体不良事件发生率^[12]，结合上式推算实际临床实践中各类剂型罗红霉素相比于口服罗红霉素IRR值，进而估算不同剂型间总不良事件与各不良事件类型发生率差异。

式中 n_a 、 n_A 为药品的2018年全国ADR自发上报例数， DDD_a 、 DDD_A 为药品总采购量， I_a 、 I_A 即为药品的ADR暴露率，由于采购数据为全国抽样医院采购情况，因此采用放大比例 f 进行放大，该参数来源于文献^[13]。

为了获得以上提到的治疗不良事件的费用，研究采用专家咨询法，调研了来自上海、北京、广东、重庆、山东等地医院的30位内科临床专家，获取每例胃肠损害与皮肤及其附件损害治疗成本。胃肠道不良事件的平均治疗费用为153元，过敏反应（皮疹、皮肤瘙痒）的平均治疗费用为124元，因此，避免不良事件的成本即为患者的直接效益。

1.4 成本数据

本研究从卫生体系角度出发，仅考虑直接医疗成本，相关成本包括治疗药物成本。本研究假设组间患者其他治疗方式一致，因此，组间对症治疗、中药治疗等费用无差异。

由于罗红霉素同一剂型厂家众多，不同厂家市场份额不同，价格差异大。因此本研究提取历史数据，以2014~2018年CMEI不同剂型罗红霉素各厂商的采购量估算不同厂家的市场份额。

采用米内网招标数据库获取厂家近两年中标价格，结合市场份额，测算罗红霉素各剂型的加权平均中标价。本研究每日剂量采用说明书推荐剂量，疗程采用说明书治疗周期的中位数。结果如表1所示。

表1 罗红霉素不同剂型的价格

药品通用名	每日用量/mg	单位价格/(元·mg ⁻¹)	日费用/元	疗程费用/元
罗红霉素缓释胶囊	300	0.014	4.291	36.47
罗红霉素片	300	0.022	6.457	54.88
罗红霉素分散片	300	0.013	4.002	34.02
罗红霉素胶囊	300	0.011	3.330	28.30
罗红霉素软胶囊	300	0.010	3.085	26.23

1.5 模型分析

1.5.1 基础分析

本研究主要产出指标为不良事件发生率、直接效益、净效益、增量成本、增量收益-成本比。直接效益为干预方案相比对照方案节约的成本，即其他对照组相比于干预方案避免不良反应发生带来的成本节约，当直接效益大于0时为对照组相比于干预方案节约成本，当直接效益小于0时则相反；增量成本为相比干预方案对照方案增加的直接医疗费用支出，当增量收益-成本比大于1时，则干预方案比对照方案带来的直接效益大于增加的支出。

1.5.2 敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析，分析参数变动对结果的影响。在单因素敏感性分析中，评估单个变量发生改变时对模型参数的影响。研究对于可获得95%CI的参数，上下限取值范围为95%CI；对于难以获得95%CI的部分参数，以±20%的均值为变动范围；针对不同剂型的罗红霉素价格，参数范围按照基础值的-40%~-20%区间。

为了整体量化所有参数的不确定性对模型结果的影响，研究进行概率敏感性分析，假设成本类参数服从Gamma分布，概率类参数服从Beta分布，IRR值参数采用Lognormal分布。

2 结果

2.1 不同剂型罗红霉素安全性分析结果

根据表2的结果可知，罗红霉素缓释胶囊的胃肠损害不良事件发生率估计值最低，罗红霉素胶囊胃肠道损害暴露率是罗红霉素缓释胶囊的3.51倍（IRR 95% CI: 2.96~4.21, $P<0.0001$ ），罗红霉素软胶囊胃肠道损害暴露率是罗红霉素

缓释胶囊的2.32倍（IRR 95% CI: 1.86~2.89, $P<0.0001$ ），罗红霉素片胃肠道损害暴露率是罗红霉素缓释胶囊的5.02倍（IRR 95% CI: 4.17~6.09, $P<0.0001$ ），罗红霉素分散片胃肠道损害暴露率是罗红霉素缓释胶囊的26.13倍（IRR 95% CI: 21.95~31.32, $P<0.0001$ ）。

皮肤及其附件损害暴露率最高的是罗红霉素分散片，最低为罗红霉素缓释胶囊，罗红霉素分散片皮肤及其附件损害暴露率是罗红霉素缓释胶囊的21.40倍（IRR 95% CI: 14.93~30.41, $P<0.0001$ ）。

罗红霉素缓释胶囊总不良事件发生率最低（2.66%），罗红霉素软胶囊其次（7.61%），罗红霉素分散片总不良事件发生率高达56.91%。罗红霉素缓释胶囊胃肠道损害发生率最低（0.85%），其次是罗红霉素软胶囊（1.97%），罗红霉素分散片胃肠损害发生率最高（22.24%）。

2.2 经济性评价基础分析结果

基础分析结果如表3所示。相比于罗红霉素缓释胶囊组，收益最低的是罗红霉素分散片组。相比于罗红霉素片组，罗红霉素缓释胶囊组成本低18.41元，直接效益7.66元，为绝对优势方案。相比于罗红霉素分散片组，罗红霉素缓释胶囊组成本高2.45元，直接效益45.35元，有较好的效益产出，效益投入比例为18.51，具有成本效益。

罗红霉素缓释胶囊组干预成本高于罗红霉素软胶囊组10.24元，直接效益为3.18元，增量效益-成本比为0.31；罗红霉素缓释胶囊组干预成本高于罗红霉素胶囊组8.17元，直接效益为4.40元，增量效益-成本比为0.54。罗红霉素缓释胶囊组相比于罗红霉素软胶囊组以及罗红霉素胶囊组不具有成本

效益。当罗红霉素缓释胶囊组药品成本降低幅度大于19.36%，即每粒罗红霉素缓释胶囊低于1.73元，相比罗红霉素软胶囊组、罗红霉素胶囊组具有经

济性优势。因此，经过19.36%的降幅后，罗红霉素缓释胶囊与其他罗红霉素常用剂型均具有成本-效益。

表2 罗红霉素不同剂型的不良事件类型发生情况

	药品通用名	胃肠道不良事件	皮肤及其附件不良事件	总不良事件
不良事件 IRR (95% CI)	罗红霉素缓释胶囊	对照	对照	对照
	罗红霉素分散片	26.13 (21.95, 31.32)	21.01 (14.93, 30.41)	21.40 (18.67, 24.63)
	罗红霉素片	5.02 (4.17, 6.09)	4.84 (3.36, 7.14)	4.40 (3.80, 5.11)
	罗红霉素胶囊	3.51 (2.96, 4.21)	2.78 (1.99, 4.01)	2.86 (2.50, 3.29)
	罗红霉素软胶囊	2.32 (1.86, 2.89)	3.34 (2.24, 5.07)	2.17 (1.83, 2.58)
不良事件发生率	罗红霉素缓释胶囊	0.85%	0.51%	2.66%
	罗红霉素分散片	22.24%	10.57%	56.91%
	罗红霉素片	4.28%	2.14%	11.71%
	罗红霉素胶囊	2.99%	1.50%	7.61%
	罗红霉素软胶囊	1.97%	0.99%	5.78%

表3 基础分析结果

治疗方案	总成本	直接效益 [*]	净效益 [*]	增量效益-成本比 [*]
罗红霉素缓释胶囊组	36.47	参照 ^{**}	-36.47	---
罗红霉素软胶囊组	26.23	-3.18	-29.41	0.31
罗红霉素胶囊组	28.30	-4.40	-32.70	0.54
罗红霉素分散片组	34.02	-45.35	-79.37	18.51
罗红霉素片组	54.88	-7.66	-62.54	-0.42

注：^{*}直接效益为相比于罗红霉素缓释胶囊避免不良事件导致的费用；净效益=直接效益-总成本；增量效益-成本比=(罗红霉素缓释胶囊直接效益-罗红霉素胶囊/软胶囊/片/分散片直接效益)/(罗红霉素缓释胶囊的总成本-罗红霉素胶囊/软胶囊/片/分散片的总成本)；^{**}罗红霉素缓释胶囊组的直接效益设为0，因此，直接效益为其他组相比于罗红霉素缓释胶囊避免不良事件节约的成本。

2.3 经济性评价敏感性分析

根据单因素敏感性分析结果可知,对模型影响较大的是罗红霉素不同剂型的单位疗程成本以及胃肠道不良反应发生率。结果与基础分析结果一致。概率敏感性分析结果显示:罗红霉素缓释胶囊相比于罗红霉素分散片具有经济性的概率为98.64%;相比于罗红霉素片具有经济性的概率为97.76%;相比于罗红霉素胶囊具有经济性的概率为35.46%;相比于罗红霉素软胶囊具有经济性的概率为22.86%。

3 结论与讨论

目前国内有关罗红霉素不同剂型针对中国细菌性上呼吸道感染患者全面药物经济学的研究报道较少,本研究采用决策分析模型进行成本效益分析,评价了目前临床常用的罗红霉素5种剂型的安全性及经济性。研究结果发现,罗红霉素缓释胶囊相比于其他常用剂型更安全,同时通过降价后相比其他剂型具有经济性,敏感性分析显示结果的稳健性。

本研究综合全国ADR上报数据与采购数据,基于大样本长时间的回顾性观察ADR数据,探索性定量分析,5种常见罗红霉素剂型的不良反应发生情况。研究结果发现,对于罗红霉素在临床应用的不良反应,以胃肠道系统、皮肤及其附件损害最为常见,这与Hanse等^[7]的Meta分析结论一致。另外,罗红霉素分散片不良反应发生率最高,罗红霉素缓释胶囊发生率最低,原因可能在于分散片迅速崩解造成局部浓度更高,因此,其胃肠道不良反应高于其余剂型;相反,罗红霉素缓释胶囊延缓了药物在胃部释放,因而其胃肠道不良反应发生率较低。因此,在临床选择罗红霉素不同剂型时,可针对患者胃肠道反应情况酌情选择合适剂型治疗,降低不良反应发生情况。

同时,本研究发现罗红霉素分散片的总不良反应发生率为56.91%,该结果与以往发表的临床试验汇报的不良反应发生率(2.50%~20.27%)相比更高^[14-19],原因可能有以下2点:一是由于分散片通常用于特殊人群用药,例如老人等吞服普通片剂与胶囊有困难的患者,而通过研究^[20]发现,罗红霉素不良反应发生率随着年龄增加变大,年龄大于55岁以上患者不良反应发生率显著高于年龄小于20岁以及年龄在21~55岁间患者的发生率,因此,推

测可能在临床实际应用时,分散片相比其他剂型更常应用于老年人,进而导致测算不良反应发生率相比其他临床研究更高;二是可能由于分散片与其他剂型相比,在CMEI抽样医院数据采购推测数据准确性存在差异,从而导致IRR值被高估。但由于研究数据可及问题,无法获取患者基线数据进行匹配消除研究人群上的差异,因此,还应积极探索研究,考虑开展设计良好的真实世界研究,得到更为准确的药物可比的ADR发生率。例如基于医疗机构的常规数据,探索采用信息化手段对电子病历中患者用药安全数据进行研究,或进行基于大数据的药物流行病学研究等。

本研究假设各组的对症治疗、中药治疗方案一致,因此,在本研究未考虑常规治疗的相关费用,这与目前其他研究一致^[10,21]。由于关于细菌性上呼吸道感染的经济负担研究较少,本研究采用问卷调研,得到全国14个省30位医生对罗红霉素治疗后说明书中明确的不良事件治疗花费数据。由于本研究采用的问卷收集数据分布较大,因此,本研究也采取了敏感性分析,将得到的不良反应治疗费用数据上下浮动20%,结果均未影响成本效益分析的基础分析结果,证实了模型结果的可靠性。

本研究也存在一些局限性。第一,研究假设不同剂型罗红霉素临床疗效一致,由于缺少头对头的临床试验研究不同剂型罗红霉素的临床疗效,又由于口服药物经过消化道,到达血药浓度峰值的时间和持续有效的可能不同,导致疗效差异,但研究基于一定的临床试验基础与药品说明书药代动力学情况进行假设,未来可以开展相关药物的临床试验后对数据进行更新。第二,由于数据可及性,研究未纳入不良事件带来的患者依从性变差,可能导致患者断药而带来的治疗换线与治疗时长变长等带来的成本差异,因此,未来可以开展相关研究进而评估药物在该方面的获益情况。第三,研究考虑的不良反应没有区分严重程度,对于轻度不良反应可不作治疗,这可能高估了收益。第四,研究采用的采购数据与实际使用量存在一定偏差,且使用的CMEI数据库为抽样数据,覆盖约40%的市级公立医院采购量,医院在各省间的分布可能导致对各剂型罗红霉素采购量的估算有选择性偏差,测算安全性数据的放大比例在组间可能也存在差异,可能对结果产生一定影响,未来可以开展相关药物的临床

试验研究进一步验证数据结果。

参考文献：

- [1] 安徽省上呼吸道感染分级诊疗指南[J]. 安徽医学, 2017, 38(8): 953-958.
- [2] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 14-17.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性上呼吸道感染基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 5(18): 427-430.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性上呼吸道感染基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 5(18): 422-426.
- [5] 陈云天, 熊维宁.《急性上呼吸道感染基层诊疗指南(2018年)》的解读[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 1(19): 86-89.
- [6] 姜红, 马海波. 罗红霉素的临床应用[J]. 国外医药抗生素分册, 1996, 6(17): 420-422.
- [7] Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse Events in People Taking Macrolide Antibiotics Versus Placebo for any Indication[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2019, 1(1): CD011825.
- [8] 杨立延. 分析比较国产与进口罗红霉素治疗呼吸感染的经济效果[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(4): 124-125.
- [9] 沈晔, 方子正. 国产与进口罗红霉素治疗呼吸感染的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2006, 4(2): 148-149.
- [10] 周鹏翔, 冉晓华, 闫盈盈, 等. 阿奇霉素临床应用安全性研究: 基于北京市近5年药品不良反应监测数据[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 809-814.
- [11] Wushouer H, Tian Y, Guan XD, et al. Trends and Patterns of Antibiotic Consumption in China's Tertiary Hospitals: Based on a 5 Year Surveillance with Sales Records, 2011-2015[J]. Plos One, 2017, 12(12): e190314.
- [12] 易蓉. 临床罗红霉素和阿奇霉素药物的不良反应分析比较[J]. 医药前沿, 2017, 7(26): 74-75.
- [13] 徐雅, 邱卓. 国产罗红霉素分散片治疗儿科细菌感染性疾病的临床观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(35): 181-182.
- [14] 陈运彬, 王伟光, 柯海劲, 等. 进口与国产罗红霉素分散片儿科临床应用比较[J]. 中国抗生素杂志, 2006, 4(8): 507-509.
- [15] 黎雪桂. 罗红霉素分散片治疗儿科细菌感染性疾病的临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(8): 1766-1767.
- [16] 顾建云. 罗红霉素与阿奇霉素治疗呼吸感染的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(18): 2245-2246.
- [17] 郁永春. 阿奇霉素治疗中度痤疮疗效观察研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 139-140.
- [18] 杨铭荣. 国产罗红霉素分散片治疗儿科细菌感染性疾病的临床观察[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 4(12): 83-85.
- [19] 修清玉, 方正, 唐昊等. 罗红霉素氨溴索分散片治疗急性下呼吸道细菌性感染的疗效与安全性[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(12): 885-889.
- [20] 任霞. 临床上罗红霉素所致的不良反应探究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(7): 87.
- [21] 劳英. 三种红霉素衍生物类抗生素治疗上呼吸感染的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2003, 20(2): 165-166.

(收稿日期 2022年4月19日 编辑 肖妍)